

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mozobil 20 mg/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml от разтвора съдържа 20 mg плериксафор (plerixafor).
Всеки флакон съдържа 24 mg плериксафор в 1,2 ml разтвор.

Помощни вещества с известно действие:

Всеки ml съдържа приблизително 5 mg (0,2 mmol) натрий.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър, безцветен до бледожълт разтвор с pH 6,0-7,5 и осмолалитет 260-320 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни пациенти

Mozobil е показан в комбинация с гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) за подобряване на мобилизацията на хемопоетичните стволови клетки към периферната кръв с цел събиране и последваща автоложна трансплантация при възрастни пациенти с лимфом или мултиплен миелом, чиито клетки се мобилизират слабо (вж. точка 4.2).

Педиатрични пациенти (на възраст от 1 до 18 години)

Mozobil е показан в комбинация с G-CSF за подобряване на мобилизацията на хемопоетичните стволови клетки към периферната кръв с цел събиране и последваща автоложна трансплантация при деца с лимфом или солидни злокачествени тумори:

- превантивно, когато броят на стволовите клетки в кръвта в прогнозирания ден на събиране след адекватна мобилизация с G-CSF (със или без химиотерапия) се очаква да бъде недостатъчен с оглед на желанието да се добият стволови клетки, или
- при които преди това събирането на достатъчно хемопоетични стволови клетки е било неуспешно (вж. точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Mozobil трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в областта на онкологията и/или хематологията. Мобилизацията и процедурите на афереза трябва да се извършват със съдействието на онкологично-хематологичен център с приемлив опит в тази област, където контролът на хемопоетичните прогениторни клетки може да се извърши правилно.

Възраст над 60 години и/или преди миелосупресивна химиотерапия, и/или продължителна предшествваща химиотерапия, и/или максимален брой циркулиращи стволови клетки по-малък от 20 стволови клетки/микролитър, са идентифицирани като предиктори за слаба мобилизация.

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната дневна доза плериксафор чрез подкожно инжектиране (s.c.) е:

- 20 mg фиксирана доза или 0,24 mg/kg телесно тегло за пациенти с тегло ≤ 83 kg (вж. точка 5.2).
- 0,24 mg/kg телесно тегло за пациенти с тегло > 83 kg.

Деца (на възраст от 1 до 18 години)

Препоръчителната дневна доза плериксафор чрез подкожно инжектиране (s.c.) е:

- 0,24 mg/kg телесно тегло (вж. точка 5.1).

Всеки флакон плериксафор доставя 1,2 ml плериксафор 20 mg/ml воден инжекционен разтвор, съдържащ 24 mg плериксафор.

Плериксафор трябва да се изтегли в спринцовка с размер, който трябва да се подбере в зависимост от теглото на пациента.

При пациенти с ниско телесно тегло, до 45 kg, може да се използва спринцовка от 1 ml за употреба при кърмачета. Този вид спринцовка има големи деления за 0,1 ml и малки деления за 0,01 ml, затова е подходяща за прилагане на плериксафор с доза 240 μ g/kg при педиатрични пациенти с телесно тегло най-малко 9 kg.

При пациенти с тегло над 45 kg, може да се използва спринцовка от 1 ml или 2 ml с деления, които позволяват да се измери обем до 0,1 ml.

Трябва да се прилага като подкожна инжекция 6 до 11 часа преди започването на всяка афереза, след 4-дневно предварително лечение с G-CSF. В клиничните изпитвания Mozobil често е прилаган за 2 до 4 (и до 7) последователни дни.

Теглото, използвано, за да се пресметне дозата плериксафор, трябва да се измери в рамките на 1 седмица преди първата доза плериксафор. В клиничните проучвания дозата плериксафор е пресметната въз основа на телесното тегло на пациентите до 175% от идеалното телесно тегло. Дозата и лечението с плериксафор при пациенти с тегло над 175% от идеалното телесно тегло не са проучени. Идеалното телесно тегло може да се определи, като се използват следните уравнения:

$$\begin{aligned}\text{мъже (kg):} & 50 + 2,3 \times ((\text{Ръст (cm)} \times 0,394) - 60); \\ \text{жени (kg):} & 45,5 + 2,3 \times ((\text{Ръст (cm)} \times 0,394) - 60).\end{aligned}$$

Дозата плериксафор, изчислена на базата на увеличаването на експозицията с увеличаване на теглото, не трябва да превишава 40 mg/ден.

Препоръчителни лекарствени продукти за съвместно приемане

В основните клинични проучвания, подкрепящи употребата на Mozobil, всички пациенти са получили сутрешни дневни дози от 10 μ g/kg G-CSF за 4 последователни дни преди първата доза плериксафор и всяка сутрин преди афереза.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Пациенти с креатининов клирънс 20-50 ml/мин трябва да приемат дози плериксафор, намалени с една трета до 0,16 mg/kg/ден (вж. точка 5.2). Клиничните данни за тази корекция на дозата са ограничени. Има недостатъчен клиничен опит, за да се направят препоръки за алтернативна дозировка за пациенти с креатининов клирънс < 20 ml/мин, както и да се направят препоръки за алтернативна дозировка за пациенти на хемодиализа.

Дозата, определена на базата на увеличаването на експозицията при увеличаване на теглото, не трябва да превишава 27 mg/ден, ако креатининовият клирънс е под 50 ml/мин.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Mozobil при деца (на възраст от 1 до 18 години) са проучени в открито, многоцентрово, контролирано проучване (вж. точки 4.8, 5.1 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст (> 65-годишна възраст)

Няма нужда от промяна на дозата при пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция. Препоръчва се корекция на дозата при пациенти в старческа възраст с креатининов клирънс $\leq 50 \text{ ml/min}$ (вж. „Бъбречно увреждане” по-горе). Като цяло трябва да се внимава при избирането на дозата за пациенти в старческа възраст поради по-голямата честота на намалена бъбречна функция в напреднала възраст.

