

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Mozobil 20 mg/ml injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En ml opløsning indeholder 20 mg plerixafor.

Hvert hætteglas indeholder 24 mg plerixafor i 1,2 ml opløsning.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml indeholder cirka 5 mg (0,2 mmol) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs til lysegul opløsning med en pH-værdi på 6,0-7,5 og en osmolalitet på 260-320 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voksne patienter

Mozobil er i kombination med granulocyt-koloni-stimulerende faktor (G-CSF) indiceret til at øge mobiliseringen af hæmatopoietiske stamceller til perifert blod med henblik på opsamling og efterfølgende autolog transplantation hos voksne patienter med lymfom eller multipelt myelom, hvis celler er vanskelige at mobilisere (se pkt. 4.2).

Pædiatriske patienter (1 – under 18 år)

Mozobil er i kombination med G-CSF indiceret til at øge mobiliseringen af hæmatopoietiske stamceller til perifert blod med henblik på opsamling og efterfølgende autolog transplantation hos børn med lymfom eller maligne solide tumorer, enten:

- profylaktisk når cirkulerende stamcelletal på den planlagte dag for aferese efter tilstrækkelig mobilisering med G-CSF (med eller uden kemoterapi) forventes at være utilstrækkeligt i forhold til den ønskede høst af hæmatopoietiske stamceller, eller
- hvis tidligere forsøg på at opsamle tilstrækkeligt med hæmatopoietiske stamceller mislykkedes (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Mozobil skal indledes og overvåges af en læge med erfaring inden for onkologi og/eller hæmatologi. Mobiliserings- og aferese-procedurene skal udføres i samarbejde med et onkologisk-hæmatologisk center, som har tilstrækkelig erfaring inden for dette område, og hvor overvågningen af de hæmatopoietiske progenitorceller kan gennemføres på korrekt vis.

Alder over 60 år og/eller tidligere myelosuppressiv kemoterapi, tidligere omfattende kemoterapi og/eller maksimalt antal cirkulerende stamceller per mikroliter under 20, er blevet identificeret som indikatorer for dårlig mobilisering.

Dosering

Voksne

Den anbefalede daglige dosis af plerixafor ved subkutan injektion (s.c.) er:

- 20 mg fast dosis eller 0,24 mg/kg legemsvægt for patienter, der vejer ≤83 kg (se pkt. 5.2).
- 0,24 mg/kg legemsvægt for patienter, der vejer >83 kg.

Pædiatriske patienter (1 – under 18 år)

Den anbefalede daglige dosis af plerixafor ved subkutan injektion (s.c.) er:

- 0,24 mg/kg legemsvægt (se pkt. 5.1).

Hvert hætteglas med plerixafor indeholder 1,2 ml af 20 mg/ml plerixafor vandig injektionsvæske, opløsning og indeholder 24 mg plerixafor.

Plerixafor trækkes op i en injektionssprøjte, hvis størrelse bestemmes ud fra patientens vægt.

Til patienter med en lav kropsvægt på op til 45 kg kan der anvendes 1 ml børneinjektionssprøjter.

Denne type injektionssprøjte har hovedopdelinger for hver 0,1 ml og underopdelinger for hver 0,01 ml og er derfor egnet til at administrere plerixafor i en dosis på 240 µg/kg til pædiatriske patienter med en legemsvægt på mindst 9 kg.

Til patienter med en legemsvægt over 45 kg anvendes en 1 ml eller 2 ml gradueret injektionssprøjte, der kan afmåle et volumen på 0,1 ml.

Præparatet skal administreres ved subkutan injektion 6 til 11 timer inden påbegyndelse af hver aferese og efter 4 dages præmedicinering med G-CSF. I kliniske studier har Mozobil sædvanligvis været anvendt i 2-4 (og op til 7) dage i træk.

Den vægt, der anvendes til beregning af dosis af plerixafor, skal måles inden for 1 uge inden den første dosis plerixafor. Dosis af plerixafor har i kliniske studier været beregnet på baggrund af legemsvægten hos patienter på op til 175 % af den ideelle legemsvægt. Dosis af plerixafor til behandling af patienter, der vejer mere end 175 % af den ideelle legemsvægt, er ikke undersøgt. Den ideelle legemsvægt kan fastlægges med anvendelse af følgende ligninger:

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

Baseret på øget eksponering med stigende legemsvægt bør dosis af plerixafor ikke overstige 40 mg/dag.

Anbefalede samtidige lægemidler

I pivotale kliniske studier, der understøtter anvendelsen af Mozobil, fik alle patienter daglige doser på 10 µg/kg G-CSF hver morgen i 4 dage i træk inden den første dosis plerixafor og hver morgen inden aferese.

Specielle populationer

Nyreinsufficiens

Til patienter med en kreatininclearance på 20-50 ml/min skal dosis af plerixafor nedsættes med en tredjedel til 0,16 mg/kg/dag (se pkt. 5.2). Der findes kun begrænsede kliniske data vedrørende denne dosisjustering. Der er ikke tilstrækkelig klinisk erfaringsgrundlag til at give andre doseringsanbefalinger til patienter med en kreatininclearance på < 20 ml/min eller til patienter i hæmodialyse.

På baggrund af den øgede dosis i takt med stigende legemsvægt bør dosis ikke overstige 27 mg/dag, hvis kreatininclearance er under 50 ml/min.

Pædiatrisk population

Mzobils sikkerhed og virkning hos børn (1 – under 18 år) er blevet undersøgt i et kontrolleret, åbent, multicenterstudie (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2).

Ældre personer (> 65 år)

Det er ikke nødvendigt at ændre dosis til ældre personer med normal nyrefunktion. Justering af dosis anbefales til ældre personer med en kreatininclearance på ≤ 50 ml/min (se "Nyreinsufficiens" ovenfor). På grund af den øgede hyppighed af nedsat nyrefunktion i takt med stigende alder skal der generelt udvises forsigtighed i forbindelse med valg af dosis til ældre personer.

