

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Mozobil 20 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 20 mg pleriksafora.
Jedna bočica sadrži 24 mg pleriksafora u 1,2 ml otopine.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedan ml sadrži približno 5 mg (0,2 mmol) natrija.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna do blijedožuta otopina pH vrijednosti od 6,0-7,5 i osmolalnosti od 260-320 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli bolesnici

Mozobil je u kombinaciji s čimbenikom poticanja rasta granulocita (G-CSF) indiciran za povećanje mobilizacije krvotvornih matičnih stanica u perifernu krv u svrhu prikupljanja i autologne transplantacije u odraslih bolesnika s limfomom ili multiplim mijelomom iz čije se koštane srži stanice slabo mobiliziraju (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijski bolesnici (od navršene 1 do manje od 18 godina)

Mozobil je u kombinaciji s G-CSF-om indiciran za povećanje mobilizacije krvotvornih matičnih stanica u perifernu krv u svrhu prikupljanja i autologne transplantacije u djece s limfomom ili solidnim malignim tumorima, bilo:

- preemtivno, kada se očekuje da će broj cirkulirajućih matičnih stanica na predviđeni dan prikupljanja, nakon odgovarajuće mobilizacije G-CSF-om (s ili bez kemoterapije), biti nedovoljan s obzirom na željeni prinos krvotvornih matičnih stanica, ili
- ako se prethodno nije uspjelo prikupiti dovoljno krvotvornih matičnih stanica (vidjeti dio 4.2).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Mozobil mora započeti i nadgledati liječnik iskusan u onkologiji i/ili hematologiji. Postupci mobilizacije i afereze moraju se provoditi u suradnji s onkološko-hematološkim centrom s potrebnim iskustvom na tom području i u kojem je moguće primjereno pratiti progenitorske krvotvorne stanice.

Dob iznad 60 godina i/ili prethodna mijelosupresivna kemoterapija i/ili ekstenzivna prethodna kemoterapija i/ili vršna koncentracija cirkulirajućih matičnih stanica manja od 20 matičnih stanica/mikrolitru, identificirani su kao pokazatelji loše mobilizacije.

Doziranje

Odrasli

Preporučena dnevna doza pleriksafora supkutanom injekcijom (s.c.) je:

- fiksna doza od 20 mg ili 0,24 mg/kg tjelesne težine za bolesnike koji teže ≤83 kg (vidjeti dio 5.2).
- 0,24 mg/kg tjelesne težine za bolesnike koji teže >83kg.

Pedijatrijski bolesnici (od navršene 1 do manje od 18 godina)

Preporučena dnevna doza pleriksafora supkutanom injekcijom (s.c.) je:

- 0,24 mg/kg tjelesne težine (vidjeti dio 5.1).

Jedna bočica pleriksafora napunjena je za isporuku 1,2 ml vodene otopine za injekciju pleriksafora 20 mg/ml i sadrži 24 mg pleriksafora.

Pleriksafor se mora uvući u štrcaljku čija se veličina određuje sukladno težini bolesnika.

Za bolesnike male tjelesne težine, do 45 kg tjelesne težine, mogu se koristiti štrcaljke od 1 ml za primjenu u male djece. Ovaj tip štrcaljke ima glavne oznake za 0,1 ml i dodatne oznake za 0,01 ml te je stoga prikladan za primjenu pleriksafora u dozi od 240 µg/kg u pedijatrijskih bolesnika od najmanje 9 kg tjelesne težine.

Za bolesnike iznad 45 kg, može se koristiti štrcaljka od 1 ml ili 2 ml s oznakama koje omogućuju mjerenje volumena od 0,1 ml.

Lijek se primjenjuje supkutanom injekcijom 6 - 11 sati prije početka svake afereze nakon prethodnog četverodnevnog liječenja čimbenikom poticanja rasta granulocita (engl. *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*, G-CSF). U kliničkim se ispitivanjima Mozobil obično primjenjivao 2 do 4 (čak i do 7) uzastopnih dana.

Tjelesnu težinu na temelju koje se određuje potrebna doza pleriksafora potrebno je izmjeriti unutar tjedan dana prije prve primjene lijeka. U kliničkim su ispitivanjima doze pleriksafora određivane na temelju tjelesne težine u bolesnika čija je težina iznosila do 175% idealne tjelesne težine. Doza pleriksafora i liječenje bolesnika čija je težina iznosila više od 175% idealne tjelesne težine nisu ispitani. Idealna tjelesna težina može se odrediti sljedećim jednadžbama:

$$\begin{array}{ll} \text{muškarci (kg):} & 50 + 2,3 \times ((\text{visina (cm)} \times 0,394) - 60); \\ \text{žene (kg):} & 45,5 + 2,3 \times ((\text{visina (cm)} \times 0,394) - 60). \end{array}$$

Budući da se izloženost povećava s porastom tjelesne težine, doza pleriksafora ne smije biti viša od 40 mg na dan.

Preporučeni lijekovi za istodobnu primjenu

U pivotalnim kliničkim ispitivanjima lijeka Mozobil svi su bolesnici primali jutarnju dozu G-CSF-a od 10 µg/kg tijekom 4 uzastopna dana prije primjene prve doze pleriksafora i svako jutro prije afereze.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika čiji je klirens kreatinina 20 - 50 ml/min potrebno je dozu pleriksafora smanjiti za jednu trećinu na 0,16 mg/kg na dan (vidjeti dio 5.2). Klinički podaci o liječenju ovom prilagođenom dozom su ograničeni. Nema dovoljno kliničkog iskustva za odgovarajuću preporuku o alternativnom doziranju u bolesnika u kojih je klirens kreatinina < 20 ml/min kao niti za preporuku o doziranju u bolesnika na hemodijalizi.

Budući da se izloženost povećava s porastom tjelesne težine, doza pleriksafora ne bi smjela biti veća od 27 mg na dan ako je klirens kreatinina manji od 50 ml/min.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Mozobil u djece (od navršene 1 do manje od 18 godina) ispitivani su u otvorenom, multicentričnom, kontroliranom ispitivanju (vidjeti dijelove 4.8, 5.1 i 5.2).