Начин на приложение

Mozobil се прилага като подкожна инжекция. Всеки флакон е предназначен само за еднократна употреба.

Флаконите трябва да се проверят визуално преди прилагане и да не се използват, ако има нехомогенни частици или промяна на цвета. Тъй като Mozobil се предлага като стерилна лекарствена форма без консерванти, трябва да се спазва асептична техника при прехвърлянето на съдържанието на флакона в подходяща спринцовка за подкожно приложение (вж. точка 6.3).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Мобилизация на туморни клетки при пациенти с лимфом и мултиплен миелом

Когато Mozobil се използва заедно с G-CSF за мобилизация на хемопоеични стволови клетки при пациенти с лимфом или мултиплен миелом, туморни клетки могат да се освободят от костния мозък и след това да попаднат в продукта на левкоферезата.

Резултатите показват, че в случай на мобилизация на туморни клетки, броят на мобилизираните туморни клетки не се увеличава при приложение на Mozobil плюс G-CSF, в сравнение със самостоятелното приложение на G-CSF.

Мобилизация на туморни клетки при пациенти с левкемия

В програма с милосърдна цел Mozobil и G-CSF са прилагани на пациенти с остра миелогенна левкемия и плазматичноклетъчна левкемия. В някои случаи тези пациенти са показали увеличение на броя на циркулиращите левкемични клетки. Когато се използва за мобилизация на хемопоеични стволови клетки, плериксафор може да причини мобилизация на левкемични клетки и последващо замърсяване на продукта на аферезата. Следователно плериксафор не се препоръчва за мобилизация и събиране на хемопоеични стволови клетки при пациенти с левкемия.

Хематологични реакции

Хиперлевкоцитоза

Прилагането на Mozobil заедно с G-CSF увеличава циркулиращите левкоцити, както и популациите на хемопоеичните стволови клетки. Нивата на белите кръвни клетки трябва да се наблюдават по време на лечение с Mozobil. Трябва да се прави клинична оценка при прилагане на Mozobil на пациенти с нива на неутрофили в периферната кръв над $50 \times 10^9/L$.

Тромбоцитопения

Тромбоцитопенията е известно усложнение на аферезата и се наблюдава при пациенти, приемащи Mozobil. Нивата на тромбоцитите трябва да се следят при всички пациенти, които приемат Mozobil и при които се провежда афереза.

Алергични реакции

Mozobil рядко се свързва с потенциален риск от системни реакции, свързани с подкожното инжектиране, като уртикария, периорбитален оток, задух или хипоксия (вж. точка 4.8). Симптомите се повлияват от лечението (например с антихистамини, кортикостероиди, хидратация или подаване на кислород) или изчезват спонтанно. На базата на опита от цял свят след пускане на пазара се съобщава за случаи на анафилактични реакции, включително анафилактичен шок. Трябва да се вземат необходимите предпазни мерки поради възможността за такива реакции.

Вазовагални реакции

Вазовагални реакции, ортостатична хипотония и/или синкоп могат да възникнат след подкожно инжектиране (вж. точка 4.8). Трябва да се вземат необходимите предпазни мерки поради възможността за такива реакции.

Ефект върху слезката

В предклинични проучвания по-високо абсолютно и относително тегло на слезката, свързано с екстрамедуларна хемопоеза, се наблюдава след продължително (2 до 4 седмици) ежедневно подкожно приложение на плериксафор при плъхове в дози, приблизително 4 пъти по-високи от препоръчаната доза за хора.

Ефектът от плериксафор върху размерите на слезката при пациенти не е специално оценяван в клиничните проучвания. Случаи на уголемяване на слезката и/или руптура са съобщавани след прилагане на Mozobil заедно с растежен фактор G-CSF. Пациенти, приемащи Mozobil заедно с G-CSF, които съобщават за коремна болка горе вляво и/или болка в областта на лопатката или рамото, трябва да бъдат проверени за целостта на слезката.

Натрий

Mozobil съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. на практика не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. *In vitro* тестовете показват, че плериксафор не се метаболизира от P450 CYP ензимите, не инхибира или индуцира P450 CYP ензимите. Плериксафор не действа като субстрат или инхибитор на Р-гликопротеина при проучване *in vitro*.

В клинични проучвания при пациенти с Неходжкинов лимфом добавянето на ритуксимаб към терапията за мобилизация с плериксафор и G-CSF не повлиява безопасността за пациента или броя на мобилизираните CD34⁺ клетки.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението.

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на плериксафор при бременни жени.

Въз основа на фармакодинамичния механизъм на действие се смята, че плериксафор причинява вродени малформации, когато се прилага по време на бременност. Проучванията при животни показват тератогенност (вж. точка 5.3). Mozobil не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не налага лечение с плериксафор.

Кърмене

Не е известно дали плериксафор се екскретира в кърмата. Рискът за кърмените деца не може да бъде изключен. Кърменето трябва да се прекрати по време на лечение с Mozobil.

Фертилитет

Ефектите на плериксафор върху фертилитета при мъжете и при жените не са известни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Mozobil може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини. Някои пациенти са имали замаяност, умора или вазовагални реакции; затова се препоръчва повишено внимание при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Данните за безопасността на Mozobil при съвместно прилагане с G-CSF при онкологични пациенти с лимфом и мултиплен миелом са получени от 2 плацебо-контролирани Фаза III проучвания (301 пациента) и 10 неконтролирани Фаза II проучвания при (242 пациента). Пациентите първоначално са лекувани с дневни дози от 0,24 mg/kg плериксафор чрез подкожно инжектиране. Експозицията на плериксафор в тези проучвания варира от 1 до 7 последователни дни (медиана = 2 дни).