Administration

Mozobil er til subkutan injektion. Hvert hætteglas er kun beregnet til engangsbrug.

Hætteglassene skal inspiceres visuelt inden indgivelse og må ikke anvendes, hvis der er partikler eller misfarvning. Da Mozobil leveres som et sterilt præparat uden konserveringsmidler, skal der anvendes aseptisk teknik ved overførsel af hætteglassets indhold til en egnet sprøjte til subkutan indgivelse (se pkt. 6.3).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Mobilisering af tumorceller hos patienter med lymfom og multipelt myelom

Når Mozobil anvendes i forbindelse med G-CSF til mobilisering af hæmatopoietiske stamceller hos patienter med lymfom eller multipelt myelom, frigives der muligvis tumorceller fra knoglemarven, som efterfølgende opsamles i leukaferese-produktet. I tilfælde af mobilisering af tumorceller viste resultater, at antallet af mobiliserede tumorceller ikke er forøget efter Mozobil plus G-CSF sammenlignet med G-CSF alene.

Mobilisering af tumorceller hos leukæmipatienter

Mozobil og G-CSF er i et compassionate use-program blevet indgivet til patienter med akut myeloid leukæmi og plasmacelleleukæmi. I nogle tilfælde oplevede disse patienter en stigning i antallet af cirkulerende leukæmiceller. Når plerixafor anvendes til mobilisering af hæmatopoietiske stamceller, kan det medføre mobilisering af leukæmiceller og efterfølgende kontaminering af aferese-produktet. Plerixafor bør derfor ikke anvendes til mobilisering og høst af hæmatopoietiske stamceller hos patienter med leukæmi.

Hæmatologiske effekter

Hyperleukocytose

Ved indgivelse af Mozobil i forbindelse med G-CSF stiger antallet af cirkulerende leukocytter og populationerne af hæmatopoietiske stamceller. Antallet af hvide blodlegemer bør overvåges under behandling med Mozobil. Der skal udvises et klinisk skøn i forbindelse med indgivelse af Mozobil til patienter med neutrofiltalet i perifert blod på over $50 \times 10^9/L$.

Trombocytopeni

Trombocytopeni er en kendt komplikation ved aferese og er observeret hos patienter, der fik Mozobil. Trombocytallet bør overvåges hos alle patienter, der får Mozobil og gennemgår aferese.

Allergiske reaktioner

Mozobil har i usædvanlige tilfælde været forbundet med potentielle systemiske reaktioner, der var relateret til den subkutane injektion, såsom urticaria, periorbital hævelse, dyspnø eller hypoksi (se pkt. 4.8). Symptomerne reagerede på behandlingerne (fx antihistaminer, kortikosteroider, hydrering eller ekstra ilt) eller forsvandt spontant. Der er blevet indberettet tilfælde af anafylaktiske reaktioner herunder anafylaktisk shock efter markedsføring på verdensplan. Der skal udvises forsigtighed på grund af risikoen for disse reaktioner.

Vasovagale reaktioner

Vasovagale reaktioner, ortostatisk hypotension og/eller synkope kan opstå efter subkutane injektioner (se pkt. 4.8). Der skal udvises forsigtighed på grund af risikoen for disse reaktioner.

Effekt på milten

I prækliniske studier med rotter blev der observeret en højere absolut og relativ miltvægt i forbindelse med ekstramedullær hæmatopoiese efter daglige subkutane injektioner over længere tid (2 til 4 uger) af plerixafor i doser, der var cirka 4 gange højere end den anbefalede dosis til mennesker.

Effekten af plerixafor på patienternes miltstørrelse er ikke blevet undersøgt specifikt i kliniske studier. Tilfælde af forstørrelse af milten og/eller ruptur er rapporteret efter administration af Mozobil sammen med vækstfaktor G-CSF. Personer, der får Mozobil i forbindelse med G-CSF, og som indberetter smerter i øvre abdomen og/eller smerter i skulderblad eller skulder, skal have undersøgt, om milten er intakt.

Natrium

Mozobil indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. *In vitro* tests viste, at plerixafor ikke metaboliseres af CYP-enzymet, og at det ikke hæmmer eller inducerer CYP-enzymet. Plerixafor fungerede ikke som substrat for eller inhibitor af P-glykoprotein i et *in vitro* studie.

I kliniske studier af patienter med non-Hodgkins lymfom havde samtidig behandling med rituximab i et mobiliseringsregimen med plerixafor og G-CSF ingen betydning for patienternes sikkerhed eller udbytte af CD34+-celler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data for anvendelse af plerixafor til gravide kvinder. Den farmakodynamiske virkningsmekanisme indikerer, at plerixafor medfører kongenitte misdannelser, når det anvendes under graviditet. Dyrestudier har påvist teratogenicitet (se pkt. 5.3). Mozobil må ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand nødvendiggør behandling med plerixafor.

Amning

Det vides ikke, om plerixafor udskilles i human mælk. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for det ammede barn. Amning bør ophøre under behandling med Mozobil.

Fertilitet

Plerixafors virkning på fertiliteten hos mænd og kvinder kendes ikke (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Mozobil kan muligvis påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle patienter har oplevet svimmelhed, træthed eller vasovagale reaktioner. Derfor opfordres der til forsigtighed i forbindelse med bilkørsel og betjening af maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsdata for anvendelse af Mozobil sammen med G-CSF til onkologiske patienter med lymfom og multipelt myelom blev indsamlet fra 2 placebokontrollerede fase III-studier (301 patienter) og 10 ikke-kontrollerede fase II-studier (242 patienter). Patienterne blev fortrinsvis behandlet med daglige doser på 0,24 mg/kg plerixafor administreret subkutant. Eksponeringen for plerixafor i disse studier var fra 1 til 7 dage i træk (median = 2 dage).

