

Мозобаил — Mozobil (Плериксафор)

Для усиления мобилизации гемопоэтических стволовых клеток в периферический кровоток с целью их сбора и последующей аутотрансплантации пациентам с лимфомой и множественной миеломой в сочетании с Г-КСФ.

Владелец регистрационного удостоверения:

GENZYME EUROPE, B.V. (Нидерланды)

Производство и фасовка:

GENZYME CORPORATION (США)

Вторичная упаковка и выпускающий контроль качества:

GENZYME, Ltd. (Великобритания)

Контакты для обращений:

САНОФИ

Код АТХ: L03AX16 (Plerixafor)

Активное вещество: плериксафор (plerixafor) Rec.INN зарегистрированное ВОЗ

Лекарственная форма

• Мозобаил	Раствор для п/к введения рег. №: ЛП-002352 от 27.01.14 — Действующее Дата перерегистрации: 29.05.18
------------	--

Форма выпуска, упаковка и состав препарата Мозобаил

Раствор для п/к введения прозрачный, бесцветный или светло-желтый.

	1 мл	1 фл.
плериксафор	20 мг	24 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид — 5.9 мг, 0.1М раствор натрия гидроксида или 0.1М раствор кислоты хлористоводородной — до рН 6.0-7.5, вода д/и — до 1.2 мл.

1.2 мл — флаконы бесцветного стекла I типа (1) — пачки картонные.

Клинико-фармакологическая группа: Иммуностимулирующий препарат

Фармако-терапевтическая группа: Иммуностимулирующее средство

Фармакологическое действие

Механизм действия

Плериксафор представляет собой производное бициклама и является селективным обратимым антагонистом CXCR4 хемокинового рецептора, блокируя его за счет связывания с когнатным лигандом, фактором стромальных клеток-1 α (SDF-1 α), также известным как CXCL12. Считается, что индуцированный плериксафором лейкоцитоз и увеличение количества циркулирующих гемопоэтических прогениторных клеток является результатом нарушения связи между CXCR4 и его когнатным лигандом, которое приводит к появлению в системном кровотоке как зрелых, так и полипотентных клеток. CD34+ клетки, мобилизованные с помощью плериксафора, являются функциональными и способными к приживлению, с долгосрочным потенциалом восстановления популяции.

Фармакодинамика

В двух плацебо-контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с лимфомой и множественной миеломой (AMD3100-3101 и AMD3100-3102 соответственно) оценивалось увеличение содержания CD34+ клеток (клеток/мкл) за 24 ч, в течение дня перед первым аферезом (Таблица 1). В оцениваемый 24-часовой период первая доза плериксафора (0.24 мг/кг) или плацебо вводилась за 10-11 ч до афереза.

Таблица 1. Увеличение числа CD34+ клеток в периферической крови после введения препарата Мозобаил совместно с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ)

Исследование	Препарат Мозобаил + Г- КСФ	Плацебо + Г- КСФ		
			Медиана	Среднее (СО)
AMD3100-3101	5.0	6.1 (5.4)	1.4	1.9 (1.5)
AMD3100-3102	4.8	6.4 (6.8)	1.7	2.4 (7.3)

В исследованиях фармакодинамики у здоровых добровольцев с применением только плериксафора пик мобилизации CD34+ клеток наблюдался в течение 6-9 ч после введения препарата. При исследовании фармакодинамики как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с применением схемы мобилизации, включающей Г-КСФ и плериксафор в тех же дозах, наблюдался более длительный подъем CD34+ клеток в периферической крови в течение с 4 ч до 18 ч после введения препарата, пик был отмечен между 10 ч и 14 ч.

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата Мозобаил у детей и подростков в возрасте до 18 лет в клинических исследованиях не изучались.