В двете Фаза III проучвания при пациенти с Неходжкинов лимфом и мултиплен миелом (съответно AMD3100-3101 и AMD3100-3102) общо 301 пациенти са лекувани в групата на Mozobil и G-CSF, а 292 пациенти са третирани в групата на плацебо и G-CSF. Пациентите получавали всекидневни сутрешни дози G-CSF 10 µg/kg за 4 дни преди първата доза плериксафор или плацебо и всяка сутрин преди афереза. Нежеланите лекарствени реакции, които настъпват по-често при Mozobil и G-CSF, отколкото при плацебо и G-CSF, са докладвани като свързани при $\geq 1\%$ от пациентите, които приемат Mozobil, по време на мобилизация на хемопоеичните стволови клетки и афереза и преди химиотерапия/аблативно лечение при подготовка за трансплантация, и са показани в таблица 1.

При химиотерапията/аблативното лечение при подготовката за трансплантация до 12 месеца след трансплантация не са наблюдавани значими разлики в появата на нежелани лекарствени реакции сред лекуваните групи.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по системно-органи класове и честота. Честотите са дефинирани съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1. Нежелани реакции, настъпващи по-често при Mozobil, отколкото при плацебо, и смятани за свързани с Mozobil по време на мобилизация и афереза във фаза III проучвания.

Нарушения на кръвта и лимфната система	
С неизвестна честота	Спленомегалия, руптура на слезката (вж. точка 4.4)**
Нарушения на имунната система	
Нечести	Алергични реакции* Анафилактични реакции, включително анафилактичен шок (вж. точка 4.4) **
Психични нарушения	
Чести	Безсъние
Нечести	Ярки сънища, кошмари
Нарушения на нервната система	
Чести	Замаяност, главоболие
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Диария, гадене
Чести	Повръщане, коремна болка, тежест в стомаха, диспепсия, подуване на корема, запек, изпускане на газове, понижена чувствителност в устата, сухота в устата.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Хиперхидроза (засилено изпотяване), еритем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Артралгия, болка в мускулите и костите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Реакции на мястото на инжектиране и инфузия
Чести	Умора, неразположение

* Посочената честота на алергичните реакции се основава на нежелани лекарствени реакции, възникнали в рамките на онкологичните проучвания (679 пациенти). Събитията включват един или повече от следните признаци: уртикария (n = 2), перiorбитален оток (n = 2), задух (n = 1) или хипоксия (n = 1). Тези събития като цяло са леки или умерени и настъпват в рамките на около 30 минути след прилагане на Mozobil.

** От опита след пускане на пазара

Нежеланите реакции, съобщени при пациенти с лимфом и мултиплен миелом, които са получавали Mozobil в контролирани Фаза III проучвания и неконтролирани проучвания, включително Фаза II проучване на Mozobil като монотерапия за мобилизация на хемопоеични стволови клетки, са сходни. Не са наблюдавани значими разлики в честотата на нежеланите реакции при онкологични пациенти по отношение на болестта, възрастта или пола.

Описание на избрани нежелани реакции

Миокарден инфаркт

В клинични проучвания 7 от 679 онкологични пациенти са претърпели миокарден инфаркт след мобилизация на хемопоеични стволови клетки с плериксафор и G-CSF. Всички събития са настъпили поне 14 дни след последното прилагане на Mozobil. В допълнение, двама онкологични пациенти от женски пол в програмата с милосърдна цел са претърпели миокарден инфаркт след мобилизация на хемопоеични стволови клетки с плериксафор и G-CSF. Едно от тези събития е настъпило 4 дни след последното прилагане на Mozobil. Липсата на времева връзка при 8 от 9 пациенти в комбинация с профила на риска при пациенти с миокарден инфаркт не предполага, че Mozobil представлява независим риск за миокарден инфаркт при пациенти, които също приемат G-CSF.

Хиперлевкоцитоза

Наблюдавани са нива на белите кръвни клетки $100 \times 10^9/L$ или по-високи, в деня преди или който и да е ден на афереза, при 7% от пациентите, приемащи Mozobil, и при 1% от пациентите, приемащи плацебо, във Фаза III проучвания. Не се наблюдават усложнения или клинични симптоми на левкостаз.

Вазовагални реакции

При проучвания с Mozobil при онкологични и здрави доброволци по-малко от 1% от пациентите имат вазовагални реакции (ортостатична хипотония и/или синкоп) след подкожно прилагане на дози плериксафор $\leq 0,24 \text{ mg/kg}$. По-голямата част от тези събития настъпват в рамките на 1 час след приложение на Mozobil.

Стомашно-чревни нарушения

При клинични проучвания с Mozobil при онкологични пациенти има редки съобщения за тежки стомашно-чревни събития, включително диария, гадене, повръщане и коремни болки.

Парестезия

Парестезия често се наблюдава при онкологични пациенти, подлежащи на автоложна трансплантация след многократни интервенции при заболявания. В плацебо-контролирани Фаза III проучвания честотата на парестезията е 20,6% и 21,2%, съответно при групите с плериксафор и плацебо.

Пациенти в старческа възраст

В двете плацебо-контролирани клинични проучвания с плериксафор, 24% от пациентите са на възраст ≥ 65 години. Не са наблюдавани значими разлики в честотата на нежеланите лекарствени реакции при тези пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти.

