

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mozobil 20 mg/ml injekcinis tirpalas

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename ml tirpalo yra 20 mg pleriksaforo (*plerixaforum*).  
Kiekviename flakone 1,2 ml tirpalo yra 24 mg pleriksaforo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:  
Kiekviename ml yra apie 5 mg (0,2 mmol) natrio.  
Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus, bespalvis arba gelsvas tirpalas, jo pH yra 6-7,5 ir osmolališkumas 260-320 mOsm/kg.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

#### Suaugusieji

Hemopoezinių kamieninių ląstelių mobilizacijos į periferinį kraują didinimas, Mozobil vartojant kartu su granulocitų kolonijas stimuliuojančiu faktoriumi (G-KSF), suaugusiems pacientams, sergantiems limfoma ar daugybine mieloma (kurių ląstelių mobilizacija susilpnėjusi), kad būtų galima ląsteles surinkti ir vėliau atlikti autologinę transplantaciją (žr. 4.2 skyrių).

Pediatriniai pacientai (nuo 1-erių iki mažiau kaip 18 metų amžiaus)

Hemopoezinių kamieninių ląstelių mobilizacijos į periferinį kraują didinimas, kad būtų galima ląsteles surinkti ir vėliau atlikti autologinę transplantaciją, Mozobil vartojant kartu su G-KSF vaikams, kuriems yra limfoma ar solidinių piktybinių navikų:

- iš anksto, kai tikimasi, kad cirkuliuojantis kamieninių ląstelių skaičius numatytą surinkimo dieną bus nepakankamas ir nepasieks norimo hemopoezinių kamieninių ląstelių kiekio, arba
- tiems, kuriems prieš tai nebuvo surinkta pakankamai hemopoezinių kamieninių ląstelių (žr. 4.2 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Mozobil gydymą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis onkologinių ir (arba) hematologinių ligų gydymo patirties. Mobilizacijos ir aferezės procedūros turi būti atliekamos bendradarbiaujant su onkologijos-hematologijos centru, kuris turi pakankamai patirties šioje srityje ir kur gali būti tinkamai atliekamas hemopoezinių kamieninių ląstelių stebėjimas.

Amžius virš 60 metų ir (arba) anksčiau taikyta mielosupresinė ir (arba) ekstensyvi chemoterapija, ir (arba) didžiausias cirkuliuojančių kamieninių ląstelių skaičius mažesnis nei 20 kamieninių ląstelių viename mikrolitre, buvo įvertinti kaip prastos mobilizacijos prognozės rodikliai.

#### Dozavimas

##### Suaugusiesiems

Rekomenduojama pleriksaforo paros dozė, suleidžiama po oda (sc) yra:

- 20 mg fiksuota dozė arba 0,24 mg/kg kūno masės pacientams, sveriantiems ≤83 kg (žr. 5.2 skyrių).

- 0,24 mg/kg kūno masės pacientams, sveriantiems >83 kg.

#### Pediatriniamis pacientams (nuo 1-erių iki mažiau kaip 18 metų amžiaus)

Rekomenduojama pleriksaforo paros dozė, suleidžiama po oda (s.c.) yra:

- 0,24 mg/kg kūno masės (žr. 5.1 skyrių).

Kiekviename 1,2 ml (20 mg/ml) pleriksaforo vandeninio injekcinio tirpalo flakone yra 24 mg pleriksaforo.

Pleriksaforą reikia įsiurbti į tokio dydžio švirkštą, kuris parenkamas pagal paciento svorį.

Mažo svorio pacientams, sveriantiems iki 45 kg, gali būti naudojami vaikams skirti 1 ml švirkštai. Šio tipo švirkštai yra sugraduoti po 0,1 ml ir smulkiau po 0,01 ml, todėl yra tinkami pleriksaforui vartoti, kai vartojama 240 µg/kg dozė, skirta bent 9 kg sveriantiems vaikams.

Pacientams, sveriantiems daugiau kaip 45 kg, galima naudoti 1 ml arba 2 ml švirkštus, sugraduotus taip, kad galima būtų atmatuoti 0,1 ml.

Vaistinis preparatas turi būti vartojamas suleidžiant po oda nuo 6 iki 11 val. iki kiekvienos aferezės pradžios, prieš tai 4 paras gydžius G-KSF. Klinikinių tyrimų metu Mozobil dažniausiai buvo vartojamas 2 - 4 paras (ir iki 7 parų) iš eilės.

1 savaitę prieš pirmąją pleriksaforo dozę reikia nustatyti paciento svorį pleriksaforo dozei apskaičiuoti. Klinikinių tyrimų metu pleriksaforo dozė buvo apskaičiuota pagal pacientų kūno svorį, kuris buvo ne didesnis nei 175 % idealaus kūno svorio. Pleriksaforo dozė ir pacientų, kurių kūno svoris daugiau nei 175 % idealaus kūno svorio, gydymas nebuvo tirtas. Idealus kūno svoris gali būti nustatytas, naudojant šias formules:

vyras (kg):  $50 + 2,3 \times ((\text{ūgis (cm)} \times 0,394) - 60)$ ;  
 moteris (kg):  $45,5 + 2,3 \times ((\text{ūgis (cm)} \times 0,394) - 60)$ .

Atsižvelgiant į tai, kad ekspozicija didėja, didėjant kūno svoriui, pleriksaforo dozė neturi viršyti 40 mg per parą.

#### Kartu vartoti rekomenduojami vaistiniai preparatai

Pagrindžiamųjų klinikinių tyrimų metu, kurie patvirtino Mozobil vartojimą, visiems pacientams kasdien ryte 4 dienas iš eilės prieš pirmąją pleriksaforo dozę ir kas rytą prieš aferezę skirta 10 µg/kg G-KSF dozė.

#### Specialios populiacijos

##### Inkstų funkcijos nepakankamumas

Pacientams, kurių kreatinino klirensas 20–50 ml/min., pleriksaforo dozė turi būti sumažinta vienu trečdaliu iki 0,16 mg/kg kūno masės per parą (žr. 5.2 skyrių). Klinikinių duomenų apie tokį dozės koregavimą yra nedaug. Nėra pakankamai klinikinės patirties, kad būtų pateiktos alternatyvios dozavimo rekomendacijos pacientams, kurių kreatinino klirensas < 20 ml/min., taip pat pacientams, kuriems atliekama hemodializė.

Atsižvelgiant į tai, kad ekspozicija didėja didėjant kūno svoriui, dozė neturi viršyti 27 mg per parą, jei kreatinino klirensas mažesnis nei 50 ml/min.

##### Vaikų populiacija

Mozobil saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 1-erių iki mažiau kaip 18 metų amžiaus buvo tirtas atvirojo daugiacentrio kontroliuojamo tyrimo metu (žr. 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

##### Senyvi pacientai (> 65 metų)

Jeigu inkstų funkcija normali, senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia. Dozė koreguoti rekomenduojama senyviems pacientams, kurių kreatinino klirensas ≤ 50 ml/min. (žr. aukščiau „Inkstų funkcijos nepakankamumas“). Apskritai senyviems pacientams, dėl senyvo amžiaus dažniau pasitaikančio inkstų funkcijos susilpnėjimo, dozę reikia parinkti atsargiai.

