

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mozobil 20 mg/ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg plerixafort tartalmaz milliliterenként.

24 mg plerixafort tartalmaz injekciós üvegenként, 1,2 ml oldatban.

Ismert hatású segédanyagok

Körülbelül 5 mg (0,2 mmol) nátrium milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta, színtelen vagy halványsárga, pH 6,0-7,5 kémhatású és 260-320mOsm/kg ozmolalitású oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőttek

A Mozobil granulocyta-kolónia stimuláló faktorról (G-CSF) együtt alkalmazva a haemopoeticus őssejteknek a perifériás vérbe történő mobilizációjának elősegítésére javallott a levétel és az azt követő autológ transzplantáció céljából, olyan lymphomás vagy myeloma multiplexes felnőtt betegeknél, akiknél a sejtek mobilizációja nem megfelelő (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők (1 éves kortól 18 évesnél fiatalabb korú gyermekek és serdülők)

A Mozobil granulocyta-kolónia stimuláló faktorról (G-CSF) együtt alkalmazva a haemopoeticus őssejteknek a perifériás vérbe történő mobilizációjának elősegítésére javallott a levétel és az azt követő autológ transzplantáció céljából, lymphomás vagy myeloma multiplexes gyermekeknél:

- megelőző jelleggel, ha a megfelelő, G-CSF-fel történő mobilizáció után (kemoterápiával vagy anélkül), a keringő őssejtek száma, a levétel napján várhatóan alacsonyabb lesz a kívánt őssejtszámnál, vagy
- akiknél korábban nem tudtak megfelelő számú haemopoeticus őssejtet gyűjteni (lásd. 4.2 pont)

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Mozobil-kezelést kizárólag az onkológiában és/vagy hematológiában jártas orvos kezheti meg és felügyelheti. A mobilizációs és aferezis eljárásokat az e területen kellő tapasztalattal rendelkező olyan onkológiai-hematológiai központtal együttműködve kell elvégezni, ahol a haemopoeticus progenitor sejtek monitorozása megfelelően elvégezhető.

A 60 év feletti kort és/vagy a megelőző myelosuppressív kemoterápiát és/vagy az extenzív előzetes kemoterápiát és/vagy a 20 őssejt/mikroliternél kevesebb keringő őssejtszám csúcsértéket a rossz mobilizáció előrejelzőjeként azonosították.

Adagolás

Felnőttek

A plerixafor javasolt napi adagja subcutan (sc.) injekcióban:

- 20 mg fix dózis vagy 0,24 mg/ttkg a ≤ 83 kg testtömegű betegek esetében (lásd 5.2 pont).

- 0,24 mg/ttkg a >83 kg testtömegű betegek esetében.

Gyermekek és serdülők (1 éves kortól 18 évesnél fiatalabb korú gyermekek és serdülők)

A plerixafor ajánlott napi adagja subcutan (sc.) injekcióban adva:

- 0,24 mg/ttkg (lásd 5.1 pont)

Mindegyik plerixafort tartalmazó injekciós üvegben 1,2 ml (20 mg/ml koncentrációjú), azaz 24 mg plerixafor beadásához alkalmas oldat van.

A beadandó plerixafort a beteg testtömege alapján meghatározott méretű fecskendőbe kell felszívni. Alacsony, legfeljebb 45 kg testtömegű betegeknel, 1 ml-es, csecsemőknél használt fecskendő is használható. Ezen a típusú fecskendőn nagyobb, 0,1 ml-es és kisebb, 0,01 ml-es osztások is vannak, ezért alkalmasabb a 240 µ/kg plerixafor adag beadására a legalább 9 kg testtömegű gyermekeknel. 45 kg feletti testtömegű betegeknel a 0,1 ml-es mennyiség kimérésére is alkalmas osztásokkal rendelkező, 1 vagy 2 ml-es fecskendő alkalmazható.

A G-CSF-ral történő 4 napos előkezelést követő mindegyik aferezis megkezdése előtt 6-11 órával, subcutan injekció formájában kell beadni. Klinikai vizsgálatokban a Mozobilt általában 2-4 (maximum 7) egymást követő napon át alkalmazták.

A plerixafor adagjának kiszámításához szükséges testtömeget a plerixafor első adagjának beadását megelőző egy hétben kell megállapítani. Klinikai vizsgálatokban a plerixafor adagját olyan betegek testtömege alapján számították ki, akiknek súlya nem haladta meg az ideális testtömeg 175%-át. Az ideális testtömeg 175%-át meghaladó súlyú betegeknel a plerixafor adagolását és az azzal történő kezelést nem vizsgálták. Az ideális testtömeg az alábbi egyenlettel számítható ki:

$$\begin{aligned} \text{férfiaknál (kg):} & \quad 50 + 2,3 \times \{[\text{magasság (cm)} \times 0,394] - 60\}; \\ \text{nőknél (kg):} & \quad 45,5 + 2,3 \times \{[\text{magasság (cm)} \times 0,394] - 60\} \end{aligned}$$

A testtömeg növekedésével arányosan növekvő expozíció alapján a plerixafor adagja nem haladhatja meg a napi 40 mg-ot.

Ajánlott egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek

A Mozobil alkalmazását alátámasztó kulcsfontosságú (pivotális) klinikai vizsgálatokban a plerixafor első adagja előtt 4 egymást követő nap, valamint az aferezist megelőző minden reggel, az összes beteg napi 10 µg/ttkg-os reggeli G-CSF dózist kapott.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

20-50 ml/perc kreatinin-clearance-ű betegeknel a plerixafor adagját az egyharmadával, vagyis napi 0,16 mg/ttkg-ra kell csökkenteni (lásd 5.2 pont). Ezzel az adagmódosítással kapcsolatban csak korlátozott klinikai adatok állnak rendelkezésre. Nincs elegendő klinikai tapasztalat alternatív adagolási javaslat adásához 20 ml/perc-nél alacsonyabb kreatinin-clearance-ű, illetve hemodialízis alatt álló betegek esetében.

A testtömeg növekedésével arányosan növekvő expozíció alapján 50 ml/perc-nél alacsonyabb kreatinin-clearance esetén az adag nem haladhatja meg a napi 27 mg-ot.

Gyermekek és serdülők

A Mozobil biztonságosságát és hatásosságát (1 éves vagy idősebb és 18 évesnél fiatalabb) gyermekek és serdülők esetében, egy nyílt, multicentrikus, kontrollós vizsgálatban igazolták (lásd 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

Idősek (65 év felett)

Normál veseműködésű idős betegeknel nincs szükség az adag módosítására. Az ≤ 50 ml/perc kreatinin-clearance-ű idős betegek esetén javasolt az adag módosítása (lásd fent Vesekárosodás alatt). Idős betegek esetében az adagolás meghatározásakor általában fokozott körültekintéssel kell eljárni, mivel a kor előrehaladtával egyre gyakrabban fordul elő a veseműködés beszűkülése.