I de to fase III-studier med patienter med non-Hodgkins lymfom og multipelt myelom (henholdsvis AMD3100-3101 og AMD3100-3102) blev i alt 301 patienter behandlet med Mozobil og G-CSF, og 292 patienter blev behandlet med G-CSF og placebo. Patienterne fik hver morgen doser af G-CSF 10 µg/kg i 4 dage inden den første dosis plerixafor eller placebo og hver morgen inden aferese. Tabel 1 viser de bivirkninger, der opstod hyppigere i forbindelse med behandling med Mozobil og G-CSF end placebo og G-CSF. Bivirkningerne blev indberettet som relaterede hændelser hos ≥ 1 % af de patienter, der fik Mozobil, under mobilisering af hæmatopoietiske stamceller og aferese og inden kemoterapi/ablativ behandling som forberedelse til transplantation.

Fra tidspunktet for den transplantationforberedende kemoterapi/ablativ behandling til og med 12 måneder efter transplantationen blev der ikke observeret nogen signifikante forskelle i forekomsten af bivirkninger på tværs af behandlingsgrupperne.

Tabuleret liste over bivirkninger

Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og frekvens. Frekvenserne defineres i henhold til følgende regel: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældnen ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1. Bivirkninger, der under mobilisering og aferese i fase III-studier opstod hyppigere ved behandling med Mozobil end med placebo, og som anses for at være relaterede til Mozobil

Blod og lymfesystem	
Ikke kendt	Splenomegali, miltruptur (se pkt. 4.4)
Immunsystemet	
Ikke almindelig	Allergisk reaktion* Anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock (se pkt. 4.4)**
Psykiske forstyrrelser	
Almindelig	Insomni
Ikke almindelig	Unormale drømme, mareridt
Nervesystemet	
Almindelig	Svimmelhed, hovedpine
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Diaré, nausea
Almindelig	Opkastning, abdominalsmerter, ubehag i maven, dyspepsi, abdominal distention, obstipation, flatulens, oral hypoæstesi, mundtørhed
Hud og subkutane væv	
Almindelig	Hyperhidrose, erytem
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Almindelig	Artralgi, muskuloskeletale smerter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	Reaktioner på injektions- og infusionssted
Almindelig	Træthed, utilpashed

* Hyppigheden af de anførte allergiske reaktioner er baseret på bivirkninger, der opstod i onkologistudier (679 patienter). Bivirkningerne omfattede et eller flere af følgende: urticaria (n = 2), periorbital hævelse (n = 2), dyspnø (n

= 1) eller hypoxi (n = 1). Bivirkningerne var generelt lette eller moderate og opstod inden for cirka 30 min efter indgivelse af Mozobil.

** Erfaring efter markedsføring

De indberettede bivirkninger for patienter med lymfom og multipelt myelom, som fik Mozobil i de kontrollerede fase III-studier og i ikke-kontrollerede studier, herunder et fase II-studie med Mozobil som monoterapi til mobilisering af hæmatopoietiske stamceller, er ens. Der blev ikke observeret nogen signifikante forskelle i forekomsten af bivirkninger hos onkologiske patienter med hensyn til sygdom, alder eller køn.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Myokardieinfarkt

I kliniske studier fik 7 ud af 679 onkologiske patienter myokardieinfarkt efter mobilisering af hæmatopoietiske stamceller med plerixafor og G-CSF. Alle hændelser opstod mindst 14 dage efter sidste indgivelse af Mozobil. Desuden fik to kvindelige kræftpatienter i *compassionate use*-programmet (på udleveringstilladelser) myokardieinfarkt efter mobilisering af hæmatopoietiske stamceller med plerixafor og G-CSF. Den ene af disse hændelser opstod 4 dage efter sidste indgivelse af Mozobil. Grundet den manglende tidsmæssige forbindelse hos 8 ud af 9 patienter samt risikoprofilen for patienter med myokardieinfarkt tyder dette ikke på, at Mozobil giver en uafhængig risiko for myokardieinfarkt hos patienter, der også får G-CSF.

Hyperleukocytose

I fase III-studierne var antallet af hvide blodlegemer $100 \times 10^9/L$ eller derover dagen inden eller dagen for aferese hos 7 % af de patienter, der fik Mozobil, og hos 1 % af de patienter, der fik placebo. Der blev ikke observeret nogen komplikationer eller kliniske symptomer på leukostase.

Vasovagale reaktioner

I kliniske studier af Mozobil hos onkologiske patienter og frivillige raske personer oplevede mindre end 1 % af forsøgsdeltagerne vasovagale reaktioner (ortostatisk hypotension og/eller synkope) efter subkutan indgivelse af doser af plerixafor på $\leq 0,24$ mg/kg. Størstedelen af disse hændelser opstod inden for 1 time efter indgivelse af Mozobil.

Lidelser i mave-tarm-kanalen

I kliniske studier af Mozobil til onkologiske patienter har der været sjældne indberetninger af svære gastrointestinale hændelser, herunder diaré, nausea, opkastning og abdominalsmerter.

Paræstesi

Paræstesi ses ofte hos onkologiske patienter, der gennemgår autolog transplantation efter flere indgreb. I de placebokontrollerede fase III-studier var forekomsten af paræstesi 20,6 % og 21,2 % i gruppen med henholdsvis plerixafor og placebo.

Ældre personer

I de to placebokontrollerede kliniske studier med plerixafor var 24 % af patienterne ≥ 65 år. Der blev ikke observeret nogen bemærkelsesværdige forskelle i forekomsten af bivirkninger hos disse ældre personer sammenlignet med yngre patienter.

Pædiatrisk population

I et kontrolleret, åbent, multicenterstudie (DFI 12860) blev tredive patienter behandlet med 0,24 mg/kg Mozobil (se pkt. 5.1).

