

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Неостим, 150 мкг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

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.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: молграмостим.

Каждый флакон содержит 150 мкг молграмостима.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения.

Белая или почти белая рыхлая таблетка.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Неостим показан к применению у взрослых в возрасте старше 18 лет при:

- Миелосупрессивной терапии (противоопухолевой терапии), с целью уменьшения выраженности нейтропении, что снижает риск развития инфекций и позволяет полноценно соблюдать режим химиотерапии;
- Недостаточности костномозгового кроветворения, вызванной другими причинами (миелодиспластические синдромы/апластическая анемия), с целью снижения риска развития инфекций, возникающих вследствие лейкопении;

- Аутологичной или сингенной трансплантации костного мозга, с целью ускорения восстановления миелоидного кроветворения;
- Лейкопении, связанной с инфекционными заболеваниями (включая ВИЧ-инфекцию), с целью ускорения восстановления миелоидного кроветворения;
- Цитомегаловирусном ретините при ВИЧ-инфекции, в дополнение к терапии ганцикловиром, с целью снижения выраженности вызываемой ганцикловиром нейтропении и полноценного соблюдения рекомендуемого режима дозирования ганцикловира.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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 миелосуперессивной 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

Препарат Неостим назначают 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.

Способ применения

Подкожные и внутривенные инъекции.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к молграмостиму или к любому другому компоненту из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- 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 (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Применение препарата Неостим должен контролировать врач, имеющий опыт лечения онкологических и гематологических заболеваний или инфекционных болезней.

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

С осторожностью следует назначать 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;

- С артериальной гипертензией в анамнезе;
- 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.

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.

Вспомогательные вещества

Препарат Неостим содержит менее 1 ммоль (0,256 мг) натрия в расчете на 1 флакон, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

В связи с тем, что применение молграмостима связывают со снижением концентрации альбумина в сыворотке крови, может потребоваться изменение доз лекарственных

средств, которые характеризуются высокой степенью связывания с альбумином плазмы крови.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность применения препарата Неостим при беременности человека не изучена, поэтому препарат противопоказан к применению при беременности.

Лактация

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Отсутствует информация относительно влияния препарата на скорость реакции при управлении транспортными средствами, работе с механизмами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, которые требуют повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Класс системы органов	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Обострение или развитие аутоиммунных заболеваний
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Анорексия, тошнота, рвота, 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, дыхательная недостаточность или респираторный дистресс-синдром взрослых (может 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 мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Артралгия, люмбаго
Общие нарушения и реакции в месте введения	Частота неизвестна	Болезненность в месте подкожного введения препарата
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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: + 7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомами передозировки являются: тахикардия, снижение артериального давления, диспноэ и гриппоподобные явления.

Лечение

Симптоматическое лечение, под контролем жизненно важных функций организма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммуностимуляторы; колониестимулирующие факторы.

Код АТХ: L03AA03

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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 и дозы. После п/к введения максимальная концентрация молграмостима в сыворотке достигалась через 3-4 часа.

Метаболизм

Препарат быстро метаболизируется.

Элиминация

Период полувыведения $T_{1/2}$ молграмостима после в/в введения составлял 1-2 ч, и после п/к введения – 2-3 часа.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Альбумин человека

Динатрия гидрофосфат дигидрат

Калия дигидрофосфат

Макрогол

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарствами, кроме перечисленных в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

36 месяцев.

Приготовленный раствор

Данный раствор препарата пригоден к применению, по крайней мере, в течение 24 час после приготовления (при хранении в холодильнике).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2 – 8 °С.

Условия хранения после приготовления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Способ приготовления

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.

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.

Растворенный препарат – бесцветная прозрачная жидкость.

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

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. + 7 (812) 509-23-21

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

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. + 7 (812) 509-23-21

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Неостим доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>