Az alkalmazás módja

A Mozobilt subcutan injekcióban kell beadni. Minden injekciós üveg csak egyszer használható fel.

Beadás előtt az injekciós üvegeket meg kell nézni, és szilárd részecskék vagy elszíneződés észlelése esetén nem szabad felhasználni. Mivel a Mozobil steril, tartósítószer-mentes készítményként kerül forgalomba, a subcutan alkalmazáshoz az injekciós üveg tartalmának a megfelelő fecskendőbe történő felszívásakor az aszeptikus technika szabályai szerint kell eljárni (lásd 6.3 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A daganatos sejtek mobilizációja lymphomás és myeloma multiplexes betegeknél

Amennyiben a Mozobilt G-CSF készítménnyel együtt alkalmazzák a haemopoeticus őssejtek mobilizációjára lymphomás vagy myeloma multiplexes betegeknél, a daganatos sejtek kiszabadulhatnak a csontvelőből, ezt követően pedig begyűjtésre kerülhetnek a leukaferézissel kapott készítménybe.

Az eredmények azt mutatták, hogy a daganatos sejtek mobilizációja esetén a mobilizált daganatsejtek száma nem nőtt a Mozobil és G-CSF együttes alkalmazásakor a G-CSF önmagában való alkalmazásához képest.

Daganatos sejtek mobilizációja leukaemiás betegeknél

Egy méltányossági (compassionate use) programban Mozobilt és G-CSF-et adtak akut myelogen leukaemiában és plazmasejtes leukaemiában szenvedő betegeknél. Bizonyos esetekben ezeknél a betegeknél megemelkedett a keringő leukaemiás sejtek száma. A haemopoeticus őssejtek mobilizációja érdekében adott plerixafor a leukaemiás sejtek mobilizációját, ezáltal az aferezis készítmény szennyeződését idézheti elő. Ezért a plerixafor leukaemiás betegeknél nem ajánlott a haemopoeticus őssejtek mobilizációjához és begyűjtéséhez.

Hematológiai hatások

Hyperleukocytosis

A Mozobil és a G-CSF együttes alkalmazása fokozza a keringő leukociták, valamint a haemopoeticus őssejt populációk számát. A Mozobil-terápia alatt monitorozni kell a fehérvérsejtszámot. Klinikai szempontok alapján mérlegelni kell a Mozobil alkalmazását olyan betegeknél, akik perifériás vérében a neutrofilszám $50 \times 10^9/l$ felett van.

Thrombocytopenia

A thrombocytopenia az aferezis egyik ismert szövődménye, amelyet a Mozobil-lal kezelt betegeknél is megfigyeltek. Mozobil-terápia és aferezis esetén valamennyi beteg thrombocytaszámát monitorozni kell.

Allergiás reakciók

A Mozobil subcutan injekció nem gyakran potenciális szisztémás reakciókkal, például urticariával, szem körüli duzzanattal, dyspnoeával vagy hypoxiával járt (lásd 4.8 pont). A tünetek reagáltak a kezelésre (pl. antihisztaminok, kortikoszteroidok, folyadékpótlás vagy kiegészítő oxigénkezelés) vagy spontán megszűntek. Anaphylaxiás reakciókat, többek között anaphylaxiás shockot is jelentettek világszerte, a forgalomba kerülés utáni időszakban. E reakciók lehetséges előfordulása miatt megfelelő óvintézkedésekre van szükség.

Vasovagalis reakciók

A subcutan injekciót követően vasovagalis reakciók, orthostaticus hypotonia és/vagy ájulás fordulhat elő (lásd 4.8 pont). E reakciók lehetséges előfordulása miatt megfelelő óvintézkedésekre van szükség.

A lépre gyakorolt hatás

A preklinikai vizsgálatokban patkányoknál a lép extramedulláris haemopoesissel összefüggő abszolút és relatív megnagyobbodását figyelték meg a plerixafor hosszú távú (2-4 hetes), napi subcutan alkalmazását követően, az emberek számára javasolt adag körülbelül 4-szeresének megfelelő adagok esetén.

A plerixafornak a betegek lépméretére gyakorolt hatását a klinikai vizsgálatok során külön nem értékelték. Lépmegnagyobbodás és/vagy lépruptura eseteit jelentették Mozobil és G-CSF együttes alkalmazását követően. Azoknál a betegeknél, akik Mozobil és G-CSF kombinációt kapnak, és a has bal felső részén jelentkező fájdalomra és/vagy lapocka-, illetve vállfájdalomra panaszkodnak, vizsgálni kell a lép integritását.

Nátrium

A Mozobil kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per dózis nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Az *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a plerixafor a CYP450 enzimek nem metabolizálták, illetve a plerixafor nem gátolta vagy fokozta a CYP450 enzimeket. Egy *in vitro* vizsgálatban a plerixafor nem viselkedett a P-glikoprotein szubsztrátjaként vagy inhibitoraként.

Non-Hodgkin lymphomás betegekkal végzett klinikai vizsgálatokban a rituximab kombinálása a plerixaforral és G-CSF-fel végzett mobilizációs kezeléssel nem befolyásolta a betegek biztonságát vagy a CD34+ sejt hozamot.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők

A fogamzóképes korban lévő nőknek a kezelés alatt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Terhesség

A plerixafor terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nincs megfelelő adat.

A farmakodinámiás hatásmechanizmus alapján, a terhesség idején alkalmazott plerixafor vélhetően fejlődési rendellenességeket okoz. Az állatokon végzett kísérletek teratogenitást mutattak (lásd 5.3 pont). A Mozobilt a terhesség idején nem szabad alkalmazni, kivéve, ha a nő klinikai állapota feltétlenül szükségessé teszi a plerixafor-kezelést.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a plerixafor kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A szoptatott csecsemőre vonatkozó kockázat nem zárható ki. A Mozobil-kezelés idejére a szoptatást meg kell szakítani.