Педиатрична популация

Тридесет пациенти са лекувани с $0,24 \text{ mg/kg}$ Mozobil в открито, многоцентрово, контролирано проучване (DFI 12860) (вж. точка 5.1).

Профилът на безопасност в това педиатрично проучване съответства на този при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране. Въз основа на ограничените данни при дози над препоръчителните и до $0,48 \text{ mg/kg}$ честотата на стомашно-чревните нарушения, вазовагалните реакции, ортостатичната хипотония и/или синкопа може да е по-висока.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други имуностимуланти; АТС код: L03AX16

Механизъм на действие

Плериксафор е бицикламено производно, селективен обратим антагонист на CXCR4 хемокиния рецептор, и блокира свързването на съответния лиганд, стромалноклетъчен фактор-1 α (SDF-1 α), известен също като CXCL12. Смята се, че плериксафор-индуцираните левкоцитози и повишения на нивата на циркулиращите хематопоеетични прогениторни клетки се дължат на нарушаване на връзката на CXCR4 със съответния лиганд, което води до появата както на зрели, така и на плурипотентни клетки в системната циркулация. CD34+ клетки, мобилизирани от плериксафор, са функциониращи и могат да се присаждат с дългосрочен капацитет за репопулация.

Фармакодинамични ефекти

При фармакодинамичните проучвания при здрави доброволци, на които се прилага само плериксафор, пикова мобилизация на CD34+ клетките се наблюдава от 6 до 9 часа след приложението. При фармакодинамичните проучвания при здрави доброволци на плериксафор заедно с G-CSF по схема на прилагане, идентична на тази при проучванията с пациенти, се наблюдава стабилно повишение на нивата на CD34+ клетки в периферната кръв от 4 до 18 часа след приложението на плериксафор, с пиков отговор след 10 до 14 часа.

С цел да се сравнят фармакокинетиката и фармакодинамиката на плериксафор след доза, базирана на теглото (0,24 mg/kg), и фиксирана (20 mg) доза, е проведено изпитване при възрастни пациенти с неходжкинов лимфом (N=61), които са лекувани с 0,24 mg/kg или 20 mg плериксафор. Изпитването е проведено при пациенти с телесно тегло 70 kg или по-малко (медиана: 63,7 kg, min: 34,2 kg, max: 70 kg). Фиксираната доза от 20 mg показва 1,43 пъти по-висока експозиция (AUC_{0-10h}), в сравнение с дозата 0,24 mg/kg (таблица 7). Фиксираната доза от 20 mg показва също числено по-висока честота на отговор (5,2% [60,0% спрямо 54,8%] въз основа на данните на местната лаборатория, и 11,7% [63,3% спрямо 51,6%] въз основа на данните на централна лаборатория) при постигане на целевата стойност $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ клетки/kg, в сравнение с дозата, базирана на mg/kg. Медианата на времето за достигане на $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ клетки/kg е 3 дни при двете групи на лечение и профилът на безопасност при групите е сходен. Телесно тегло 83 kg е избрано като гранична стойност за преминаване на пациентите от фиксирана доза на доза, базирана на теглото (83 kg x 0,24 mg = 19,92 mg/kg).

Таблица 2. Сравняване на системната експозиция (AUC_{0-10h}) при схемите с фиксирана доза и доза, базирана на телесното тегло

Схема	Геометрична средна AUC
Фиксирана 20 mg (n=30)	3991,2
0,24 mg/kg (n=31)	2792,7
Съотношение (90% CI)	1,43 (1,32;1,54)

Клинична ефикасност и безопасност

В две Фаза III рандомизирани контролирани проучвания пациенти с неходжкинов лимфом или мултиплен миелом приемат Mozobil 0,24 mg/kg или плацебо всяка вечер преди афереза. Пациентите получават ежедневни сутрешни дози G-CSF 10 μ g/kg за 4 дни преди първата доза плериксафор или плацебо и всяка сутрин преди афереза. Оптимален (5 или 6×10^6 клетки/kg) и минимален (2×10^6 клетки/kg) брой на CD34+ клетки/kg в рамките на даден брой дни, както и първичните крайни точки на комбинацията, които включват успешно присаждане, са представени в таблици 3 и 5; делът на пациентите, достигащи оптимален брой CD34+ клетки/kg в деня на афереза, е представен в таблици 4 и 6.

Таблица 3. Резултати за ефикасност на проучване AMD3100-3101 - CD34+ клетъчна мобилизация при пациенти с Неходжкинов лимфом

Крайни точки за ефикасност ^б	Mozobil и G-CSF (n = 150)	Плацебо и G-CSF (n = 148)	Р-стойност ^а
Пациенти, достигащи $\geq 5 \times 10^6$ клетки/kg за ≤ 4 дни на афереза и успешно присаждане	86 (57,3%)	28 (18,9%)	< 0,001
Пациенти, достигащи $\geq 2 \times 10^6$ клетки/kg за ≤ 4 дни на афереза и успешно присаждане	126 (84,0%)	64 (43,2%)	< 0,001

^а р-стойност е изчислена с използване на теста за Хи-квадрат на Пийърсън

^б Статистически значимо повече пациенти постигат $\geq 5 \times 10^6$ клетки/kg за ≤ 4 дни на аферезия при Mozobil и G-CSF (n = 89; 59,3%) отколкото при плацебо и G-CSF (n = 29; 19,6%), p < 0,001; статистически значимо повече пациенти постигат $\geq 2 \times 10^6$ клетки/kg за ≤ 4 дни на аферезия при Mozobil и G-CSF (n = 130; 86,7%) отколкото с плацебо и G-CSF (n = 70; 47,3%), p < 0,001.