Stariji bolesnici (> 65 godina)

U starijih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavati dozu. Prilagođavanje doze preporučuje se u starijih bolesnika s klirensom kreatinina ≤ 50 ml/min (vidjeti dio Oštećenje funkcije bubrega). U starijih bolesnika općenito je potrebno pažljivo određivati dozu jer se sa starijom dobi povećava učestalost oslabljene funkcije bubrega.

Način primjene

Lijek Mozobil se primjenjuje supkutanom injekcijom. Svaka bočica namijenjena je isključivo za jednokratnu uporabu.

Prije primjene bočicu je potrebno vizualno pregledati, a lijek se ne smije primijeniti ako se uoče čestice ili promjena boje. Budući da je Mozobil sterilan lijek bez konzervansa, premještanje sadržaja iz bočice u prikladnu štrcaljku za supkutanu primjenu treba provesti primjenjujući aseptičku tehniku (vidjeti dio 6.3).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mobilizacija tumorskih stanica u bolesnika s limfomom i multiplim mijelomom

Kada se Mozobil primjenjuje u kombinaciji s G-CSF-om za mobilizaciju krvotvornih matičnih stanica u bolesnika s limfomom ili multiplim mijelomom, može doći do oslobađanja tumorskih stanica iz koštane srži i njihova nakupljanja u produktu leukaferoze.

Rezultati su pokazali da u slučaju da su tumorske stanice mobilizirane, broj mobiliziranih tumorskih stanica nije povećan nakon primjene lijeka Mozobil u kombinaciji s G-CSF-om u usporedbi s primjenom samo G-CSF-a.

Mobilizacija tumorskih stanica u bolesnika koji boluju od leukemije

U programu milosrdne primjene, Mozobil i G-CSF primjenjivani su u bolesnika s akutnom mijelogeničnom leukemijom i plazmastičnom leukemijom. U nekim je slučajevima u tih bolesnika došlo do povećanja broja cirkulirajućih leukemičnih stanica. U svrhu mobilizacije krvotvornih matičnih stanica, pleriksafor može izazvati mobilizaciju leukemičnih stanica i posljedičnu kontaminaciju produkta afereze. Stoga se ne preporučuje primjena pleriksafora za mobilizaciju i prikupljanje krvotvornih matičnih stanica u bolesnika s leukemijom.

Hematološki učinci

Hiperleukocitoza

Primjena lijeka Mozobil u kombinaciji s G-CSF-om povećava broj cirkulirajućih leukocita i broj krvotvornih matičnih stanica. Tijekom liječenja lijekom Mozobil potrebno je kontrolirati diferencijalnu krvnu sliku. Prije primjene lijeka Mozobil u bolesnika koji u perifernoj krvi imaju više od 50×10^9 neutrofila/L potrebna je odgovarajuća klinička procjena.

Trombocitopenija

Trombocitopenija je poznata komplikacija afereze koja je uočena u bolesnika koji su primali Mozobil. Potrebno je kontrolirati broj trombocita u svih bolesnika u postupku afereze koji primaju Mozobil.

Alergijske reakcije

Primjena lijeka Mozobil manje se često povezuje s potencijalnim sustavnim reakcijama nakon supkutane injekcije, poput urtikarije, periorbitalnog edema, dispneje ili hipoksije (vidjeti dio 4.8). Simptomi su reagirali na liječenje (npr. antihistaminike, kortikosteroide, hidraciju ili primjenu kisika) ili bi se povukli spontano. Slučajevi anafilaktičkih reakcija, uključujući anafilaktički šok, zabilježeni su temeljem iskustva iz svijeta nakon stavljanja lijeka u promet. Zbog mogućnosti nastanka navedenih reakcija potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere opreza.

Vazovagalne reakcije

Nakon supkutane injekcije mogu se javiti vazovagalne reakcije, ortostatska hipotenzija i/ili sinkopa (vidjeti dio 4.8). Zbog mogućnosti nastanka navedenih reakcija potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere opreza.

Učinak na slezenu

U pretkliničkim istraživanjima u štakora su tijekom dugotrajne (2 do 4 tjedna) svakodnevne supkutane primjene pleriksafora u dozama približno 4 puta većima od preporučene doze za ljude zabilježene veće apsolutne i relativne težine slezene povezane s ekstramedularnom hematopoezom.

U kliničkim ispitivanjima nije posebno procijenjen učinak pleriksafora na veličinu slezene u bolesnika. Slučajevi povećanja i/ili rupture slezene prijavljeni su nakon primjene lijeka Mozobil u kombinaciji s G-CSF faktorom rasta. U bolesnika koji primaju Mozobil u kombinaciji s G-CSF-om, a žale se na bol u gornjem lijevom abdomenu i/ili bol u lopatici odnosno ramenu, potrebno je provjeriti cjelovitost slezene.

Natrij

Mozobil sadrži manje od 1 milimola natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se pleriksafor ne metabolizira putem enzima CYP P450 te da on ne inhibira niti inducira enzime CYP P450. U jednom *in vitro* ispitivanju pleriksafor nije djelovao kao supstrat niti inhibitor p-glikoproteina.

U kliničkim ispitivanjima bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom dodavanje rituksimaba protokolu mobilizacije pleriksaforom i G-CSF-om nije utjecalo na sigurnost bolesnika niti na broj CD34+ stanica.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju tijekom liječenja primjenjivati učinkovitu kontracepciju.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni pleriksafora u trudnica.

S obzirom na farmakodinamički mehanizam djelovanja pleriksafora, pretpostavlja se da njegova primjena u trudnoći može prouzročiti prirodene anomalije. Ispitivanja na životinjama pokazala su da je lijek teratogen (vidjeti dio 5.3). Mozobil se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje pleriksaforom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se pleriksafor u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Dojenje je potrebno prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Mozobil.