Европейское медицинское агентство отказалось от обязательного предоставления компанией результатов исследований по применению препарата Мозобаил у детей и подростков в возрасте до 18 лет при

миелосупрессии (вследствие химиотерапии, проводимой для лечения злокачественных новообразований), требующей аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Фармакокинетика

Фармакокинетику плериксафора изучали у пациентов с лимфомой и множественной миеломой с применением клинической дозы (0.24 мг/кг) после предварительного лечения Г-КСФ (10 мкг/кг 1 раз/сут в течение от 2 до 4 дней, при необходимости курс продлевали до 7 дней).

Всасывание

Плериксафор быстро всасывается после п/к введения, C_{max} достигается приблизительно через 30-60 мин (T_{max}). После п/к введения плериксафора в дозе 0.24 мг/кг, которому предшествовало предварительное лечение Г-КСФ в течение 4 дней подряд, C_{max} плериксафора в плазме крови и среднее значение AUC_{0-24} составили 887 ± 217 нг/мл и 4337 ± 922 нг×ч/мл соответственно.

Распределение

Плериксафор умеренно связывается с белками плазмы человека (до 58%). Кажущийся V_d плериксафора составляет 0.3 л/кг, это говорит о том, что препарат склонен к распределению во внесосудистом пространстве, но не ограничен им.

Метаболизм

В экспериментах *in vitro* плериксафор не подвергался метаболизму печеночными микросомами человека и эмбриональными гепатоцитами человека. Также *in vitro* было показано, что препарат не угнетает основные метаболизирующие изоферменты цитохрома P450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4/5). В экспериментах *in vitro* с человеческими гепатоцитами плериксафор не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Полученные данные позволяют предположить, что потенциал лекарственного взаимодействия, опосредованного системой P450, для плериксафора низок.

Выведение

Основной путь элиминации плериксафора — выведение почками. После введения плериксафора в дозе 0.24 мг/кг здоровым добровольцам с нормальной функцией почек, примерно 70% препарата выводилось с мочой в неизменном виде в течение первых 24 ч после введения. $T_{1/2}$ составляет 3-5 ч. По данным исследований *in vitro* с использованием клеточных моделей MDCKII и MDCKII-MDR1, плериксафор не является субстратом или ингибитором P-гликопротеина.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

У лиц с различной степенью почечной недостаточности клиренс плериксафора после однократной дозы (0.24 мг/кг) уменьшался; наблюдалась положительная корреляция с КК. Средние показатели AUC_{0-24} для плериксафора, вводимого субъектам с почечной недостаточностью легкой (КК 51-80 мл/мин), умеренной (КК 31-50 мл/мин) и тяжелой (КК ≤ 30 мл/мин) степени, составили 5410, 6780 и 6990 нгхч/мл соответственно, что превышает значения экспозиции препарата, наблюдаемые при нормальной функции почек (5070 нгхч/мл). Почечная недостаточность не оказывала влияния на C_{max} .

Популяционный анализ не выявил различий фармакокинетики плериксафора в зависимости от пола и возраста.

Данные по фармакокинетике у детей ограничены.

Показания препарата Мозобаил

- для усиления мобилизации гемопоэтических стволовых клеток в периферический кровоток с целью их сбора и последующей аутотрансплантации пациентам с лимфомой и множественной миеломой в сочетании с Г-КСФ.

Режим дозирования

Лечение препаратом Мозобаил должен назначать и проводить квалифицированный онколог и/или гематолог. Мобилизация и аферез клеток

должны проводиться в сотрудничестве с онкогематологическим центром, имеющим достаточный опыт в данной области, где есть возможность надлежащего контроля уровня гемопоэтических прогениторных клеток.

Рекомендованная доза плериксафора составляет 0.24 мг/кг/сут. Препарат вводят п/к за 6-11 ч до начала афереза после предварительной 4-дневной терапии Г-КСФ. В клинических исследованиях препарат Мозобаил обычно использовался в течение 2-4 дней подряд (до 7 дней непрерывного применения).