#### Vartojimo metodas

Mozobil reikia leisti po oda. Kiekvienas flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojant flakonai turi būti apžiūrimi. Vaistinis preparatas nevartojamas, jei tirpale yra dalelių ar spalvos pokyčių. Kadangi Mozobil tiekiamas sterilus ir be konservantų, reikia laikytis aseptinės technikos, kai flakono turinys perpilamas į tinkamą injekcijai po oda švirkštą (žr. 6.3 skyrių).

#### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

#### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

##### Naviko ląstelių mobilizacija pacientams, sergantiems limfoma ir daugybine mieloma.

Kai pacientams, sergantiems limfoma ar daugybine mieloma, hemopoezinių kamieninių ląstelių mobilizavimui Mozobil yra vartojamas kartu su G-KSF, naviko ląstelės gali būti išlaisvintos iš kaulų čiulpų ir surinktos į leukaferozės produktą. Rezultatai parodė, kad tada, kai naviko ląstelės yra mobilizuotos, mobilizuotų naviko ląstelių skaičius vartojant Mozobil kartu su G-KSF, lyginant su vien G-KSF vartojimu, nedidėja.

##### Naviko ląstelių mobilizacija pacientams, sergantiems leukemija

Vykdamas labdaros programą Mozobil ir G-KSF vartojo pacientai, sergantys ūmine mieloblastine leukemija ir plazminių ląstelių leukemija. Kai kuriais atvejais šiems pacientams padidėjo cirkuliuojančių leukeminių ląstelių skaičius. Norint sukelti hemopoezinių kamieninių ląstelių mobilizaciją, pleriksaforas gali sukelti leukeminių ląstelių mobilizaciją ir taip užteršti aferezės produktą. Todėl pacientams, sergantiems leukemija, pleriksaforo hemopoezinių kamieninių ląstelių mobilizacijai ir surinkimui vartoti nerekomenduojama.

##### Poveikis kraujodarai

###### *Hiperleukocitozė*

Mozobil ir G-KSF vartojimas kartu padidina cirkuliuojančių leukocitų bei hemopoezinių kamieninių ląstelių populiacijų skaičių. Vartojant Mozobil turi būti stebimas baltųjų kraujo ląstelių kiekis. Mozobil vartojimas pacientams, kurių periferinio kraujo neutrofilų kiekis didesnis negu  $50 \times 10^9/l$ , turi būti kliniškai pagrįstas.

###### *Trombocitopenija*

Trombocitopenija yra žinoma aferezės komplikacija ir pasireiškė pacientams, vartojusiems Mozobil. Kai kartu vartojamas Mozobil ir atliekama aferezė, būtina visiems pacientams sekti trombocitų kiekį.

##### Alerginės reakcijos

Nedažnai Mozobil vartojimas buvo siejamas su galimomis sisteminėmis reakcijomis, susijusiomis su injekcija po oda, tokiomis kaip: bėrimas, periorbitalinis pabrinkimas, dusulys ir hipoksija (žr. 4.8 skyrių). Simptomai sumažėjo gydant (pvz., skiriant antihistamininių vaistų, kortikosteroidų, lašinant skysčių ar tiekiant deguonį) ar praėjo savaime. Po vaistinio preparato patekimo į pasaulinę rinką gauta pranešimų apie anafilaksinę reakciją, įskaitant anafilaksinį šoką, atvejus. Dėl šių galimų reakcijų būtina laikytis tinkamų atsargumo priemonių.

##### Vazovagalinės reakcijos

Vazovagalinės reakcijos, ortostatinė hipotenzija ir (arba) sinkopė gali pasireikšti po injekcijos po oda (žr. 4.8 skyrių). Dėl šių galimų reakcijų turi būti laikomasi tinkamų atsargumo priemonių.

##### Poveikis blužniai

Ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta didesnė absoliuti ir santykinė blužnies masė. Tai buvo susiję su ekstrameduline hemopoeze, kasdien ir ilgai (nuo 2 iki 4 savaičių) pleriksaforo vartojant žiurkėms injekcijomis po oda, kai dozės buvo apie 4 kartus didesnės nei rekomenduojamos žmogui.

Klinikinių tyrimų metu pleriksaforo poveikis pacientų blužnies dydžiui nebuvo specialiai tiriamas. Buvo gauta pranešimų apie blužnies padidėjimą ir (arba) plyšimą, kai Mozobil buvo vartojamas kartu su augimo faktoriu G-KSF Asmenims, vartojantiems Mozobil kartu su G-KSF, ir kuriems pasireiškė kairės pusės viršutinės srities pilvo skausmai ir (arba) mentės ar peties skausmai, reikia įvertinti blužnies vientisumą.

#### Natris

Mozobil dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimų neatlikta. *In vitro* atlikti tyrimai parodė, kad pleriksaforas nebuvo metabolizuojamas P450 CYP fermentų, neslopino ir neaktyvino P450 CYP fermentų. *In vitro* tyrimo metu nustatyta, kad pleriksaforas neveikė kaip P-glikoproteino substratas arba inhibitorius.

Klinikinių tyrimų metu, kuriuose dalyvavo ne Hodžkino limfoma sergantys pacientai, taikant pleriksaforo ir G-KSF mobilizacijos schemą, kartu buvo vartotas rituksimabas. Tai nedarė poveikio paciento saugumui ar CD34+ ląstelių kiekiui.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingo amžiaus moterys

Gydymo metu vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

#### Nėštumas

Duomenų apie pleriksaforo vartojimą nėštumo metu nepakanka.

Nėštumo metu pleriksaforas pagal farmakodinaminio veikimo mechanizmą gali sukelti įgimtas anomalijas. Tyrimais su gyvūnais nustatytas teratogeninis poveikis (žr. 5.3 skyrių). Mozobil neturi būti vartojamas nėštumo metu, jei klinikinė moters būklė nereikalauja gydymo pleriksaforu.

#### Žindymas

Nežinoma, ar pleriksaforas išsiskiria į motinos pieną. Negalima atmesti rizikos žindomam vaikui. Mozobil gydymo metu žindymas turi būti nutrauktas.

#### Vaisingumas

Pleriksaforo poveikis vyrų ir moterų vaisingumui nežinomas (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Mozobil gali paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Kai kuriems pacientams pasireiškė galvos svaigimas, nuovargis arba vazovagalinės reakcijos. Todėl vairuojant ar valdant mechanizmus patartina būti atsargiems.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Duomenys apie Mozobil ir G-KSF saugumą onkologiniams pacientams, sergantiems limfoma ir daugybine mieloma, yra gauti iš 2 placebo kontroliuojamų III fazės tyrimų (dalyvavo 301 pacientas) ir 10 nekontroliuojamų II fazės tyrimų (dalyvavo 242 pacientai). Pacientai pirmiausia kasdien buvo gydomi 0,24 mg/kg kūno masės pleriksaforo paros dozės injekcijomis po oda. Pleriksaforo poveikio trukmė šių tyrimų metu buvo nuo 1 iki 7 parų iš eilės (vidutiniškai = 2 paros).