Plodnost

Učinak pleriksafora na plodnost muškaraca i žena nije poznata (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Mozobil može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Neki su bolesnici osjetili omaglicu, umor ili vazovagalne reakcije. Stoga je pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima potreban oprez.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Podaci o sigurnosti primjene lijeka Mozobil u kombinaciji s G-CSF-om u onkoloških bolesnika s limfomom i multiplim mijelomom prikupljeni su u dva placebo kontrolirana ispitivanja faze III (301 bolesnik) te u deset nekontroliranih ispitivanja faze II (242 bolesnika). Bolesnici su prvenstveno liječeni supkutanim injekcijama pleriksafora u dozi od 0,24 mg/kg na dan. Izloženost pleriksaforu u tim se ispitivanjima kretala u rasponu od 1 do 7 uzastopnih dana (medijan = 2 dana).

U dvama ispitivanjima faze III u bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom (AMD3100-3101) i multiplim mijelomom (AMD3100-3102) ukupno je 301 bolesnik primao Mozobil i G-CSF, a 292 bolesnika placebo i G-CSF. Bolesnici su svako jutro tijekom 4 dana prije prve doze pleriksafora ili placeba te svako jutro prije afereze primili dozu od 10 µg/kg G-CSF-a na dan. U Tablici 1 prikazane su nuspojave koje su se javljale češće uz primjenu lijeka Mozobil i G-CSF-a nego uz primjenu placeba i G-CSF-a i koje su prijavljene kao povezane s liječenjem u $\geq 1\%$ bolesnika koji su primali Mozobil tijekom mobilizacije krvotvornih matičnih stanica i afereze te prije kemoterapije/ablativnog liječenja u pripremi za transplantaciju.

U razdoblju od kemoterapije/ablativnog liječenja u pripremi za transplantaciju do 12 mjeseci nakon transplantacije nisu zabilježene značajne razlike među skupinama u incidenciji nuspojava.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Za učestalost pojavljivanja korištena je sljedeća kategorizacija: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave koje su javljale češće kod primjene lijeka Mozobil nego kod primjene placeba, a smatraju se povezanim s primjenom lijeka Mozobil tijekom mobilizacije i afereze u ispitivanjima faze III

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
nepoznato	splenomegalija, ruptura slezene (vidjeti dio 4.4)**
Poremećaji imunološkog sustava	
manje često	alergijska reakcija* anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok (vidjeti dio 4.4)**
Psihijatrijski poremećaji	
često	nesanica
manje često	abnormalni snovi, noćne more
Poremećaji živčanog sustava	
često	omaglica, glavobolja
Poremećaji probavnog sustava	
vrlo često	proljevi, mučnina

	često	povraćanje, bol u abdomenu, nelagoda u želucu, dispepsija, distenzija abdomena, konstipacija, flatulencija, oralna hipoestezija, suhoća usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
	često	hiperhidroza, eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
	često	artralgija, mišićno-koštana bol
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
	vrlo često	reakcije na mjestu primjene injekcije i infuzije
	često	umor, malaksalost

* Učestalost prikazanih alergijskih reakcija temelji se na nuspojavama koje su se dogodile u onkološkim ispitivanjima (679 bolesnika). Događaji su uključivali jedno ili više od navedenog: urtikariju (n = 2), periorbitalni edem (n = 2), dispneju (n = 1) ili hipoksiju (n = 1). Te su nuspojave općenito bile blage ili umjerene, a pojavile su se u roku od približno 30 minuta nakon primjene lijeka Mozobil.

**Na temelju iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Slične su nuspojave zabilježene u bolesnika s limfomom i multiplim mijelomom koji su primali Mozobil u kontroliranim ispitivanjima faze III i u nekontroliranim ispitivanjima, uključujući ispitivanje faze II u kojem je Mozobil primjenjivan kao monoterapija za mobilizaciju krvotvornih matičnih stanica. U onkoloških bolesnika nisu zabilježene značajne razlike u incidenciji nuspojava s obzirom na bolest, dob ili spol.

Opis odabranih nuspojava

Infarkt miokarda

U kliničkim je ispitivanjima 7 od 679 onkoloških bolesnika pretrpjelo infarkt miokarda nakon mobilizacije krvotvornih matičnih stanica pleriksafomom i G-CSF-om. Svi su se slučajevi dogodili najmanje 14 dana nakon posljednje primjene lijeka Mozobil. Uz to su infarkt miokarda pretrpjele i dvije onkološke bolesnice u programu milosrdne primjene lijeka nakon mobilizacije krvotvornih matičnih stanica pleriksafomom i G-CSF-om. Jedan od tih slučajeva zabilježen je 4 dana nakon posljednje primjene lijeka Mozobil. Izostanak vremenske povezanosti u 8 od 9 bolesnika te profil bolesnika koji su pretrpjeli infarkt miokarda ne upućuju na to da primjena lijeka Mozobil predstavlja neovisan rizik za infarkt miokarda u bolesnika koji primaju i G-CSF.

Hiperleukocitoza

U 7% bolesnika koji su primali Mozobil te u 1% bolesnika koji su primali placebo u ispitivanjima faze III na dan prije afereze ili na bilo koji dan afereze zabilježen je broj leukocita od $100 \times 10^9/L$ ili veći. Nisu zabilježene komplikacije ni klinički simptomi leukostaze.

Vazovagalne reakcije

U kliničkim ispitivanjima lijeka Mozobil na onkološkim bolesnicima i zdravim dobrovoljcima u manje od 1% ispitanika zabilježene su vazovagalne reakcije (ortostatska hipotenzija i/ili sinkopa) nakon supkutane primjene pleriksafora u dozi od $\leq 0,24$ mg/kg. Većina tih reakcija zabilježena je unutar jednog sata od primjene lijeka Mozobil.

Poremećaji probavnog sustava

U kliničkim ispitivanjima lijeka Mozobil na onkološkim bolesnicima rijetko su prijavljene teške nuspojave probavnog sustava koje uključuju proljev, mučninu, povraćanje i bol u abdomenu.

Parestezija

Parestezija je često zabilježena u onkoloških bolesnika podvrgnutih autolognoj transplantaciji, i to nakon brojnih intervencija povezanih s bolešću. U placebo kontroliranim ispitivanjima faze III incidencija parestezije bila je 20,6% u skupini koja je primala pleriksafor i 21,2% u skupini koja je primala placebo.