Sikkerhedsprofilen i dette pædiatriske studie var i overensstemmelse med den, der blev observeret hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering. På grund af de begrænsede oplysninger om doser højere end den anbefalede dosis og op til 0,48 mg/kg kan hyppigheden af gastrointestinale lidelser, vasovagale reaktioner, ortostatisk hypotension og/eller synkope være højere.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre immunstimulerende midler, ATC-kode: L03AX16.

Virkningsmekanisme

Plerixafor er et bicyclam-derivat, en selektiv, reversibel antagonist, som binder til CXCR4 kemokin-receptoren og blokerer bindingen af dets kognate ligand, SDF-1 α (*stromal cell-derived factor-1 α*), også kendt som CXCL12. Plerixafor-induceret leukocytose og stigninger i niveauet af cirkulerende hæmatopoietiske stamceller menes at være resultatet af afbrydelse af CXCR4's binding til dets kognate ligand, hvilket medfører forekomst af både modne og pluripotente celler i det systemiske kredsløb. CD34+ celler, der er mobiliseret af plerixafor, er funktionelle og kan transplanteres med langsigtet repopulation.

Farmakodynamisk virkning

I farmakodynamiske studier af plerixafor alene med deltagelse af raske frivillige blev der observeret maksimal mobilisering af CD34+ celler fra 6 til 9 timer efter indgivelse. I farmakodynamiske studier af plerixafor sammen med G-CSF, der blev indgivet til raske frivillige med det samme doseringsregime som til patienter i studier, blev der observeret en vedvarende stigning i CD34+-tallet i perifert blod fra 4 til 18 timer efter indgivelse af plerixafor, og det maksimale respons blev opnået efter mellem 10 og 14 timer.

For at sammenligne plerixafor's farmakokinetik og farmakodynamik efter 0,24 mg/kg og faste (20 mg) doser blev et studie udført hos voksne patienter med NHL (N=61), som blev behandlet med 0,24 mg/kg eller 20 mg plerixafor. Studiet blev udført hos patienter, som vejede 70 kg eller mindre (median: 63,7 kg, min: 34,2 kg, max: 70 kg). Den faste 20 mg-dosis viste 1,43 gange højere eksponering (AUC_{0-10t}) end 0,24 mg/kg dosen (Tabel 2). Den faste 20 mg dosis viste også numerisk højere responsrate (5,2 % [60,0 % vs. 54,8 %] baseret på lokale laboratoriedata og 11,7 % [63,3 % vs. 51,6 %] baseret på centrale laboratoriedata) mht. at nå målet på $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ celler/kg end den mg/kg-baserede dosis. Mediantiden for at nå $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ celler/kg var 3 dage for begge behandlingsgrupper, og sikkerhedsprofilen var tilsvarende mellem grupperne. Legemsvægt på 83 kg blev valgt som skillepunkt for overførsel af patienter fra fast til vægtbaseret dosis (83 kg x 0,24 mg = 19,92 mg/kg).

Tabel 2. Sammenligning af systemisk eksponering (AUC_{0-10t}) ved fastdosis-regime og vægtbaseret regime

Regime	Geometrisk middelværdi AUC
Fast 20 mg (n=30)	3991,2
0,24 mg/kg (n=31)	2792,7
Forhold (90% KI)	1,43 (1,32;1,54)

Klinisk virkning og sikkerhed

I to randomiserede, kontrollerede fase III-studier fik patienter med non-Hodgkins lymfom eller multipelt myelom Mozobil 0,24 mg/kg eller placebo hver aften inden aferese. Patienterne fik hver morgen doser af G-CSF 10 μ g/kg i 4 dage inden den første dosis plerixafor eller placebo og hver morgen inden aferese. I tabel 3 og 5 ses de optimale (5 eller 6 x 10⁶ celler/kg) og minimale (2 x 10⁶ celler/kg) antal CD34+ celler/kg inden for et givent antal dage samt det primære, kombinerede

endpoint, der omfatter vellykket transplantation. I tabel 4 og 6 ses procentdelen af patienter, der opnåede det optimale antal CD34+ celler/kg efter et bestemt antal aferesedage.

Tabel 3. Effektresultater fra studie AMD3100-3101 - CD34+ celle-mobilisering hos patienter med non-Hodgkins lymfom

Effektendepunkt ^b	Mozobil og G-CSF (n = 150)	Placebo og G-CSF (n = 148)	p-værdi ^a
Patienter, der opnår $\geq 5 \times 10^6$ celler/kg inden for ≤ 4 aferesedage og vellykket transplantation	86 (57,3 %)	28 (18,9 %)	< 0,001
Patienter, der opnår $\geq 2 \times 10^6$ celler/kg inden for ≤ 4 aferesedage og vellykket transplantation	126 (84,0 %)	64 (43,2 %)	< 0,001

^a p-værdi beregnet med anvendelse af Pearsons chi-kvadrattest

^b Statistisk signifikant flere patienter opnåede $\geq 5 \times 10^6$ celler/kg inden for ≤ 4 aferesedage med Mozobil og G-CSF (n=89; 59,3 %) end med placebo og G-CSF (n=29; 19,6 %), $p < 0,001$; statistisk signifikant flere patienter opnåede $\geq 2 \times 10^6$ celler/kg inden for ≤ 4 aferesedage med Mozobil og G-CSF (n=130; 86,7 %) end med placebo og G-CSF (n=70; 47,3 %), $p < 0,001$.