Dviejų III fazės tyrimų metu, kuriuose dalyvavo ne Hodžkino limfoma ir daugybine mieloma sergantys pacientai (atitinkamai, AMD3100-3101 ir AMD3100-3102), iš viso buvo gydyti 301 Mozobil ir G-KSF grupės pacientai ir 292 pacientai placebo ir G-KSF grupėje. Pacientams kas rytą 4 dienas prieš pirmąją pleriksaforo dozę arba placebo ir kiekvieną rytą prieš aferezę skirta 10 µg/kg kūno masės G-KSF. 1 lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė

dažniau vartojant Mozobil ir G-KSF negu placebo ir G-KSF, bei apie kurias praneša, kad jos buvo stebėtos  $\geq 1\%$  pacientų, kuriems prieš chemoterapiją ir (arba) paruošiamąjį transplantacijai abliacinį gydymą atlikta hemopoezinių kamieninių ląstelių mobilizacija, vartojant Mozobil ir atliekant aferezę.

Nuo chemoterapijos ir (arba) paruošiamojo transplantacijai abliacinio gydymo per 12 mėnesių po transplantacijos, reikšmingų nepageidajamų reakcijų dažnio skirtumų skirtingų grupių tiriamiesiems nenustatyta.

#### Nepageidajamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidajamos reakcijos yra suklasifikuotos pagal dažnį ir organų sistemos klasę. Dažnis yra apibūdinamas tokia tvarka: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

**1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškiančios dažniau vartojant Mozobil negu placebo, ir manomai susijusios su Mozobil vartojimu mobilizacijos ir aferezės metu III fazės tyrimų metu**

<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	
Dažnis nežinomas	Splenomegalija, blužnies plyšimas (žr. 4.4 skyrių)**
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	
Nedažni	Alerginės reakcijos* Anafilaksinės reakcijos, įskaitant anafilaksinį šoką (žr. 4.4 skyrių)**
<b>Psichikos sutrikimai</b>	
Dažni	Nemiga
Nedažni	Nenormalūs sapnai, košmarai
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Dažni	Galvos svaigimas, galvos skausmas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Labai dažni	Viduriavimas, pykinimas
Dažni	Vėmimas, pilvo skausmas, negalavimas skrandžio srityje, dispepsija, pilvo tempimas, vidurių užkietėjimas, dujų susikaupimas, burnos hipostezija, burnos sausmė
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Dažni	Sustiprėjęs prakaitavimas, eritema
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
Dažni	Artralgija, kaulų ir raumenų skausmas
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Labai dažni	Injekcijos ir infuzijos vietos reakcijos
Dažni	Nuovargis, bendras negalavimas

\*Alerginių reakcijų dažnis nurodytas, remiantis nepageidaujamomis reakcijomis, pasireiškusiomis onkologinių tyrimų metu (dalyvavo 679 pacientai). Pasireiškė viena ar daugiau iš šių reakcijų: urtikarija (n = 2), periorbitalinis pabrinkimas (n = 2), dusulys (n = 1) ar hipoksija (n = 1). Paprastai šios reakcijos buvo lengvos ar vidutinio sunkumo ir pasireiškė apytiksliai per 30 min. po Mozobil vartojimo.

\*\* Po vaistinio preparato patekimo į rinką.

Buvo pranešta apie panašias pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas pacientams, sirgusiems limfoma ir daugybine mieloma ir vartojusiems Mozobil III fazės kontroliuojamų ir nekontroliuojamų tyrimų metu, įskaitant II fazės tyrimą, kai Mozobil buvo skiriamas vienas hemopoezinių kamieninių ląstelių mobilizacijai. Nebuvo stebėta nepageidujamų reakcijų pasireiškimo paplitimo skirtumo onkologiniams pacientams dėl ligos, amžiaus arba lyties.

#### Atrinktų nepageidujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Miokardo infarktas*

Klinikinių tyrimų metu 7 iš 679 onkologinių pacientų pasireiškė miokardo infarktas po hemopoezinių kamieninių ląstelių mobilizacijos, kai buvo vartojamas pleriksaforas ir G-KSF. Visos reakcijos pasireiškė mažiausiai 14 parų po paskutinio Mozobil pavartojimo. Be to, vykdant labdaros programą, dviem onkologinėmis ligomis sirgusioms moterims po hemopoezinių kamieninių ląstelių mobilizacijos, kai buvo vartojamas pleriksaforas ir G-KSF, pasireiškė miokardo infarktas. Viena iš šių reakcijų pasireiškė praėjus 4 paroms po paskutinės Mozobil dozės pavartojimo. Laikino ryšio nebuvimas 8 iš 9 pacientų, siejamų su pacientų miokardo infarkto rizika, neleidžia manyti, kad Mozobil yra nepriklausomas miokardo infarkto rizikos veiksnys tiems pacientams, kurie taip pat vartoja G-KSF.

### *Hiperleukocitozė*

III fazės tyrimų metu pastebėta, kad 100 x 10<sup>9</sup>/l ar didesnis baltųjų kraujo ląstelių skaičius pasireiškė 7 % pacientų, vartojusių Mozobil, ir 1 % pacientų, vartojusių placebo prieš arba bet kurią aferezės atlikimo dieną. Komplikacijų ar klinikinių leukostazės simptomų nenustatyta.

### *Vazovagalinės reakcijos*

Klinikinių tyrimų su Mozobil, kuriuose dalyvavo onkologiniai pacientai ir sveiki savanoriai, metu mažiau nei 1 % asmenų po pleriksaforo injekcijos po oda, kai dozė ≤ 0,24 mg/kg kūno masės, pasireiškė vazovagalinės reakcijos (ortostatinė hipotenzija ir (arba) sinkopė). Dauguma šių reakcijų pasireiškė per 1 val. po Mozobil pavartojimo.

### *Virškinimo trakto sutrikimai*

Klinikinių Mozobil tyrimų, kuriuose dalyvavo onkologiniai pacientai, metu apie sunkias virškinimo trakto reakcijas, įskaitant viduriavimą, pykinimą, vėmimą ir pilvo skausmą, pranešta retai.

### *Parestezija*

Parestezija dažnai stebima onkologiniams pacientams, kuriems atliekama autologinė transplantacija ir vėliau atliekama daugybė intervencinių procedūrų dėl ligos. Placebu kontroliuojamų III fazės tyrimų metu parestezijos pasireiškimo dažnis pleriksaforo ir placebo grupėse atitinkamai buvo 20,6 % ir 21,2 %.

### *Senyvi pacientai*

Dviejų placebo kontroliuojamų klinikinių pleriksaforo tyrimų metu 24% pacientų amžius buvo ≥ 65 metų. Nebuvo pastebėta reikšmingo nepageidaujamų reakcijų dažnio skirtumo, lyginant senyvus pacientus su jaunesniais.

### *Vaikų populiacija*

Atvirojo daugiacentrio kontroliuojamo tyrimo (DFI 12860) metu trisdešimt pacientų buvo gydoma 0,24 mg/kg Mozobil dozėmis (žr. 5.1 skyrių).

Šio pediatriinio tyrimo saugumo duomenys buvo panašūs į suaugusiųjų.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Pranešimų apie perdozavimą negauta. Pagal nedidelį turimų duomenų kiekį, kai vartojamos dozės didesnės negu rekomenduojamos iki 0,48 mg/kg kūno masės, virškinimo trakto sutrikimų, vazovagalinų reakcijų, ortostatinės hipotenzijos ir (arba) sinkopės dažnis gali būti didesnis.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – kiti imunostimuliatoriai, ATC kodas – L03AX16.