Stariji bolesnici

U dvama placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima pleriksafora 24% bolesnika imalo je 65 godina ili više. U starijih bolesnika nisu zabilježene značajne razlike u incidenciji nuspojava u usporedbi s mlađim bolesnicima.

Pedijatrijska populacija

Trideset bolesnika primalo je Mozobil u dozi od 0,24 mg/kg u otvorenom, multicentričnom, kontroliranom ispitivanju (DFI 12860) (vidjeti dio 5.1). Sigurnosni profil u ovom pedijatrijskom ispitivanju bio je u skladu s onim što je primijećeno u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja. S obzirom na ograničene podatke kod primjene doza viših od preporučenih, a najviše do 0,48 mg/kg, učestalost poremećaja probavnog sustava, vazovagalnih reakcija, ortostatske hipotenzije i/ili sinkope može biti povećana.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali imunostimulatori, ATK oznaka: L03AX16

Mehanizam djelovanja

Pleriksafor je derivat biciklama, selektivni reverzibilni antagonist kemokinskog receptora CXCR4 koji blokira vezanje njemu srodnog liganda, iz stromalnih stanica dobivenog čimbenika-1 α (engl. *stromal cell-derived factor-1 α* , SDF-1 α) poznatog i kao CXCL12. Smatra se da su leukocitoza i porast broja cirkulirajućih krvotvornih progenitornih stanica koje potiče pleriksafor posljedica prekida vezanja kemokinskog receptora CXCR4 za njegov srodni ligand, što dovodi do pojave kako zrelih tako i pluripotentnih stanica u sustavnom krvotoku. CD34⁺ stanice koje pleriksafor mobilizira su funkcionalne i mogu se usaditi s dugotrajnom sposobnošću umnažanja.

Farmakodinamički učinci

U farmakodinamičkim ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima koji su primali samo pleriksafor, maksimalna mobilizacija CD34⁺ stanica uočena je 6 do 9 sati nakon primjene. U farmakodinamičkim ispitivanjima pleriksafora u kombinaciji s G-CSF-om u zdravih dobrovoljaca, pri čemu je primijenjen isti režim doziranja kao i u ispitivanjima na bolesnicima, ravnomjerno povišenje broja CD34⁺ stanica u perifernoj krvi uočeno je 4 do 18 sati nakon primjene pleriksafora, s maksimalnim odgovorom u razdoblju između 10 i 14 sati.

Kako bi se usporedila farmakokinetika i farmakodinamika pleriksafora nakon doze od 0,24 mg/kg i fiksne (20 mg) doze, provedeno je ispitivanje u odraslih bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom (N=61) koji su bili liječeni s 0,24 mg/kg ili 20 mg pleriksafora. Ispitivanje je provedeno u bolesnika tjelesne težine 70 kg ili manje (medijan: 63,7 kg, minimalno: 34,2 kg, maksimalno: 70 kg). Fiksna doza od 20 mg pokazala je 1,43 puta veću izloženost (AUC_{0-10h}) nego doza od 0,24 mg/kg (Tablica 2). Fiksna doza od 20 mg također je pokazala brojčano veću stopu odgovora (5,2% [60,0% nasuprot 54,8%] na temelju podataka iz lokalnog laboratorija i 11,7% [63,3% nasuprot 51,6%] na temelju podataka iz središnjeg laboratorija) u postizanju ciljne vrijednosti $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ stanica/kg nego doza temeljena na mg/kg. Medijan vremena za dostizanje $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ stanica/kg bio je 3 dana za obje ispitivane skupine te je sigurnosni profil između skupina bio sličan. Tjelesna težina od 83 kg označena je kao granična točka za prijelaz bolesnika s fiksnog doziranja na doziranje temeljeno na tjelesnoj težini ($83 \text{ kg} \times 0,24 \text{ mg} = 19,92 \text{ mg/kg}$).

Tablica 2. Usporedbe sistemske izloženosti (AUC_{0-10h}) fiksnog režima i režima temeljenog na tjelesnoj težini

Režim	Geometrijska srednja vrijednost AUC-a
Fiksni 20 mg (n=30)	3991,2
0,24 mg/kg (n=31)	2792,7
Omjer (90% CI)	1,43 (1,32; 1,54)

Klinička djelotvornost i sigurnost

U dvama randomiziranim kontroliranim ispitivanjima faze III bolesnici s ne-Hodgkinovim limfomom i multiplim mijelomom primali su Mozobil u dozi od 0,24 mg/kg ili placebo svaku večer prije afereze. Bolesnici su svako jutro tijekom 4 dana prije prve doze pleriksafora ili placeba te svako jutro prije afereze primili dozu G-CSF-a od 10 $\mu\text{g/kg}$. U Tablicama 3 i 5 prikazani su optimalni (5 ili 6 $\times 10^6$ stanica/kg) i minimalni (2 $\times 10^6$ stanica/kg) broj CD34+ stanica/kg unutar zadanog broja dana te primarni kompozitni ishodi koji su uključivali i uspješno usađivanje; u Tablicama 4 i 6 navedeni su udjeli bolesnika kod kojih je dosegnut optimalan broj CD34+ stanica/kg po danu afereze.

Tablica 3. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju AMD3100-3101 – mobilizacija CD34+ stanica u bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom

Mjera ishoda za djelotvornost ^b	Mozobil i G-CSF (n = 150)	Placebo i G-CSF (n = 148)	p-vrijednost ^a
Bolesnici koji su postigli $\geq 5 \times 10^6$ stanica/kg u ≤ 4 dana afereze i uspješno usađivanje	86 (57,3%)	28 (18,9%)	<0,001
Bolesnici koji su postigli $\geq 2 \times 10^6$ stanica/kg u ≤ 4 afereze i uspješno usađivanje	126 (84,0%)	64 (43,2%)	<0,001

^a p-vrijednost izračunata je primjenom Pearsonovog hi-kvadrat testa

^b statistički je značajno više bolesnika postiglo $\geq 5 \times 10^6$ stanica/kg u ≤ 4 dana afereze kod primjene lijeka Mozobil i G-CSF-a (n = 89; 59,3%) nego kod primjene placeba i G-CSF-a (n = 29; 19,6%), p < 0,001; statistički je značajno više bolesnika postiglo $\geq 2 \times 10^6$ stanica/kg u ≤ 4 dana afereze kod primjene lijeka Mozobil i G-CSF-a (n = 130; 86,7%) nego kod primjene placeba i G-CSF-a (n = 70; 47,3%), p < 0,001.

