

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

Мозобаил, 20 мг/мл, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: плериксафор.

Каждый мл раствора содержит 20 мг плериксафора.

Каждый флакон 1,2 мл содержит 24 мг плериксафора.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждый мл раствора содержит 4,9 мг натрия, каждый флакон содержит 5,9 мг натрия (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачная бесцветная или светло-желтая жидкость.

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

Для усиления мобилизации гемопоэтических стволовых клеток в периферический кровоток с целью их сбора и последующей аутотрансплантации в комбинации с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Взрослые:

- 20 мг в сутки (фиксированная доза) или 0,24 мг/кг массы тела в сутки для пациентов с массой тела ≤ 83 кг;
- 0,24 мг/кг массы тела в сутки для пациентов с массой тела > 83 кг.

Дети в возрасте от 1 до 18 лет:

- 0,24 мг/кг массы тела в сутки.

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 учитывать 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:

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

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.

Особые группы 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 5.2.). 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 в сутки при КК ≤ 50 мл/мин.

КК (мл/мин) рассчитывают по формуле:

Мужчины:

$$\text{КК (мл/мин)} = \frac{\text{масса тела (кг)} \times (140 - \text{возраст в годах})}{72 \times \text{сывороточный креатинин (мг/дл)}}$$

Женщины: КК (мл/мин) = $0,85 \times$ 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.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к плериксафору или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность (см. раздел 4.6.);
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 4.8.) разрешались спонтанно или купировались 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 4.8.)) 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 4.8.), 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.

Вспомогательные вещества (натрий)

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 Р-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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщины с детородным потенциалом во время лечения препаратом Мозобаил и в течение одной недели после прекращения терапии должны использовать эффективные методы контрацепции.

Женщинам не следует планировать беременность во время лечения препаратом Мозобаил.

Мужчинам, получающим лечение препаратом Мозобаил, необходимо использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение одной недели после прекращения лечения.

Беременность

Адекватные и хорошо контролируемые исследования по применению препарата Мозобаил у беременных женщин не проводились. Исследования на животных показали наличие тератогенного действия препарата. Пациент должен быть проинформирован, что применение плериксафора во время беременности может привести к врожденным порокам развития.

Лактация

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.

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

Поскольку у некоторых пациентов наблюдались головокружение, утомляемость или вазовагальные реакции, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

При появлении описанных нежелательных реакций следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Данные по безопасности применения препарата Мозобаил в сочетании с Г-КСФ у пациентов с лимфомой и множественной миеломой были получены в 2 плацебо-контролируемых исследованиях (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 в сутки 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.

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

Табличное резюме нежелательных реакций

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

Системно-органный класс	Нежелательные реакции			
	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
<i>Нарушения со</i>			аллергические	спленомегалия*,

<i>стороны крови и лимфатической системы</i>			реакции, анафилактические реакции, включая анафилактический шок*	нетравматический разрыв селезенки*
<i>Психические нарушения</i>		бессонница		необычные сновидения*, ночные кошмары*
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		головная боль, головокружение		
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	диарея, тошнота	метеоризм, боль в животе, рвота, вздутие живота, сухость во рту, дискомфорт в эпигастральной области, запор, диспепсия, гипестезия слизистой оболочки полости рта		
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		гипергидроз, эритема		
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>		артралгия, скелетно-мышечная боль		

Общие нарушения и реакции в месте введения	реакции в месте введения	усталость, недомогание		
--	--------------------------	------------------------	--	--

* По данным пострегистрационного опыта применения препарата (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).

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.

Описание отдельных нежелательных реакций

Аллергические реакции

В клинических исследованиях менее чем у 1% пациентов наблюдались аллергические реакции, которые включали 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 аутооттрансплантации 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. Наиболее частые нежелательные реакции (> 10 % пациентов) в группе, принимающей Мозобаил, были анемия, тромбоцитопения, ринит, фебрильная нейтропения, гипоальбуминемия, диарея, рвота и лихорадка. Наиболее частые нежелательные реакции (> 10 % пациентов) в контрольной группе были: гипокалиемия, повышение активности аланинаминотрансферазы, фебрильная нейтропения, рвота, тромбоцитопения, усталость, тошнота и анемия. Не было прекращено лечение пациентов из-за нежелательных реакций. В ходе данного исследования не было выявлено новых данных по безопасности.

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.

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

адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

тел.: +7 (800) 550-99-03

адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

интернет-сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Случаев передозировки зафиксировано не было. С учетом ограниченных данных о применении препарата в дозе, превышающей рекомендованную (до 0,48 мг/кг массы тела), можно предположить, что частота нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, вазовагальных реакций, ортостатической гипотензии и/или синкопе может увеличиваться.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммуностимулирующее средство.

АТХ код: L03AX16.

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.