#### Veikimo mechanizmas

Pleriksaforas yra biciklamo derivatas, selektyvus grįžtamas CXCR4 chemokino receptoriaus antagonistas, jis blokuoja jo specifinį ligandą – stromos ląstelių kilmės faktorių-1α (SDF-1α), taip pat žinomą kaip CXCL12. Pleriksaforo sukelta leukocitozė ir padidėjusi cirkuliuojančių hemopoezinių kamieninių ląstelių koncentracija atsiranda dėl CXCR4 negalėjimo prisijungti prie savo specifinio ligando, tai lemia tiek subrendusių, tiek daugiagalių ląstelių atsiradimą sisteminėje kraujotakoje.

Pleriksaforo mobilizuotos CD34+ ląstelės funkcionuoja ir geba užtikrinti ilgalaikį pakartotinos populiacijos prigijimą.

#### Farmakodinaminis poveikis

Farmakodinaminių tyrimų su vienu pleriksaforu, kuriuose dalyvavo sveiki savanoriai, metu CD34+ ląstelių didžiausia mobilizacija stebėta nuo 6 iki 9 val. po paskyrimo. Farmakodinaminių tyrimų, kuriuose dalyvavo sveiki savanoriai, metu skyrus pleriksaforą kartu su G-KSF, skirtu tuo pačiu dozės režimu kaip ir tyrimuose, kuriuose dalyvavo pacientai, ilgalaikis CD34+ skaičiaus padidėjimas periferiniame kraujyje stebėtas nuo 4 iki 18 val. po pleriksaforo skyrimo, kuomet didžiausias atsakas buvo tarp 10 ir 14 val.

Siekiant palyginti pleriksaforo farmakokinetiką ir farmakodinamiką, jo skiriant po 0,24 mg/kg ir fiksuotomis (20 mg) dozėmis, buvo atliktas tyrimas suaugusiems pacientams sergantiems ne Hodžkino limfoma (N = 61). Tiriamiesiems buvo skiriama 0,24 mg/kg arba 20 mg pleriksaforo. Tyrimas buvo atliekamas pacientams, kurie svėrė 70 kg arba mažiau (mediana: 63,7 kg, min.: 34,2 kg, maks.: 70 kg). Skiriant fiksuotą 20 mg dozę, ekspozicija buvo 1,43 karto didesnė ( $AUC_{0-10val}$ ), nei skiriant 0,24 mg/kg dozę (2 lentelė). Skiriant fiksuotą 20 mg dozę taip pat buvo nustatytas pagal skaičių didesnis atsako dažnis (5,2 % [60,0 %, lyginant su 54,8 %], remiantis vietinės laboratorijos duomenimis ir 11,7 % [63,3 %, lyginant su 51,6 %], remiantis centrinės laboratorijos duomenimis), siekiant numatyto tikslo ( $\geq 5 \times 10^6$  CD34+ ląstelių/kg), palyginus su doze, apskaičiuota mg/kg. Laiko, kurio prireikė, norint pasiekti  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+ ląstelių/kg, mediana buvo 3 paros abiemis gydymo grupėms, ir saugumo profilis abiemis grupėms buvo panašus. Kaip ribinis taškas pacientų perėjimui nuo fiksuotos vaistinio preparato dozės prie apskaičiuotos pagal kūno svorį, buvo pasirinktas 83 kg kūno svoris (83 kg x 0,24 mg = 19,92 mg/kg).

#### **2 lentelė. Fiksuoto ir nuo svorio priklausomo režimų sisteminės ekspozicijos ( $AUC_{0-10val}$ ) palyginimas**

Režimas	Geometrinis AUC vidurkis
Fiksuota 20 mg (n=30)	3991,2
0,24 mg/kg (n=31)	2792,7
Santykis (90 % PI)	1,43 (1,32; 1,54)

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Dviejų III fazės atsitiktinės atrankos kontroliuojamų tyrimų metu pacientams, sergantiems ne Hodžkino limfoma ar daugybine mieloma, kiekvieną vakarą prieš aferezę skirta 0,24 mg/kg kūno masės Mozobil arba placebo. 4 dienas prieš pirmą pleriksaforo ar placebo dozę ir kiekvieną rytą prieš aferezę pacientams kasdien ryte skirta po 10  $\mu$ g/kg kūno masės G-KSF. **3 ir 5 lentelėse** pateiktas optimalus (5 ar 6 x 10<sup>6</sup> ląstelių/kg kūno masės) ir minimalus (2 x 10<sup>6</sup> ląstelių/kg kūno masės) CD34+ ląstelių/kg kūno masės skaičius per duotą dienų skaičių, taip pat pateikti pirminiai sudėtiniai rezultatai, į kuriuos įtrauktas sėkmingas prigijimas; **4 ir 6 lentelėse** pateikta pacientų, pasiekusių optimalų CD34+ ląstelių/kg kūno masės skaičių per aferezės dieną, proporcija.

#### **3 lentelė. AMD3100-3101 tyrimo veiksmingumo rezultatai – CD34+ ląstelių mobilizacija ne Hodžkino limfoma sergančių pacientų organizmuose**

Veiksmingumo rezultatas <sup>b</sup>	Mozobil ir G-KSF (n = 150)	Placebas ir G-KSF (n = 148)	p vertė <sup>a</sup>
Pacientai, pasiekę $\geq 5 \times 10^6$ ląstelių/kg kūno masės per $\leq 4$ aferezės dienas ir kuriems įvyko sėkmingas prigijimas	86 (57,3 %)	28 (18,9 %)	< 0,001
Pacientai, pasiekę $\geq 2 \times 10^6$ ląstelių/kg kūno masės per $\leq 4$ aferezės dienas ir kuriems įvyko sėkmingas prigijimas	126 (84,0 %)	64 (43,2 %)	< 0,001

<sup>a</sup> p vertė apskaičiuota pagal Pearson Chi-kvadrato testą.

<sup>b</sup> Statistiškai reikšmingai daugiau pacientų pasiekė  $\geq 5 \times 10^6$  ląstelių/kg kūno masės per  $\leq 4$  aferezės dienas, vartodami Mozobil ir G-KSF (n = 89; 59,3 %) nei vartodami placebo ir G-KSF (n = 29; 19,6 %), p < 0,001; statistiškai reikšmingai daugiau pacientų pasiekė  $\geq 2 \times 10^6$  ląstelių/kg kūno masės per  $\leq 4$  aferezės dienas, vartodami Mozobil ir G-KSF (n = 130; 86,7 %) nei vartodami placebo ir G-KSF (n = 70; 47,3 %), p < 0,001.

**4 lentelė. AMD3100-3101 tyrimas – pacientų, pasiekusių  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+ ląstelių/kg kūno masės per aferezės dieną, sirgusių ne Hodžkino limfoma, proporcija**

Dienos	Proporcija <sup>a</sup> vartojant Mozobil ir G-KSF (n = 147 <sup>b</sup> )	Proporcija <sup>a</sup> vartojant placebo ir G-KSF (n = 142 <sup>b</sup> )
1	27,9 %	4,2 %
2	49,1 %	14,2 %
3	57,7 %	21,6 %
4	65,6 %	24,2 %

<sup>a</sup> Procentai nustatyti Kaplan Meier metodu.

