

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mozobil 20 mg/ml šķīdums injekcijām.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml šķīduma satur 20 mg pleriksafora (*Plerixaforum*).

Katrs flakons ar 1,2 ml šķīduma satur 24 mg pleriksafora (*Plerixaforum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katrs ml satur aptuveni 5 mg (0,2 mmol) nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijai.

Dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums ar pH 6,0-7,5 un osmolalitāti 260-320 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieauguši pacienti

Mozobil kombinācijā ar granulocītu koloniju stimulējošo faktoru (G-CSF) ir paredzēts, lai uzlabotu asinsrades cilmes šūnu mobilizāciju perifērajās asinīs un vēlāk veiktu to savākšanu un autologu transplantāciju pieaugušiem pacientiem ar limfomu vai multiplo mielomu, kuriem šūnas mobilizējas vāji (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriiski pacienti (no 1 līdz 18 gadiem)

Mozobil kombinācijā ar G-CSF ir paredzēts, lai uzlabotu asinsrades cilmes šūnu mobilizāciju perifērajās asinīs un vēlāk veiktu to savākšanu un autologu transplantāciju bērniem ar limfomu vai norobežotiem ļaundabīgiem audzējiem vai nu:

- preventīvi, ja sagaidāms, ka cirkulējošo cilmes šūnu skaits paredzētajā savākšanas dienā pēc atbilstošas mobilizācijas ar G-CSF (ar ķīmijterapiju vai bez tās) būs nepietiekams attiecībā pret vēlamo asinsrades cilmes šūnu daudzumu, vai
- tiem, kuri iepriekš nespēja savākt pietiekamu asinsrades cilmes šūnu daudzumu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Mozobil terapija jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi onkoloģijā un/vai hematoloģijā.

Mobilizācijas un aferēzes procedūras jāveic, sadarbojoties ar onkoloģijas-hematoloģijas centru, kam ir pietiekama pieredze šajā jomā un kur var pareizi veikt asinsrades cilmes šūnu kontroli.

Vecums virs 60 gadiem un/vai iepriekš veikta mielosupresīva ķīmijterapija, un/vai iepriekš veikta plaša ķīmijterapija, un/vai maksimālais cilmes šūnu skaits asinsritē mazāks nekā 20 cilmes šūnas mikrolitrā ir identificēti kā faktori, kas ļauj prognozēt vāju mobilizāciju.

Devas

Pieaugušie

Ieteicamā pleriksafora dienas deva subkutānas injekcijas (s.c.) veidā ir:

- 20 mg fiksēta deva vai 0,24 mg/kg ķermeņa masas pacientiem ar ķermeņa masu ≤83 kg (skatīt 5.2. apakšpunktu);
- 0,24 mg/kg ķermeņa masas pacientiem ar ķermeņa masu >83 kg.

Pediātriskā populācija (no 1 līdz 18 gadiem)

Ieteicamā pleriksafora dienas deva subkutānas injekcijas (s.c.) veidā ir:

- 0,24 mg/kg ķermeņa masas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Katrs flakons ar pleriksaforu ir piepildīts, lai ievadītu 1,2 ml 20 mg/ml pleriksafora ūdens šķīduma injekcijām, kas satur 24 mg pleriksafora.

Pleriksafors ir jāieviek tāda tilpuma šļircē, kas izvēlēta atbilstoši pacienta ķermeņa masai.

Pacientiem ar mazu ķermeņa masu līdz 45 kg var lietot 1 ml šļirci, kas paredzēta lietošanai zīdaiņiem. Šāda veida šļircei lielākā gradācija ir 0,1 ml un mazākā gradācija ir 0,01 ml, un tāpēc tā ir piemērota pleriksafora 240 µg/kg devas ievadīšanai pediātriskiem pacientiem ar vismaz 9 kg ķermeņa masas.

Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 45 kg, var izmantot 1 ml vai 2 ml šļirci ar gradāciju, kas ļauj nomērīt līdz 0,1 ml.

Zāles jāievada subkutānas injekcijas veidā 6-11 stundas pirms katras aferēzes uzsākšanas pēc iepriekšējās 4 dienas ilgās terapijas ar G-CSF. Klīniskajos pētījumos Mozobil parasti lietoja 2-4 dienas (un līdz 7 dienām) pēc kārtas.

Masa, ko izmanto pleriksafora devas aprēķināšanai, jānosaka 1 nedēļas laikā pirms pirmās pleriksafora devas. Klīniskajos pētījumos pleriksafora deva tika aprēķināta, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, kas nepārsniedza 175% no ideālās ķermeņa masas. Pleriksafora deva un ārstēšana netika pētīta pacientiem, kuru masa pārsniedza 175% no ideālās ķermeņa masas. Ideālo ķermeņa masu var aprēķināt, izmantojot šādus vienādojumus:

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

Tā kā, palielinoties ķermeņa masai, palielinās zāļu iedarbība, pleriksafora deva nedrīkst pārsniegt 40 mg/dienā.