Таблица 4. Проучване AMD3100-3101 – Дял на пациентите, постигнали $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ клетки/kg до деня на афереза, при пациенти с неходжкинов лимфом

Дни	Дял ^а при Mozobil и G-CSF (n = 147 ^б)	Дял ^а При Плацебо и G-CSF (n = 142 ^б)
1	27,9%	4,2%
2	49,1%	14,2%
3	57,7%	21,6%
4	65,6%	24,2%

^а Проценти, определени чрез метода на Kaplan-Meier

^б n включва всички пациенти, които имат поне един ден на афереза

Таблица 5. Резултати за ефикасност на проучване AMD3100-3102 – мобилизация на CD34+ клетки при пациенти с мултиплен миелом

Крайни точки за ефикасност ^б	Mozobil и G-CSF (n = 148)	Плацебо и G-CSF (n = 154)	Р-стойност ^а
Пациенти, достигащи $\geq 6 \times 10^6$ клетки/kg за ≤ 2 дни на афереза и успешно присаждане	104 (70,3%)	53 (34,4%)	< 0,001

^а р-стойност, изчислена с помощта на статистиката на Cochran-Mantel-Haenszel, блокирана от базовия брой на тромбоцити

^б Статистически значимо повече пациенти постигат $\geq 6 \times 10^6$ клетки/kg за ≤ 2 дни на афереза при Mozobil и G-CSF (n = 106; 71,6%) отколкото плацебо и G-CSF (n = 53; 34,4%), p < 0,001; статистически значимо повече пациенти постигат $\geq 6 \times 10^6$ клетки/kg за ≤ 4 дни на афереза при Mozobil и G-CSF (n = 112; 75,7%) отколкото плацебо и G-CSF (n = 79; 51,3%), p < 0,001; статистически значимо повече пациенти постигат $\geq 2 \times 10^6$ клетки/kg in ≤ 4 дни на афереза при Mozobil и G-CSF (n = 141; 95,3%) отколкото плацебо и G-CSF (n = 136; 88,3%), p = 0,031.

Таблица 6. Проучване AMD3100-3102 – Дял на пациентите, постигнали $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ клетки/kg до деня на афереза при пациенти с мултиплен миелом

Дни	Дял ^а при Mozobil и G-CSF (n = 144 ^б)	Дял ^а при Плацебо и G-CSF (n = 150 ^б)
1	54,2%	17,3%
2	77,9%	35,3%
3	86,8%	48,9%
4	86,8%	55,9%

^а Проценти, определени чрез метода на Kaplan Meier

^б n включва всички пациенти, които имат поне един ден на афереза

Спасяване на пациенти

В проучването AMD3100-3101 62 пациенти (10 в групата Mozobil + G-CSF и 52 в групата плацебо + G-CSF), които не могат да мобилизират достатъчен брой CD34+ клетки и по този начин не може да се пристъпи към трансплантация, са включени в отворена спасителна процедура с Mozobil и G-CSF. От тези пациенти 55% (34 от 62) мобилизират $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ клетки и са с успешна трансплантация. В проучването AMD3100-3102 7 пациенти (всички от групата плацебо + G-CSF) са включени в спасителната процедура. От тези пациенти 100% (7 от 7) мобилизират $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ клетки и са с успешно присаждане.

Дозата хемопоеични стволови клетки, използвани за всяка трансплантация, се определя от изследователя, и всички хемопоеични стволови клетки, които са събрани, не се трансплантират непременно. За пациенти с трансплантация при Фаза III проучвания медианата на времето на присаждане на неутрофили (10-11 дни), медианата на времето за присаждане на тромбоцити (18-20 дни) и трайността на присадката до 12 месеца след трансплантация са близки сред групите на Mozobil и плацебо.

Данните за мобилизация и присаждане от подкрепящите Фаза II проучвания (плериксафор 0,24 mg/kg, прилаган вечерта и сутринта преди афереза) при пациенти с неходжкинов лимфом, болест на Ходжкин или мултиплен миелом са подобни на данните за Фаза III проучванията.

В плацебо-контролираните проучвания е оценявано кратното повишение на нивата на CD34+ клетки в периферната кръв (клетки/ μl) за 24-часов период от деня, предшестващ първата афереза, до момента непосредствено преди първата афереза (таблица 7). По време на този 24-часов период първата доза плериксафор 0,24 mg/kg или плацебо се прилагат 10-11 часа преди аферезата.

Таблица 7. Кратно повишение на нивата на CD34+ клетки в периферната кръв след прилагане на Mozobil

Проучване	Mozobil и G-CSF		Плацебо и G-CSF	
	Медиана	Средна стойност (SD)	Медиана	Средна стойност (SD)
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)

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Mozobil при деца на възраст от 0 до 1 година в миелосупресия, причинена от химиотерапия за лечение на злокачествени нарушения, която изисква автоложна хемопоеична трансплантация на стволови клетки (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Ефикасността и безопасността на Mozobil са оценени в открито, многоцентрово, контролирано проучване при педиатрични пациенти със солидни тумори (включително невробластом, сарком, сарком на Юинг) или лимфом, които са подходящи за автоложна трансплантация на хемопоеични стволови клетки (DFI12860).

Пациенти с левкемия, с персистиращ висок процент засягане на костния мозък преди мобилизацията, или предшестваща трансплантация на стволови клетки, са изключени.

Четиридесет и пет педиатрични пациенти (на възраст от 1 до 18 години) са рандомизирани в съотношение 2:1, с използване на 0,24 mg/kg Mozobil плюс стандартна мобилизация (G-CSF със или без химиотерапия), спрямо контрола (само стандартна мобилизация). Медианата на

възрастта е 5,3 години (min: max 1:18) в групата на Mozobil спрямо 4,7 години (min: max 1:17) в контролната група.

