

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

НЕОСТИМ®

Регистрационный номер:**Торговое наименование:** Неостим®**Международное непатентованное или группировочное наименование:** молграмостим**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения.**Состав:****Состав на 1 флакон***Действующее вещество:*

Молграмостим 150 мкг

Вспомогательные вещества:

Маннитол 50,00 мг

Альбумин человека 1,00 мг

Динатрия гидрофосфат дигидрат 0,99 мг

Калия дигидрофосфат 0,42 мг

Макрогол 4000 0,20 мг

Описание: Белая или почти белая рыхлая таблетка. Растворенный препарат – бесцветная прозрачная жидкость.**Фармакотерапевтическая группа:** иммуностимуляторы; колониестимулирующие факторы.**Код АТХ:** L03AA03.**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА****Фармакодинамика**

Препарат Неостим® - рекомбинантный человеческий гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ, GM-CSF), представляет собой водорастворимый негликозилированный белок. Состоит из 127 аминокислот, имеет молекулярный вес 14447 дальтон. Образуется штаммом *Escherichia coli*, несущим полученную с помощью генной инженерии плазмиду, содержащую ген гранулоцитарно-

макрофагального колониестимулирующего фактора человека.

Природный человеческий ГМ-КСФ является важнейшим регуляторным фактором, обеспечивающим рост, созревание и функциональную активность многих клеток крови.

ГМ-КСФ обладает поливалентным действием на различные ростки кроветворения, активирует зрелые миелоидные клетки, стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников кроветворной системы, что приводит к образованию гранулоцитов, моноцитов/макрофагов и Т-лимфоцитов, не влияя на рост В-лимфоцитов. Препарат значительно повышает содержание лейкоцитов в крови, главным образом, нейтрофилов, и, в меньшей степени, лимфоцитов и эозинофилов.

ГМ-КСФ способен усиливать экспрессию антигенов II класса главного комплекса гистосовместимости на моноцитах человека и увеличивать продукцию антител. Кроме того, ГМ-КСФ оказывает выраженное влияние на функциональную активность зрелых нейтрофилов, что включает усиление ими фагоцитоза бактерий, повышение цитотоксичности в отношении злокачественных клеток и активирование процессов окислительного метаболизма в нейтрофилах — реакции, имеющей важное защитное значение для организма.

Молграмостим не стимулирует и не подавляет рост опухолевых клеток.

После однократного парентерального введения действие препарата проявляется через 1-4 часа и достигает пика через 6-18 часов.

Фармакокинетика

При подкожном (п/к) введении препарата в дозах от 5 до 20 мкг/кг и при внутривенном (в/в) введении препарата в дозах от 5 до 25 мкг/кг значения площади под кривой "концентрация-время" (AUC) прямо зависят от величины дозы. После п/к введения максимальные концентрации молграмостима в сыворотке достигались через 3–4 ч. Препарат быстро метаболизируется. Период полувыведения молграмостима после в/в введения составлял 1–2 ч и после п/к введения - 2–3 часа.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат Неостим® показан:

- пациентам, которым проводится миелосупрессивная терапия (противоопухолевая химиотерапия), с целью уменьшения выраженности нейтропении, что снижает риск развития инфекций и позволяет полноценно соблюдать режим химиотерапии;

- пациентам с недостаточностью костномозгового кроветворения, вызванной другими причинами (миелодиспластические синдромы/апластическая анемия), с целью снижения риска развития инфекций, возникающих вследствие лейкопении;
- пациентам, подвергающимся аутологичной или сингенной трансплантации костного мозга, с целью ускорения восстановления миелоидного кроветворения;
- пациентам с лейкопенией, связанной с инфекционными заболеваниями (включая ВИЧ-инфекцию), с целью ускорения восстановления миелоидного кроветворения;
- пациентам с цитомегаловирусным ретинитом при ВИЧ-инфекции, в дополнение к терапии ганцикловиром, с целью снижения выраженности вызываемой ганцикловиром нейтропении и полноценного соблюдения рекомендуемого режима дозирования ганцикловира.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к молграмостиму или любому другому компоненту препарата Неостим®;
- одновременное применение обширной лучевой терапии (из-за повышенного риска развития тяжелых осложнений со стороны легких);
- препарат Неостим® не применяют с целью повышения интенсивности цитотоксической химиотерапии выше доз, установленных в соответствующих режимах;
- тромбоцитопеническая пурпура аутоиммунного генеза в анамнезе;
- миелолейкоз;
- беременность и период грудного вскармливания.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Препарат Неостим® следует назначать с осторожностью пациентам с нейтропенией, получающим химиотерапию по поводу миелоидных злокачественных заболеваний. У таких пациентов пользу от сокращения периода нейтропении следует соотнести с теоретическим риском усиления опухолевого роста, связанного со стимуляцией цитокином.