Ieteicamās vienlaicīgi lietojamās zāles

Galvenajos klīniskajos pētījumos, kas atbalstīja Mozobil lietošanu, visi pacienti 4 dienas pēc kārtas pirms pirmās pleriksafora devas un katru dienu pirms aferēzes no rīta saņēma G-CSF devu 10 µg/kg.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar kreatinīna klīrensu 20-50 ml/min pleriksafora deva jāsamazina par vienu trešo daļu līdz 0,16 mg/kg/dienā. Klīniskie dati, izmantojot šo pielāgoto devu, ir ierobežoti. Pietiekamas klīniskās pieredzes nav, lai ieteiktu alternatīvas devas pacientiem ar kreatinīna klīrensu <20 ml/min, kā arī, lai ieteiktu devas pacientiem, kuri saņem hemodialīzi.

Tā kā, palielinoties ķermeņa masai, palielinās zāļu iedarbība, deva nedrīkst pārsniegt 27 mg/dienā, ja kreatinīna klīrenss ir mazāks nekā 50 ml/min.

Pediātriskā populācija

Mozobil drošums un efektivitāte bērniem (no 1 līdz 18 gadiem) tika pētīta atklātā daudzcentru kontrolētā pētījumā (skatīt 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (> 65 gadus veci)

Gados vecākiem pacientiem ar normālu nieru darbību devas pielāgošana nav nepieciešama. Gados vecākiem pacientiem ar kreatinīna klīrensu ≤ 50 ml/min ieteicama devas pielāgošana (skatīt "Nieru darbības traucējumi" iepriekš tekstā). Kopumā, izvēloties devu gados vecākiem pacientiem, jāievēro piesardzība, jo, pieaugot vecumam, biežāk ir sastopama pavājināta nieru darbība.

Lietošanas veids

Mozobil paredzēts subkutānai injekcijai. Katrs flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Pirms zāļu ievadīšanas flakoni vizuāli jāpārbauda, vai šķīdums nesatur piemaisījumus un vai tam nav mainījies krāsa. Tā kā Mozobil tiek piegādāts kā sterila, konservantus nesaturoša zāļu forma, jāievēro aseptika, ievērojot flakona saturu piemērotā šļircē, kas paredzēta subkutānai zāļu ievadīšanai (skatīt 6.3. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Audzēja šūnu mobilizācija pacientiem ar limfomu vai multiplo mielomu

Audzēja šūnu atkārtotas infūzijas iespēja nav pietiekami pētīta.

Lietojot Mozobil kopā ar G-CSF asinsrades cilmes šūnu mobilizācijai pacientiem ar limfomu vai multiplo mielomu, audzēja šūnas var izklūt no kaulu smadzenēm un vēlāk tikt savāktas kopā ar leukoferēzes preparātu.

Rezultāti parādīja, ka gadījumā, ja audzēja šūnas tiek mobilizētas, Mozobil un G-CSF mobilizēto audzēja šūnu skaits nepalielinās, salīdzinot ar G-CSF monoterapiju.

Audzēja šūnu mobilizācija leikozes pacientiem

Līdzcietīgas lietošanas programmas (*compassionate use program*) ietvaros Mozobil un G-CSF saņēma pacienti ar akūtu mieloleikozi un plazmas šūnu leikozi. Dažos gadījumos šiem pacientiem novēroja cirkulējošo leikozes šūnu skaita palielināšanos. Pleriksafors, ko lieto asinsrades cilmes šūnu mobilizēšanai, var izraisīt leikozes šūnu mobilizāciju un aferēzes preparāta kontamināciju. Tādēļ pleriksaforu nav ieteicams izmantot asinsrades cilmes šūnu mobilizācijai un savākšanai pacientiem ar leikozi.

Hematoloģiskā iedarbība

Hiperleikocitoze

Lietojot Mozobil kopā ar G-CSF, palielinās cirkulējošo leukocītu un asinsrades cilmes šūnu daudzums. Mozobil terapijas laikā jākontrolē leukocītu skaits. Ja Mozobil ievada pacientiem, kuriem leukocītu skaits perifērajās asinīs pārsniedz $50 \times 10^9/l$, nepieciešams klīniskais novērtējums.

Trombocitopēnija

Trombocitopēnija ir zināma aferēzes komplikācija, un tā novērota pacientiem, kuri saņem Mozobil. Visiem pacientiem, kuri saņem Mozobil un kuriem tiek veikta aferēze, jākontrolē trombocītu skaits.

Alerģiskas reakcijas

Mozobil subkutāna injekcija retāk izraisa sistēmiskas reakcijas, piemēram, nātreni, periorbitālu tūsku, aizdusu vai hipoksiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Simptomi mazinājās pēc ārstēšanas (piem., antihistamīni, kortikosteroīdi, hidratācija vai papildus skābekļa piegāde) vai izzuda pašas no sevis. Pēcregistrācijas periodā visā pasaulē tika saņemti ziņojumi par anafilaktisku reakciju gadījumiem, tajā skaitā anafilaktisko šoku. Šo iespējamo reakciju dēļ jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi.