Для расчета дозы плериксафора используют среднее значение массы тела, измеряемое в течение 1 недели до введения первой дозы препарата.

В клинических исследованиях дозу плериксафора рассчитывали на основании массы тела пациентов, у которых отклонения массы тела от идеальной составляли не более 175%. Режим дозирования и особенности лечения пациентов, отклонения массы тела у которых составляют более 175% от идеальной, не изучали.

Дозу препарата Мозобаил (в мл) рассчитывают по формуле: $0.012 \times$ фактическая масса тела (кг).

Учитывая, что воздействие препарата с увеличением массы тела возрастает, доза плериксафора не должна превышать 40 мг/сут.

Рекомендованные сопутствующие препараты

В базовых клинических исследованиях, поддерживающих лечение препаратом Мозобаил, все пациенты получали Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг, утром, в течение 4 дней подряд до первого введения плериксафора, а затем каждое утро до проведения афереза.

У пациентов с нарушением функции почек при $КК \leq 50$ мл/мин дозу плериксафора следует уменьшить на 1/3 до 0.16 мг/кг/сут. Клинические данные по применению скорректированной дозы препарата ограничены. Имеющийся опыт клинического применения плериксафора не позволяет дать рекомендаций по дозированию препарата при **$КК < 20$ мл/мин**, а также у пациентов, находящихся на **гемодиализе**.

Опыт применения препарата у **детей** ограничен. Безопасность и

эффективность препарата Мозобаил для лечения детей не оценивались в контролируемых клинических исследованиях.

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) с нормальной функцией почек коррекция дозы не требуется. При **КК \leq 50 мл/мин** рекомендуется коррекция дозы препарата. Следует помнить, что с возрастом вероятность снижения почечной функции увеличивается, поэтому у пациентов пожилого возраста дозу препарата следует подбирать с осторожностью.

Правила введения препарата

Для п/к введения. Один флакон препарата Мозобаил предназначен для однократного применения.

Перед введением необходимо осмотреть флакон. Если в препарате присутствуют механические включения или есть изменения цвета раствора, его вводить нельзя. Препарат Мозобаил является стерильным препаратом, не содержащим консерванты, поэтому в процессе набора содержимого флакона в шприц для п/к инъекций необходимо соблюдать правила асептики.

Исследования по совместимости препарата Мозобаил с другими препаратами не проводились, поэтому не следует его смешивать с другими препаратами в одном шприце.

Препарат, оставшийся после введения необходимой дозы, должен быть уничтожен.

Побочное действие

Данные по безопасности применения препарата Мозобаил в сочетании с Г-КСФ у онкологических пациентов с лимфомой и множественной миеломой были получены в 2 плацебо-контролируемых (фаза III) и 10 неконтролируемых исследованиях (фаза II) у 543 пациентов. Пациенты получали лечение плериксафором в дозе 0.24 мг/кг/сут п/к. Длительность лечения в этих исследованиях составила от 1 до 7 дней непрерывно (медиана — 2 дня).

В двух исследованиях (фаза III) с участием пациентов с неходжкинской

лимфомой и множественной миеломой (AMD3100-3101 и AMD3100-3102 соответственно) был исследован 301 пациент, получавший лечение препаратом Мозобаил и Г-КСФ, и 292 пациента, получавших плацебо и Г-КСФ. Суточная доза Г-КСФ составляла 10 мкг/кг утром в течение 4 дней подряд до первой инъекции плериксафора или плацебо, а также каждое утро до проведения афереза.

Ниже представлены нежелательные реакции, которые чаще наблюдались в группе, получавшей препарат Мозобаил и Г-КСФ, чем в группе плацебо и Г-КСФ. Частота нежелательных реакций, связанных с лечением, составила $\geq 1\%$ среди пациентов, получавших препарат Мозобаил, при мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и аферезе, а также перед химиотерапией/миелоаблятивной терапией при подготовке к трансплантации.

