**«УТВЕРЖДАЮ»**
**Главный государственный**
**санитарный врач**
**Российской Федерации**
**_____ Г.Г. Онищенко**
**«15» 08 2008 г.**
**№ 01-11/128-08**

# ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

## ГРАНОКРИН ®

**Регистрационный номер:**

**Торговое название препарата:** Гранокрин

**Международное непатентованное название или группировочное название:**
Рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор человека, рчГ-КСФ

**Лекарственная форма:**

раствор для подкожного введения 75 мкг/0.75 мл,

раствор для подкожного введения 150 мкг/0.75 мл.

**Состав:**

Активный компонент: рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор человека (рчГ-КСФ) 75 мкг/флакон, рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор человека (рчГ-КСФ) 150 мкг/флакон

Вспомогательные вещества: натрий-ацетатный буфер, маннитол, полисорбат 80 , вода для инъекций.

**Описание:** Прозрачная бесцветная жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа:** лейкопоэза стимулятор.

**Код АТХ:** L03AA02

СОГЛАСОВАНО

Директор
ФГУН ГИСК им. Л.А. Тарасевича
Роспотребнадзора
Руководитель Национального органа
контроля медицинских
иммунобиологических препаратов

_____ Н.В. Медуницын
«16» 07 2009 г.

**Фармакологическое (иммунологическое) действие:**

Активным веществом препарата является рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор человека (рчГ-КСФ), полученный из штамма бактерии Escherichia coli, в геном которой методами генной инженерии был введен ген человеческого Г-КСФ. В отличие от природной молекулы Г-КСФ, которая подвергается О-гликозилированию в положении Тр-133, рчГ-КСФ не содержит углеводного остатка. По аминокислотной последовательности и конформационной структуре рчГ-КСФ идентичен природному и обладает одинаковой с ним биологической активностью в условиях in vitro и in vivo.

Г-КСФ является одним из главных факторов, контролирующих процессы гранулоцитопоэза в костном мозге. Г-КСФ избирательно действует на клетки-предшественники гранулоцитов, стимулирует их рост, дифференцировку, а также регулирует процессы созревания в костном мозге активных нейтрофилов и выход их в кровь.

Применение Г-КСФ уменьшает частоту, тяжесть и продолжительность нейтропении, возникшей как следствие химиотерапии цитостатиками или миелоаблативной терапии с последующей пересадкой костного мозга. После введения цитостатиков наблюдается снижение уровней нейтрофилов и лейкоцитов, глубина которого зависит от использованной схемы цитотоксической химиотерапии. Рост уровней нейтрофилов и лейкоцитов (восстановление кроветворения) происходит после прохождения максимального уровня снижения лейкоцитов и нейтрофилов (надир).

Применение Г-КСФ усиливает мобилизацию клеток-предшественников гемопоэза из костного мозга в периферическую кровь.

У больных, получавших цитостатическую химиотерапию, введение Г-КСФ приводило к достоверному росту уровня CD 34+ клеток по сравнению с группой, получавшей только химиотерапию.

Больные, получавшие Г-КСФ, реже нуждаются в госпитализации, требуют менее продолжительного лечения в стационаре, а также меньших доз антибиотиков по сравнению с больными, получавшими только химиотерапию.

**Фармакокинетика**

Увеличение дозы препарата приводит к пропорциональному росту концентрации Г-КСФ в плазме крови. Период полувыведения Г-КСФ из сыворотки крови при подкожном введении составляет 3.5 часа. Длительное применение Г-КСФ в течение периода до 28 дней не сопровождается признаками кумуляции и увеличением периода полувыведения.

Скорость клиренса составляет 0.5 - 0.65 мл /мин/ кг. Концентрация Г-КСФ сыворотки крови превышает уровень 10 нг/мл в течение 8-16 часов после подкожного введения терапевтических доз препарата. Существует прямая зависимость между концентрацией Г-КСФ в плазме и ростом уровня нейтрофилов в периферической крови.

**Показания к применению:**

Предупреждение развития и лечение нейтропении, вызванной цитотоксической химиотерапией опухолей. Гранокрин назначают после использования онкологическими больными цитотоксических препаратов, ингибирующих функциональную активность костного мозга, особенно при проведении высокодозной химиотерапии.

Мобилизация клеток-предшественников гемопоэза. Использование Гранокрина самостоятельно или после химиотерапии активирует клетки-предшественники гемопоэза в периферической крови, которые можно забирать у больного и вводить ему после использования цитостатиков, вместо пересадки костного мозга или в дополнение к ней. Введение клеток-предшественников гемопоэза ускоряет восстановление кроветворения, уменьшает потребность в переливании тромбоцитарной массы.