Vazovagālas reakcijas

Pēc subkutānas injekcijas var attīstīties vazovagālas reakcijas, ortostatiskā hipotensija un/vai ģībonis (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šo iespējamo reakciju dēļ jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi.

Ietekme uz liesu

Preklīniskos pētījumos žurkām pēc ilgstošas (2-4 nedēļas) ikdienas pleriksafora subkutānas ievadīšanas devā, kas aptuveni 4 reizes pārsniedza ieteicamo devu cilvēkam, novēroja liesas absolūtās un relatīvās masas palielināšanos, kas saistīta ar ekstramedulāru asinsradi.

Pleriksafora ietekme uz pacientu liesas izmēru klīniskajos pētījumos nav īpaši vērtēta. Pēc Mozobil ievadīšanas kopā ar augšanas faktoru G-CSF ziņots par liesas palielināšanās un/vai plīsuma gadījumiem. Pacietiem, kuri saņem Mozobil kopā ar G-CSF un kuri sūdzas par sāpēm kreisajā parībā un/vai sāpēm lāpstiņā vai plecā, jāpārbauda liesas stāvoklis.

Nātrijs

Mozobil deva satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg), t.i., tas praktiski nesatur nātriju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. *In vitro* testos tika konstatēts, ka pleriksafora metabolismā nav iesaistīti P450 CYP enzīmi un ka tas neinhibē un neinducē P450 CYP enzīmus. *In vitro* pētījumā pleriksafors neiedarbojās kā P-glikoproteīna substrāts vai inhibitors.

Klīniskajos pētījumos pacientiem ar nehodžkina limfomu rituksimaba pievienošana pleriksafora un G-CSF mobilizācijas shēmai neietekmēja pacientu drošību vai iegūto CD34+ šūnu skaitu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi.

Grūtniecība

Datu par pleriksafora lietošanu grūtniecēm nav vai tie ir ierobežoti.

Pamatojoties uz farmakodinamisko darbības mehānismu, pleriksafors var izraisīt iedzimtas anomālijas, ja to lieto grūtniecības laikā. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda teratogenitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Mozobil grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa uzlabošanai nav nepieciešama terapija ar pleriksaforu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pleriksafors izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku bērnam, kas tiek barots ar krūti. Mozobil terapijas laikā bērna barošana ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Pleriksafora ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti nav zināma (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Mozobil var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Dažiem pacientiem ir novērots reibonis, nogurums vai vazovagālas reakcijas, tādēļ, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, ieteicams ievērot piesardzību.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Drošuma dati par Mozobil lietošanu kopā ar G-CSF onkoloģiskiem pacientiem ar limfomu un multiplo mielomu tika iegūti 2 placebo kontrolētos III fāzes pētījumos (301 pacients) un 10 nekontrolētos II fāzes pētījumos (242 pacienti). Pacienti ārstēšanā galvenokārt saņēma 0,24 mg/kg pleriksafora dienā subkutānas injekcijas veidā. Šajos pētījumos pleriksafors tika lietots no 1 līdz 7 dienām pēc kārtas (mediāna = 2 dienas).

Divos III fāzes pētījumos nehozdzina limfomas un multiplās mielomas pacientiem (attiecīgi AMD3100-3101 un AMD3100-3102) kopumā 301 pacients tika ārstēti G-CSF un Mozobil grupā, un 292 pacienti tika ārstēti G-CSF un placebo grupā. Pacienti 4 dienas pirms pirmās pleriksafora vai placebo devas un katru rītu pirms aferēzes no rīta saņēma G-CSF devu 10 µg/kg. 1. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, kas biežāk radās Mozobil un G-CSF grupā nekā placebo un G-CSF grupā un kuras, atbilstoši ziņojumiem, novēroja ≥1% pacientu, kuri saņēma Mozobil asinsrades cilmes šūnu mobilizācijas un aferēzes laikā, kā arī pirms ķīmijterapijas/ablatīvās terapijas, kas tika veikta, sagatavojoties transplantācijai.