Termékenység

Nem ismert, hogy a plerixafor milyen hatást gyakorol a férfiak és a nők termékenységére (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Mozobil befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Egyes betegek szédülést, kimerültséget vagy vasovagális reakciókat észleltek; ezért gépjárművezetés és gépek kezelése esetén fokozott körültekintéssel kell eljárni.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A lymphomás és myeloma multiplexes daganatos betegeknél a G-CSF kezeléssel együtt alkalmazott Mozobil biztonságosságát két III. fázisú, placebo-kontrollos vizsgálatban (301 beteg) és tíz, II. fázisú, nem kontrollos vizsgálatban (242 beteg) értékelték. A betegeket elsősorban napi 0,24 mg/ttkg dózisu subcutan injekcióban alkalmazott plerixaforral kezelték. Ezekben a vizsgálatokban a plerixafor-expozíció 1-7 egymást követő nap közé esett (átlag = 2 nap).

A két, III. fázisú, non-Hodgkin lymphomás, illetve myeloma multiplexes betegeket értékelő (sorrendben AMD3100-3101 és AMD3100-3102) vizsgálat keretében a G-CSF- és Mozobil-csoportban összesen 301 beteget kezeltek G-CSF készítménnyel és 0,24 mg/ttkg Mozobil-lal, a G-CSF és placebo csoportban pedig 292 beteget kezeltek G-CSF készítménnyel és placebóval. A betegek a plerixafor első adagjának beadása előtt 4 napon át, valamint az aferezis előtt minden reggel 10 µg/ttkg G-CSF készítményt kaptak. Azon mellékhatások felsorolása, amelyek a Mozobil és G-CSF csoportban gyakrabban fordultak elő, mint a G-CSF és placebo csoportban, és amelyeket a Mozobil-t kapó betegek $\geq 1\%$ -ánál a kezeléssel összefüggőnek tekintettek a haemopoeticus őssejt mobilizáció és aferezis során, valamint a transzplantációra előkészítő kemoterápiás/ablációs kezelés előtt, az 1. táblázatban találhatóak.

A transzplantációt előkészítő kemoterápiás/ablációs kezeléstől a transzplantációt követő 12. hónap végéig terjedő időszakban nem figyeltek meg jelentős eltéréseket a kezelési csoportok között a mellékhatások előfordulási gyakorisága tekintetében.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások felsorolása szervrendszerenkénti csoportosításban és gyakoriság szerint történik. A gyakoriságok a következő kategóriák szerint kerülnek meghatározásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: A placebo csoporthoz képest a Mozobil csoportban gyakrabban előforduló és a Mozobil-lal összefüggőnek tekintett, a mobilizáció és aferezis során fellépő mellékhatások a III. fázisú vizsgálatokban

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nem ismert	Splenomegalia, lépruptura ** (lásd 4.4 pont)
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Allergiás reakció* Anaphylaxiás reakciók, beleértve az anaphylaxiás shockot (lásd 4.4 pont) **
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori	Insomnia
Nem gyakori	Szokatlan álmok, rémálmok
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Szédülés, fejfájás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hasmenés, hányinger
Gyakori	Hányás, hasi fájdalom, gyomorpanaszok, emésztési zavar, haspuffadás, székrekedés, fokozott bélgázképződés, orális hypaesthesia, szájszárazság

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Hyperhidrosis, erythema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Arthralgia, csont- és izomrendszeri fájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	Az injekció és az infúzió beadása helyén fellépő reakciók
Gyakori	Kimerültség, rossz közérzet

* Az allergiás reakciók gyakoriságát az onkológiai vizsgálatokban (679 beteg) fellépett mellékhatások alapján számították. Az események egy vagy több tünetet foglaltak magukba az alábbiak közül: urticaria (n = 2), szemkörnyéki duzzanat (n = 2), dyspnoe (n = 1) vagy hypoxia (n = 1). Ezek az események általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak, és körülbelül 30 perccel a Mozobil beadása után jelentkeztek.

** A forgalomba kerülés utáni tapasztalatokból.

A III. fázisú kontrollos vizsgálatokban és a nem kontrollos vizsgálatokban, így a Mozobil monoterápiának a haemopoeticus őssejt mobilizációra gyakorolt II. fázisú vizsgálatában a Mozobil-t kapó lymphomás és myeloma multiplexes betegeknek megfigyelt mellékhatások hasonlóak voltak. A daganatos betegek betegsége, életkora vagy neme függvényében nem figyeltek meg jelentős különbségeket a mellékhatások tekintetében.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Myocardialis infarctus

A klinikai vizsgálatokban 679 daganatos betegből 7-nél fordult elő myocardialis infarctus a plerixaforral és G-CSF készítménnyel történő haemopoeticus őssejt mobilizációt követően. Mindegyik esetben az esemény legalább 14 nappal a Mozobil alkalmazását követően lépett fel. Emellett a méltányossági (compassionate use) programban két daganatos nőbetegnél lépett fel myocardialis infarctus a plerixaforral és G-CSF készítménnyel történő haemopoeticus őssejt mobilizációt követően. Az egyik esemény 4 nappal a Mozobil utolsó alkalmazása után fordult elő. A 9 betegből 8 esetében az időbeni összefüggés hiánya, valamint a myocardialis infarctus átesett betegek kockázati profilja alapján nem valószínű, hogy a Mozobil önmagában fokozná a myocardialis infarctus kockázatát az egyidejűleg G-CSF készítményt is kapó betegeknek.

Hyperleukocytosis

A III. fázisú vizsgálatokban a Mozobil-t kapó betegek 7%-ánál, illetve a placebót kapó betegek 1%-ánál $100 \times 10^9/l$ vagy ennél magasabb fehérvérsejtszámot észleltek az aferezis előtti napon, illetve az aferezis bármely napján. A leukostasisnak szövődményei, klinikai tünetei nem voltak.

Vasovagalis reakciók

A daganatos betegek és egészséges önkéntesek részvételével végzett Mozobil klinikai vizsgálatokban a $\leq 0,24$ mg/ttkg adagban alkalmazott plerixafor subcutan beadását követően az alanyok kevesebb, mint 1%-ánál jelentkeztek vasovagalis reakciók (orthostaticus hypotonia és/vagy ájulás). Az ilyen események többsége a Mozobil beadását követő 1 órán belül történt.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A daganatos betegek részvételével végzett Mozobil klinikai vizsgálatokban súlyos gastrointestinalis eseményekről (hasmenés, hányinger, hányás és hasi fájdalom) ritkán számoltak be.

Paraesthesia

Az autológ transzplantáción áteső daganatos betegeknek gyakran jelentkezik paraesthesia többszörös betegségbe való beavatkozásokat követően. A III. fázisú placebo-kontrollos vizsgálatokban a paraesthesia előfordulási gyakorisága a plerixafor csoportban 20,6%, a placebo csoportban pedig 21,2% volt.