Tablica 4. Ispitivanje AMD3100-3101 – Udio bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom koji su postigli $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ stanica/kg po danu afereze

Dani	Udio ^a kod primjene lijeka Mozobil i G-CSF-a (n=147 ^b)	Udio ^a kod primjene placeba i G-CSF-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 postoci određeni Kaplan-Meierovom metodom

^b n uključuje sve bolesnike koji su imali barem jedan dan afereze

Tablica 5. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju AMD3100-3102 – mobilizacija CD34+ stanica u bolesnika s multiplim mijelomom

Mjera ishoda za djelotvornost ^b	Mozobil i G-CSF (n = 148)	Placebo i G-CSF (n = 154)	p-vrijednost ^a
Bolesnici koji su postigli $\geq 6 \times 10^6$ stanica/kg u ≤ 2 afereze i uspješno usađivanje	104 (70,3%)	53 (34,4%)	<0,001

^ap-vrijednost izračunata je primjenom Cochran-Mantel-Haenszelove statistike i ograničena početnim brojem trombocita

^bstatistički je značajno više bolesnika postiglo $\geq 6 \times 10^6$ stanica/kg u ≤ 2 dana afereze kod primjene lijeka Mozobil i G-CSF-a (n = 106; 71,6%) nego kod primjene placeba i G-CSF-a (n = 53; 34,4%), p < 0,001; statistički je značajno više bolesnika postiglo $\geq 6 \times 10^6$ stanica/kg u ≤ 4 dana afereze kod primjene lijeka Mozobil i G-CSF-a (n = 112; 75,7%) nego kod primjene placeba i G-CSF-a (n = 79; 51,3%), p < 0,001; statistički je značajno više bolesnika postiglo $\geq 2 \times 10^6$ stanica/kg u ≤ 4 dana afereze kod primjene lijeka Mozobil i G-CSF-a (n = 141; 95,3%) nego kod primjene placeba i G-CSF-a (n = 136; 88,3%), p = 0,031.

Tablica 6. Ispitivanje AMD3100-3102 – Udio bolesnika s multiplim mijelomom koji su postigli $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ stanica/kg po danu afereze

Dani	Udio ^a kod primjene lijeka Mozobil i G-CSF-a (n=144 ^b)	Udio ^a kod primjene placeba i G-CSF-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 postoci određeni Kaplan-Meierovom metodom

^b n uključuje sve bolesnike koji su imali barem jedan dan afereze

“Spašeni” bolesnici

U ispitivanju AMD3100-3101 62 bolesnika (10 u skupini koja je primala Mozobil + G-CSF i 52 u skupini koja je primala placebo + G-CSF) u kojih nije bilo moguće mobilizirati dovoljan broj CD34+ stanica i tako omogućiti postupak transplantacije, uključeno je u otvoreni postupak “spašavanja” lijekom Mozobil i G-CSF-om. U 55% bolesnika (34 od 62) mobilizirano je $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ stanica uz uspješno usađivanje. U ispitivanju AMD3100-3102 je u postupak “spašavanja” uključeno 7 bolesnika (svi iz skupine koja je primala placebo + G-CSF). U 100% tih bolesnika (7 od 7) mobilizirano je $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ stanica uz uspješno usađivanje.

Dozu krvotvornih matičnih stanica za svaku transplantaciju odredio je ispitivač, ali nisu nužno bile transplantirane sve prikupljene krvotvorne matične stanice. U bolesnika koji su u ispitivanjima faze III podvrgnuti transplantaciji medijan vremena do usađivanja neutrofila (10-11 dana), medijan vremena do

usađivanja trombocita (18-20 dana) i trajnost usatka do 12 mjeseci nakon transplantacije bili su podjednaki u skupini koja je dobivala Mozobil i u skupini koja je primala placebo.

Podaci o mobilizaciji i usađivanju iz potpornih ispitivanja faze II (pleriksafor u dozi od 0,24 mg/kg primijenjen navečer ili ujutro prije afereze) u bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom, Hodgkinovom bolešću ili multiplim mijelomom slični su ovim podacima iz ispitivanja faze III.

U placebo kontroliranim ispitivanjima procijenjen je stupanj porasta broja CD34+ stanica u perifernoj krvi (stanice/ μ l) tijekom 24 sata od dana prije prve afereze do neposredno prije prve afereze (Tablica 7). Tijekom tog 24-satnog razdoblja prva doza pleriksafora od 0,24 mg/kg ili placeba primijenjena je 10-11 sati prije afereze.

Tablica 7. Stupanj porasta broja CD34+ stanica u perifernoj krvi nakon primjene lijeka Mozobil

Ispitivanje	Mozobil i G-CSF		Placebo i G-CSF	
	Medijan	Srednja vrijednost (SD)	Medijan	Srednja vrijednost (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)

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Mozobil u djece od dobi od 0 do 1 godine u mijelosupresiji uzrokovanoj kemoterapijom za liječenje zloćudnih bolesti, za koju je potrebna autologna transplantacija krvotvornih matičnih stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Djelotvornost i sigurnost lijeka Mozobil ocijenjeni su u otvorenom, multicentričnom, kontroliranom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika sa solidnim tumorima (uključujući neuroblastom, sarkom, Ewingov sarkom) ili limfomom koji su ispunjavali uvjete za autolognu transplantaciju krvotvornih matičnih stanica (DFI12860). Bolesnici s leukemijom, stalnim visokim postotkom zahvaćenosti koštane srži prije mobilizacije ili s prethodnom transplantacijom matičnih stanica bili su isključeni.

Četrdeset pet pedijatrijskih bolesnika (od navršene 1 do manje od 18 godina) bilo je randomizirano, 2:1, primjenom 0,24 mg/kg lijeka Mozobil plus standardna mobilizacija (G-CSF plus ili minus kemoterapija) nasuprot kontroli (samo standardna mobilizacija). Medijan dobi iznosio je 5,3 godina (min:max 1:18) u skupini koja je primala Mozobil nasuprot 4,7 godina (min:max 1:17) u kontrolnoj skupini.

