

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

МОЗОБАИЛ

Регистрационный номер: ЛП-002352.

Торговое название: Мозобаил.

Международное непатентованное название: плериксафор.

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения.

Состав

1 флакон содержит:

действующее вещество: плериксафор 24 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид 5,9 мг, 0,1 М раствор натрия гидроксида или 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной до pH 6,0-7,5, вода для инъекций до 1,2 мл.

Описание: прозрачная бесцветная или светло-желтая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: иммуностимулирующее средство.

АТХ код: L03AX16.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Плериксафор представляет собой производное бициклима и является селективным обратимым антагонистом CXCR4 хемокинового рецептора. Плериксафор блокирует связывание CXCR4 с его лигандом SDF-1 α , фактором стромальных клеток-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 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 массы тела) 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)	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 у здоровых

добровольцев с применением плериксафора в сочетании с Г-КСФ в дозе, соответствующей стандартной терапевтической, устойчивое повышение уровня CD34+ наблюдалось между 4 и 18 ч после введения препарата Мозобаил, пик концентрации отмечался между 10 и 14 ч.

Дети

Эффективность и безопасность препарата Мозобаил оценивалась в открытом многоцентровом контролируемом клиническом исследовании пациентов в возрасте от 1 до 18 лет с лимфомой или солидными опухолями, имеющими показания для аутологичной трансплантации. Пациенты (45 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, включительно) были рандомизированы в две группы в отношении 2:1. Первая группа получала препарат Мозобаил в дозе 0,24 мг/кг массы тела и стандартную мобилизацию, контрольная группа получала только стандартную мобилизацию. Первичный анализ показал, что у 80% пациентов в группе, получающей препарат Мозобаил, произошло, по меньшей мере, удвоение количества CD34+ в периферической крови, наблюдаемое за период с утра дня, предшествующего первому аферезу до утра дня афереза, по сравнению с 28,6% пациентов в контрольной группе ($p = 0,0019$).

Медиана базового уровня CD34+ клеток в периферической крови составила 15 клеток/мкл в группе препарата Мозобаил против 35 клеток/мкл в контрольной группе. Медиана увеличения числа CD34+ клеток в периферической крови от базового уровня в день афереза составила в 3,2 раза в группе препарата Мозобаил и в 1,4 раза в контрольной группе.

Фармакокинетика

Фармакокинетику плериксафора изучали у пациентов с лимфомой и множественной миеломой с применением клинической дозы (0,24 мг/кг массы тела) после предварительного лечения Г-КСФ (10 мкг/кг массы тела один раз в день в течение от 2 до 4 дней, при необходимости курс продлевали до 7 дней).

Для сравнения фармакокинетики и фармакодинамики плериксафора с применением доз 0,24 мг/кг массы тела или 20 мг было проведено исследование, касающееся отдаленных результатов у пациентов с неходжкинской лимфомой (N=61, масса тела пациентов ≤ 70 кг), получавших плериксафор в этих дозах. Фиксированная доза 20 мг продемонстрировала в 1,43 раза большую системную экспозицию ($AUC_{0-10ч}$) по сравнению с дозой 0,24 мг/кг массы тела и большую частоту ответа в достижении целевого значения, составляющего $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ клеток /кг. Медиана времени до достижения $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ клеток/кг составила 3 дня для обеих групп лечения, профиль безопасности между группами также был сопоставим.

Абсорбция

Плериксафор быстро всасывается после подкожного введения, максимальная концентрация (C_{max}) достигается приблизительно через 30-60 мин (t_{max}). После подкожного введения плериксафора в дозе 0,24 мг/кг массы тела, которому предшествовало предварительное лечение Г-КСФ в течение 4 дней подряд, C_{max} плериксафора в плазме крови и среднее значение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (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 объем распределения плериксафора у людей составляет 0,3 л/кг; это указывает на то, что препарат в значительной степени распределяется во внесосудистом пространстве, но не ограничен им.