Idős betegek

A plerixaforral végzett két placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban a betegek 24%-a volt 65 éves vagy annál idősebb. A mellékhatások előfordulási gyakorisága tekintetében nem figyeltek meg említésre méltó különbségeket ezeknél az idősebb betegeknél a fiatalabbakhoz képest.

Gyermekek és serdülők

Harminc beteget kezeltek 0,24 mg/kg adag Mozobil-lal egy nyílt, multicentrikus, kontrollos vizsgálatban (DFI 12860) (lásd 5.1 pont).

Ezen, gyermekekkel és serdülőkkel végzett vizsgálat biztonságossági profilja megegyezett a felnőtteknél megfigyelttel.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolásról nem számoltak be. A javasoltnál magasabb, maximum 0,48-mg/ttkg adagokkal kapcsolatban rendelkezésre álló korlátozott adatok alapján a gastrointestinalis betegségek és tünetek, a vazovagális reakciók, az orthostaticus hypotonia és/vagy az ájulás gyakorisága magasabb lehet.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb immunstimulánsok, ATC kód: L03AX16

Hatásmechanizmus

A plerixafor egy biciklám-származék, a CXCR4 kemokin receptor szelektív és reverzibilis gátlója, amely blokkolja a rokon ligand, a stromasejt eredetű faktor-1 α (SDF-1 α) – más néven CXCL12 – kötődését. A plerixafor által kiváltott leukocytosis és a keringésben lévő haemopoeticus őssejt szintek emelkedése a feltevések szerint a CXCR4-nek a rokon ligandhoz való kötődésének gátlása miatt alakul ki, ennek következtében pedig érett és pluripotens sejtek egyaránt megjelennek a szisztémás keringésben. A plerixafor által mobilizált CD34+ sejtek működőképeseek, és hosszú távú repopulációs kapacitásuk révén képesek a megtapadásra (engraftment).

Farmakodinámiás hatások

Egészséges önkéntesekkel az önmagában alkalmazott plerixaforral végzett farmakodinámiás vizsgálatokban a CD34+ maximális mobilizációját a beadás után 6-9 órával figyelték meg. Egészséges önkéntesekkel a betegeken végzett vizsgálatokban adott dózissal azonos dózissal G-CSF-ral együtt adott plerixaforral végzett farmakodinámiás vizsgálatokban a perifériás vér CD34+ sejt számának tartós emelkedését figyelték meg, a plerixafor beadása után 4-18 órával; a maximális hatás 10-14 óra múlva alakult ki.

Azért, hogy összehasonlítsák a 0,24 mg/ttkg alapú és a fix (20 mg) dózisban adagolt plerixafor farmakokinetikáját és farmakodinamikáját, egy vizsgálatot végeztek a 0,24 mg/ttkg és a 20 mg plerixaforral kezelt NHL-es felnőtt betegek (N = 61) körében. A vizsgálatot 70 kg vagy kisebb testtömegű (átlag: 63,7 kg, min: 34,2 kg, max: 70 kg) betegeknél végezték. A fix 20 mg-os dózis esetében az expozíció (AUC_{0-10h}) 1,43-szor magasabb volt, mint a 0,24 mg/ttkg dózis esetén (2. táblázat). A $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ sejt/kg-ot célzó válaszarány a fix 20 mg-os adag esetén számszerűen is nagyobb volt, mint a mg/ttkg alapú adag esetében, 5,2% [60,0% vs. 54,8%] a helyi laboratóriumi adatok alapján, és 11,7% [63,3% vs. 51,6%] a központi laboratóriumi adatok alapján. A $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ sejt/kg sejt szám elérésének medián ideje mindkét kezelési csoportban 3 nap volt és a biztonságossági profil hasonló volt a csoportok között. A 83 kg-os testtömeget választották

határértéknek a betegek fix dózisoról a testtömeg alapú adagolásra ($83 \text{ kg} \times 0,24 \text{ mg} = 19,92 \text{ mg/ttkg}$) történő átállításához.

2. táblázat A szisztémás expozíciók (AUC_{0-10h}) összehasonlítása fix dózisu és a testtömeg alapú adagolási rend esetén

Adagolási rend	AUC mértani középértékei
Fix 20 mg (n = 30)	3991,2
0,24 mg/ttkg (n = 31)	2792,7
Arány (90%-os CI)	1,43 (1,32,1,54)

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A két III. fázisú, randomizált, kontrollos vizsgálatban a non-Hodgkin lymphomás vagy myeloma multiplexes betegek minden este, az aferezis előtt 0,24 mg/ttkg Mozobilt vagy placebót kaptak. A betegek a plerixafor első adagjának beadása előtt 4 napon át, valamint az aferezis előtt minden reggel 10 µg/ttkg G-CSF készítményt kaptak. Az adott számú napon belül kialakult optimális (5 vagy 6×10^6 sejt/kg) és minimális (2×10^6 sejt/kg) CD34+ sejtszámot, valamint az elsődleges összetett végpontokat (azaz sikeres megtapadás) a 3. és 5. táblázat, az optimális CD34+ sejtszámot aferezissel elérő betegek arányát pedig a 4. és 6. táblázat tartalmazza.

3. táblázat: Az AMD3100-3101. sz. vizsgálat hatásossági eredményei – CD34+ sejt mobilizáció non-Hodgkin lymphomás betegeknél

Hatásossági végpont ^b	Mozobil és G-CSF (n = 150)	Placebo és G-CSF (n = 148)	p-érték ^a
≤ 4 napi aferezis után $\geq 5 \times 10^6$ sejt/kg sejtszámot és sikeres megtapadást elérő betegek	86 (57,3%)	28 (18,9%)	< 0,001
≤ 4 napi aferezis után $\geq 2 \times 10^6$ sejt/kg sejtszámot és sikeres megtapadást elérő betegek	126 (84,0%)	64 (43,2%)	< 0,001

^a A p-érték számítása Pearson-féle Chi-négyzet próbával történt

^b Statisztikailag szignifikánsan több beteg érte el a $\geq 5 \times 10^6$ sejt/kg sejtszámot ≤ 4 napi aferezis után a Mozobil és G-CSF csoportban (n = 89; 59,3%) mint a placebo és G-CSF csoportban (n = 29; 19,6%), p < 0,001; statisztikailag szignifikánsan több beteg érte el a $\geq 2 \times 10^6$ sejt/kg sejtszámot ≤ 4 napi aferezis után a Mozobil és G-CSF csoportban (n = 130; 86,7%) mint a placebo és G-CSF csoportban (n = 70; 47,3%), p < 0,001.