Нежелательные реакции указаны в соответствии с системно-органным классом и частотой возникновения. Частоту определяли на основании следующих критериев: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (нельзя оценить по имеющимся данным).

При использовании химиотерапии/абляции в рамках подготовки к трансплантации не было отмечено значимой разницы в частоте нежелательных реакций между группами лечения через 12 мес после трансплантации.

Ниже приведены нежелательные реакции, наблюдавшиеся в группе препарата Мозобаил чаще, чем в группе плацебо, связанные с применением препарата Мозобаил при проведении мобилизации и афереза в III фазе исследований.

Со стороны иммунной системы: нечасто — аллергические реакции, анафилактические реакции, включая анафилактический шок.

Со стороны психики: часто — бессонница.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль, головокружение.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто — диарея, тошнота;

часто — метеоризм, боли в животе, рвота, вздутие живота, сухость во рту, дискомфорт в эпигастральной области, запор, диспептические явления, гипестезия слизистой оболочки полости рта.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: часто — гипергидроз, эритема.

Со стороны костно-мышечной системы: часто — артралгия, скелетно-мышечная боль.

Прочие: очень часто — реакции в местах инъекции; часто — усталость, недомогание.

Нежелательные реакции у пациентов с лимфомой и множественной миеломой, получавших препарат Мозобаил в контролируемых исследованиях III фазы и неконтролируемых исследованиях, включая исследование II фазы, в котором препарат Мозобаил использовали в режиме монотерапии для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток, сходны. У пациентов с онкологическими заболеваниями частота нежелательных реакций не отличалась в зависимости от заболевания, возраста или пола.

Аллергические реакции: аллергические реакции включали в себя одно или несколько следующих нежелательных реакций: крапивница (n=2), периорбитальный отек (n=2), одышка (n=1) или гипоксия (n=1). Данные реакции были легкой или умеренной степени тяжести и возникали в течение приблизительно 30 мин после введения препарата Мозобаил.

Инфаркт миокарда: согласно клиническим исследованиям, 7 из 679 онкологических пациентов перенесли инфаркт миокарда после мобилизации стволовых клеток с помощью плериксафора и Г-КСФ. Все случаи инфаркта миокарда наблюдались как минимум через 14 дней после последнего введения препарата Мозобаил. Кроме того, две пациентки, участвовавшие в программе по применению исследуемого препарата в индивидуальном порядке, перенесли инфаркт миокарда после мобилизации стволовых клеток с помощью плериксафора и Г-КСФ. Один из случаев инфаркта миокарда произошел через 4 дня после последнего введения препарата Мозобаил. Отсутствие временной связи у 8 из 9 пациентов и профиль риска участников, перенесших инфаркт миокарда, не позволяют считать препарат Мозобаил независимым фактором риска инфаркта миокарда у пациентов, получающих

Г-КСФ.

Вазовагальные реакции: вазовагальные реакции (ортостатическая гипотензия и/или синкопе) отмечались менее чем у 1% участников клинических исследований по применению препарата Мозобаил (онкологических пациентов и здоровых добровольцев), получавших плериксафор в дозе ≤ 0.24 мг/кг. В большинстве случаев данные явления наблюдались в течение 1 ч после введения препарата Мозобаил.

Со стороны пищеварительной системы: в клинических исследованиях по применению препарата Мозобаил у онкологических пациентов сообщения о тяжелых нарушениях со стороны ЖКТ (включая диарею, тошноту, рвоту, боли в животе) регистрировались редко.

Парестезии: парестезии часто наблюдаются у онкологических пациентов после аутотрансплантации вследствие проводимых многочисленных медицинских процедур. В плацебо-контролируемых клинических исследованиях III фазы частота парестезии составила 20.6% и 21.2% в группах плериксафора и плацебо соответственно.