Laikā no ķīmijterapijas/ablatīvās terapijas, kas tika veikta, sagatavojoties transplantācijai, līdz 12 mēnešiem pēc transplantācijas netika novērotas būtiskas nevēlamo blakusparādību sastopamības atšķirības ārstēšanas grupās.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Biežums ir definēts atbilstoši šādiem nosacījumiem: ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100); reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000); ļoti reti (< 1/10 000); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas III fāzes pētījumos biežāk novērotas Mozobil nekā placebo grupā un tiek uzskatītas par saistītām ar Mozobil lietošanu mobilizācijas un aferēzes laikā

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Nav zināms	Splenomegālija, liesas plīsums (skatīt 4.4. apakšpunktu)**
Imūnās sistēmas traucējumi	
Retāk	Alerģiska reakcija* Anafilaktiskas reakcijas, tajā skaitā anafilaktiskais šoks (skatīt 4.4. apakšpunktu)**
Psihiskie traucējumi	
Bieži	Bezmiegs
Retāk	Patoloģiski sapņi, nakts murgi
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Reibonis, galvassāpes
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Caureja, slikta dūša
Bieži	Vemšana, sāpes vēderā, diskomforta sajūta vēderā, dispepsija, vēdera apjoma palielināšanās, aizcietējums, meteorisms, mutes dobuma hipestēzija, sausuma sajūta mutē
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Hiperhidroze, eritēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	Artralģija, kaulu-muskuļu sāpes
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	Reakcijas injekcijas un infūzijas vietā
Bieži	Nogurums, nespēks

* Norādītais alerģisko reakciju biežums pamatojas uz nevēlamām blakusparādībām, kas novērotas onkoloģijas pētījumos (679 pacienti). Notikumi ietvēra vienu vai vairākus no turpmāk minētajiem simptomiem: nātreni (n = 2), periorbitālu tūsku (n = 2), aizdusu (n = 1) vai hipoksiju (n = 1). Šie notikumi pārsvarā bija viegli vai vidēji smagi un radās aptuveni 30 minūtes pēc Mozobil ievadīšanas.

** Pēcregistrācijas pieredzes dati.

Pacientiem ar limfomu un multiplo mielomu, kuri saņēma Mozobil kontrolētos, III fāzes pētījumos un nekontrolētos pētījumos, tajā skaitā II fāzes pētījumā par Mozobil monoterapiju asinsrades cilmes šūnu mobilizācijai ziņots par līdzīgām nevēlamām blakusparādībām. Būtiskas nevēlamo blakusparādību biežuma atšķirības onkoloģijas pacientiem atkarībā no slimības, vecuma vai dzimuma nenovēroja.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Miokarda infarkts

Klīniskajos pētījumos 7 no 679 onkoloģiskajiem pacientiem pēc asinsrades cilmes šūnu mobilizācijas ar pleriksaforu un G-CSF attīstījās miokarda infarkts. Visi notikumi radās vismaz 14 dienas pēc pēdējās Mozobil ievadīšanas. Turklāt miokarda infarkts attīstījās arī divām onkoloģiskām pacientēm līdzietīgas lietošanas programmā pēc asinsrades cilmes šūnu mobilizācijas ar pleriksaforu un G-CSF. Viens no šiem notikumi radās 4 dienas pēc pēdējās Mozobil ievadīšanas. Laika cēloņsakarības trūkums 8 no 9 pacientiem kopā ar riska profilu pacientiem ar miokarda infarktu neliecina, ka Mozobil piemīt risks izraisīt miokarda infarktu pacientiem, kuri saņem arī G-CSF.

Hiperleikocitoze

III fāzes pētījumos 7% pacientu, kuri saņēma Mozobil, un 1% pacientu, kuri saņēma placebo, dienu pirms aferēzes vai jebkurā aferēzes dienā novēroja leukocītu skaitu $100 \times 10^9/l$ vai lielāku. Komplikācijas vai leukostāzes klīniskos simptomus nenovēroja.

Vazovagālas reakcijas

Mozobil klīniskajos pētījumos onkoloģiskiem pacientiem un veselīgiem brīvprātīgajiem mazāk nekā 1% subjektu novēroja vazovagālas reakcijas (ortostatisku hipotensiju un/vai ģīboni) pēc subkutānas pleriksafora ievadīšanas devā $\leq 0,24$ mg/kg. Vairums šo notikumu attīstījās 1 stundas laikā pēc Mozobil ievadīšanas.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Mozobil klīniskajos pētījumos onkoloģiskiem pacientiem saņemti reti ziņojumi par smagiem kuņģa-zarnu trakta traucējumiem, tajā skaitā caureju, sliktu dūšu, vemšanu un sāpēm vēderā.

Parestēzijas

Onkoloģijas pacientiem, kuriem tiek veikta autologa transplantācija, bieži novēro parestēzijas pēc atkārotām ar slimību saistītām manipulācijām. Placebo kontrolētos III fāzes pētījumos parestēziju sastopamība bija 20,6% un 21,2% attiecīgi pleriksafora un placebo grupās.

Gados vecāki pacienti

Divos placebo kontrolētos pleriksafora klīniskajos pētījumos 24% pacientu bija ≥ 65 gadus veci. Šiem gados vecākajiem pacientiem nenovēroja būtiskas nevēlamo blakusparādību sastopamības atšķirības salīdzinājumā ar jaunākiem pacientiem.