Препарат Неостим® следует назначать с осторожностью пациентам с артериальной гипертензией и пациентам с эпилепсией в анамнезе.

У пациентов, страдающих заболеваниями легких, при лечении молграмостимом отмечается тенденция к снижению функции внешнего дыхания и развитию одышки; такие пациенты требуют внимательного наблюдения.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Безопасность применения препарата Неостим® при беременности и в период грудного вскармливания не изучена, поэтому препарат противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Правила приготовления раствора для подкожного введения

Раствор препарата Неостим® следует готовить непосредственно перед введением. Для приготовления раствора для подкожного введения во флакон, содержащий препарат Неостим®, необходимо добавить 1,1 мл стерильной воды для инъекций и аккуратно перемешать до полного растворения порошка.

Для приготовления раствора для в/в введения содержимое каждого из требуемого количества флаконов лиофилизированного порошка с соответствующей дозой препарата растворяют в 1 мл стерильной воды для инъекций. Полученный раствор препарата Неостим® далее разводят (в мешочках или флаконах, используемых для в/в введения) 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы до окончательной концентрации молграмостима не менее 7 мкг/мл. Данный раствор препарата пригоден к применению, по крайней мере, в течение 24 час после приготовления (при хранении в холодильнике).

Не рекомендуется использовать инфузионные системы из силиконовых материалов, так как при этом возможно поглощение молграмостима силиконом.

При инфузии рекомендуют использовать системы со встроенными фильтрами с низкой способностью к связыванию белков и диаметром пор 0,2 или 0,22 микрон.

Подкожные инъекции или внутривенные инфузии.

Режим дозирования устанавливают с учетом показаний.

Дозу препарата Неостим® обычно устанавливают в микрограммах, но в некоторых случаях используют Международные Единицы (1 мкг равен 0,0111 млн. МЕ).

Максимальная суточная доза — 10 мкг/кг массы тела (0,11 млн. МЕ/кг).

При миелосупрессивной терапии, препарат Неостим® назначают в суточной дозе 5-10 мкг/кг подкожно. Лечение начинают через 24 часа после окончания цитотоксической терапии и продолжают в течение 7-10 дней.

При миелодиспластических синдромах и апластической анемии: по 3 мкг/кг 1 раз в сутки подкожно. Обычно для проявления лечебного действия препарата (повышения количества лейкоцитов в крови) требуется от 2 до 4 дней. В последующем суточную дозу подбирают так, чтобы содержание лейкоцитов в крови поддерживалось на желаемом уровне (обычно — менее 10000/мкл).

При трансплантации костного мозга, препарат Неостим® вводят в/в капельно (в течение 4-6 часов) в суточной дозе 10 мкг/кг. Введение препарата начинают на следующий день после проведения трансплантации костного мозга. Терапию проводят до достижения абсолютного содержания нейтрофилов ≥ 1000 /мкл. Максимальная продолжительность лечения составляет 30 дней.

При лейкопениях, обусловленных инфекциями (включая ВИЧ-инфекцию) препарат Неостим® назначают в дозе 1-5 мкг/кг 1 раз в сутки подкожно. У пациентов с ВИЧ-инфекцией, которым проводится лечение зидовудином или комбинацией зидовудина и альфа-интерферона, препарат Неостим® назначают в дозе 1-3 мкг/кг подкожно. Повышение числа лейкоцитов отмечается через 2-4 дня лечения. В дальнейшем, для поддержания желательного уровня лейкоцитов (обычно менее 10000/мкл) суточную дозу препарата Неостим® корректируют каждые 3-5 дней.

В качестве дополнения к лечению ганцикловиром цитомегаловирусного ретинита при ВИЧ-инфекции, препарат Неостим® назначают в дозе 5 мкг/кг 1 раз в сутки подкожно. После введения пятой дозы препарата его дозу корректируют для поддержания числа нейтрофилов и лейкоцитов в крови на достаточном уровне (обычно ≥ 1000 /мкл и < 20000 /мкл, соответственно).

Дети

Безопасность и эффективность у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможные побочные эффекты приведены ниже по системам организма и частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно оценить по доступным данным).

Нарушения со стороны иммунной системы:

Редко: обострение или развитие аутоиммунных заболеваний.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Часто: тошнота, рвота, анорексия, диарея;

Нечасто: стоматит, боли в животе, запор.