**Противопоказания:**

- Повышенная чувствительность к рчГ-КСФ, вспомогательным веществам, входящим в состав препарата
- тяжелая врожденная нейтропения (синдром Костманна) с цитогенетическими нарушениями
- терминальная стадия заболевания
- хроническая почечная недостаточность
- лактация

**Способ применения и дозы:**

*Лечение нейтропении, вызываемой цитотоксической химиотерапией опухолей.*

Препарат вводят один раз в сутки подкожно через 24-28 ч после окончания курса химиотерапии.

Дозировка препарата зависит от типа, доз и использованной схемы цитотоксической химиотерапии.

Доза препарата зависит также от степени снижения уровня нейтрофилов. Если уровень нейтрофилов ниже 1.0 х $10^9$ /л, то необходимая начальная доза препарата 5 мкг/кг/сутки. Использование препарата может быть прекращено, если на 7-й день применения уровень нейтрофилов достигнет 5.0 х $10^9$ /л, а число лейкоцитов 10.0 х $10^9$/ л. Если содержание нейтрофилов и лейкоцитов на 7-14 день применения препарата не достигает указанных значений, то необходимо сохранять дозу 5 мкг/кг/сутки до достижения уровня нейтрофилов 5.0 х $10^9$ /л. Уровень нейтрофилов и число лейкоцитов необходимо контролировать 2-3 раза в неделю на протяжении всего курса терапии Гранокрином.

Если до начала лечения у больного уровень нейтрофилов выше 1.0 х $10^9$ /л, то необходимая доза составляет 2.5 мкг/кг/сутки. Применение препарата может быть прекращено, если уровень нейтрофилов на 7-й или более поздний день применения достигнет 5.0 х $10^9$ /л, а число лейкоцитов 10.0 х $10^9$/ л. Если показатели нейтрофилов и лейкоцитов на 7-14 день применения препарата не достигают указанных значений, необходимо сохранять дозу 2.5 мкг/кг/сутки до достижения уровня нейтрофилов 5.0 х $10^9$ /л.

Если доза химиотерапии низкая и уровень ингибирования клеток костного мозга небольшой, может быть использована доза 1.25 мкг/кг/сутки для поддержания уровня нейтрофилов. Применение препарата может быть прекращено, если уровень нейтрофилов на 7-й или более поздний день применения достигнет 5.0 х $10^9$ /л, а число лейкоцитов 10.0 х $10^9$/ л. Если показатели нейтрофилов и лейкоцитов на 7-14 день применения препарата не достигают указанных значений, необходимо сохранять дозу 1.25 мкг/кг/сутки до достижения уровня нейтрофилов 5.0 х $10^9$ /л.

При необходимости продолжительность курса терапии может составить до 14 дней, в зависимости от тяжести заболевания и выраженности нейтропении.

*Профилактика нейтропении.*

Препарат назначают через 24-28 ч после окончания химиотерапии. В профилактических целях для поддержания безопасного уровня нейтрофилов препарат вводят подкожно в дозе 1.25 мкг/кг/сутки в течение 7-14 дней. Уровень нейтрофилов и число лейкоцитов необходимо контролировать 2-3 раза в неделю на протяжении всего курса терапии Гранокрином.

Применение препарата может быть прекращено, если уровень нейтрофилов на 7-й или более поздний день применения достигнет 5.0 х $10^9$ /л, а число лейкоцитов 10.0 х $10^9$/ л

*Мобилизация клеток-предшественников гемопоэза*

Для активации клеток-предшественников гемопоэза в периферической крови препарат вводят подкожно в дозе 5 мкг/кг/сутки в течение 7 дней. В случае проведения цитотоксической химиотерапии препарат назначают через 24-28 ч после окончания химиотерапии. Процедуры лейкафереза следует проводить в случае увеличения числа лейкоцитов периферической крови до 5.0 х $10^9$ /л. Больным, которые не получали интенсивной химиотерапии, бывает достаточно одной

процедуры лейкафереза. В других случаях рекомендуется проводить дополнительные лейкаферезы.

Повторное назначение препарата по вышеуказанным схемам допускается при необходимости по результатам анализа гематологических показателей.

**Указания по применению**

При возникновении необходимости разведения препарата рекомендовано использовать только 5% раствор декстрозы. Разведение препарата 0.9% раствором хлорида натрия не допускается.

**Побочное действие:**

Наиболее часто побочные эффекты проявляются болями в костях и генерализованными болями в мышцах (10%), иногда более выраженными 3-4 степени (1-2%). Эти явления не продолжительны и успешно купируются приемом нестероидных противовоспалительных средств.