Samo je jedan bolesnik u dobi manjoj od 2 godine bio randomiziran u skupinu koja je primala pleriksafor. Postojala je neravnoteža između ispitivanih skupina u broju CD34+ stanica u perifernoj krvi na dan koji prethodi prvoj aferezi (tj. prije primjene pleriksafora) pri čemu je manje cirkulirajućih CD34+ stanica u perifernoj krvi bilo u skupini koja je primala pleriksafor. Na početku je medijan broja CD34+ stanica u perifernoj krvi iznosio 15 stanica/ μ l u skupini koja je primala Mozobil nasuprot 35 stanica/ μ l u kontrolnoj skupini. Primarna analiza pokazala je da 80% bolesnika u skupini koja je primala Mozobil doživjelo barem udvostručenje broja CD34+ u perifernoj krvi, uočeno od jutra na dan koji prethodi prvoj planiranoj aferezi do jutra na dan same afereze nasuprot 28,6% bolesnika u kontrolnoj skupini ($p=0,0019$). Medijan povećanja broja CD34+ u perifernoj krvi od početne vrijednosti do dana afereze bilo je 3,2 puta u skupini koja je primala Mozobil u odnosu na 1,4 puta u kontrolnoj skupini.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika pleriksafora procijenjena je u bolesnika s limfomom i multiplim mijelomom u kliničkim dozama od 0,24 mg/kg nakon prethodnog liječenja G-CSF-om (10 µg/kg jedanput na dan tijekom 4 uzastopna dana).

Apsorpcija

Pleriksafor se nakon supkutane injekcije brzo apsorbira te doseže vršne koncentracije za približno 30-60 minuta (t_{max}). Nakon supkutano primijenjene doze od 0,24 mg/kg u bolesnika koji su prethodna 4 dana liječeni G-CSF-om, maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) bila je 887 ± 217 ng/ml, a sustavna izloženost (AUC_{0-24}) pleriksaforu 4337 ± 922 ng.hr/ml.

Distribucija

Pleriksafor se umjereno veže za ljudske proteine u plazmi, do 58%. Prividni volumen distribucije pleriksafora u ljudi iznosi 0,3 l/kg, što pokazuje da pleriksafor uglavnom ostaje u tekućini ekstravaskularnog prostora, ali nije na nju ograničen.

Biotransformacija

Pleriksafor se *in vitro* ne metabolizira preko ljudskih jetrenih mikrosoma niti ljudskih primarnih hepatocita te ne iskazuje inhibicijsko djelovanje *in vitro* prema enzimima CYP450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4/5) koji metaboliziraju većinu lijekova. U *in vitro* ispitivanjima na ljudskim hepatocitima pleriksafor nije inducirao enzime CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4. Ti nalazi upućuju na nizak potencijal pleriksafora za interakcije s lijekovima ovisnima o P450.

Eliminacija

Pleriksafor se uglavnom izlučuje mokraćom. Nakon primjene doze od 0,24 mg/kg u zdravih dobrovoljaca s normalnom funkcijom bubrega približno 70% doze izlučeno je u nepromijenjenu obliku mokraćom unutar 24 sata nakon primjene. Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) u plazmi iznosi 3 do 5 sati. U jednom ispitivanju *in vitro* sa staničnim modelima MDCKII i MDCKII-MDR1 pleriksafor nije djelovao kao supstrat ili inhibitor P-glikoproteina.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega klirens pleriksafora smanjio se nakon jedne doze od 0,24 mg/kg, pri čemu je uočena pozitivna korelacija s klirensom kreatinina (CrCl). Srednje vrijednosti AUC_{0-24} pleriksafora u ispitanika s blagim (CrCl 51-80 ml/min), umjerenim (CrCl 31-50 ml/min) odnosno teškim (CrCl ≤ 30 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega bile su 5410, 6780 odnosno 6990 ng.hr/ml, što predstavlja veću izloženost od one opažene u zdravih ispitanika s normalnom funkcijom bubrega (5070 ng·hr/ml). Oštećenje funkcije bubrega nije utjecalo na C_{max} .

Spol

Populacijska farmakokinetička analiza nije ukazala na utjecaj spola na farmakokinetiku pleriksafora.

Stariji bolesnici

Populacijska farmakokinetička analiza nije ukazala na utjecaj dobi na farmakokinetiku pleriksafora.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika pleriksafora procijenjena je u 48 pedijatrijskih bolesnika (od navršene 1 do manje od 18 godina) sa solidnim tumorima kod supkutanih doza od 0,16; 0,24 i 0,32 mg/kg sa standardnom mobilizacijom (G-CSF plus ili minus kemoterapija). Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modeliranja i slično odraslima, doziranje temeljeno na µg/kg rezultira u povećanju izloženosti pleriksaforu s povećanjem tjelesne težine u pedijatrijskih bolesnika. Pri istom režimu doziranja od 240 µg/kg

temeljenom na težini, srednja izloženost pleriksaforu (AUC_{0-24h}) je manja u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do <6 godina (1410 ng.h/ml), 6 do <12 godina (2318 ng.h/ml) nego u odraslih (4337 ng.h/ml). Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modeliranja, srednja vrijednost izloženosti pleriksaforu (AUC_{0-24h}) u pedijatrijskih bolesnika od 2 do <6 godina (1905 ng.h/ml), 6 do <12 godina (3063 ng.h/ml) i 12 do <18 godina (4015 ng.h/ml), pri doziranju od 320 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bila je bliža izloženosti odraslih koji primaju dozu od 240 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Međutim, mobilizacija populacije CD34+ zabilježena je u koraku 2 ispitivanja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Rezultati istraživanja s primjenom jednokratne supkutane doze u štakora i miševa pokazali su da pleriksafor može izazvati prolazne, ali ozbiljne neuromuskularne učinke (nekoordinirane pokrete), učinke slične učincima sedativa (hipoaktivnost), dispneju, ležanje na trbuhu ili na boku i/ili grčeve u mišićima. Dodatni učinci pleriksafora redovito uočeni u ispitivanjima ponovljenih doza na životinjama uključivali su povišenu razinu cirkulirajućih leukocita te pojačano izlučivanje kalcija i magnezija urinom u štakora i pasa, blago povećanje težine slezene u štakora te proljev i tahikardiju u pasa. Histopatološki nalazi ekstramedularne hematopoeze zabilježeni su u jetri i slezeni štakora i/ili pasa. Jedna ili više od navedenih promjena obično su uočene pri sustavnoj izloženosti koja je bila istog reda veličine ili nešto veća od kliničke izloženosti u ljudi.