Гиперлейкоцитоз: в исследованиях III фазы увеличение количества лейкоцитов за день до афереза или в любой день афереза до 100×10^9 /л и выше наблюдалось у 7% пациентов, получавших препарат Мозобаил, и у 1% пациентов, получавших плацебо. При этом осложнения или клинические проявления лейкоцитоза отсутствовали.

Пациенты пожилого возраста: 24% участников двух плацебо-контролируемых клинических исследований по применению плериксафора были старше 65 лет. Значимых различий по частоте нежелательных реакций в подгруппе пациентов пожилого возраста (по сравнению с пациентами более молодого возраста) не наблюдалось.

Постмаркетинговые наблюдения

Ниже приведены нежелательные реакции, о которых сообщалось в постмаркетинговый период применения препарата Мозобаил в дополнение к тем, которые были зафиксированы во время клинических исследований. Частоту нежелательных реакций определить было невозможно, т.к. сообщения о них были получены из популяции с неопределенным

количеством пациентов, также как и возможную взаимосвязь с применением препарата.

Со стороны иммунной системы: анафилактические реакции, включая анафилактический шок.

Нарушения психики: необычные сновидения, кошмарные сновидения.

Противопоказания к применению

- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с отсутствием опыта применения);
- повышенная чувствительность к плериксафору или любым вспомогательным веществам препарата.

Применение при беременности и кормлении грудью

Данных по применению плериксафора у беременных женщин недостаточно. Исследования на животных показали наличие тератогенного действия препарата. Пациент должен быть проинформирован, что применение плериксафора при беременности может привести к врожденным порокам развития. Применение препарата Мозобаил при беременности возможно только в тех случаях, когда польза от применения превышает потенциальный риск.

Женщинам детородного возраста во время лечения необходимо использовать эффективные средства контрацепции.

Данные о возможном проникновении плериксафора в грудное молоко отсутствуют, поэтому риск для грудного ребенка не может быть исключен. Во время терапии препаратом Мозобаил следует прекратить грудное вскармливание.

Применение при нарушениях функции почек

У пациентов с нарушением функции почек при $КК \leq 50$ мл/мин дозу плериксафора следует уменьшить на $1/3$ до 0.16 мг/кг/сут.

Имеющийся опыт клинического применения плериксафора не позволяет дать рекомендаций по дозированию препарата при $КК < 20$ мл/мин, а также у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Применение у детей

Применение препарата противопоказано в возрасте до 18 лет (в связи с отсутствием опыта применения).

Применение у пожилых пациентов

У пожилых пациентов с нормальной функцией почек коррекция дозы не требуется. При $КК \leq 50$ мл/мин рекомендуется коррекция дозы препарата.

Особые указания

Мобилизация опухолевых клеток у пациентов с лейкозами

Препарат Мозобаил и Г-КСФ назначали при остром миелоидном и плазмочитарном лейкозах в рамках программы по применению исследуемого препарата в индивидуальном порядке. При этом в отдельных случаях наблюдалось увеличение числа циркулирующих лейкоэмических клеток. Плериксафор, назначаемый для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток, может вызвать мобилизацию клеток опухоли с последующим их попаданием в продукт афереза. Поэтому плериксафор не рекомендуется применять при лейкозах для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и их последующего забора.

Гематологические эффекты

Гиперлейкоцитоз. Препарат Мозобаил, назначаемый в сочетании с Г-КСФ,

увеличивает не только популяцию гемопоэтических стволовых клеток, но и количество циркулирующих лейкоцитов. Во время применения препарата Мозобаил следует контролировать количество лейкоцитов. Следует тщательно оценивать каждый случай назначения препарата Мозобаил пациентам, у которых количество нейтрофилов в периферической крови превышает 50 000 клеток/мкл.

Тромбоцитопения. Тромбоцитопения является известным осложнением афереза и наблюдается у пациентов, получающих препарат Мозобаил. Число тромбоцитов необходимо контролировать у всех пациентов, которые получают препарат Мозобаил и которым планируется проведение афереза.