Pediātriskā populācija

Trīsdesmit pacienti tika ārstēti ar 0,24 mg/kg Mozobil atklātā daudzcentru kontrolētā pētījumā (DFI 12860) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Drošuma profils šajā pediātriskajā pētījumā bija līdzīgs pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem. Pamatojoties uz ierobežotiem datiem par lielāku devu, nekā ieteiktās, bet ne lielāku par 0,48 mg/kg, lietošanu, var pieaugt kuņģa-zarnu trakta traucējumu, vazovagālo reakciju, ortostatiskās hipotensijas un/vai ģīboņa biežums.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi imūnstimulatori, ATĶ kods: L03AX16

Darbības mehānisms

Pleriksafors ir biciklāma atvasinājums – selektīvs, atgriezenisks CXCR4 hemokīnu receptoru antagonists, un tas bloķē receptoram radniecīgā liganda – no stromas šūnām atvasinātā faktora 1α (*stromal cell-derived factor 1\alpha*, SDF- 1α), ko sauc arī par CXCL12, piesaistīšanos. Domājams, ka pleriksafora inducēto leukocitozi un cirkulējošo asinsrades cilmes šūnu pieaugumu rada CXCR4 un tam radniecīgā liganda saistīšanās bloķēšana, tādējādi asinsritē parādās gan nobriedušas, gan polipotentas šūnas. CD34+ šūnas, kuras mobilizē pleriksafors, ir funkcionējošas un spējīgas „iemājt”, un tām piemīt ilgstošas reorganizācijas spēja.

Farmakodinamiskā iedarbība

Farmakodinamikas pētījumos veselīgiem brīvprātīgajiem, izmantojot pleriksafora monoterapiju, CD34+ šūnu mobilizācijas maksimumu novēroja 6-9 stundas pēc zāļu ievadīšanas. Farmakodinamikas pētījumos veselīgiem brīvprātīgajiem, ievadot pleriksaforu kopā ar G-CSF, izmantojot identisku devu shēmu kā pacientiem pētījumos, perifērās asinīs novēroja ilgstošu CD34+ šūnu skaita palielināšanos laikā no 4 līdz 18 stundām pēc pleriksafora ievadīšanas, maksimālo atbildes reakciju novērojot laikā no 10 līdz 14 stundām.

Lai salīdzinātu pleriksafora farmakokinētiku un farmakodinamiku pēc uz 0,24 mg/kg pamatotu un fiksētu (20 mg) devu lietošanas, tika veikts pētījums pieaugušiem pacientiem ar NHL (N=61), kas tika ārstēti ar 0,24 mg/kg vai 20 mg pleriksafora. Pētījums tika veikts pacientiem ar ķermeņa masu 70 kg vai mazāk (mediāna: 63,7 kg, min.: 34,2 kg, maks.: 70 kg). Fiksētajai 20 mg devai bija 1,43 reizes lielāka iedarbība (AUC_{0-10h}) nekā 0,24 mg/kg devai (2. tabula). Fiksētajai 20 mg devai bija arī skaitliski lielāks atbildes reakcijas rādītājs (5,2% [60,0% salīdzinājumā ar 54,8%], pamatojoties uz vietējiem laboratoriskajiem datiem, un 11,7% [63,3% salīdzinājumā ar 51,6%], pamatojoties uz centrālajiem laboratoriskajiem datiem) mērķa $\geq 5 \times 10^6$ CD34 + šūnas/kg sasniegšanai nekā uz mg/kg pamatotai devai. Laika mediāna, lai sasniegtu $\geq 5 \times 10^6$ CD34 + šūnas/kg, abās ārstēšanas grupās bija 3 dienas, un drošuma profils grupām bija līdzīgs. 83 kg ķermeņa masa tika izvēlēta kā pacientu pārejas punkts no fiksētas devas uz ar ķermeņa masu pamatotu devu ($83 \text{ kg} \times 0,24 \text{ mg} = 19,92 \text{ mg/kg}$).

2. tabula. Fiksētas un uz ķermeņa masu pamatotas devu shēmas sistēmiskās iedarbības (AUC_{0-10h}) salīdzinājums

Shēma	AUC ģeometriskais vidējais
Fiksēti 20 mg (n=30)	3991,2
0,24 mg/kg (n=31)	2792,7
Attiecība (90% TI)	1,43 (1,32; 1,54)

Klīniskā efektivitāte un drošums

Divos III fāzes randomizētos, kontrolētos pētījumos pacienti ar nehodžkina limfomu vai multiplo mielomu katru vakaru pirms aferēzes saņēma Mozobil 0,24 mg/kg vai placebo. Pacienti 4 dienas pēc kārtas pirms pirmās pleriksafora vai placebo devas un katru dienu pirms aferēzes no rīta saņēma G-CSF devu 10 $\mu\text{g/kg}$. 3. un 5. tabulā ir norādīts optimālais (5 vai 6×10^6 šūnas/kg) un minimālais (2×10^6 šūnas/kg) CD34+ šūnu skaits/kg, kas tiek iegūts norādītajās dienās, kā arī primārie saliktie mērķa kritēriji, kas ietvēra veiksmīgu „iemājošanu”; 4. un 6. tabulā ir norādīts to pacientu īpatsvars, kuriem līdz aferēzes dienai tika panākts optimālais CD34+ šūnu skaits/kg.