Tabel 4. Studie AMD3100-3101 – procentdel patienter med non-Hodgkins lymfom, der opnåede $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ celler/kg efter et antal aferesedage

Dage	Mozobil og G-CSF Procentdel ^a (n=147 ^b)	Placebo og G-CSF Procentdel ^a (n=142 ^b)
1	27,9 %	4,2 %
2	49,1 %	14,2 %
3	57,7 %	21,6 %
4	65,6 %	24,2 %

^a Procentdele fastlagt efter Kaplan Meier-metoden

^b n omfatter alle patienter, som har fået mindst én dags aferese

Tabel 5. Effektresultater fra studie AMD3100-3102 – CD34+ celle-mobilisering hos patienter med multipelt myelom

Effekt endpoint ^b	Mozobil og G-CSF (n = 148)	Placebo og G-CSF (n = 154)	p-værdi ^a
Patienter, der opnår $\geq 6 \times 10^6$ celler/kg inden for ≤ 2 aferesedage og vellykket transplantation	104 (70,3 %)	53 (34,4 %)	< 0,001

^a p-værdien er beregnet med anvendelse af Cochran-Mantel-Haenszel-statistik med blokke af trombocytter ved baseline

^b Statistisk signifikant flere patienter opnåede $\geq 6 \times 10^6$ celler/kg inden for ≤ 2 aferesedage med Mozobil og G-CSF (n=106; 71,6 %) end med placebo og G-CSF (n=53; 34,4 %), $p < 0,001$; statistisk signifikant flere patienter opnåede $\geq 6 \times 10^6$ celler/kg inden for ≤ 4 aferesedage med Mozobil og G-CSF (n=112; 75,7 %) end med placebo og G-CSF (n=79; 51,3 %), $p < 0,001$; statistisk signifikant flere patienter opnåede $\geq 2 \times 10^6$ celler/kg inden for ≤ 4 aferesedage med Mozobil og G-CSF (n=141; 95,3 %) end med placebo og G-CSF (n=136; 88,3 %), $p=0,031$.

Tabel 6. Studie AMD3100-3102 – procentdel patienter med multipelt myelom, der opnåede $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ celler/kg efter et antal aferesedage

Dage	Mozobil og G-CSF Procentdel ^a (n=144 ^b)	Placebo og G-CSF Procentdel ^a (n=150 ^b)
1	54,2 %	17,3 %
2	77,9 %	35,3 %
3	86,8 %	48,9 %
4	86,8 %	55,9 %

^a Procentdele fastlagt efter Kaplan Meier-metoden

^b n omfatter alle patienter, som har fået mindst én dags aferese

Rescue-patienter

Studie AMD3100-3101 inkluderede 62 patienter (10 i gruppen på Mozobil + G-CSF og 52 i gruppen på placebo + G-CSF), som ikke kunne mobilisere tilstrækkeligt antal CD34+ celler og dermed ikke gennemgå transplantation, i en åben *rescue*-procedure med Mozobil og G-CSF. Ud af disse patienter mobiliserede 55 % (34 ud af 62) $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ celler og gennemgik transplantation med vellykket resultat. Studie AMD3100-3102 inkluderede 7 patienter (alle med placebo + G-CSF) i *rescue*-proceduren. Ud af disse patienter mobiliserede 100 % (7 ud af 7) $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ celler og gennemgik transplantation med vellykket resultat.

Den dosis hæmatopoietiske stamceller, der blev brugt til hver transplantation, blev fastlagt af investigatoren, og det var ikke nødvendigvis alle de opsamlede hæmatopoietiske stamceller, der blev transplanteret. For transplanterede patienter i fase III-studier var mediantiden indtil *engraftment* af neutrofiler (10-11 dage), mediantiden indtil *engraftment* af trombocytter (18-20 dage) og transplantatets funktionalitet indtil 12 måneder efter transplantationen ens på tværs af grupperne på Mozobil og placebo.

Data vedrørende mobilisering og *engraftment* fra supplerende fase II-studier (plerixafor 0,24 mg/kg doseret om aftenen eller morgenen inden aferese) på patienter med non-Hodgkins lymfom, Hodgkins sygdom eller multipelt myelom svarede til dataene fra fase III-studierne.

I de placebokontrollerede studier undersøgte man størrelsen af stigningen i CD34+ celletallet i perifert blod (celler/ μ l) i de 24 timer fra dagen inden den første aferese indtil umiddelbart inden den første aferese (Tabel 7). I denne 24-timers periode blev den første dosis plerixafor 0,24 mg/kg eller placebo indgivet 10-11 timer inden aferese.

Tabel 7. Stigning i fold i CD34+ celletallet i perifert blod efter indgivelse af Mozobil

Studie	Mozobil og G-CSF		Placebo og G-CSF	
	Median	Middel (SD)	Median	Middel (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)

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Mozobil hos børn i alderen 0 til 1 år i myelosuppression forårsaget af kemoterapi for behandling af maligne lidelser, der kræver en autolog hæmatopoietisk stamcelletransplantation (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

Mozobils sikkerhed og virkning er blevet undersøgt i et kontrolleret, åbent, multicenterstudie med pædiatriske patienter med solide tumorer (inklusive neuroblastom, sarkom, Ewings sarkom) eller lymfom, som var egnet til autolog stamcelletransplantation (DFI12860).

Patienter med leukæmi, vedvarende høj procentdel af knoglemarvpåvirkning forud for mobilisering eller med tidligere stamcelletransplantation blev ekskluderet.

Femogfyre pædiatriske patienter (1 – under 18 år) blev randomiseret, 2:1, med 0,24 mg/kg Mozobil plus standard mobilisering (G-CSF plus eller minus kemoterapi) *versus* kontrol (kun standard mobilisering). Medianalder var 5,3 år (min:max 1:18) i Mozobil-armen *versus* 4,7 år (min:max 1:17) i kontrolarmen.

