

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

Плериксафор-Рус, 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: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачный бесцветный или светло-желтого цвета раствор.

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

Для усиления мобилизации гемопоэтических стволовых клеток в периферический кровотока 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 года до 18 лет

Для усиления мобилизации гемопоэтических стволовых клеток в периферический кровотока 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 Плериксафор-Рус 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.

Режим дозирования

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 плериксафор обычно использовался в течение 2 – 4 дней подряд (до 7 дней непрерывного применения).

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

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 плериксафора рассчитывалась на основании массы тела пациентов на момент лечения, составляющей до 175% от идеальной массы тела. Доза плериксафора 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 Плериксафор-Рус не должна превышать 40 мг в сутки.

Рекомендованные сопутствующие препараты

В основных клинических исследованиях плериксафора 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 × 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 Плериксафор-Рус предназначен для однократного применения.

Перед введением необходимо осмотреть флакон. Если в растворе присутствуют механические включения или есть изменения цвета раствора, его вводить нельзя. Препарат Плериксафор-Рус 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

Плериксафор 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 лейкемических 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

Плериксафор, назначаемый в комбинации с Г-КСФ, увеличивает не только популяцию гемопоэтических стволовых клеток, но и количество циркулирующих лейкоцитов. Во время применения препарата Плериксафор-Рус следует контролировать количество лейкоцитов. Следует тщательно оценивать каждый случай назначения препарата Плериксафор-Рус пациентам, у которых количество нейтрофилов в периферической крови превышает 50000 клеток/мкл.

Тромбоцитопения

Тромбоцитопения является известным осложнением афереза и наблюдается у пациентов, получающих препарат Плериксафор-Рус. Число тромбоцитов необходимо контролировать у всех пациентов, которые получают препарат Плериксафор-Рус 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 Плериксафор-Рус 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 плериксафор. Рекомендуется наблюдение пациентов во время и после введения препарата Плериксафор-Рус 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 плериксафора в дозе $\leq 0,24$ мг/кг массы тела онкологическим пациентам и здоровым добровольцам в рамках клинических исследований отмечалось развитие вазовагальных реакций (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 плериксафора.

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 плериксафора были отмечены случаи развития спленомегалии и/или нетравматического разрыва селезенки при одновременном применении плериксафора с Г-КСФ (см. раздел 4.8.), что следует учитывать в ситуациях, когда пациенты, получающие препарат Плериксафор-Рус 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 Плериксафор-Рус и проходящих аферез, необходимо контролировать число лейкоцитов и тромбоцитов крови.

Вспомогательные вещества

Каждая доза препарата Плериксафор-Рус 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 Плериксафор-Рус и в течение одной недели после прекращения терапии должны использовать эффективные методы контрацепции.

Женщинам не следует планировать беременность во время лечения препаратом Плериксафор-Рус.

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

Беременность

Адекватные и хорошо контролируемые исследования по применению плериксафора 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 Плериксафор-Рус 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 плериксафора 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 плериксафор 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 плериксафор и Г-КСФ, чем в группе плацебо и Г-КСФ. Частота нежелательных реакций, связанных с лечением, составила $\geq 1\%$ среди пациентов, получавших плериксафор, 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 плериксафора чаще, чем в группе плацебо, связанные с применением плериксафора при проведении мобилизации и афереза в III фазе исследований.

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

<i>и лимфатической системы</i>				разрыв селезенки*
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>			аллергические реакции, анафилактические реакции, включая анафилактический шок*	
<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</i>		артралгия, скелетно-		

<i>мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>		мышечная боль		
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	реакции в месте введения	усталость недомогание		

* По данным пострегистрационного опыта применения плериксафора (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 плериксафора).

Нежелательные реакции у пациентов с лимфомой и множественной миеломой, получавших плериксафор в контролируемых исследованиях III фазы и неконтролируемых исследованиях, включая исследование II фазы, в котором плериксафор 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 нескольких 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 плериксафора.

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 плериксафора. 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 плериксафора. Отсутствие временной связи у 8 из 9 пациентов и профиль риска участников, перенесших инфаркт миокарда, не позволяют считать плериксафор 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 плериксафора (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 плериксафора.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

В клинических исследованиях по применению плериксафора 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 плериксафор, и у 1 % пациентов, получавших плацебо. При этом осложнения или клинические проявления лейкоцитоза отсутствовали.

Дети

Применение плериксафора 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 плериксафором и у 10 из 15 (66,7%) пациентов в контрольной группе. Наиболее частые нежелательные реакции (> 10 % пациентов) в группе, принимающей плериксафор, 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: Иммуностимуляторы; другие иммуностимуляторы.

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 часа, 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 плериксафора совместно с Г-КСФ

Исследование	Плериксафор + Г-КСФ		Плацебо + Г-КСФ	
	Медиана	Среднее (CO)	Медиана	Среднее (CO)
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 плериксафора, пик концентрации отмечался между 10 и 14 ч.

Дети

Эффективность и безопасность плериксафора 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 плериксафор 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 плериксафор, 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 плериксафора 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 плериксафора 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 ($КК \leq 30$ 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 плериксафора в дозах 0,16, 0,24 и 0,32 мг/кг массы тела. После однократного подкожного введения для экспозиции плериксафора 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 M₁ и M₂, 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

1 М раствор натрия гидроксида или 1 М раствор хлористоводородной кислоты (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

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». На флакон наклеивается этикетка. 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

Россия,

ООО «МАНАС МЕД»

Адрес: 121471, Москва, ул. Рябиновая, дом № 43, стр. 1

Тел.: +7(495) 269-77-51; +7(495) 446-37-47

Адрес электронной почты: manashmed@inbox.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия,

ООО «МАНАС МЕД»

Адрес: 121471, Россия, Москва, ул. Рябиновая, дом № 43, стр. 1

Тел.: +7(495) 269-77-51; +7(495) 446-37-47

Адрес электронной почты: manashmed@inbox.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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