Метаболизм

В исследовании *in vitro* плериксафор не подвергался метаболизму в микросомах печени человека и в первичных гепатоцитах 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 исследовании *in vitro* с человеческими гепатоцитами плериксафор не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6, и CYP3A4. Полученные данные позволяют предположить, что потенциал лекарственных взаимодействий, опосредованных системой P450, для плериксафора низок.

Выведение

Основной путь выведения плериксафора - через почки. После введения плериксафора в дозе 0,24 мг/кг массы тела здоровым добровольцам с нормальной функцией почек, примерно 70% препарата выводилось с мочой в неизменном виде в течение первых 24 ч после введения. Период полувыведения из плазмы ($T_{1/2}$) 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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с различной степенью почечной недостаточности клиренс плериксафора после однократной дозы (0,24 мг/кг массы тела) был снижен; наблюдалась положительная корреляция с клиренсом креатинина (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) степенью, составили 5410, 6780 и 6990 нг·ч/мл, соответственно, что превышает значения экспозиции препарата, наблюдаемые при нормальной функции почек (5070 нг·ч/мл). Почечная недостаточность не оказывала влияния на C_{max} .

Пол

Популяционный анализ не выявил различий фармакокинетики плериксафора у мужчин и женщин.

Пожилые пациенты

Популяционный анализ не выявил различий фармакокинетики плериксафора по возрасту.

Дети

У 27 пациентов детского возраста (от 2 до 17 лет включительно) с солидными опухолями оценивалась фармакокинетика препарата Мозобаил в дозах 0,16, 0,24 и 0,32 мг/кг массы тела. После однократного подкожного введения для экспозиции препарата Мозобаил у детей была показана такая же, как у взрослых, дозопропорциональность в диапазоне от 0,16 до 0,24 мг/кг массы тела. Не наблюдалось увеличение экспозиции ($AUC_{0-9ч}$) свыше 0,24 мг/кг массы тела (взрослая доза), возраст не оказывал клинически значимого эффекта на экспозицию. Параметры экспозиции препарата у детей были аналогичны параметрам экспозиции у взрослых.

Показания к применению

Взрослые

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

Дети в возрасте от 1 до 18 лет

Для усиления мобилизации гемопоэтических стволовых клеток в периферический кровоток с целью их сбора и последующей аутотрансплантации в комбинации с Г-КСФ детям с лимфомой или солидными опухолями:

- при низком количестве циркулирующих стволовых клеток в день, запланированный для сбора после мобилизации с помощью Г-КСФ (с или без химиотерапии),

или

- для пациентов, которым ранее не удалось провести сбор достаточного количества гемопоэтических стволовых клеток.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к плериксафору или любым вспомогательным веществам препарата;

- Беременность (см. раздел «Беременность и период грудного вскармливания»);

- Период грудного вскармливания (см. раздел «Беременность и период грудного вскармливания»).

Беременность и период грудного вскармливания

Беременность

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

Женщины детородного возраста

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

Период грудного вскармливания

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.

Способ применения и дозы

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.

Дозы

Рекомендованная доза плериксафора составляет:

взрослые:

- фиксированная доза 20 мг/сут или 0,24 мг/кг массы тела /сут для пациентов с массой тела \leq 83 кг;
- 0,24 мг/кг массы тела /сут для пациентов с массой тела $>$ 83 кг.

дети в возрасте от 1 до 18 лет:

- 0,24 мг массы тела /кг/сут.

Препарат вводят подкожно за 6-11 ч до начала афереза после предварительной четырехдневной терапии Г-КСФ. В клинических исследованиях препарат Мозобаил обычно использовался в течение 2-4 дней подряд (до 7 дней непрерывного применения).

Для расчета необходимого для введения объема препарата Мозобаил, следует использовать массу тела пациента на момент лечения, которая должна быть определена в течение 1 недели до введения первой дозы препарата Мозобаил.

Из каждого флакона получается 1,2 мл раствора препарата с концентрацией 20 мг/мл, а объем, который необходимо ввести пациенту, можно рассчитать на основании следующей формулы:

$0,012 \times \text{на массу тела пациента на момент лечения (кг)} = \text{доза, которую необходимо ввести (мл)}$

В клинических исследованиях доза препарата Мозобаил рассчитывалась на основании массы тела пациентов на момент лечения, составляющей до 175% от идеальной массы тела. Доза препарата Мозобаил и его применение у пациентов, масса тела которых составляет более 175% от идеальной массы тела, не исследовалась.