4. táblázat: Az AMD3100-3101. sz. vizsgálat – Azon non-Hodgkin lymphómában szenvedő betegek aránya, akik az aferezis napjára elérték az $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ sejt/kg sejtszámot

Napok	Arány ^a a Mozobil és G-CSF csoportban (n = 147 ^b)	Arány ^a a placebo és G-CSF csoportban (n = 142 ^b)
1	27,9%	4,2%
2	49,1%	14,2%
3	57,7%	21,6%
4	65,6%	24,2%

^a A százalék meghatározása Kaplan-Meier módszerrel történt

^b n = minden olyan beteg, aki legalább egy napig részesült aferezisben

5. táblázat: Az AMD3100-3102. sz. vizsgálat hatásossági eredményei – CD34+ sejt mobilizáció myeloma multiplexes betegeknél

Hatásossági végpont ^b	Mozobil és G-CSF (n = 148)	Placebo és G-CSF (n = 154)	p-érték ^a
≤ 2 napi aferezis után ≥ 6 × 10 ⁶ sejt/kg sejtszámot és sikeres megtapadást elérő betegek	104 (70,3%)	53 (34,4%)	< 0,001

^a A p-érték kiszámítása a kiindulási thrombocytaszámmal blokkolt Cochran-Mantel-Haenszel statisztika alkalmazásával történt

^b Statisztikailag szignifikánsan több beteg érte el a ≥ 6 × 10⁶ sejt/kg sejtszámot ≤ 2 napi aferezis után a Mozobil és G-CSF csoportban (n = 106; 71,6%) mint a placebo és G-CSF csoportban (n = 53; 34,4%), p < 0,001; statisztikailag szignifikánsan több beteg érte el a ≥ 6 × 10⁶ sejt/kg sejtszámot ≤ 4 napi aferezis után a Mozobil és G-CSF csoportban (n = 112; 75,7%) mint a placebo és G-CSF csoportban (n = 79; 51,3%), p < 0,001; statisztikailag szignifikánsan több beteg érte el a ≥ 2 × 10⁶ sejt/kg sejtszámot ≤ 4 napi aferezis után a Mozobil és G-CSF csoportban (n = 141; 95,3%) mint a placebo és G-CSF csoportban (n = 136; 88,3%), p = 0,031.

6. táblázat: Az AMD3100-3102. sz. vizsgálat – Azon myeloma multiplexben szenvedő betegek aránya, akik az aferezis napjára elérték a ≥ 6 × 10⁶ CD34+ sejt/kg sejtszámot

Napok	Arány ^a a Mozobil és G-CSF csoportban (n = 144 ^b)	Arány ^a a placebo és G-CSF csoportban (n = 150 ^b)
1	54,2%	17,3%
2	77,9%	35,3%
3	86,8%	48,9%
4	86,8%	55,9%

^a A százalék meghatározása Kaplan-Meier módszerrel történt

^b n = minden olyan beteg, aki legalább egy napig részesült aferezisben

Kiegészítő kezelésre szoruló betegek

Az AMD3100-3101 vizsgálat keretében 62 olyan beteg kapott Mozobil és G-CSF alkalmazásával történő nyílt kiegészítő kezelést (tíz beteg a Mozobil + G-CSF csoportban, 52 pedig a placebo + G-CSF csoportban), akiknek szervezete nem tudott elegendő számú CD34+ sejtet mobilizálni, így az átültetést nem lehetett elvégezni náluk. E betegek 55%-ánál (62-ből 34 esetben) sikerült ≥ 2 × 10⁶/kg CD34+ sejtet mobilizálni, és az átültetés sikerrel járt. Az AMD3100-3102 vizsgálat keretében 7 beteg (mind a placebo + G-CSF csoportból) részesült kiegészítő kezelésben. E betegek 100%-ánál (7-ből 7 esetben) sikerült ≥ 2 × 10⁶/kg CD34+ sejtet mobilizálni, és az átültetés sikeres volt.

Az egyes átültetések során felhasznált haemopoeticus összejek mennyiségét a vizsgáló határozta meg; nem feltétlenül használták fel az összes levett haemopoeticus összejet. A III. fázisú vizsgálatokban az átültetésen átesett betegeknél a neutrofil-megtapadásig eltelt középido (10-11 nap), a thrombocytamegtapadásig eltelt középido (18-20 nap) és a graft megmaradása a transzplantációt követően max. 12 hónapig hasonló volt a Mozobil és a placebo csoportban.

A II. fázisú igazoló vizsgálatokból származó mobilizációs és megtapadási adatok (plerixafor 0,24 mg/ttkg az aferezis előtti nap este vagy reggel) non-Hodgkin lymphomás, Hodgkin lymphomás vagy myeloma multiplexes betegek esetében hasonlóak voltak a III. fázisú vizsgálatok adataihoz.

A placebo-kontrollos vizsgálatokban az első aferezist megelőző nap 24 órájában – az előző naptól egészen az első aferezisig – értékelték, hogy hányszorosára emelkedik a perifériás vér CD34+ sejtszáma (sejt/μl) (7. táblázat). Ebben a 24-órás időszakban az első adag 0,24 mg/ttkg plerixafor beadására 10-11 órával az aferezis előtt került sor.

7. táblázat: A perifériás vér CD34+ sejtszámának nagyságrendi növekedése a Mozobil beadását követően

Vizsgálat	Mozobil és G-CSF		Placebo és G-CSF	
	Középérték	Átlag (szórás)	Középérték	Átlag (szórás)
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)

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség 0 és 1 éves kor közötti gyermekek esetén eltekint a Mozobil vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően rosszindulatú betegségek kezelésére alkalmazott kemoterápia okozta, vérképző őssejtek autológ transzplantációját szükségessé tevő myelosuppressio indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk).

A Mozobil hatásosságát és biztonságosságát egy nyílt, multicentrikus, kontrollált vizsgálatban értékelték, szolid daganatos betegeknél (beleértve a neuroblastomát, sarcomát, Ewing sarcomát) vagy olyan lymphomában szenvedő gyermekekénél, akik alkalmasak voltak autológ őssejt transzplantációra (DFI12860). A leukaemiás, az őssejtmobilizáció előtt tartós magas százalékos csontvelő érintettséget mutató, vagy korábban őssejt transzplantáción átesett betegeket kizárták a vizsgálatból.

Negyvenöt (legalább 1 éves, de 18 évesnél fiatalabb) gyermeket és serdülőt randomizáltak 2:1 arányban 0,24 mg/kg dózisú Mozobil + standard mobilizációra (G-CSF kemoterápiával vagy anélkül) vagy kontrollra (kizárólag standard mobilizáció). A medián életkor 5,3 év (min: max 1:18) volt a Mozobil karon ezzel szemben a kontroll karon 4,7 év (min: max 1:17) volt.