Возможность мобилизации опухолевых клеток у пациентов с лимфомой и множественной миеломой

Последствия потенциальной реинфузии опухолевых клеток должным образом не изучены. При применении препарата Мозобаил в сочетании с Г-КСФ (для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток при лимфоме или множественной миеломе) возможно высвобождение клеток опухоли из костного мозга и их последующий забор при лейкоферезе. Клиническое значение возможного риска мобилизации опухолевых клеток определено не полностью. В клинических исследованиях с участием пациентов с неходжкинской лимфомой и множественной миеломой не наблюдалось мобилизации клеток опухоли при применении плериксафора.

Аллергические реакции

Аллергические реакции легкой и средней степени разрешались спонтанно или купировались соответствующей терапией (например, антигистаминные препараты, ГКС, гидратация, оксигенотерапия). Серьезные реакции гиперчувствительности, в т.ч. анафилактические реакции (некоторые из них были жизнеугрожающими с клинически значимым снижением АД и шоком), были зарегистрированы у пациентов, получающих Мозобаил. Рекомендуется наблюдение пациентов во время и после введения Мозобаила в течение, по крайней мере, 30 мин после каждого применения препарата. Потенциальный риск аллергических реакций требует соблюдения соответствующих мер предосторожности.

Вазовагальные реакции

После п/к инъекций препарата могут отмечаться вазовагальные реакции, ортостатическая гипотензия и/или синкопе. В связи с возможностью развития таких реакций необходимо соблюдать соответствующие меры предосторожности. В основном эти реакции развивались в течение 1 ч после применения препарата Мозобаил.

Спленомегалия

В доклинических исследованиях наблюдалось увеличение абсолютной и относительной массы селезенки, связанное с экстрамедуллярным кроветворением, при длительном (2-4 недели) ежедневном введении плериксафора крысам (п/к инъекции; доза препарата превышала дозу, рекомендованную для человека, в 4 раза).

В клинических исследованиях влияние плериксафора на размер селезенки специально не оценивалось. Таким образом, нельзя полностью исключить возможность увеличения селезенки на фоне приема плериксафора и Г-КСФ. В очень редких случаях назначение Г-КСФ приводит к разрыву селезенки. Об этом следует помнить, когда пациенты, получающие препарат Мозобаил в сочетании с Г-КСФ, предъявляют жалобы на боли в левом подреберье и/или в области лопатки или плеча.

Контроль лабораторных показателей

У пациентов, получающих препарат Мозобаил и проходящих аферез, необходимо контролировать число лейкоцитов и тромбоцитов крови.

Натрий

Каждая доза препарата Мозобаил содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), то есть практически его не содержит.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Поскольку у некоторых пациентов наблюдалось головокружение, утомляемость или вазовагальные реакции, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Передозировка

Случаев передозировки зафиксировано не было. С учетом ограниченных данных о применении препарата в дозе, превышающей рекомендованную (до 0.48 мг/кг), можно предположить, что частота нарушений со стороны ЖКТ, вазовагальных реакций, ортостатической гипотензии и/или синкопе может увеличиваться.

Лекарственное взаимодействие

Исследований по изучению лекарственного взаимодействия препарата не проводилось. Тесты, проведенные *in vitro*, показали, что плериксафор не метаболизируется изоферментами цитохрома P450, а также не подавляет и не усиливает их активность. Согласно исследованиям *in vitro*, плериксафор не является субстратом или ингибитором P-гликопротеина.

Добавление ритуксимаба к «режиму мобилизации» (плериксафор и Г-КСФ) в клинических исследованиях с участием пациентов с неходжкинской лимфомой, не оказывало влияния на безопасность пациента или концентрацию CD34+ клеток.

Условия хранения препарата Мозобаил

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15°C до 30°C.

Срок годности препарата Мозобаил

Срок годности — 3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.