Kun en patient under 2 år blev randomiseret til behandlingsarmen med plerixafor. Der sås en ubalance mellem behandlingsarmene i CD34+ celletallet i perifert blod dagen før den første aferese (dvs. før administration af plerixafor) med mindre cirkulerende PB CD34+ i plerixafor-armen. Median PB CD34+ celletal ved *baseline* var 15 celler/ μ l i Mozobil-armen *versus* 35 celler/ μ l i kontrolarmen. Den primære analyse viste, at 80 % af patienterne i Mozobil-armen som minimum opnåede en fordobling af PB CD34+ tallet, der blev observeret morgenen efter den første planlagte aferese i forhold til morgenen inden den første planlagte aferese *versus* 28,6 % af patienterne i kontrolarmen ($p=0,0019$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Plerixafor's farmakokinetik er blevet undersøgt hos patienter med lymfom og multipelt myelom ved det kliniske dosisniveau på 0,24 mg/kg efter præmedicinering med G-CSF (10 μ g/kg én gang dagligt i 4 dage i træk).

Absorption

Plerixafor absorberes hurtigt efter subkutan injektion og når maksimumkoncentration inden for cirka 30-60 minutter (t_{max}). Efter subkutan indgivelse af en dosis på 0,24 mg/kg til patienter, som har fået 4 dages præmedicinering med G-CSF, var den maksimale plasmakoncentration (C_{max}) og den systemiske eksponering (AUC_{0-24}) af plerixafor henholdsvis 887 ± 217 ng/ml og 4337 ± 922 ng·t/ml.

Fordeling

Plerixafor binder moderat til humane plasmaproteiner med op til 58 %. Det synlige distributionsvolumen af plerixafor hos mennesker er 0,3 l/kg, hvilket viser, at plerixafor overvejende er afgrænset men ikke begrænset til det ekstravaskulære væskerum.

Biotransformation

Plerixafor metaboliseres ikke *in vitro* med anvendelse af humane levermikrosomer eller humane primære hepatocytter og udviser ikke hæmmende aktivitet *in vitro* i retning mod de vigtigste lægemiddelmetaboliserende CYP450-enzymers (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4/5). I *in vitro*-studier med humane hepatocytter inducerer plerixafor ikke CYP1A2-, CYP2B6- og CYP3A4-enzymers. Disse fund tyder på, at plerixafor har ringe potentiale for P450-afhængige lægemiddel-lægemiddel-interaktioner.

Elimination

Plerixafor elimineres fortrinsvis gennem urinen. Efter en dosis på 0,24 mg/kg til raske frivillige med normal nyrefunktion blev cirka 70 % af dosis udskilt uændret i urinen inden for de første 24 timer efter indgivelse. Halveringstiden ($t_{1/2}$) i plasma er 3-5 timer. Plerixafor fungerede ikke som substrat for eller inhibitor af P-glykoprotein i en *in vitro* undersøgelse med MDCKII- og MDCKII-MDR1-celletyper.

Specielle populationer

Nyreinsufficiens

Efter en enkelt plerixafor-dosis på 0,24 mg/kg blev clearancen nedsat hos forsøgsparticipanter med forskellige grader af nyreinsufficiens og var ligefrem forbundet med kreatininclearance (CrCl). Middelværdierne af AUC_{0-24} for plerixafor hos forsøgsparticipanter med mild (CrCl 51-80 ml/min), moderat (CrCl 31-50 ml/min) og svær (CrCl \leq 30 ml/min) nyreinsufficiens var henholdsvis 5410, 6780 og 6990 ng·t/ml, hvilket var højere end den eksponering, der er observeret hos raske forsøgsparticipanter med normal nyrefunktion (5070 ng·t/ml). Nyreinsufficiens havde ingen effekt på C_{max} .

Køn

En populationsfarmakokinetisk analyse viste ingen kønsrelateret effekt på plerixafor's farmakokinetik.

Ældre personer

En analyse af populationsfarmakokinetikken viste ingen aldersrelateret effekt på farmakokinetikken for plerixafor.

Pædiatrisk population

Plerixafor's farmakokinetik blev undersøgt hos 48 pædiatriske patienter (1 – under 18 år) med solide tumorer ved subkutane doser på 0,16, 0,24 og 0,32 mg/kg med standard mobilisering (G-CSF plus eller minus kemoterapi). Baseret på farmakokinetisk populationsmodellering og tilsvarende voksne medførte µg/kg-baseret dosering en stigning i plerixafor-eksponering i takt med stigende legemsvægt hos pædiatriske patienter. Ved samme vægtbaserede dosisregime på 240 µg/kg er gennemsnitseksposeringen (AUC_{0-24h}) for plerixafor lavere hos pædiatriske patienter i alderen 2 til < 6 år (1.410 ng.t/ml), 6 til <12 år (2318 ng.t/mL) og 12 til <18 år (2.981 ng.t/ml) end hos voksne (4.337 ng.t/ml). Baseret på farmakokinetisk populationsmodellering er gennemsnitseksposeringen (AUC_{0-24h}) for plerixafor hos pædiatriske patienter i alderen 2 til <6 år (1905 ng.t/ml), 6 til <12 år (3063 ng.t/ml) og 12 til <18 år (4015 ng.t/ml) ved dosis på 320 µg/kg tættere på eksponeringen hos voksne, der får 240 µg/kg. Der blev imidlertid observeret mobilisering af PB CD34+ tal i 2. stadie af studiet.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Resultaterne fra studier med subkutane enkeltdoser til rotter og mus viste, at plerixafor kan inducere forbigående, men alvorlige neuromuskulære effekter (ukoordineret bevægelse), sedativ-lignende effekter (hypoaktivitet), dyspnø, ventral eller lateral tilbagelænhed og/eller muskelspasmer. Andre effekter af plerixafor, der konsekvent blev bemærket i dyrestudier med gentagne doser, omfattede forhøjede niveauer af cirkulerende hvide blodlegemer og øget udskillelse af calcium og magnesium i urinen hos rotter og hunde, let forhøjet miltvægt hos rotter samt diaré og takykardi hos hunde. Histopatologiske fund af ekstramedullær hæmatopoiese blev observeret i lever og milt hos rotter og/eller hunde. Et eller flere af disse fund blev normalt observeret ved systemiske eksponeringer, der var af samme størrelsesorden som eller en anelse højere end den humane kliniske eksponering.