<sup>b</sup> Į n skaičių įtraukti visi pacientai, kuriems buvo paskirta nors viena aferezės diena.

**5 lentelė. AMD3100-3102 tyrimo veiksmingumo rezultatai – CD34+ ląstelių mobilizacija daugybine mieloma sergančių pacientų organizmuose**

Veiksmingumo rezultatas <sup>b</sup>	Mozobil ir G-KSF (n = 148)	Placebas ir G-KSF (n = 154)	p vertė <sup>a</sup>
Pacientai, pasiekę $\geq 6 \times 10^6$ ląstelių/kg kūno masės per $\leq 2$ aferezės dienas ir kuriems įvyko sėkmingas prigijimas	104 (70,3 %)	53 (34,4 %)	< 0,001

<sup>a</sup> p vertė apskaičiuota naudojantis Cochran-Mantel-Haenszel statistika, sudaryt pagal pradinį trombocitų skaičių.

<sup>b</sup> Statistiškai reikšmingai daugiau pacientų pasiekė  $\geq 6 \times 10^6$  ląstelių/kg kūno masės per  $\leq 2$  aferezės dienas vartodami Mozobil ir G-KSF (n = 106; 71,6 %) nei vartodami placebo ir G-KSF (n = 53; 34,4 %), p < 0,001; statistiškai reikšmingai daugiau pacientų pasiekė  $\geq 6 \times 10^6$  ląstelių/kg kūno masės per  $\leq 4$  aferezės dienas vartodami Mozobil ir G-KSF (n = 122; 75,7 %) nei vartodami placebo ir G-KSF (n = 79; 51,3 %), p < 0,001; statistiškai reikšmingai daugiau pacientų pasiekė  $\geq 2 \times 10^6$  ląstelių/kg kūno masės per  $\leq 4$  aferezės dienas vartodami Mozobil ir G-KSF (n = 141; 95,3 %) nei vartodami placebo ir G-KSF (n = 136; 88,3 %), p = 0,031.

**6 lentelė. AMD3100-3102 tyrimas – pacientų, pasiekusių  $\geq 6 \times 10^6$  CD34+ ląstelių/kg kūno masės per aferezės dieną, sirgusių daugybine mieloma, proporcija**

Dienos	Proporcija <sup>a</sup> vartojant Mozobil ir G-KSF (n = 144 <sup>b</sup> )	Proporcija <sup>a</sup> vartojant placebo ir G-KSF (n = 150 <sup>b</sup> )
1	54,2 %	17,3 %
2	77,9 %	35,3 %
3	86,8 %	48,9 %
4	86,8 %	55,9 %

<sup>a</sup> Procentai nustatyti Kaplan Meier metodu.

<sup>b</sup> Į n skaičių įtraukti visi pacientai, kuriems buvo paskirta nors viena aferezės diena.

*Gelbėjimo procedūros pacientai*

AMD3100-3101 tyrimo metu 62 pacientai (10 iš Mozobil + G-KSF grupės ir 52 iš placebo ir G-KSF grupės), kuriems nebuvo mobilizuota pakankamai CD34+ ląstelių ir dėl to nebuvo galima atlikti transplantacijos, dalyvavo atviroje gelbėjimo procedūroje vartodami Mozobil bei G-KSF. 55 % (34 iš 62) šių pacientų buvo mobilizuota  $\geq 2 \times 10^6$ /kg kūno masės CD34+ ląstelių, kurios sėkmingai prigijo. AMD3100-3102 tyrime 7 pacientai (visi iš placebo ir G-KSF grupės) tapo gelbėjimo procedūros dalyviais. 100 % (7 iš 7) šių pacientų buvo mobilizuota  $\geq 2 \times 10^6$ /kg kūno masės CD34+ ląstelių, kurios sėkmingai prigijo.

Kiekvienam transplantantui hemopoezinių kamieninių ląstelių dozę nustatė tyrėjas ir nebūtinai visos surinktos hemopoezinės kamieninės ląstelės persodintos. III fazės tyrimų metu dalyvavusiems pacientams, kuriems atlikta transplantacija, vidutinis neutrofilų prigijimo laikas (10–11 dienų), vidutinis trombocitų prigijimo laikas (18–20 dienų) ir transplantanto ilgaamžiškumas, kuris siekė iki 12 mėnesių po transplantacijos, buvo panašūs tarp Mozobil ir placebo grupių.

Palaikančių II fazės tyrimų mobilizacijos ir prigijimo duomenys (pleriksaforas skirtas po 0,24 mg/kg kūno masės vakare arba ryte prieš aferezę), kuriame dalyvavo pacientai, sergantys ne Hodžkino limfoma, Hodžkino liga ar daugybine mieloma, buvo panašūs į III fazės tyrimų duomenis.

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu įvertintas CD34+ ląstelių skaičiaus (ląstelės/μl) padidėjimas kartais periferiniame kraujyje per 24 val. nuo dienos prieš pirmą aferezę iki pat pirmos aferezės (7 lentelė). 24 val. laikotarpiu pirma 0,24 mg/kg kūno masės pleriksaforo arba placebo dozė skirta 10–11 val. prieš aferezę.

**7 lentelė. CD34+ ląstelių skaičiaus periferiniame kraujyje po Mozobil paskyrimo padidėjimas kartais**

Tyrimas	Mozobil ir G-KSF		Placebas ir G-KSF	
	Vidutiniškai	Vidurkis (SN)	Vidutiniškai	Vidurkis (SN)
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)

#### Vaikų populiacija

Mozobil veiksmingumas ir saugumas buvo įvertintas atvirojo daugiacentrio kontroliuojamo tyrimo (DFI12860) su pediatriiniais pacientais, kuriems buvo solidinių navikų (įskaitant neuroblastomą, sarkomą, Evingo (*Ewing*) sarkomą) ar limfoma, ir kuriems galima buvo atlikti hemopoezinių kamieninių ląstelių autologinę transplantaciją, metu. Į tyrimą neįtraukti pacientai, sergantys leukemija, kuriems prieš mobilizaciją buvo nuolatinis didelis poveikis kaulų čiulpams, arba tie, kuriems anksčiau buvo atlikta kamieninių ląstelių transplantacija.

Keturiasdešimt penki pediatriiniai pacientai (nuo 1-erių iki mažiau kaip 18 metų amžiaus) atsitiktine tvarka santykiu 2:1 buvo suskirstyti vartoti 0,24 mg/kg Mozobil kartu su standartine mobilizacija (G-KSF su arba be chemoterapijos) ir duomenys lyginti su kontroline grupe (tik standartine mobilizacija). Mozobil grupėje amžiaus mediana buvo 5,3 metų (min:max 1:18), lyginant su 4,7 metų (min:max 1:17) kontroline grupe.