Csak egy, 2 év alatti beteget randomizáltak a plerixafor kezelési karra. A kezelési karok között nem volt egyensúly a perifériás vér, első aferezis előtti (azaz a plerixafor alkalmazása előtti) CD34+ sejtszámának tekintetében. A perifériás vérben keringő CD34+ sejtszám alacsonyabb volt a plerixafor karon. A perifériás vér CD34+ sejtszám kiindulási értéke 15 sejt/μl volt a Mozobil karon szemben a kontroll karon lévő 35 sejt/μl értékkel. Az elsődleges elemzések a perifériás vér CD34+ sejtszámának legalább a megduplázódását mutatták a Mozobil karon a betegek 80%-ánál, szemben a kontroll karnál megfigyelt 28,6%-os értékkel (p = 0,0019). Mindezeket az első tervezett aferezist megelőző nap reggelétől az aferezis napjának reggeléig figyelték meg. A perifériás vér CD34+ sejtszám emelkedés medián értéke a kiindulástól az aferezis napjáig 3,2-szeres volt a Mozobil karon és 1,4-szeres a kontroll karon.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A plerixafor farmakokinetikáját lymphomás és myeloma multiplexes betegeknél vizsgálták 0,24 mg/ttkg klinikai adagszint mellett, G-CSF kezelést követően (4 napon át naponta egyszer 10 μg/ttkg).

Felszívódás

A plerixafor subcutan alkalmazást követően gyorsan felszívódik; a maximális koncentráció körülbelül 30-60 percen belül (t_{max}) alakul ki. Előzőleg 4 napon át G-CSF kezelésben részesülő betegeknél a 0,24 mg/ttkg dózis subcutan alkalmazását követően a plerixafor maximális plazmakoncentrációja (C_{max}) 887 ± 217 ng/ml, szisztémás expozíciója (AUC_{0-24}) pedig 4337 ± 922 ng·óra/ml volt.

Eloszlás

A plerixafor közepes mértékben, maximum 58%-ban kötődik humán plazmafahéjéhez. A plerixafor látszólagos eloszlási térfogata emberben 0,3 l/kg, ami azt bizonyítja, hogy a plerixafor nagyrészt (de nem kizárólag) az extravascularis folyadékterben oszlik el.

Biotranszformáció

A plerixafor *in vitro* nem humán máj mikroszómák vagy humán elsődleges hepatocyták segítségével metabolizálódik, és *in vitro* nincs gátló hatással a főbb gyógyszermetabolizáló CYP450 enzimekre (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5). Humán hepatocytákkal végzett *in vitro* vizsgálatokban a plerixafor nem fokozta a CYP1A2, CYP2B6 és CYP3A4 enzimek aktivitását. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a plerixafor esetében kicsi az esély a P450-függő gyógyszerkölcsonhatásoknak.

Elimináció

A plerixafor legnagyobb részben a vizelettel ürül. Normál veseműködésű egészséges önkéntesekben a beadott 0,24 mg/ttkg adag 70%-a a beadást követő 24 órában változatlan formában ürült a vizelettel. A plazma eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) 3-5 óra. Egy MDCKII és MDCKII-MDR1 sejt-modellekkel végzett *in vitro* vizsgálatban a plerixafor nem viselkedett a P-glikoprotein szubsztrátjaként vagy inhibitoraként.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Egyszeri 0,24 mg/ttkg plerixafor dózis alkalmazása után a clearance lecsökkent a különböző súlyosságú vesekárosodásban szenvedő betegeknél, és a csökkenés egyértelmű összefüggést mutatott a kreatinin-clearance-szel (KrCl). A plerixafor közepes AUC₀₋₂₄-értéke enyhe (KrCl 51-80 ml/perc) vesekárosodás esetén 5410 ng·óra/ml, közepesen súlyos (KrCl 31-50 ml/perc) esetben 6780 ng·óra/ml, súlyos (KrCl ≤ 30 ml/perc) esetben pedig 6990 ng·óra/ml volt, amely magasabb, mint a normál veseműködésű egészséges önkéntesekben megfigyelt expozíció (5070 ng·óra/ml). A vesekárosodás a C_{max}-értékét nem befolyásolta.

Nem

A populációs farmakokinetikai elemzés szerint a betegek neme nem befolyásolja a plerixafor farmakokinetikáját.

Idősek

A populációs farmakokinetikai elemzés szerint az életkor nem befolyásolja a plerixafor farmakokinetikáját.

Gyermekek és serdülők

A plerixafor farmakokinetikáját 48, szolid daganatos betegségben szenvedő (1 éves vagy idősebb és 18 év alatti) gyermeknél és serdülőnél értékelték, 0,16, 0,24 és 0,32 mg/kg-os subcutan adagokat alkalmazva standard mobilizációnál (G-CSF kemoterápiával vagy anélkül). Populációs farmakokinetikai modell alapján és a felnőttekhez hasonlóan, a µ/kg alapú adagolás, a plerixafor expozíció emelkedését eredményezi a gyermekeknél a testtömeg növekedésével arányosan. Ugyanazon, 240 µ/kg-os kezelési rendnél, az átlagos plerixafor expozíció (AUC_{0-24h}) a 2 - < 6 éves (1410 ng ó/ml), a 6 - < 12 éves (2318 ng ó/ml), és a 12 - < 18 éves (2981 ng ó/ml) gyermekeknél alacsonyabb, mint a felnőtteknél (4337 ng ó/ml). Populációs farmakokinetikai modell alapján az átlagos plerixafor expozíció (AUC_{0-24h}) a 2 - < 6 éves (1905 ng ó/ml), a 6 - < 12 éves (3063 ng ó/ml), és a 12 - < 18 éves (4015 ng·h/ml) gyermekeknél, 320 µ/kg dózis esetén, közelebb van a 240 µ/kg dózist kapó felnőtteknél megfigyelt expozícióhoz. A CD34+ sejtek mobilizációját a perifériás vérben a vizsgálat 2. szakaszában figyelték meg.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A patkányokon és egereken végzett egyszeri adagos subcutan vizsgálatok szerint a plerixafor átmeneti, de súlyos neuromuscularis hatásokat (koordinálatlan mozgás), szedatív hatásokat (hipoaktivitás), dyspnoét, hasi vagy oldal fekvést és/vagy izomgörcsöket okozhat. Az ismételt dózisú állatkísérletekben, patkányokban és kutyákban a plerixafor rendszeresen megfigyelt egyéb hatásai közé tartozik az emelkedett fehérvérsejtszám a keringésben és fokozott kalcium- és magnéziumürülés a vizelettel, patkányokban az enyhén megnövekedett lépsúly, kutyákban a hasmenés és a tachycardia. A patkányok és/vagy kutyák májában és lépében szövettanilag igazolt extramedullaris haemopoiesis előfordulását figyelték meg. A fenti hatások némelyikét a humán klinikai expozíció nagyságrendjének

megfelelő vagy ezt csak kismértékben meghaladó szisztémás expozíció esetén is rendszeresen megfigyelték.