Идеальная масса тела может быть определена с помощью следующих формул:

Мужчины (кг):

$50 + 2,3 \times ([\text{Рост (см)} \times 0,394] - 60);$

Женщины (кг):

$45,5 + 2,3 \times ([\text{Рост (см)} \times 0,394] - 60).$

На основании данных об увеличении экспозиции при увеличении массы тела, доза препарата Мозобаил не должна превышать 40 мг в сутки.

Рекомендованные сопутствующие препараты

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

Применение у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

При клиренсе креатинина (КК) ≤ 50 мл/мин доза плериксафора должна быть уменьшена на треть, до 0,16 мг/кг массы тела/сут (см. раздел «Фармакокинетика»). При применении уменьшенной на треть дозы плериксафора у пациентов с нарушениями функции почек средней и тяжелой

степени ожидается, что системная экспозиция препарата будет аналогична той, что наблюдается у пациентов с нормальной функцией почек.

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.

Учитывая, что воздействие препарата с увеличением массы тела возрастает, доза плериксафора не должна превышать 27 мг/сут при КК ≤ 50 мл/мин.

КК (мл/мин) рассчитывают по формуле:

Мужчины: КК (мл/мин) =

масса тела (кг) × (140 - возраст в годах)

72 × сывороточный креатинин (мг/дл)

Женщины: КК (мл/мин) = 0,85 × значение, рассчитанное по формуле для мужчин.

Пациенты пожилого возраста (более 65 лет)

У пожилых пациентов с нормальной функцией почек коррекция дозы не требуется. При КК ≤ 50 мл/мин рекомендуется изменить дозу препарата (см. выше подраздел «Пациенты с нарушением функции почек»). Следует учитывать, что с возрастом вероятность снижения функции почек увеличивается, поэтому у пожилых пациентов дозу препарата следует подбирать с осторожностью.

Способ применения

Препарат вводят подкожно.

Один флакон препарата Мозобаил предназначен для однократного применения.

Перед введением необходимо осмотреть флакон. Если в растворе 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 подкожных инъекций необходимо соблюдать правила асептики.

Исследования по совместимости препарата Мозобаил с другими препаратами не проводились, поэтому не следует смешивать его 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 пациентов с лимфомой и множественной миеломой были получены в 2 плацебо-контролируемых (фаза III) у 301 пациента и 10 неконтролируемых исследованиях (фаза II) у 242 пациентов. Пациенты получали лечение плериксафором в дозе 0,24 мг/кг массы тела/сут подкожно. 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) 301 пациент получил лечение комбинацией препарата Мозобаил с Г-КСФ и 292 пациента получили терапию плацебо и Г-КСФ. Суточная доза Г-КСФ составляла 10 мкг/кг массы тела 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 ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), 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.

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: аллергические реакции, анафилактические реакции, включая анафилактический шок (См. подраздел «Пострегистрационные наблюдения» и раздел «Особые указания»).

Нарушения психики

Часто: бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, головокружение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: диарея, тошнота.

Часто: метеоризм, боли в животе, рвота, вздутие живота, сухость во рту, дискомфорт в эпигастральной области, запор, диспепсия, гипестезия слизистой оболочки полости рта.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: гипергидроз, эритема.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Часто: артралгия, скелетно-мышечная боль.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто: реакции в месте 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 лимфомой и множественной миеломой частота нежелательных реакций не отличалась в зависимости от заболевания, возраста или пола.

Аллергические реакции

Аллергические реакции включали в себя одну 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 $\leq 0,24$ мг/кг массы тела. В большинстве случаев данные реакции наблюдались в течение 1 ч после введения препарата Мозобаил.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

В клинических исследованиях по применению препарата Мозобаил у онкологических пациентов сообщения о тяжелых нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта (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 парестезий 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 $100 \times 10^9/\text{л}$ и выше наблюдалось у 7 % пациентов, получавших препарат Мозобаил, и у 1 % пациентов, получавших плацебо. При этом осложнения или клинические проявления лейкоцитоза отсутствовали.