Tik vienas jaunesnis kaip 2-ųjų metų pacientas buvo atsitiktinai paskirtas į gydymo pleriksaforu grupę. Dieną prieš pirmą aferezę (t.y. prieš vartojant pleriksaforo) tarp gydymo grupių buvo CD34+ ląstelių kiekio periferiniame kraujyje disbalansas, pleriksaforo grupėje CD34+ ląstelių periferiniame kraujyje cirkuliavo mažiau. CD34+ ląstelių skaičiaus periferiniame kraujyje mediana pradinio vertinimo metu Mozobil grupėje buvo 15 ląstelių/μl, lyginant su 35 ląstelėmis/μl kontroline grupe. Pagrindinė analizė parodė, kad 80 % pacientų Mozobil grupėje CD34+ ląstelių kiekis periferiniame kraujyje padidėjo bent du kartus, stebint nuo dienos prieš pirmą planuotą aferezę ryto iki aferezės atlikimo dienos ryto, lyginant su 28,6 % kontrolinės grupės pacientų (p=0,0019). CD34+ kiekio ląstelių periferiniame kraujyje vidutinis padidėjimas nuo pradinio vertinimo iki aferezės atlikimo dienos Mozobil grupėje buvo 3,2 karto, lyginant su 1,4 karto kontroline grupe.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Pleriksaforo farmakokinetika įvertinta pacientams, sergantiems limfoma ir daugybine mieloma, kai terapinė dozė yra 0,24 mg/kg kūno masės, kuri vartota po ankstesnio G-KSF vartojimo (10 µg/kg kūno masės kartą per parą 4 dienas iš eilės).

### Absorbcija

Pleriksaforas greitai absorbuojamas po injekcijos po oda ir pasiekia didžiausią koncentraciją per maždaug 30–60 min. ( $t_{max}$ ). Po 0,24 mg/kg kūno masės dozės vartojimo po oda pacientams, anksčiau 4 paras gydytiems G-KSF, didžiausia pleriksaforo koncentracija plazmoje ( $C_{max}$ ) ir sisteminis poveikis ( $AUC_{0-24}$ ) atitinkamai buvo  $887 \pm 217$  ng/ml ir  $4\,337 \pm 922$  ng.val./ml.

### Pasiskirstymas

Pleriksaforas prie žmogaus plazmos baltymų prisijungia vidutiniškai iki 58 %. Pleriksaforo pasiskirstymo tūris žmonėms yra 0,3 l/kg kūno masės, tai rodo, kad pleriksaforas daugiausia, bet ne visiškai, pasiskirsto užląsteliniame skystyje.

### Biotransformacija

Pleriksaforas *in vitro* nemetabolizuojamas žmogaus kepenų mikrosomų ar žmogaus pirminių hepatocitų ir neturi *in vitro* slopinamojo poveikio pagrindiniams vaistus metabolizuojantiems CYP450 fermentams (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A4/5). *In vitro* tyrimų su žmogaus hepatocitais metu pleriksaforas neaktyvino CYP1A2, CYP2B6 ir CYP3A4 fermentų. Šie rezultatai rodo, kad pleriksaforo dalyvavimas nuo P450 priklausomo vaisto sąveikoje su vaistu, yra mažai tikėtinas.

### Eliminacija

Pagrindinis pleriksaforo eliminavimo būdas yra su šlapimu. Sveikiems savanoriams, kurių inkstų funkcija normali, paskyrus 0,24 mg/kg kūno masės dozę, maždaug 70 % dozės pašalinta nepakitusios su šlapimu per pirmas 24 val. nuo paskyrimo. Pusinis eliminacijos laikas ( $t_{1/2}$ ) plazmoje yra 3–5 val. *In vitro* tyrimo metu, taikant MDCK II ir MDCK II-MDR1 ląstelių modelius, nustatyta, kad pleriksaforas neveikė kaip P-glikoproteino substratas arba inhibitorius.

### Specialios pacientų grupės

#### *Inkstų funkcijos nepakankamumas*

Paskyrus vieną pleriksaforo 0,24 mg/kg kūno masės dozę asmenims, sirgusiems įvairaus laipsnio inkstų funkcijos nepakankamumu, klirensas sumažėjo ir tai aiškiai koreliavo su kreatinino klirensu (KK). Asmenų, sergančių lengvu (KK 51–80 ml/min.), vidutinio sunkumo (KK 31–50 ml/min.) ir sunkiu (KK  $\leq 30$  ml/min.) inkstų funkcijos nepakankamumu, vidutinės pleriksaforo  $AUC_{0-24}$  vertės atitinkamai buvo 5 410, 6 780 ir 6 990 ng.val./ml, ir poveikis buvo didesnis, nei stebėtas sveikiems savanoriams, kurių inkstų funkcija normali (5 070 ng.val./ml). Inkstų funkcijos nepakankamumas poveikio  $C_{max}$  neturėjo.

#### *Lytis*

Populiacijos farmakokinetikos analizė neparodė lyčių poveikio pleriksaforo farmakokinetikai.

#### *Senyvas amžius*

Populiacijos farmakokinetikos analizė neparodė amžiaus poveikio pleriksaforo farmakokinetikai.

#### *Vaikų populiacija*

Pleriksaforo farmakokinetika buvo įvertinta 48 pediatriniais pacientams (nuo 1-erių iki mažiau kaip 18 metų amžiaus), kuriems buvo solidinių navikų, jiems po oda vartojant 0,16, 0,24 ir 0,32 mg/kg dozes kartu su standartinė mobilizacija (G-KFS su arba be chemoterapijos). Remiantis populiacijos farmakokinetikos modeliavimu ir panašiai kaip suaugusiesiems, µg/kg pagrįsto dozavimo rezultatai didino pleriksaforo ekspoziciją didėjant pediatrinio paciento kūno svoriui. Taikant tą patį kūno svoriu paremtą 240 µg/kg dozavimą, vidutinė pleriksaforo ekspozicija ( $AUC_{0-24val}$ ) yra mažesnė 2 - < 6 metų pediatriniais pacientams (1410 ng.val/ml), 6 - <12 metų (2318 ng.val/ml) ir 12 - <18 metų pediatriniais pacientams (2981 ng.val/ml), lyginant su suaugusiaisiais (4337 ng.val/ml). Remiantis

populiacijos farmakokinetikos modeliavimu, vidutinė pleriksaforo ekspozicija ( $AUC_{0-24val}$ ) 2 - < 6 metų pediatriams pacientams (1905 ng.val/ml), 6 - <12 metų pediatriams pacientams (3063 ng.val/ml) ir 12 - <18 metų pediatriams pacientams (4015 ng.val/ml) vartojant 320  $\mu$ g/kg dozę yra panašesnė į ekspoziciją suaugusiesiems, vartojantiems 240  $\mu$ g/kg. Tačiau 2-ajame tyrimo etape buvo stebima CD34+ ląstelių mobilizacija periferiniame kraujyje.