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: чувство усталости, астения;

Нечасто: головная боль, головокружение, парестезии, спутанность сознания;

Редко: судороги, повышение внутричерепного давления, обмороки, нарушения мозгового кровообращения.

Нарушения со стороны сердца:

Нечасто: нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность, перикардит;

Редко: экссудативный перикардит.

Нарушения со стороны сосудов:

Нечасто: артериальная гипотония;

Редко: повышенная капиллярная проницаемость, тромботические/тромбоэмболические нарушения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Часто: одышка;

Нечасто: бронхоспазм, отек легких, плеврит, плевральный выпот;

Редко: возникновение легочных инфильтратов; описано несколько случаев развития дыхательной недостаточности или респираторного дистресс-синдрома взрослых, которые могут привести к фатальному исходу;

Нечасто: кашель, боль в горле.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто: сыпь;

Нечасто: зуд, повышенное потоотделение, алопеция.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Очень часто: артралгия, люмбаго.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Частота неизвестна: болезненность в месте подкожного введения препарата.

Аллергические реакции:

Нечасто: бронхоспазм, ангионевротический отек, анафилактический шок;

Редко: отек лица, покраснение лица, отек гортани.

Лабораторные и инструментальные данные:

Часто: отмечается снижение числа тромбоцитов, гемоглобина и концентрации альбумина сыворотки крови;

Частота неизвестна: повышение абсолютного и относительного содержания эозинофилов в крови.

Прочие:

Часто: миалгия, лихорадка, озноб;

Нечасто: неспецифические боли в грудной клетке,

Редко: шум в ушах, боль в глазах.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тахикардия, снижение артериального давления, диспноэ и гриппоподобные явления.

Лечение: симптоматическое, под контролем жизненно важных функций организма.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

В связи с тем, что применение молграмостима связывают со снижением концентрации альбумина в сыворотке крови, может потребоваться изменение доз тех лекарственных средств, которые характеризуются высокой степенью связывания с альбумином плазмы крови.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат Неостим® должен применяться под контролем врача, имеющего опыт лечения онкологических и гематологических заболеваний или инфекционных болезней.

Первую дозу препарата Неостим® следует вводить, обеспечив тщательное медицинское наблюдение за пациентом.

При появлении аллергических реакций препарат Неостим® следует немедленно отменить и в последующем не применять.

При развитии плеврита и/или перикардита препарат Неостим® следует отменить.

Препарат Неостим® не следует назначать пациентам, имеющим после окончания химиотерапии более 5% миелобластов в костном мозге и/или в периферической крови.

При лечении молграмостимом в отдельных случаях отмечалось развитие аутоиммунных заболеваний или их обострение. Это следует учитывать при назначении молграмостима пациентам с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе.

Во время лечения молграмостимом следует регулярно проводить анализы крови (включая определение количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, тромбоцитов, гематокрита) и следить за концентрацией альбумина в сыворотке крови.

Следует иметь в виду, что применение химиотерапевтических противоопухолевых препаратов в больших дозах (наряду с молграмостимом) может повышать риск развития тромбоцитопении и анемии.

По данным специальных исследований, после применения молграмостима примерно у 1% больных обнаруживаются антитела к молграмостиму. Указаний на снижение лечебной активности препарата Неостим® в этих случаях не получено.

Применение препарата Неостим® у пациентов пожилого возраста проводится в соответствии с обычными рекомендациями.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Отсутствует информация относительно влияния препарата на скорость реакции при управлении автотранспортом и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, которые требуют повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения по 150 мкг во флаконах из боросиликатного стекла вместимостью 2 мл, укупоренных пробками резиновыми и обкатанных колпачком алюминиевым или комбинированным. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

36 месяцев.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

**ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ
УДОСТОВЕРЕНИЕ**

ООО «Нуклеокон»,

197198, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. Муниципальный округ Петровский, пр-кт Малый

П.С., д. 16, литера А, помещ. 10 Н, офис 1

Тел. 8 (812) 509-23-21

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Сямэнь Амойтоп Биотех Ко. Лтд;

№ 330 Венджиао роад, Ксенянг Индустриал Зоне оф Хайкан, Ксиамен, Фуджиан, НР
Китай

Для получения дополнительной информации или направления рекламаций:

ООО «Нуклеокон»,

197198, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. Муниципальный округ Петровский, пр-кт Малый

П.С., д. 16, литера А, помещ. 10 Н, офис 1

Тел. 8 (812) 509-23-21