Resultaterne af det dosisbestemmende studie med unge minigrise og af dosisbestemmende studier samt definitive studier med unge rotter var sammenlignelige med de resultater, der blev observeret hos voksne mus, rotter og hunde.

Eksponeringsmarginer i studiet med unge rotter ved den maksimalt tolererede dosis (MTD) var ≥ 18 gange højere end den højeste, kliniske, pædiatriske dosis hos børn op til 18 år.

En *in vitro*-screening af generel receptoraktivitet viste, at plerixafor ved en koncentration (5 µg/ml), der er adskillige gange højere end det maksimale systemiske niveau hos mennesker, har en moderat eller stærk bindingsaffinitet for et antal forskellige receptorer, der hovedsageligt er placeret på præsynaptiske nerveender i centralnervesystemet (CNS) og/eller det perifere nervesystem (PNS) (N-type-calciumkanal, kaliumkanal SK_{CA} , histamin H_3 , acetylkolinmuskarin M_1 and M_2 , adrenerge α_{1B} og α_{2C} , neuropeptid Y/ Y_1 og glutamat NMDA polyamin-receptorer). Den kliniske relevans af disse fund kendes ikke.

Farmakologiske sikkerhedsmæssige studier med intravenøst administreret plerixafor til rotter viste depression af åndedræt og hjerte ved systemiske eksponeringer, der var lidt højere end den humane kliniske eksponering, mens subkutan administreret plerixafor udelukkende viste respiratoriske og kardiovaskulære effekter ved højere systemiske niveauer.

SDF-1 α og CXCR4 spiller en vigtig rolle i embryoets/fosterets udvikling. Det er påvist, at plerixafor kan medføre forhøjet resorption, nedsat fostervægt, forsinket knoglevækst og stigning i fosteranomalier hos rotter og kaniner. Data fra dyrestudier tyder desuden på modulation af føtal hæmatopoiese, vaskularisering og cerebellar udvikling fra SDF-1 α og CXCR4. Den systemiske eksponering ved *No Observed Adverse Effect Level* for teratogene effekter hos rotter og kaniner var af samme omfang eller lavere end det, der er konstateret ved terapeutiske doser til patienter. Dette teratogene potentiale skyldes sandsynligvis dets farmakodynamiske virkningsmekanisme.

I studier af distributionen hos rotter blev der påvist koncentrationer af radiomærket plerixafor i forplantningsorganerne (testis, ovaria, uterus) 2 uger efter enkeltdoser eller 7 daglige gentagne doser til hanner og efter 7 daglige gentagne doser til hunner. Elimineringsraten fra væv var langsom. De mulige virkninger af plerixafor på fertiliteten hos hanner og på den postnatale udvikling er ikke undersøgt i prækliniske studier.

Der er ikke udført studier af karcinogeniciteten af plerixafor. Plerixafor var ikke genotoksisk i en fyldestgørende gruppe af genotoksicitetstest.

Plerixafor udviste tumurvækst i *in vivo*-modeller af non-Hodgkins lymfom, glioblastom, medulloblastom og akut lymfoblastisk leukæmi, når det blev doseret med mellemrum. En stigning i væksten af non-Hodgkins lymfom blev noteret efter kontinuerlig indgivelse af plerixafor i 28 dage. Den potentielle risiko, der er forbundet med denne effekt, forventes at være lav i den tilsigtede, korte varighed af doseringen af plerixafor til mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumchlorid
Saltsyre, koncentreret (pH-justering)
Natriumhydroxid (pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier over eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas
3 år.

Efter åbning

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser inden anvendelse brugerens eget ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Gennemsigtige 2 ml type I-glas med en gummiprop af chlorobutyl/butyl og en aluminiumsforsegling med en flip-off-hætte af plast. Hvert hætteglas indeholder 1,2 ml opløsning.

Pakningsstørrelse med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/09/537/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 31. juli 2009
Dato for seneste fornyelse: 11. april 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill, Suffolk
CB9 8PU
Storbritannien

eller

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mozobil 20 mg/ml injektionsvæske, opløsning
Plerixafor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver ml indeholder 20 mg plerixafor.
Hvert hætteglas indeholder 24 mg plerixafor i 1,2 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: natriumchlorid, saltsyre (koncentreret) og natriumhydroxid til pH-justering og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas
24 mg/1,2 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt injektionsvæske skal kasseres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/09/537/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

Mozobil 20 mg/ml injektionsvæske, opløsning
Plerixafor
Subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

24 mg/1,2 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Mozobil 20 mg/ml injektionsvæske, opløsning plerixafor

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Mozobil
3. Sådan skal du bruge Mozobil
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Mozobil indeholder det aktive stof plerixafor, der blokerer for et protein på overfladen af blodstamceller. Dette protein binder blodstamcellerne til knoglemarven. Plerixafor forbedrer frigivelsen af stamceller ud i blodbanen (mobilisering). Stamcellerne kan indsamles ved hjælp af en maskine, der adskiller blodets indholdsstoffer (afere-se-maskine), og derefter nedfryses og opbevares indtil transplantationen.

Hvis det er vanskeligt at mobilisere, anvendes Mozobil til at hjælpe med at opsamle blodstamceller fra patienten med henblik på indsamling, opbevaring og genindførelse (transplantation),

- Hos voksne, der har lymfom (kræft i de hvide blodlegemer) eller multipelt myelom (en kræftform, som påvirker plasmacellerne i knoglemarven).
- Hos børn i alderen 1 – under 18 år, der har lymfom eller solide tumorer (tumor der udgår fra de solide organer som f.eks. lunger, mave-tarm, hoved-hals, lever osv.).