### 5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys

Vienos dozės, vartotos žiurkėms ir pelėms po oda, tyrimų rezultatai parodė, kad pleriksaforas gali sukelti laikiną, bet sunkų poveikį nervo ir raumens jungties veiklai (nekoordinuotus judesius), į raminajamąjį panašų poveikį (hipoaktyvumą), dusulį, gulėjimą ant pilvo arba ant šono ir (arba) raumenų spazmus. Papildomai nuolatos stebėtas pleriksaforo poveikis kartotinių dozių su gyvūnais tyrimų metu yra toks: žiurkėms ir šunims – padidėjusi cirkuliuojančių baltųjų kraujo ląstelių koncentracija ir padidėjusi kalcio ir magnio ekskrecija su šlapimu; žiurkėms – šiek tiek didesnis blužnies svoris; šunims – viduriavimas ir tachikardija. Žiurkių ir (arba) šunų histopatologiniais tyrimais nustatyta ektramedulinė hemopoezė kepenyse ir blužnyje. Vienas ar daugiau šių radinių paprastai pasireiškė esant tai pačiai arba šiek tiek didesnei sisteminei ekspozicijai nei terapinė ekspozicija žmogui.

Dozių intervalo nustatymo tyrimų su miniatiūrinių kiaulių jaunikliais ir dozių intervalo nustatymo ir galutinės dozės tyrimų su žiurkių jaunikliais rezultatai buvo panašūs į stebėtus atliekant tyrimus su suaugusiomis pelėmis, žiurkėmis ir šunimis.

Žiurkių jauniklių tyrimo metu ekspozicijos ribos esant didžiausiai toleruojamai dozei (DTD) buvo  $\geq 18$  kartų, lyginant su didžiausia terapine doze jaunesniems kaip 18 metų pediatriams pacientams.

Bendras *in vitro* receptorių aktyvumo tyrimas parodė, kad pleriksaforui, kai koncentracija (5  $\mu$ g/ml) keletą kartų didesnė nei didžiausia žmogaus sisteminė koncentracija, būdinga vidutinė arba stipri daugelio skirtingų receptorių, daugiausia presinaptinėse nervų galūnėse, esančiose centrinės nervų sistemos (CNS) ir / arba periferinės nervų sistemos (PNS) (N tipo kalcio kanalas, kalio kanalo SK<sub>CA</sub>, histamino H<sub>3</sub>, acetilcholino muskarininiai M<sub>1</sub> ir M<sub>2</sub>, adrenerginiai  $\alpha$ <sub>1B</sub> ir  $\alpha$ <sub>2C</sub>, neuropeptido Y / Y<sub>1</sub> bei glutamato NMDA poliamino receptoriai), trauka. Klinikinė šių duomenų svarba nežinoma.

Farmakologinio saugumo tyrimo, leidžiant pleriksaforo žiurkėms į veną, rezultatai parodė slopinamąjį poveikį kvėpavimo ir širdies sistemoms, kai sisteminė ekspozicija buvo šiek tiek didesnė nei terapinė ekspozicija žmogui, o leidžiant po oda, poveikis kvėpavimo ir širdies organų veiklai pasireiškė tik esant didesnei sisteminei ekspozicijai.

SDF-1 $\alpha$  ir CXCR4 yra svarbūs embriono ir vaisiaus vystymuisi. Žinoma, kad žiurkėms ir triušiams pleriksaforas dažniau sukelia vaisiaus rezorbciją, vaisiaus svorio sumažėjimą, vėluojantį skeleto vystymąsi ir padidėjusį vaisiaus apsigimimų skaičių. Gyvūnų modelių rezultatai taip pat leidžia galvoti apie vaisiaus hemopoezės, vaskuliarizacijos ir smegenėlių vystymosi moduliaciją per SDF-1 $\alpha$  ir CXCR4. Sisteminė ekspozicija, kai nepageidaujamas teratogeninis poveikis nepasireiškė žiurkėms ir triušiams, buvo toks pat arba mažesnis nei nustatytas pacientams, vartojantiems gydomasias vaistinio preparato dozes. Šio teratogeninio poveikio galimybė tikėtina dėl preparato farmakodinaminio poveikio mechanizmo.

Pasiskirstymo tyrimų su žiurkėmis metu nustatyta radioaktyviąja medžiaga žymėto pleriksaforo koncentracija lyties organuose (sėklidėse, kiaušidėse, gimdoje) dvi savaitės po vienos arba 7 kasdien kartojamų dozių patinams ir po 7 kasdien kartojamų dozių patelėms. Eliminacijos greitis iš audinių buvo mažas.

Iki klinikinių tyrimų metu galimas pleriksaforo poveikis patinų vaisingumui ir pogimdyminiam vystymuisi nebuvo tirtas.

Pleriksaforo kancerogeninio poveikio tyrimai atlikti nebuvo. Pleriksaforas nebuvo genotoksiškas atlikus atitinkamą genotoksiškumo tyrimų rinkinį.

Protarpiais paskyrus pleriksaforo dozę, jis slopino naviko augimą *in vivo* ne Hodžkino limfomos, glioblastomos, meduloblastomos ir ūminės limfoblastinės leukozės modeliuose. Stebėtas ne Hodžkino limfomos augimo padidėjimas po nepertraukiamo pleriksaforo vartojimo 28 paras. Galimai su šiuo

poveikiu siejama rizika, manoma, yra maža atsižvelgiant į numatomą trumpalaikį pleriksaforo vartojimą žmonėms.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Natrio chloridas  
Koncentruota vandenilio chlorido rūgštis (pH sureguliuoti)  
Natrio hidroksidas (pH sureguliuoti)  
Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais vaistiniais preparatais negalima.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

Neatidarytas flakonas

3 metai.

Po atidarymo

Mikrobiologiniu požiūriu, vaistinį preparatą reikia nedelsiant suvartoti. Jeigu jis nesuvartojamas iš karto, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas vartotojas.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

2 ml talpos flakonai iš bespalvio I tipo stiklo su chlorbutilo arba butilo gumos kamščio ir aliuminio užsandarinimu su lengvai nuplėšiamu plastikiniu dangteliu. Kiekviename flakone yra 1,2 ml tirpalo.

Pakuotės dydis yra 1 flakonas.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Genzyme Europa B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Nyderlandai

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/537/001

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2009 m. liepos 31 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2014 m. liepos 31 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Registruotojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Mozobil 20 mg/ml injekcinis tirpalas  
plerixaforum

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekviename ml yra 20 mg pleriksaforo.  
Kiekviename flakone yra 24 mg pleriksaforo 1,2 ml tirpalo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: natrio chloridas, vandenilio chlorido rūgštis (koncentruota) ir natrio hidroksidas pH sureguliuoti bei injekcinis vanduo. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas  
1 flakonas  
24 mg / 1,2 ml

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Leisti po oda.  
Tik vienkartiniam naudojimui.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/537/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Mozobil 20 mg/ml injekcinis tirpalas  
plerixaforum  
Leisti po oda.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

24 mg / 1,2 ml

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Mozobil 20 mg/ml injekcinis tirpalas pleriksaforas (*plerixaforum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Mozobil ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Mozobil
3. Kaip vartoti Mozobil
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Mozobil
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Mozobil ir kam jis vartojamas

Mozobil sudėtyje yra veikliosios medžiagos pleriksaforo, kuris blokuoja paviršinių kraujo kamieninių ląstelių baltymą. Šis baltymas „prijungia“ kraujo kamienines ląsteles prie kaulų čiulpų. Pleriksaforas pagerina kamieninių ląstelių išsiskyrimą į kraujo srovę (mobilizaciją). Tada kamieninės ląstelės gali būti surinktos aparatu, kuris atskiria kraujo sudedamąsias dalis (aferezės aparatas) ir užšaldytos bei laikomos iki transplantacijos.