3. tabula. Pētījuma AMD3100-3101 efektivitātes rezultāti – CD34+ šūnu mobilizācija nehozdzkina limfomas pacientiem

Efektivitātes mērķa kritērijs ^b	Mozobil un G-CSF (n = 150)	Placebo un G-CSF (n = 148)	p-vērtība ^a
Pacienti, kuriem pēc ≤ 4 aferēzes dienām tika panāktas ≥ 5 x 10 ⁶ šūnas/kg un notika veiksmīga „iemājošana”	86 (57,3%)	28 (18,9%)	<0,001
Pacienti, kuriem pēc ≤ 4 aferēzes dienām tika panāktas ≥ 2 x 10 ⁶ šūnas/kg un notika veiksmīga „iemājošana”	126 (84,0%)	64 (43,2%)	<0,001

^a p-vērtība aprēķināta, izmantojot Pīrsona Hī kvadrāta testu.

^b Statistiski ticami lielākam pacientu skaitam pēc ≤ 4 aferēzes dienām tika panāktas ≥ 5 x 10⁶ šūnas/kg, lietojot Mozobil un G-CSF (n = 89; 59,3%), nekā lietojot placebo un G-CSF (n = 29; 19,6%), p < 0,001; statistiski ticami lielākam pacientu skaitam pēc ≤ 4 aferēzes dienām tika panāktas ≥ 2 x 10⁶ šūnas/kg, lietojot Mozobil un G-CSF (n = 130; 86,7%), nekā lietojot placebo un G-CSF (n = 70; 47,3%), p < 0,001.

4. tabula. Pētījums AMD3100-3101 – nehozdzkina limfomas pacientu īpatsvars, kuriem līdz aferēzes dienai tika panāktas ≥ 5 x 10⁶ CD34+ šūnas/kg

Dienas	Īpatsvars ^a Mozobil un G-CSF grupā (n = 147 ^b)	Īpatsvars ^a placebo un G-CSF grupā (n = 142 ^b)
1.	27,9%	4,2%
2.	49,1%	14,2%
3.	57,7%	21,6%
4.	65,6%	24,2%

^a Procentuālā attiecība noteikta, izmantojot Kaplāna-Meijera metodi.

^b n ietver visus pacientus, kuriem vismaz vienu dienu tika veikta aferēze.

5. tabula. Pētījuma AMD3100-3102 efektivitātes rezultāti – CD34+ šūnu mobilizācija multiplās mielomas pacientiem

Efektivitātes mērķa kritērijs ^b	Mozobil un G-CSF (n = 148)	Placebo un G-CSF (n = 154)	p-vērtība ^a
Pacienti, kuriem pēc ≤ 2 aferēzes dienām tika panāktas ≥ 6 x 10 ⁶ šūnas/kg un notika veiksmīga „iemājošana”	104 (70,3%)	53 (34,4%)	<0,001

^a p-vērtība aprēķināta, izmantojot Kohrāna-Mantela-Henzela (*Cochran-Mantel-Haenszel*) statistisko metodi, sadalot blokos pēc sākotnējā trombocītu skaita.

^b Statistiski ticami lielākam pacientu skaitam pēc ≤ 2 aferēzes dienām tika panāktas ≥ 6 x 10⁶ šūnas/kg, lietojot Mozobil un G-CSF (n=106; 71,6%), nekā lietojot placebo un G-CSF (n = 53; 34,4%), p<0,001; statistiski ticami lielākam pacientu skaitam pēc ≤ 4 aferēzes dienām tika panāktas ≥ 6 x 10⁶ šūnas/kg, lietojot Mozobil un G-CSF (n=112; 75,7%), nekā lietojot placebo un G-CSF (n=79; 51,3%), p<0,001; statistiski ticami lielākam pacientu skaitam pēc ≤ 4 aferēzes dienām tika panāktas ≥ 2 x 10⁶ šūnas/kg, lietojot Mozobil un G-CSF (n = 141; 95,3%), nekā lietojot placebo un G-CSF (n=136; 88,3%), p=0,031.

6. tabula. Pētījums AMD3100-3102 – multiplās mielomas pacientu īpatsvars, kuriem līdz aferēzes dienai tika panāktas $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ šūnas/kg

Dienas	Īpatsvars ^a Mozobil un G-CSF grupā (n = 144 ^b)	Īpatsvars ^a placebo un G-CSF grupā (n = 150 ^b)
1.	54,2%	17,3%
2.	77,9%	35,3%
3.	86,8%	48,9%
4.	86,8%	55,9%

^a Procentuālā attiecība noteikta, izmantojot Kaplāna-Meijera metodi.