Само един пациент на възраст под 2 години е рандомизиран в групата на лечение с плериксафор. Налице е дисбаланс между групите на лечение в броя на CD34+ клетките в периферната кръв в деня преди първата афереза (т.е. преди приложението на плериксафор), с по-малко CD34+ в периферната кръв в групата на плериксафор. Медианата на броя на CD34+ клетките в периферната кръв на изходно ниво е 15 клетки/ μ l в групата на Mozobil спрямо 35 клетки/ μ l в групата на плацебо. Първичният анализ показва, че 80% от пациентите в групата на Mozobil са имали поне удвояване на броя на CD34+ в периферната кръв, наблюдавано от сутринта на деня преди първата планирана афереза до сутринта преди аферезата, спрямо 28,6% от пациентите в контролната група ($p=0,0019$). Медианата на увеличението на броя на CD34+ клетките в периферната кръв от изходното ниво до деня на аферезата е с 3,2 пъти в групата на Mozobil спрямо 1,4 пъти в контролната група.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на плериксафор е оценена при пациенти с лимфом и мултиплен миелом в клинично ниво на дозата от 0,24 mg/kg след предварително лечение с G-CSF (10 μ g/kg веднъж дневно за 4 последователни дни).

Абсорбция

Плериксафор се абсорбира бързо след подкожно инжектиране, достигайки пикови концентрации след приблизително 30-60 минути (t_{max}). След подкожно прилагане на дозата от 0,24 mg/kg на пациенти след провеждане на 4-дневно предварително лечение с G-CSF, максималната плазмена концентрация (C_{max}) и системното излагане (AUC_{0-24}) на плериксафор са съответно 887 ± 217 ng/ml и $4\,337 \pm 922$ ng.h/ml.

Разпределение

Плериксафор е умерено свързан с човешките плазмени протеини до 58%. Обемът на разпределение на плериксафор при хора е 0,3 l/kg, което показва, че плериксафор е до голяма степен изолиран във, но не е ограничен само до извънсъдовите течности.

Биотрансформация

Плериксафор не се метаболизира *in vitro* с помощта на човешки чернодробни микрозомни ензими или човешки първични хепатоцити и не показва инхибираща активност *in vitro* спрямо основните лекарство-метаболизиращи CYP450 ензими (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4/5). При *in vitro* проучванията с човешки хепатоцити плериксафор не индуцира CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4 ензими. Тези открития предполагат, че плериксафор има нисък потенциал за включване в P450-зависими лекарствени взаимодействия.

Елиминиране

Основният път на елиминиране на плериксафор е чрез урината. След доза от 0,24 mg/kg при здрави доброволци с нормална бъбречна функция приблизително 70% от дозата се екскретира непроменена с урината през първите 24 часа след прилагането. Полуживотът ($t_{1/2}$) при елиминиране от плазмата е 3-5 часа. Плериксафор не действа като субстрат или инхибитор на Р-гликопротеина при проведено проучване *in vitro* върху MDCKII и MDCKII-MDR1 клетъчни модели.

Специални популации

Бъбречно нарушение

След единична доза от 0,24 mg/kg плериксафор клирънсът се понижава при пациенти с различна степен на бъбречно нарушение и е правопрпорционален на креатининовия клирънс (CrCl). Средните стойности на AUC₀₋₂₄ за плериксафор при пациенти с леко (CrCl 51-80 ml/мин), умерено (CrCl 31-50 ml/мин) и тежко (CrCl ≤ 30 ml/мин) бъбречно нарушение са съответно 5 410, 6 780 и 6 990 ng.h/ml, което е повече от експозицията, наблюдавана при здрави пациенти с нормална бъбречна функция (5 070 ng.h/ml). Бъбречното нарушение няма ефект върху C_{max}.

Пол

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че полът не оказва влияние върху фармакокинетиката на плериксафор.

Пациенти в старческа възраст

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че възрастта не оказва влияние върху фармакокинетиката на плериксафор.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на плерифаксор е оценена при 48 педиатрични пациенти (на възраст от 1 до 18 години) със солидни тумори, при подкожни дози 0,16, 0,24 и 0,32 mg/kg със стандартна мобилизация (G-CSF със или без химиотерапия). Въз основа на популационно фармакокинетично моделиране и както при възрастните, дозата, базирана на µg/kg води до увеличаване на експозицията на плерифаксор и повишаване на телесното тегло при педиатрични пациенти. При същата, базирана на теглото схема на прилагане на 240 µg/kg, средната експозиция на плерифаксор (AUC_{0-24h}) е по-ниска при педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 6 години (1 410 ng.h/ml), 6 до <12 години (2 318 ng.h/ml), и 12 до <18 години (2 981 ng.h/ml), отколкото при възрастни (4337 ng.h/ml). Въз основа на популационно фармакокинетично моделиране, средната експозиция на плерифаксор (AUC_{0-24h}) при педиатрични пациенти на възраст от 2 до <6 години (1 905 ng.h/ml), 6 до <12 години (3 063 ng.h/ml) и 12 до <18 години (4 015 ng.h/ml), при доза 320 µg/kg е по-близка до експозицията при възрастни, получаващи 240 µg/kg. Мобилизация на броя на CD34+ в периферната кръв обаче е наблюдавана във 2-рия етап на изпитването.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Резултатите от проучвания с единична подкожна доза при плъхове и мишки показват, че плериксафор може да индуцира краткотрайни, но тежки невромускулни ефекти (некоординирани движения), ефекти, подобни на седативните (хипоактивност), задух, лежане по корем или на една страна, и/или мускулни спазми. Допълнителни ефекти на плериксафор, постоянно отбелязвани при проучвания с многократни дози при животни, включват повишени нива на циркулиращите бели кръвни клетки и повишена екскреция на калций и магнезий с урината при плъхове и кучета, слабо повишено тегло на слезката при плъхове и диария и тахикардия при кучета. Хистопатологични находки на екстрамедуларна хемопоеза са наблюдавани в черен дроб и слезка на плъхове и/или кучета. Една или повече от тези находки обикновено се наблюдават при системни експозиции от същия порядък на големина или малко по-големи от клинична експозиция при хора.