Rezultati ispitivanja za određivanje raspona doza provedenih kod mladih minijaturnih svinja te ispitivanja za određivanje raspona doza i završnih ispitivanja kod mladih štakora bili su slični rezultatima u odraslih miševa, štakora i pasa. Granice izloženosti u ispitivanju mladih štakora s maksimalnom podnošljivom dozom (engl. *maximum tolerated dose*, MTD) bile su ≥ 18 -struke u usporedbi s najvećom kliničkom pedijatrijskom dozom u djece do 18 godina starosti.

Općeniti *in vitro* probir na aktivnost receptora pokazao je da pleriksafor pri koncentraciji (5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) nekoliko puta višoj od maksimalne sustavne razine u ljudi ima umjeren ili jak afinitet vezanja za različite receptore, pretežno smještene na presinaptičkim krajevima živaca u središnjem živčanom sustavu i/ili perifernom živčanom sustavu (kalcijev kanal N-tipa, kalijev kanal SK_{CA} , histaminski receptor H_3 , muskarinski acetilkolinski receptori M_1 i M_2 , adrenergički receptori α_{1B} i α_{2C} , neuropeptidni receptori Y_{Y1} i glutamatni NMDA poliaminski receptor). Klinički značaj tih nalaza nije poznat. Ispitivanja sigurnosne farmakologije uz intravensku primjenu pleriksafora u štakora pokazala su učinke depresije disanja i rada srca pri sustavnoj izloženosti nešto višoj od kliničke izloženosti u ljudi, dok je supkutana primjena imala učinak na dišni sustav i srce samo kod viših razina sustavne izloženosti.

SDF-1 α i CXCR4 igraju veliku ulogu u embriofetalnom razvoju. Pokazalo se da pleriksafor uzrokuje povećanu resorpciju, smanjenu težinu fetusa, zastoj u razvoju koštanog sustava i povećanu učestalost abnormalnosti fetusa u štakora i kunića. Podaci dobiveni na životinjskim modelima također upućuju na to da SDF-1 α i CXCR4 utječu na hematopoezu, vaskularizaciju i razvoj malog mozga fetusa. Sustavna izloženost razini pri kojoj nisu opažene nuspojave (NOAEL) u smislu teratogenih učinaka u štakora i kunića bila je jednakog reda veličine ili nešto manja od one utvrđene u bolesnika nakon primjene terapijskih doza. Ovaj teratogeni potencijal vjerojatno je posljedica farmakodinamičkog mehanizma djelovanja.

U ispitivanjima raspodjele u štakora koncentracija radioaktivno obilježenog pleriksafora utvrđena je u reproduktivnim organima (testisima, jajnicima, maternici) 2 tjedna nakon jednokratne doze ili ponovljenih doza primijenjenih tijekom 7 dana u mužjaka te nakon ponovljenih doza primijenjenih tijekom 7 dana u ženki. Brzina eliminacije iz tkiva bila je mala.

Mogući učinci pleriksafora na mušku plodnost te postnatalni razvoj nisu ispitani u pretkliničkim ispitivanjima.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti pleriksafora. Pleriksafor nije pokazao genotoksično djelovanje u odgovarajućem nizu genotoksičnih testova.

Pri intermitentnom doziranju pleriksafor je inhibirao rast tumora u *in vivo* modelima ne-Hodgkinova limfoma, glioblastoma, meduloblastoma i akutne limfoblastične leukemije. Nakon kontinuirane primjene pleriksafora tijekom 28 dana zabilježeno je povećanje rasta ne-Hodgkinova limfoma. S obzirom na preporučeno kratko vrijeme primjene pleriksafora u ljudi očekuje se bi potencijalan rizik povezan s prethodno opisanim učinkom trebao biti malen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
kloridna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
3 godine.

Nakon otvaranja

S mikrobiološkog stajališta lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja prije primjene lijeka odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od prozirnog stakla tipa I, volumena 2 ml, s klorbutilnim/butilnim gumenim čepom i aluminijskim zaštitnim zatvaračem s plastičnom „flip-off“ kapicom. Jedna bočica sadrži 1,2 ml otopine.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/537/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. srpanj 2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 11. travanj 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju sa nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Mozobil 20 mg/ml otopina za injekciju
pleriksafor

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 20 mg pleriksafora.
Jedna bočica sadrži 24 mg pleriksafora u 1,2 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev klorid, kloridna kiselina (koncentrirana) i natrijev hidroksid za podešavanje pH te voda za injekcije. Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 bočica
24 mg/1,2 ml

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Potkožna primjena.
Samo za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neupotrijebljenu otopinu potrebno je zbrinuti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/537/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Mozobil 20 mg/ml otopina za injekciju
pleriksafor
Za potkožnu primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

24 mg/1,2 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Mozobil 20 mg/ml otopina za injekciju pleriksafor

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Mozobil i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Mozobil
3. Kako primjenjivati Mozobil
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Mozobil
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Mozobil i za što se koristi

Mozobil sadrži djelatnu tvar pleriksafor koja blokira protein na površini matičnih krvnih stanica. Taj protein "veže" matične krvne stanice u koštanoj srži. Pleriksafor poboljšava otpuštanje matičnih stanica u krvotok (mobilizacija). Matične se stanice zatim mogu prikupiti aparatom koji razdvaja sastavnice krvi (aparat za aferezu) te kasnije zamrznuti i pohraniti do presađivanja.