A fiatal törpemalacokon végzett, dózistartományt megállapító vizsgálati eredmények, és a fiatal patkányokon végzett, dózistartományt meghatározó vizsgálatok eredményei azonosak voltak a felnőtt egereknél, patkányoknál és kutyáknál megfigyelt eredményekkel. Fiatal patkányoknál, maximálisan tolerált adagoknál (maximum tolerated dose=MTD), az expozíciós határ \geq 18-szorosa volt, a legfeljebb 18 éves gyermekeknél és serdülőknél alkalmazott legmagasabb adagnak.

Egy általános receptoraktivitásra vonatkozó *in vitro* vizsgálat kimutatta, hogy a maximális humán szisztémás szint többszörösét kitevő koncentrációban (5 μ g/ml) a plerixafor közepes vagy erős kötődési affinitással rendelkezik számos különböző receptorhoz, amelyek elsősorban a preszinaptikus idegvégződéseknél található a központi idegrendszerben (central nervous system=CNS) és/vagy a perifériás idegrendszerben (peripheral nervous system=PNS) (N típusú kalciumcsatorna, SK_{CA} káliumcsatorna, hisztamin H₃, M₁ és M₂, muszkarinos acetilkolin, α _{1B} és α _{2C} adrenerg, neuropeptid Y/Y₁ és glutamát-NMDA poliamin receptorok). Ezeknek az eredményeknek a klinikai jelentősége nem ismert.

Az intravénásan alkalmazott plerixafor patkányokon végzett biztonságossági farmakológiai vizsgálatait azt mutatták, hogy a humán klinikai expozíciónál magasabb szisztémás expozíciók légzési és szívproblémákat okoztak. A subcutan adagolás azonban kizárólag magasabb szisztémás expozíciós szinteknél váltott ki légzési és cardiovascularis hatásokat.

Az SDF-1 α és CXCR4 jelentős szerepet játszik az embrionális-magzati fejlődésben. A vizsgálatok alapján a plerixafor patkányokban és nyulakban fokozza a reszorpciót, csökkenti a magzati súlyt, késlelteti a vázrendszer kifejlődését és növeli a magzati rendellenességek számát. Az állati modellek alapján feltételezhető, hogy az SDF-1 α és CXCR4 felelős a magzati vérképzés, vascularisatio és agyi fejlődés szabályozásáért. Patkányokban és nyulakban a „Nincs megfigyelhető nemkívánatos hatás szint-nek megfelelő szisztémás expozíció a teratogén hatások tekintetében hasonló vagy kisebb nagyságrendű volt, mint a betegeknél alkalmazott terápiás adagok esetében. Ez a teratogén potenciál feltehetőleg a farmakodinámiai hatásmechanizmusnak tudható be.

Patkányokon végzett megoszlási vizsgálatokban a radioaktív izotóppal jelölt plerixafor a hímekben kimutatható volt a reproduktív szervekben (herék, petefészkek, méh), két héttel mind az egyszeri, mind a 7 naponta ismételt adagolás után, nőstényekben pedig a 7 naponta ismételt adagolást követően. A szöveti elimináció lassú volt.

A plerixafornak a férfi reprodukciós képességre és a postnatalis fejlődésre kifejtett potenciális hatását nem klinikai vizsgálatokban nem értékelték.

A plerixafor non-Hodgkin lymphoma, glioblastoma, medulloblastoma és akut lymphoblastos leukaemia esetében *in vivo* vizsgálatokban, szakaszosan alkalmazva gátolta a tumor növekedését. A plerixafor 28 napon át történő, folyamatos alkalmazása esetén a non-Hodgkin lymphoma növekedését figyelték meg. Az e hatással összefüggő lehetséges kockázat a plerixafor rövid időtartamú javasolt alkalmazása miatt embereknél várhatóan alacsony.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-klorid
Sósav, tömény (pH beállításhoz)
Nátrium-hidroxid (pH beállításhoz)
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üveg

3 év.

Felbontás után

Mikrobiológiai okból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, az elkészített oldat tárolási idejéért és körülményeiért a felelősség a felhasználót terheli.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Áttetsző, I-es típusú üvegből készült, 2 ml-es injekciós üveg klórbutil/butil gumidugóval és műanyag lepattintható zárósapkás alumínium kupakkal. Injekciós üvegenként 1,2 ml oldat.

Egy doboz 1 injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Genzyme Europe B.V.,
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Hollandia.

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/09/537/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. július 31.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. április 11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mozobil 20 mg/ml oldatos injekció
plerixafor

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

20 mg plerixafor milliliterenként
24 mg plerixafor injekciós üvegenként, 1,2 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-klorid; sósav (tömény) és nátrium-hidroxid a pH beállításához és injekcióhoz való víz. Kiegészítő információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció
1 injekciós üveg
24 mg/1,2 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.
Kizárólag egyszeri használatra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt oldatot ki kell dobni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/09/537/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Mozobil 20 mg/ml oldatos injekció
plerixafor
Bőr alá történő beadás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

24 mg/1,2 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Mozobil 20 mg/ml oldatos injekció plerixafor

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Mozobil és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Mozobil alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Mozobil-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Mozobil-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Mozobil és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Mozobil egy plerixafor nevű hatóanyagot tartalmaz, amely blokkolja a vér őssejtjeinek felszínén található egyik fehérjét. Ez a fehérje „köti” a vér őssejtjeit a csontszövethez. A plerixafor elősegíti az őssejtek bekerülését a vérkeringésbe (mobilizáció). Ezután az őssejtek egy, a vér alkotóelemeit elválasztó berendezéssel (aferezis berendezés) összegyűjthetők, majd ezt követően lefagyaszthatók és a transzplantációig tárolhatóak.

Amennyiben a mobilizáció gyenge, a Mozobilt az összegyűjtésre, tárolásra és visszajuttatásra (transzplantáció) szánt őssejtek levételének megkönnyítésére alkalmazzák:

- limfómás (egy fehérvérsejtrák fajta) vagy mielóma multiplex (a csontvelőben lévő plazmasejteket érintő ráktípus) felnőtteknél.
- limfómás (egy fehérvérsejtrák fajta) vagy daganatos beteg, legalább 1 éves, de 18 évesnél fiatalabb gyermeknél vagy serdülőnél.