Дети

Применение препарата Мозобаил в дозе 0,24 мг/кг массы тела изучалось в открытом многоцентровом контролируемом исследовании с участием 30 пациентов. В данном исследовании нежелательные реакции были зарегистрированы у 23 из 30 (76,7%) пациентов в группе терапии препаратом Мозобаил и у 10 из 15 (66,7%) пациентов в контрольной группе.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто в группе препарата Мозобаил и в контрольной группе отмечались анемия, тромбоцитопения, фебрильная нейтропения.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто в группе препарата Мозобаил отмечались диарея, рвота; в контрольной группе – тошнота, рвота.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто в группе препарата Мозобаил отмечались пирексия, ринит; в контрольной группе – повышенная утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные

Очень часто в группе препарата Мозобаил отмечалась гипоальбуминемия; в контрольной группе – снижение активности аланинаминотрансферазы.

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.

Пострегистрационные наблюдения

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

как и возможную взаимосвязь с применением препарата.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: спленомегалия и нетравматический разрыв селезенки (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактические реакции, включая анафилактический шок.

Нарушения психики: необычные сновидения, ночные кошмары.

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 желудочно-кишечного тракта, вазовагальных реакций, ортостатической гипотензии и/или синкопе может увеличиваться.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Исследований по изучению взаимодействий данного 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.

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 комбинации 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 50000 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 использовании препарата Мозобаил в комбинации 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. В клинических исследованиях с

участием пациентов с неходжкинской лимфомой и множественной миеломой не наблюдалось мобилизации клеток опухоли при применении плериксафора.

Аллергические реакции

Легкие и средней степени аллергические реакции (см. раздел «Побочное действие») разрешались спонтанно или курировались соответствующей терапией (например, антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, гидратация, оксигенотерапия). Серьезные реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактические реакции, некоторые из которых были угрожающие жизни с клинически значимым снижением артериального давления и шоком, были зарегистрированы у пациентов, получающих препарат Мозобаил. Рекомендуется наблюдение пациентов во время и после введения препарата Мозобаил в течение, по крайней мере, 30 минут после каждого применения препарата. Потенциальный риск аллергических реакций требует соблюдения соответствующих мер предосторожности.

Вазовагальные реакции

После подкожных инъекций препарата Мозобаил в дозе $\leq 0,24$ мг/кг массы тела онкологическим пациентам и здоровым добровольцам в рамках клинических исследований отмечалось развитие вазовагальных реакции (ортостатическая гипотензия и/или синкопе (см. раздел «Побочное действие»)) менее, чем у 1% пациентов. 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 (подкожные инъекции; доза препарата превышала дозу, рекомендованную для человека, в 4 раза).

При пострегистрационном применении препарата Мозобаил были отмечены случаи развития спленомегалии и/или нетравматического разрыва селезенки при одновременном применении препарата Мозобаил с Г-КСФ (см. раздел «Побочное действие»), что следует учитывать в ситуациях, когда пациенты, получающие препарат Мозобаил в комбинации 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.

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения 20 мг/мл.

По 1,2 мл раствора во флакон из бесцветного стекла I типа, укупоренный резиновой пробкой и обжатым алюминиевым колпачком с пластиковой крышечкой типа «flip-off». По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в

картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре от 15 °С до 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Владелец РУ

Джензайм Европа Б.В., Нидерланды.

Производитель

Производитель готовой лекарственной формы и фасовщик (первичная упаковка):

Джензайм Корпорейшн, США.

Genzyme Corporation,

1125 Pleasantview Terrace, Ridgefield, NJ 07657, USA.

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка и выпускающий контроль качества:

Джензайм Лтд, Великобритания.

Genzyme Ltd.,

37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk, CB9 8PU, United Kingdom.

**Претензии потребителей направлять по адресу представительства
компании в России:**

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

Телефон: (495) 721-14-00.

Факс: (495) 721-14-11.