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Mozobil

Brug ikke Mozobil

- hvis du er allergisk over for plerixafor eller et af de øvrige indholdsstoffer i Mozobil (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Mozobil.

Kontakt lægen:

- hvis du har eller har haft hjerteproblemer.
- hvis du har nyreproblemer. Lægen vil muligvis justere din dosis.
- hvis du har et højt antal hvide blodlegemer.
- hvis du har et lavt antal blodplader.
- hvis du tidligere har haft en følelse af at skulle besvime, eller du er blevet svimmel, når du rejser eller sætter dig op, eller du er besvimet i forbindelse med en injektion.

Din læge vil muligvis tage **regelmæssige blodprøver** for at kontrollere dit blodcelletal.

Det frarådes at bruge Mozobil, hvis du har leukæmi (kræft i blodet eller knoglemarven).

Brug af anden medicin sammen med Mozobil

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Graviditet og amning

Du må ikke bruge Mozobil, hvis du er gravid, da der ikke er nogen erfaring med anvendelse af Mozobil til gravide. Det er vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du er gravid, kan være gravid, eller planlægger at blive gravid. Det anbefales at anvende prævention, hvis du er i den fødedygtige alder.

Du bør ikke amme, hvis du bruger Mozobil, da det ikke vides, om Mozobil udskilles i modermælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Mozobil kan forårsage svimmelhed og træthed. Kør derfor ikke, hvis du føler dig svimmel, træt eller utilpas.

Natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan skal du bruge Mozobil

Din medicin vil blive injiceret af en læge eller sygeplejerske.

Du begynder med at få G-CSF og derefter Mozobil

Behandlingen begynder med, at du først får et andet lægemiddel, der kaldes for G-CSF (granulocyt-koloni-stimulerende faktor). G-CSF hjælper Mozobil med at virke rigtigt i din krop. Spørg lægen og læs den medfølgende indlægsseddel, hvis du vil vide mere om G-CSF.

Hvor meget Mozobil skal du have?

Den anbefalede dosis til voksne er enten en 20 mg (fast dosis) eller 0,24 mg pr.kg legemsvægt pr. dag. Den anbefalede dosis til børn i alderen 1 – under 18 år er 0,24 mg pr.kg legemsvægt pr. dag.

Din dosis afhænger af din legemsvægt, som skal måles, i ugen før du får din første dosis. Din læge vil reducere dosis, hvis du har moderate eller svære nyreproblemer.

Hvordan gives Mozobil?

Mozobil gives med en injektion under huden (subkutan injektion).

Hvornår gives Mozobil første gang?

Du får din første dosis 6 til 11 timer inden opsamling af dine blodstamceller (afresen).

Hvor lang tid gives Mozobil?

Behandlingen varer 2 til 4 dage i træk (i nogle tilfælde i op til 7 dage), indtil der er indsamlet nok stamceller til din transplantation. I nogle få tilfælde kan der muligvis ikke indsamles nok stamceller, og forsøget på at indsamle dem vil blive afbrudt.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til lægen, hvis

- du kort tid efter at have fået Mozobil får udslæt, hævelse omkring øjnene, stakåndethed eller åndenød, eller du føler dig ør, når du står op eller sidder ned, eller føler, at du skal besvime, eller du besvimer.
- du får smerter i øverste venstre del af maven eller i din venstre skulder.

Meget almindelige bivirkninger (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- diaré, kvalme, rødmen eller irritation på injektionsstedet
- lavt antal røde blodlegemer påvist i laboratorieprøve (anæmi hos børn)

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- hovedpine
- svimmelhed, træthed eller utilpashed
- søvnbesvær
- luft i maven, forstoppelse, fordøjelsesbesvær, opkastning
- symptomer i maven såsom smerter, hævelse eller ubehag
- mundtørhed, følelsesløshed omkring munden
- øget svedtendens, generel rødme i huden, ledsmerter, smerter i muskler og knogler

Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- allergiske reaktioner såsom udslæt i huden, hævelse omkring øjnene, stakåndethed
- anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock
- unormale drømme, mareridt

Bivirkninger i mave-tarm-kanalen kan i sjældne tilfælde være kraftige (diaré, opkastning, mavepine og kvalme).

Hjerteanfald

I kliniske studier fik patienter med risiko for hjerteanfald, i sjældne tilfælde et hjerteanfald efter at have fået Mozobil og G-CSF. Kontakt straks lægen, hvis du mærker ubehag i brystet.

Snurren og prikken og følelsesløshed

Snurren og prikken og følelsesløshed er almindeligt hos patienter, der behandles for kræft. Cirka én ud af fem patienter får disse bivirkninger. Brugen af Mozobil synes dog ikke at påvirke denne hyppighed.

Du kan også have et øget antal hvide blodlegemer (leukocytose) i dine blodprøver.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på kartonen og hætteglasset.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Mozobil skal anvendes med det samme, når hætteglasset er åbnet.

Apoteket vil bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Mozobil indeholder:

- Aktivt stof: plerixafor. Hver ml injektionsvæske, opløsning indeholder 20 mg plerixafor. Hvert hætteglas indeholder 24 mg plerixafor i 1,2 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, saltsyre og natriumhydroxid til pH-justering, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Mozobil leveres som en gennemsigtig, farveløs eller lysegul injektionsvæske, opløsning, i et hætteglas med en latexfri gummiprop. Hvert hætteglas indeholder 1,2 ml opløsning.

Hver pakning indeholder 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

Fremstiller

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Storbritannien

eller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Lietuva
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel. +370 5 275 5224

България
SANOFI BULGARIA EOOD
Тел: +359 2 9705300

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

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

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

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ

Österreich
sanofi-aventis GmbH

Tel. +372 6 273 488

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

España

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

France

sanofi-aventis France
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

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

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Tel: + 43 1 80 185 - 0

Polska

sanofi-aventis 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

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 4800

Slovenská republika

sanofi-aventis Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.