^b n ietver visus pacientus, kuriem vismaz vienu dienu tika veikta aferēze.

Glābšanas procedūras pacienti

AMD3100-3101 pētījumā 62 pacienti (10 Mozobil + G-CSF grupā un 52 placebo + G-CSF grupā), kuriem nevarēja mobilizēt pietiekamu skaitu CD34+ šūnu un tādējādi turpināt ārstēšanu, veicot transplantāciju, tika iekļauti atvērtā Glābšanas procedūrā, kurā tika izmantots Mozobil un G-CSF. 55% no šiem pacientiem (34 no 62) mobilizēja $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ šūnas, un viņiem notika veiksmīga „iemājošana”. Pētījumā AMD3100-3102 Glābšanas procedūrā tika iekļauti 7 pacienti (visi no placebo + G-CSF grupas). 100% no šiem pacientiem (7 no 7) mobilizēja $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ šūnas, un viņiem notika veiksmīga „iemājošana”.

Katrai transplantācijai nepieciešamo asinsrades cilmes šūnu devu noteica pētnieks, un ne vienmēr tika transplantētas visas savāktās asinsrades cilmes šūnas. Pacientiem, kuri III fāzes pētījumos saņēma transplantātu, laika mediāna līdz neitrofilo leukocītu „iemājošanai” (10-11 dienas), laika mediāna līdz trombocītu „iemājošanai” (18-20 dienas) un transplantāta dzīvildze laika posmā līdz 12 mēnešiem pēc transplantācijas bija līdzīgi Mozobil un placebo grupās.

Atbalsta II fāzes pētījumos (0,24 mg/kg pleriksafora ievadīja vai nu vakarā, vai no rīta pirms aferēzes) pacientiem ar nehodžkina limfomu, Hodžkina limfomu vai multiplo mielomu mobilizācijas un „iemājošanas” dati bija līdzīgi III fāzes pētījumos iegūtajiem datiem.

Placebo kontrolētos pētījumos tika izvērtēts, cik reizes 24 stundu laika periodā pirms pirmās aferēzes uzsākšanas perifērās asinīs palielinās CD34+ šūnu skaits (šūnas/ μ l) (6. tabula). Šo 24 stundu laikā, 10-11 stundas pirms aferēzes tika ievadīta pirmā pleriksafora deva 0,24mg/kg vai placebo.

7. tabula. CD34+ šūnu skaita palielināšanās perifērajās asinīs pēc Mozobil ievadīšanas

Pētījums	Mozobil un G-CSF		Placebo un G-CSF	
	Mediāna	Vidēji (SD)	Mediāna	Vidēji (SD)
AMD3100-3101	5,0	6,1 (5,4)	1,4	1,9 (1,5)
AMD3100-3102	4,8	6,4 (6,8)	1,7	2,4 (7,3)

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Mozobil bērniem vecumā no 0 līdz 1 gadam ar ķīmijterapijas izraisītu kaulu smadzeņu nomākumu tādu ļaundabīgu traucējumu ārstēšanai, kam nepieciešama autologa asinsrades cilmes šūnu transplantācija (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Mozobil efektivitāte un drošums tika vērtēts atklātā daudzcentru kontrolētā pētījumā pediatriem pacientiem ar norobežotiem audzējiem (ieskaitot neuroblastomu, sarkomu, Jūinga (*Ewing*) sarkomu) vai limfomu, kas bija piemēroti autologu asinsrades cilmes šūnu transplantācijai (DFI12860). Pacienti ar leikozī, pastāvīgi augstu kaulu smadzeņu iesaistes īpatsvaru pirms mobilizācijas vai iepriekšēju cilmes šūnu transplantāciju netika iekļauti.

Četrdesmit pieci pediatrie pacienti (1 līdz 18 gadus veci) tika randomizēti attiecībā 2:1, lietojot 0,24 mg/kg Mozobil plus standarta mobilizācija (G-CSF plus vai mīnus ķīmijterapija), salīdzinot ar kontroli (tikai standarta mobilizācija). Vecuma mediāna bija 5,3 gadi (min.: maks. 1:18) Mozobil grupā, salīdzinot ar 4,7 gadiem (min.: maks. 1:17) kontroles grupā.