Резултатите от проучването за определяне на дозата при ювенилни минипрасета и проучването за определяне на дозата и окончателните проучвания при ювенилни плъхове са подобни на тези, наблюдавани при възрастни мишки, плъхове и кучета. Границите на експозиция в проучването при ювенилни плъхове при максималната поносима доза (MTD) са ≥ 18 пъти по-високи в сравнение с най-високата клинична педиатрична доза при деца на възраст до 18 години.

Проведен *in vitro* скрининг за обща рецепторна активност е показал, че плериксафор, в концентрация (5 µg/ml), която е няколко пъти по-висока от максималното системно ниво при хора, има умерен до силен афинитет на свързване за няколко различни рецептора, които се намират предимно в пресинаптичните нервни окончания в централната нервна система (ЦНС) и/или в периферната нервна система (ПНС) (калциеви каналчета от тип N, калиеви каналчета SK_{CA}, хистаминови H₃, ацетилхолин мускаринови M₁ и M₂, адренергични α_{1B} и α_{2C}, невропептидни Y/Y₁ и глутамат NMDA полиаминови рецептори). Клиничното значение на тези резултати не е известно.

Фармакологичните проучвания за безопасност при интравенозно приложен плериксафор при плъхове показват респираторни и кардиодепресивни ефекти при системни експозиции малко над клиничната експозиция при хора, докато подкожното приложение предизвиква дихателни и сърдечно-съдови ефекти само при по-високи системни нива.

SDF-1α и CXCR4 имат важна роля при ембрио-феталното развитие. Доказано е, че плериксафор причинява повишена резорбция, понижено тегло на фетуса, забавено развитие на скелета и увеличаване на феталните аномалии при плъхове и зайци. Данни от животински модели също така предполагат промяна на феталната хемопоеза, васкуларизацията и развитието на малкия мозък от SDF-1α и CXCR4. Системната експозиция на ниво, при което не се наблюдават нежелани реакции, за тератогенни ефекти при плъхове и зайци е от същата големина или по-ниска, отколкото установената при терапевтични дози при пациенти. Възможно е този тератогенен потенциал да се дължи на фармакодинамичния механизъм на действие.

При проучвания за разпределението при плъхове, концентрации на радиомаркирания плериксафор са открити в репродуктивни органи (тестиси, яйчници, матка) две седмици след еднократна или 7-дневни повторни дози при мъжки и след 7-дневни повторни дози при женски. Елиминирането от тъканите е бавно.

Потенциалните ефекти на плериксафор върху фертилитета при мъжките и постнаталното развитие не са оценявани при неклинични проучвания.

Не са провеждани проучвания за карциногенност при плериксафор. Плериксафор не е генотоксичен при достатъчно количество тестове за генотоксичност.

Плериксафор инхибира туморния растеж в *in vivo* модели на Неходжкинов лимфом, глиобластом, медулобластом и остра лимфобластна левкемия, когато се дозира с прекъсвания. Забелязва се увеличение на растежа на Неходжкинов лимфом след продължително прилагане на плериксафор за 28 дни. Възможният риск, свързан с тази реакция, се очаква да бъде нисък за възнамеряваната краткотрайна продължителност на дозиране на плериксафор при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид

Хлороводородна киселина, концентрирана (за корекция на pH)

Натриев хидроксид (за корекция на pH)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

След отваряне

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, условията и времето на съхранение след отваряне преди всяка употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачно стъкло тип I от 2 ml с хлоробутилова/бутилова гумена запушалка и алуминиева пломба с пластмасова отчупваща се капачка. Всеки флакон съдържа 1,2 ml разтвор.

Опаковка, съдържаща 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/537/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 31 юли 2009 г.
Дата на последно подновяване: 11 април 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Genzyme Ireland Ltd.
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford, Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изисканите дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mozobil 20 mg/ml инжекционен разтвор
плериксафор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки ml съдържа 20 mg плериксафор.
Всеки флакон съдържа 24 mg плериксафор в 1,2 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хлорид, хлороводородна киселина (концентрирана) и натриев хидроксид за корекция на рН, както и вода за инжекции. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 флакон
24 mg/1,2 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/537/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Mozobil 20 mg/ml инжекционен разтвор
плериксафор
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

24 mg/1,2 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Mozobil 20 mg/ml инжекционен разтвор плериксафор (plerixafor)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Mozobil и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Mozobil
3. Как да използвате Mozobil
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Mozobil
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Mozobil и за какво се използва

Mozobil съдържа активното вещество плериксафор, което блокира определен белтък на повърхността на кръвните стволови клетки. Този белтък „свързва“ кръвните стволови клетки с костния мозък. Плериксафор подобрява освобождаването на стволовите клетки в кръвотока (мобилизация). Стволовите клетки тогава могат да бъдат събрани чрез апарат, който разделя компонентите на кръвта (апарат за афереза) и след това замразени и съхранявани, докато се проведе трансплантацията.

Ако мобилизацията е слаба, Mozobil се използва за подпомагане на събирането на кръвни стволови клетки от пациента, за събиране, съхранение и повторно въвеждане (трансплантация),

- при възрастни, които имат лимфом (рак на белите кръвни клетки) или множествен миелом (рак, който засяга плазматичните клетки в костния мозък)
- при деца на възраст от 1 до 18 години с лимфом или солидни тумори.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Mozobil

Не използвайте Mozobil

- ако сте алергични към плериксафор или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да използвате Mozobil.