Иногда (менее 1%) развивается кожная сыпь, повышение температуры, насморк, озноб, слабость, гриппоподобный синдром. Эти проявления обычно слабо выражены и проходят без дополнительного вмешательства после окончания применения препарата.

Наблюдения по долговременной безопасности рчГ-КСФ нельзя считать законченными. Были зарегистрированы отдельные случаи увеличения селезенки. При использовании препарата Гранокрин ® такие случаи не отмечены. Однако, при использовании аналогичных зарубежных препаратов, по данным статистического анализа, вероятность развития таких осложнений составляет 1/4000. Описаны редкие случаи возникновения симптомов,указывающих на реакции аллергических типов, при этом наблюдается снижение кровяного давления, учащенное сердцебиение, затрудненное дыхание, развитие отека лица, крапивницы, кожной сыпи. Подобные случаи не отмечены при использовании Гранокрин ®. По данным статистического анализа указанные побочные эффекты чаще всего могут развиваться при введении первой дозы в течение первых 30 мин после введения рчГ-КСФ. При этом рекомендуется ввести антигистаминные препараты, адренокортикостероиды, бронхиальные спазмолитические препараты или препараты, содержащие гормоны надпочечной железы, после чего указанные симптомы должны купироваться. При развитии подобных побочных эффектов применение препарата следует прекратить.

**Передозировка:**

Действие Гранокрин ® при передозировке не установлено. После отмены препарата число циркулирующих нейтрофилов обычно сначала снижается и затем возвращается к норме.

**Особые указания и меры предосторожности:**

1. Препарат назначают через 24-28 ч после окончания курса химиотерапии. Не рекомендуется использовать препарат до проведения химиотерапии или во время нее.
2. Безопасность применения препарата при беременности и кормлении грудью не установлены. В доклинических исследованиях на животных не было получено данных о тератогенности препарата, однако при назначении препарата беременным следует соотносить ожидаемый результат с возможным риском для плода. Применять препарат кормящим не рекомендуется.
3. Во время применения препарата необходимо 2-3 раза в неделю контролировать основные параметры крови, особенно уровень нейтрофилов (см. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ).
4. Безопасность применения препарата у больных с миелодиспластическим синдромом и хроническим миелолейкозом не установлена, поэтому при этих заболеваниях препарат назначать не рекомендуется. Следует с осторожностью применять препарат при остром миелолейкозе. Особое внимание необходимо обратить на дифференциальный диагноз между бластным кризом хронического миелолейкоза и острым миелолейкозом.
5. Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы, так как препарат содержит маннитол.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами:**

Целесообразность и безопасность введения препарата за сутки или в тот же день, что и цитотоксической химиотерапии, не установлены. Так как химиотерапевтические препараты активно воздействуют на клетки кроветворной системы, препарат рекомендуется назначать через 24 часа после окончания химиотерапии.

**Влияние на способность к вождению транспорта и управлению механизмами:**

Влияние Г-КСФ на способность к вождению транспортных средств или работу с механизмами не установлено.

**Применять только под контролем врача.**

**Форма выпуска и упаковка:**

75 мкг/0,75 мл в стеклянных флаконах (1-й гидролитический класс, тип I - EP), закрытых резиновой пробкой и алюминиевым колпачком.
150 мкг/0,75 мл в стеклянных флаконах (1-й гидролитический класс, тип I - EP), закрытых резиновой пробкой и алюминиевой крышечкой.
1 стеклянный флакон с Инструкцией по применению в картонной коробке.

**Срок годности:**

2 года. Препарат с истекшим сроком годности применению не подлежит.

**Условия хранения и транспортирования:**
Хранить при температуре от 2 до 8 °С в недоступном для детей месте. Не замораживать. Транспортировать всеми видами крытого транспорта при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

**Условия отпуска из аптек:**
По рецепту врача.

**Производитель: «Харбинская фармацевтическая биоинженерная корпорация Ко, Лтд.», Китай, г. Харбин, район Даовай, ул. Сяобачжань, д. 12.**
**Представительство в России: АНО «Центр медицинской биотехнологии», 119021, г.Москва, Комсомольский пр-т, 18, тел./факс: (495) 7256058.**

**Рекламации на физические и другие свойства препарата направлять в адрес Национального органа контроля медицинских иммунобиологических препаратов ФГУН ГИСК им. Л.А.Тарасевича Роспотребнадзора: 119002, г.Москва, пер.Сивцев Вражек, 41, , тел.: (495) 2413922, факс: (495) 2419238 и адрес представительства в России.**

Директор
АНО «Центр медицинской биотехнологии» А. Зинченко