Фармакодинамические эффекты

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 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 в течение 4-18 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 18 лет) 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

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 1 раз в сутки 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 ($AUC_{0-10\text{ ч}}$) 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. 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.

Биотрансформация

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 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4/5). В исследовании *in vitro* с гепатоцитами человека плериксафор не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Полученные данные позволяют предположить, что потенциал лекарственных взаимодействий, опосредованных системой P450, для плериксафора низок.

Элиминация

Плериксафор в основном выводится почками. После введения плериксафора в дозе 0,24 мг/кг массы тела здоровым добровольцам с нормальной функцией почек, примерно 70%

препарата выводилось с мочой в неизмененном 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 Р-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 18 лет) 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.

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследования канцерогенности плериксафора не проводились.

Плериксафор не показал генотоксичность в достаточном количестве тестов на генотоксичность.

SDF-1 α и CXCR4 играют важную роль в развитии эмбриона и плода. Было продемонстрировано, что плериксафор вызывает увеличение резорбции, снижение веса плода, замедление развития скелета и увеличение нарушений плода у крыс и кроликов.

Данные, полученные для животных-моделей также предполагают модуляцию гематопоза плода, васкуляризации и развития мозжечка под воздействием SDF-1 α и CXCR4. Системное воздействие при отсутствии наблюдаемого неблагоприятного воздействия на тератогенные эффекты у крыс и кроликов было аналогичной степени или ниже, что и при терапевтических дозах у пациентов. Этот тератогенный потенциал, вероятно, обусловлен его фармакодинамическим механизмом действия.

В исследованиях распределения на крысах концентрации радиомеченого плериксафора были обнаружены в половых органах (семенники, яичники, матка) через 2 недели после введения однократной дозы или 7 ежедневных повторных доз у самцов крыс и после 7 ежедневных повторных доз у самок крыс. Скорость выведения из тканей была низкой.

Потенциальное влияние плериксафора на фертильность мужчин и постнатальное развитие не оценивалось в доклинических исследованиях. Результаты исследований подкожного введения однократной дозы препарата на крысах и мышах показали, что плериксафор может вызывать преходящие, но тяжелые нервно-мышечные нарушения (нарушение координации), седативные эффекты (гипоактивность), одышку, лежачее положение на боку и (или) мышечные спазмы. Дополнительные эффекты плериксафора, последовательно отмеченные в исследованиях повторных доз на животных, включали повышенные уровни циркулирующих лейкоцитов и повышенное выведение кальция и магния с мочой у крыс и собак, немного более высокую массу селезенки у крыс, а также диарею и тахикардию у собак. Гистопатологические результаты экстрамедуллярного гематопоза наблюдались в печени и селезенке крыс и (или) собак. Один или несколько из этих результатов обычно наблюдались при системном воздействии в такой же степени или немного выше, чем клиническое воздействие на человека.

Результаты исследования по определению диапазона доз на неполовозрелых карликовых свиньях и исследования по определению диапазона доз и окончательные исследования на неполовозрелых крысах были сопоставимы с результатами, полученными для взрослых мышей, крыс и собак. Пределы воздействия в исследовании на неполовозрелых крысах при максимальной переносимой дозе (МПД) были в ≥ 18 раз больше по сравнению с самой высокой клинической детской дозой у детей в возрасте до 18 лет.

Скрининг общей активности рецептора *in vitro* показал, что плериксафор в концентрации (5 мкг/мл) в несколько раз выше максимального системного уровня воздействия на человека, обладает умеренной или сильной способностью связывания с рядом различных рецепторов, преимущественно расположенных на пресинаптических нервных окончаниях в центральной нервной системе (ЦНС) и (или) периферической нервной системы (ПНС) (кальциевый канал N-типа, калиевый канал SKCa, гистаминовый H₃, ацетилхолиновый

мускариновый рецептор M_1 и M_2 , адренергический α_2B и α_2C , нейропептидный Y/Y1 и глутаматные полиаминовые NMDA-рецепторы). Клиническая значимость этих результатов неизвестна.

Фармакологические исследования безопасности плериксафора, вводимого внутривенно крысам, показали респираторные и сердечные депрессорные эффекты при системном воздействии, несколько превышающем клиническое воздействие на человека, в то время как подкожное введение вызывало респираторные и сердечно-сосудистые эффекты только при более высоких системных уровнях.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (до pH 6,0-7,5)

0,1 М раствор натрия гидроксид (до pH 6,0-7,5)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1,2 мл раствора во флакон из бесцветного стекла I типа, укупоренный резиновой пробкой и обжатый алюминиевым колпачком с пластиковой крышечкой типа «flip-off». По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды.

Санofi Б.В.

адрес: Паашевельвег 25, 1105 BP Амстердам.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Санофи Россия»

адрес: 125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

тел.: +7 (495) 721-14-00

адрес электронной почты: Sanofi.Russia@sanofi.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002118)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 05 апреля 2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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