Jei mobilizacija yra silpna, Mozobil padeda surinkti kraujo kamienines ląsteles saugojimui ir panaudojimui (transplantacijai).

- Suaugusiems pacientams, sergantiems limfoma (baltųjų kraujo ląstelių vėžiu) ar daugybine mieloma (vėžiu, paveikiančiu kaulų čiulpuose esančias plazmines ląsteles).
- Vaikams nuo 1-erių iki mažiau kaip 18 metų amžiaus, kuriems yra limfoma ar solidinių navikų.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Mozobil

##### Mozobil vartoti negalima:

- jeigu yra alergija pleriksaforui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Mozobil.

Pasakykite gydytojui:

- jeigu turite ar turėjote kokių nors širdies problemų;
- jeigu sergate inkstų ligomis. Gydytojas gali koreguoti dozę;
- jeigu yra didelis baltųjų kraujo ląstelių kiekis;
- jeigu yra mažas trombocitų kiekis;
- jeigu kada nors buvote nualpęs arba stovint ar sėdint svaigdavo galva, arba esate nualpęs prieš injekciją.

Gydytojas, norėdamas sekti kraujo ląstelių kiekį, **reguliariai** atliks **kraujo tyrimus**.

Jeigu sergate leukemija (kraujo arba kaulų čiulpų vėžiu), Mozobil vartoti kamieninių ląstelių mobilizacijai nerekomenduojama.

### **Kiti vaistai ir Mozobil**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, Mozobil vartoti negalima, nes nėščių moterų Mozobil vartojimo patirties nėra. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu esate nėščia, manote, kad esate nėščia arba planuojate pastoti. Jeigu esate vaisingo amžiaus, rekomenduojama vartoti apsaugos nuo nėštumo priemones.

Jeigu vartojate Mozobil, žindyti negalima, nes nežinoma, ar Mozobil išsiskiria su motinos pienu.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Mozobil gali sukelti galvos svaigimą ir nuovargį. Todėl, jeigu jaučiate galvos svaigimą, nuovargį ar savijauta yra bloga, venkite vairuoti.

### **Mozobil sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti Mozobil**

Vaistą sušvirkš gydytojas arba slaugytojas.

### **Pirmiausia Jūs gausite G-KSF, po to bus leidžiamas Mozobil**

Pirmiausia mobilizacija bus pradėta vartojant kitą vaistą, vadinamą G-KSF (granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius). G-KSF padės Mozobil tinkamai veikti organizme. Jeigu norite daugiau sužinoti apie G-KSF, klauskite gydytojo ir perskaitykite atitinkamą pakuotės lapelį.

### **Kokia Mozobil dozė?**

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems yra arba 20 mg (fiksuota dozė), arba 0,24 mg/kg kūno masės per parą.

Rekomenduojama dozė nuo 1-erių iki mažiau kaip 18 metų amžiaus vaikams yra 0,24 mg/kg kūno masės per parą.

Reikalinga dozė priklausys nuo kūno svorio, kuris bus matuojamas vieną savaitę prieš paskiriant pirmą dozę. Jeigu sergate vidutinio sunkumo ar sunkia inkstų liga, gydytojas dozę sumažins.

### **Kaip vartojamas Mozobil?**

Mozobil yra švirkščiamas po oda.

### **Kada pirmą kartą leidžiamas Mozobil?**

Pirmą dozę sušvirkš nuo 6 iki 11 valandų prieš aferezę (kraujo kamieninių ląstelių surinkimą).

### **Kiek laiko vartojamas Mozobil?**

Gydymas trunka nuo 2 iki 4 parų iš eilės (kai kuriais atvejais iki 7 parų) tol, kol bus surinkta pakankamai kamieninių ląstelių transplantacijai. Kai kuriais atvejais gali būti nesurinkta pakankamai kamieninių ląstelių ir surinkimas bus nutrauktas.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

### **Iš karto pasakykite gydytojui, jeigu:**

- netrukus po Mozobil pavartojimo išbėrė, patino aplink akis, atsirado dusulys ar deguonies stygius, stovint ar sėdint svaigsta galva, jaučiate, kad nualpsite ar alpstate;

- jaučiate skausmą viršutinės pilvo dalies kairėje pusėje ar kairiajame petyje.

**Labai dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- viduriavimas, pykinimas (šleikštulys), injekcijos vietos paraudimas ar sudirginimas;
- mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis, matomas atlikus kraujo tyrimą (anemija vaikams).

**Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

- galvos skausmas;
- galvos svaigimas, nuovargis ar bloga savijauta;
- negalėjimas užmigti;
- dujų susikaupimas, vidurių užkietėjimas, nevirškinimas, vėmimas;
- skrandžio veiklos sutrikimo simptomai, tokie kaip: skausmas, pūtimas ar diskomfortas;
- burnos džiūvimas, tirpimas aplink burną;
- prakaitavimas, išplitęs odos paraudimas, sąnarių, raumenų ir kaulų skausmai.

**Nedažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių)

- alerginės reakcijos, tokios kaip: odos bėrimas, pabrinkimas apie akis, dusulys;
- anafilaksinės reakcijos, įskaitant anafilaksinį šoką;
- nenormalūs sapnai, košmarai.

Retai virškinimo trakto šalutinis poveikis gali būti sunkus (viduriavimas, vėmimas, skrandžio skausmas ir pykinimas).

### Širdies priepuoliai

Klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems yra nustatyti širdies priepuolio rizikos veiksniai, vartojusiems Mozobil ir G-KSF kartu, širdies priepuoliai pasireiškė nedažnai. Jeigu jaučiate nemalonius pojūčius krūtinėje, iš karto praneškite gydytojui.

### Dilgsėjimo ir tirpimo pojūtis

Dilgsėjimo ir tirpimo pojūtis yra dažnas pacientams, gydomiems nuo vėžio. Maždaug vienas iš penkių pacientų patyrė šiuos simptomus. Tačiau nepanašu, kad šis poveikis pasireikštų dažniau vartojant Mozobil.

Kraujo tyrimai taip pat gali parodyti baltųjų kraujo kūnelių (leukocitozė) skaičiaus padidėjimą Jūsų kraujyje

### Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Mozobil

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Atidarius flakoną, Mozobil reikia suvartoti nedelsiant.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Mozobil sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra pleriksaforas. Kiekviename ml injekcinio tirpalo yra 20 mg pleriksaforo. Kiekviename flakone yra 24 mg pleriksaforo 1,2 ml tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, vandenilio chlorido rūgštis (koncentruota) ir natrio hidroksidas pH koreguoti bei injekcinis vanduo.

### **Mozobil išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Mozobil tiekiamas kaip skaidrus, bespalvis ar gelsvas injekcinis tirpalas stikliniame flakone su guminiu kamščiu be latekso. Kiekviename flakone yra 1,2 ml tirpalo.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1 flakonas.

### **Registruotojas**

Genzyme Europa B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Nyderlandai

### **Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

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

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

**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: 800536389

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

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

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

**Nederland**  
sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

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

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

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

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

**România**  
Sanofi România S.R.L.  
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

**Latvija**  
Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

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

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.