2. Tudnivalók a Mozobil alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Mozobil-t

- ha allergiás a plerixaforra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Mozobil alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha

- ha jelenleg szívproblémái vannak vagy korábban ilyen problémái voltak.
- ha veseproblémái vannak. Elképzelhető, hogy kezelőorvosa módosítja az adagolást.
- ha magas a fehérvérsejtszáma.
- ha alacsony a vérlemezkészáma.
- ha már előfordult, hogy felálláskor vagy leüléskor gyengeség vagy szédülés jelentkezett, vagy, hogy injekció beadásakor elájult.

Elképzelhető, hogy kezelőorvosa **rendszeresen vérvizsgálatra** küldi vérképének folyamatosan ellenőrzése érdekében.

Ha Ön a vér vagy a csontvelő egyfajta rákos megbetegedésében szenved (leukémiás), akkor a Mozobil alkalmazása az őssejt mobilizáció céljára nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Mozobil

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ne alkalmazza a Mozobil-t, ha terhes, mivel terhes nők esetében nem áll rendelkezésre tapasztalat a Mozobil alkalmazásával kapcsolatban. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha terhes, fennáll a terhesség gyanúja, vagy teherbe szeretne esni. Ha Ön fogamzóképes korban van, ajánlatos fogamzásgátlást alkalmaznia.

A Mozobil alkalmazása alatt nem szoptathat, mivel nem ismert, hogy a Mozobil kiválasztódik-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Mozobil szédülést és fáradtságot okozhat. Ezért nem szabad vezetnie, ha szédül, fáradt vagy rosszul érzi magát.

A Mozobil nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer adagonként kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Mozobil-t?

Gyógyszerét egy orvos vagy nővér fogja beadni.

Először a G-CSF készítményt kapja meg, majd ezt követően a Mozobil-t

A mobilizáció megkezdésekor először egy másik gyógyszert, ún. G-CSF (granulocita-kolónia stimuláló faktort) adnak Önnek. A G-CSF segíti a Mozobil megfelelő működését a szervezetben. Ha szeretne többet megtudni a G-CSF készítményről, kérdezze meg kezelőorvosát, és olvassa el a készítmény betegtájékoztatóját.

Mennyi Mozobil-t adnak be?

Felnőtteknek az ajánlott adag vagy 20 mg (fix adag) vagy 0,24 mg/testtömeg kg/nap. Legalább 1 éves, de 18 évesnél fiatalabb gyermeknek vagy serdülőnek az ajánlott adag 0,24 mg/kg/testtömeg/nap

Az adag az Ön testtömegétől függ, amelyet egy héttel az első dózis beadása előtt fognak megmérni. Ha közepesen súlyos vagy súlyos veseproblémái vannak, akkor kezelőorvosa csökkenteni fogja az adagot.

Hogyan történik a Mozobil beadása?

A Mozobil-t szubkután (bőr alá adott) injekció formájában alkalmazzák.

Mikor adják be először a Mozobil-t?

Az első adagot az aferezis (összejték levétele a vérből) előtt 6-11 órával adják be.

Mennyi ideig kapom majd a Mozobil-t?

A kezelés 2-4 (egy esetben akár 7) egymást követő napig tart, vagyis amíg elegendő összejtet nem sikerül levenni a transzplantációhoz. Néhány esetben nem sikerül elegendő mennyiségű összejtet levenni, és az eljárást megszakítják.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha

- röviddel a Mozobil beadása után a következőket észleli: kiütés, szemkörnyéki duzzanat, légszomj vagy oxigénhiány, szédülésérzés felálláskor vagy felüléskor, gyengeség vagy ájulás
- ha a has bal felső részénél vagy a bal vállánál fájdalmat érez.

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből 1 betegnél többet érinthet):

- hasmenés, hányinger (rossz közérzet), az injekció helyén fellépő bőrpír vagy irritáció
- alacsony vörösvértetszám a laborvizsgálat során (anémia gyermekeknél)

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fejfájás
- szédülés, fáradtságérzet vagy rossz közérzet
- alvászavar
- fokozott bélgázképződés, székrekedés, emésztési zavar, hányás
- gyomorpanaszok, mint például fájdalom, haspuffadás vagy rossz közérzet
- szájszárazság, száj körüli zsibbadás
- verejtékezés, kiterjedt bőrpír, ízületi fájdalom, izom- és csontfájdalmak.

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás reakciók, mint például bőrkiütés, szemkörnyéki duzzanat, légszomj
- anafilaxiás reakciók, beleértve az anafilaxiás sokkot is
- szokatlan álmok, rémálmok.

Az emésztőrendszeri mellékhatások ritka esetekben súlyosak lehetnek (hasmenés, hányás, gyomorfájás és hányinger).

Szívrohamok

A klinikai vizsgálatokban a szívroham szempontjából eleve kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél nem gyakori esetekben előfordultak szívrohamok a Mozobil és G-CSF alkalmazását követően. Kérjük, azonnal tájékoztassa orvosát, ha mellkasi panaszai vannak.

Bizsergés és zsibbadás

A rák miatt kezelt betegeknél gyakran fordul elő bizsergés vagy zsibbadás. Körülbelül minden öt betegből egynél jelentkezik ilyen. Úgy tűnik azonban, hogy ezek a hatások nem fordulnak elő gyakrabban a Mozobil alkalmazása esetén.

Emelkedhet a fehérvérsejtek száma (leukocitózis) is az Önnél végzett vérvizsgálatokban.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Mozobil-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Az injekciós üveg felnyitása után a Mozobil-t haladéktalanul használja fel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Mozobil

- A készítmény hatóanyaga a plerixafor. Az oldatos injekció hatóanyagtartalma 20 mg plerixafor milliliterenként. 24 mg plerixafor injekciós üvegenként, 1,2 ml oldatban.
- Egyéb összetevők: nátrium-klorid, sósav (tömény) és nátrium-hidroxid a pH beállításához és injekcióhoz való víz.

Milyen a Mozobil külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Mozobil tiszta, színtelen vagy halványsárga oldatos injekció, üvegből készült, nem latex gumidugóval lezárt injekciós üvegben. Injekciós üvegenként 1,2 ml oldat.

Egy doboz 1 injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Genzyme Europe B.V.,
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Hollandia

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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

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

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 059 349811

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Κύπρος

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

Österreich

sanofi-aventis GmbH
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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.