Ako je mobilizacija slaba, Mozobil se primjenjuje kako bi pospješio prikupljanje matičnih krvnih stanica od bolesnika, za prikupljanje, pohranu i ponovno uvođenje (presađivanje),

- u odraslih bolesnika s limfomom (rakom bijelih krvnih stanica) ili multiplim mijelomom (rakom plazma stanica u koštanoj srži).
- u djece u dobi od navršene 1 do manje od 18 godina s limfomom ili solidnim tumorima

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Mozobil

Nemojte primjenjivati Mozobil

- ako ste alergični (preosjetljivi) na pleriksafor ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego primijenite Mozobil.

Obratite se svom liječniku:

- ako imate ili ste imali srčanih tegoba
- ako imate tegoba s bubrezima. Liječnik će možda prilagoditi dozu.
- ako imate visok broj leukocita
- ako imate nizak broj trombocita
- ako ste ikada osjetili nesvjesticu ili ošamućenost pri ustajanju ili sjedenju, ili ako ste se ikada onesvijestili nakon primanja injekcije

Liječnik će možda provoditi **redovite krvne pretrage** kako bi pratio broj krvnih stanica.

Ne preporučuje se primjena lijeka Mozobil za mobilizaciju matičnih stanica ako bolujete od leukemije (raka krvi ili koštane srži).

Drugi lijekovi i Mozobil

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ne smijete primati Mozobil ako ste trudni jer nema iskustva s primjenom Mozobila u trudnica. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svome liječniku. Preporučuje se primjena kontracepcije u žena generativne dobi.

Ne smijete dojiti ako primete Mozobil jer nije poznato izlučuje li se Mozobil u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Mozobil može prouzročiti omaglicu i umor. Ako osjećate omaglicu, umor ili se osjećate loše, nemojte voziti.

Mozobil sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mikromola natrija (23 mg) po dozi, tj. sadrži zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Mozobil

Lijek će Vam injekcijom dati liječnik ili medicinska sestra.

Prvo ćete primiti čimbenik poticanja rasta granulocita, a zatim će Vam dati Mozobil

Mobilizacija će početi nakon što prvo primite lijek koji se zove čimbenik poticanja rasta granulocita (G-CSF). Taj će lijek omogućiti pravilno djelovanje lijeka Mozobil u tijelu. Ako želite saznati nešto više o čimbeniku poticanja rasta granulocita, upitajte o tome svog liječnika i pročitajte uputu priloženu uz lijek.

Kolika je doza lijeka Mozobil?

Preporučena doza za odrasle je ili 20 mg (fiksna doza) ili 0,24 mg/kg tjelesne težine na dan. Preporučena doza za djecu, od navršene 1 do manje od 18 godina je 0,24 mg/kg tjelesne težine na dan.

Doza ovisi o tjelesnoj težini koju treba izmjeriti tjedan dana prije primanja prve doze. Ako imate umjerene ili teške tegobe s bubrezima, liječnik će Vam smanjiti dozu.

Kako se Mozobil primjenjuje?

Mozobil se daje potkožnom (supkutanom) injekcijom.

Kad se Mozobil daje prvi puta?

Prvu dozu primit ćete 6 do 11 sati prije afereze (prikupljanja matičnih krvnih stanica).

Koliko se dugo Mozobil primjenjuje?

Liječenje traje 2 do 4 dana zaredom (u nekim slučajevima i do 7 dana), dok se ne prikupi dovoljno matičnih stanica za presađivanje. U nekim slučajevima možda neće biti moguće prikupiti dovoljno matičnih stanica pa će se postupak prikupljanja prekinuti.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika:

- ako se ubrzo nakon primanja lijeka Mozobil pojavi osip, oticanje područja oko očiju, zaduha ili nedostatak zraka, ošamućenost pri ustajanju ili sjedenju, osjećaj nesvjestice ili nesvjestica,
- ako osjetite bolove u gornjem lijevom dijelu trbuha ili lijevom ramenu.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev, mučnina, crvenilo ili nadraženost na mjestu primjene injekcije
- nizak broj crvenih krvnih stanica u laboratorijskom testu (anemija u djece)

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- omaglica, umor ili loše osjećanje
- tegobe sa spavanjem
- vjetrovi, zatvor, probavne tegobe, povraćanje
- simptomi u trbuhu, poput bolova, oticanja ili osjećaja nelagode
- suha usta, utrnulost područja oko usta
- znojenje, prošireno crvenilo kože, bolovi u zglobovima, mišićima i kostima.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- alergijske reakcije poput kožnog osipa, oticanja područja oko očiju, nedostatka zraka
- anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok
- abnormalni snovi, noćne more

U rijetkim slučajevima nuspojave probavnog sustava mogu biti teške (proljev, povraćanje, bol u trbuhu i mučnina).

Srčani udar

U kliničkim su ispitivanjima bolesnici pod rizikom od srčanog udara manje često doživljavali srčani udar nakon primjene lijeka Mozobil i čimbenika poticanja rasta granulocita. Odmah obavijestite svoga liječnika ako osjetite nelagodu u prsima.

Trnci i utrnulost

Trnci i utrnulost česti su u bolesnika koji se liječe od raka i javljaju se u otprilike jednog na pet bolesnika. Međutim, ne čini se da je njihova učestalost veća pri primjeni lijeka Mozobil.

Također se na Vašim krvnim testovima može vidjeti porast broja bijelih krvnih stanica (leukocitoza).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka..

5. **Kako čuvati Mozobil**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nakon otvaranja bočice, Mozobil se mora odmah primijeniti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Mozobil sadrži

- Djelatna tvar je pleriksafor. Jedan ml otopine za injekciju sadrži 20 mg pleriksafora. Jedna bočica sadrži 24 mg pleriksafora u 1,2 ml otopine.
- Druge pomoćne tvari su natrijev klorid, kloridna kiselina (koncentrirana) i natrijev hidroksid za podešavanje pH, te voda za injekcije.

Kako Mozobil izgleda i sadržaj pakiranja

Mozobil je dostupan u obliku bistre, bezbojne do blijedožute otopine za injekciju u staklenoj bočici s gumenim čepom koji ne sadrži lateks. Jedna bočica sadrži 1,2 ml otopine.

Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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-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
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel : +39 059 349 811

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Κύπρος

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.emea.europa.eu/>.