Уведомете Вашия лекар:

- ако имате или сте имали сърдечни проблеми.
- ако имате бъбречни проблеми. Вашият лекар може да коригира дозата.
- ако имате високи нива на бели кръвни клетки.
- ако имате ниски нива на тромбоцити.
- ако сте имали припадъци или замаяност в изправено или седнало положение, или сте припадали преди при поставяне на инжекции.

Вашият лекар може да извърши **обичайните кръвни изследвания**, за да наблюдава нивата на Вашите кръвни клетки.

Не се препоръчва употребата на Mozobil за мобилизация на стволови клетки, ако имате левкемия (рак на кръвта или костния мозък).

Други лекарства и Mozobil

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност и кърмене

Не трябва да използвате Mozobil, ако сте бременна, тъй като няма опит с Mozobil при бременни жени. Важно е да уведомите Вашия лекар, ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна, или планирате да забременеете. Препоръчва се да се използва контрацепция, ако сте в детеродна възраст.

Не трябва да кърмите, ако приемате Mozobil, тъй като не е известно дали Mozobil се отделя в кърмата при жени.

Шофиране и работа с машини

Mozobil може да причини замаяност и умора. Затова трябва да избягвате да шофирате, ако се чувствате замаяни или уморени, или не се чувствате добре.

Mozobil съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза, т.е. на практика не съдържа натрий.

3. Как да използвате Mozobil

Лекарството ще ви бъде инжектирано от лекар или медицинска сестра.

Първоначално ще получите G-CSF, а след това – Mozobil.

Мобилизацията ще започне, като първо ви се приложи друго лекарство, наречено G-CSF (гранулоцит-колониостимулиращ фактор). G-CSF ще помогне на Mozobil да действа правилно във Вашия организъм. Ако искате да научите повече за G-CSF, попитайте Вашия лекар и прочетете съответната листовка.

Каква доза Mozobil се прилага?

Препоръчителната доза за възрастни е 20 mg (фиксирана доза) или 0,24 mg/kg телесно тегло на ден.

Препоръчителната доза за деца на възраст от 1 до 18 години е 0,24 mg/kg телесно тегло на ден.

Вашата доза ще зависи от теглото ви, което трябва да бъде измерено в седмицата преди да приемете първата доза. Ако имате умерени или тежки бъбречни проблеми, Вашият лекар ще намали дозата.

Как се прилага Mozobil?

Mozobil се прилага като подкожна инжекция (под кожата).

Кога се прилага за първи път Mozobil?

Ще получите първата си доза Mozobil от 6 до 11 часа преди аферезата (събирането на Вашите кръвни стволови клетки).

Колко дълго се прилага Mozobil?

Лечението с Mozobil продължава 2 до 4 последователни дни (в някои случаи до 7 дни), докато се съберат достатъчно стволови клетки за Вашата трансплантация. В редки случаи може да не се съберат достатъчно стволови клетки и опитът за събиране да бъде прекратен.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Моля уведомете Вашия лекар незабавно, ако

- скоро след приемане на Mozobil получите обрив, подуване около очите, задух или недостиг на въздух, чувствате се замаяни в изправено или седнало положение, чувствате слабост или че ще припадате.
- имате болки в горния ляв участък на корема или в лявото рамо.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- диария, гадене (повдигане), зачервяване или възпаление на мястото на инжектиране
- нисък брой червени кръвни клетки при лабораторно изследване (анемия при деца)

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- главоболие
- замаяност, чувство на умора и неразположение
- проблеми със съня
- изпускане на газове, запек, нарушено храносмилане, повръщане
- стомашни симптоми като болка, подуване или дискомфорт
- сухота в устата, изтръпване около устата
- потене, общо зачервяване на кожата, ставни болки, болки в мускулите и костите.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- алергични реакции като обрив, подуване около очите, задух
- анафилактични реакции, включително анафилактичен шок
- ярки сънища, кошмари

В редки случаи стомашно-чревните нежелани реакции могат да са тежки (диария, повръщане, болка в корема и гадене).

Инфаркти

При клиничните изпитвания пациенти с рискови фактори за инфаркт рядко претърпяват инфаркт, след като са приели Mozobil и G-CSF. Моля информирайте Вашия лекар незабавно, ако изпитвате дискомфорт в гърдите.

Бодежи и изтръпване

Бодежите и изтръпването са чести при пациенти, които са лекувани от рак. Около един на пет пациенти има тези оплаквания. Въпреки това тези ефекти изглеждат не се появяват по-често, когато използвате Mozobil.

При изследванията на кръвта Ви може да има увеличение на броя на белите кръвни клетки (левкоцитоза).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Mozobil

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

След отваряне на флакона Mozobil трябва да се използва веднага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Mozobil

- Активното вещество е плериксафор. Всеки ml разтвор за инжектиране съдържа 20 mg плериксафор. Всеки флакон съдържа 24 mg плериксафор в 1,2 ml разтвор.
- Другите съставки са натриев хлорид, хлороводородна киселина (концентрирана) и натриев хидроксид за корекция на рН, както и вода за инжекции.

Как изглежда Mozobil и какво съдържа опаковката

Mozobil се предлага като бистър, безцветен или бледожълт разтвор за инжектиране в стъклен флакон с гумена запушалка, която не е направена от латекс. Всеки флакон съдържа 1,2 ml разтвор.

Всяка опаковка съдържа 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

Производител

Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel: +36 1 505 0050

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 4035 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.