Pleriksafora ārstēšanas grupai tika randomizēts tikai viens pacients līdz 2 gadu vecumam. Starp ārstēšanas grupām nebija līdzsvara perifērisko asiņu CD34+ skaita ziņā dienu pirms pirmās aferēzes (t.i., pirms pleriksafora ievadīšanas) ar mazāku cirkulējošo PB CD34+ pleriksafora grupā. PB CD34+ šūnu skaita mediāna sākuma stāvoklī bija 15 šūnas/ μ l Mozobil grupā, salīdzinot ar 35 šūnām/ μ l kontroles grupā. Primārā analīze uzrādīja, ka 80% pacientu Mozobil grupā CD34 + skaits vismaz dubultojās, ko novēroja no iepriekšējās dienas rīta pirms plānotās aferēzes līdz rītam pirms aferēzes, salīdzinot ar 28,6% pacientu kontroles grupā ($p=0,0019$). PB CD34+ šūnu skaita palielināšanās mediāna no sākuma stāvokļa līdz aferēzes dienai Mozobil grupā bija 3,2 reizes lielāka, salīdzinot ar 1,4-kārtīgu palielinājumu kontroles grupā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pleriksafora farmakokinētika ir vērtēta limfomas un multiplās mielomas pacientiem, lietojot klīnisko devu 0,24 mg/kg pēc iepriekšējās ārstēšanas ar G-CSF (10 μ g/kg vienu reizi dienā 4 dienas pēc kārtas).

Uzsūkšanās

Pleriksafors pēc subkutānas injekcijas strauji uzsūcas, sasniedzot maksimālo koncentrāciju aptuveni pēc 30-60 minūtēm (t_{max}). Pēc 4 dienu iepriekšējās ārstēšanas ar G-CSF pacientiem subkutāni ievadot 0,24 mg/kg pleriksafora, maksimālā zāļu koncentrācija plazmā (C_{max}) un sistēmiskā iedarbība (AUC_{0-24}) bija attiecīgi 887 ± 217 ng/ml un $4\ 337 \pm 922$ ng.h/ml.

Izkliede

Pleriksafors vidēji, līdz 58%, saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām. Pleriksafora izklijes tilpums cilvēkiem ir 0,3 l/kg, norādot, ka pleriksafors lielā mērā, bet ne tikai, uzkrājas ekstravaskulārajā telpā.

Biotransformācija

Pleriksafora metabolismā *in vitro* nepiedalās cilvēka aknu mikrosomas vai cilvēka primārie hepatocīti, un *in vitro* tas neinhibē galvenos zāļu metabolismā iesaistītos CYP450 enzīmus (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A4/5). *In vitro* pētījumos ar cilvēka hepatocītiem pleriksafors neinducē CYP1A2, CYP2B6 un CYP3A4 enzīmus. Šī atrade liecina, ka pleriksafora iesaistīšanās no P450 enzīmiem atkarīgu zāļu savstarpējā mijiedarbībā ir maz ticama.

Eliminācija

Pleriksafors galvenokārt izdalās ar urīnu. Pēc 0,24 mg/kg devas ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem ar normālu nieru darbību pirmajās 24 stundās pēc zāļu ievadīšanas ar urīnu neizmainītā veidā izdalījās aptuveni 70% devas. Eliminācijas pusperiods plazmā ($t_{1/2}$) ir 3-5 stundas. *In vitro* pētījumā ar MDCK (*Madin Darby Canine Kidney*) II un MDCKII - MDR1 (pret daudzām zālēm noturīgu gēnu 1) šūnu kultūrām pleriksafors neiedarbojas kā P-glikoproteīna substrāts vai inhibitors.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pēc vienreizējas pleriksafora devas 0,24 mg/kg ievadīšanas pacientiem ar dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem klīrenss samazinājās un pozitīvi korelēja ar kreatinīna klīrensu (KL_{kr}). Vidējās pleriksafora AUC_{0-24} vērtības pacientiem ar viegliem (KL_{kr} 51-80 ml/min), vidējiem (KL_{kr} 31-50 ml/min) un smagiem ($KL_{kr} \leq 30$ ml/min) nieru darbības traucējumiem bija attiecīgi 5410, 6780 un 6990 ng.h/ml; tās bija augstākas nekā veseliem cilvēkiem ar normālu nieru darbību (5070 ng.h/ml) novērotā iedarbība. Nieru darbības traucējumi neietekmēja C_{max} .

Dzimums

Populācijas farmakokinētikas analīze neliecināja par dzimuma ietekmi uz pleriksafora farmakokinētiku.

Gados vecāki pacienti

Populācijas farmakokinētikas analīze neliecināja par vecuma ietekmi uz pleriksafora farmakokinētiku.

Pediātriskā populācija

Pleriksafora farmakokinētika tika vērtēta 48 pediātriskiem pacientiem (1 līdz 18 gadu vecumā) ar norobežotiem audzējiem, lietojot 0,16, 0,24 un 0,32 mg/kg subkutānas devas ar standarta mobilizāciju (GCSF plus vai mīnus ķīmijterapija). Uz $\mu\text{g}/\text{kg}$ pamatota devas lietošana, pamatojoties uz populācijas farmakokinētisko modelēšanu un līdzīgi pieaugušajiem, pleriksafora iedarbību pediātriskiem pacientiem palielināja līdz ar ķermeņa masas palielināšanos. Izmantojot tādu pašu, 240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ uz ķermeņa masu pamatotu dozēšanas shēmu, pleriksafora vidējā iedarbība ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) bērniem 2 līdz <6 gadu vecumā (1410 ng.h/ml), 6 līdz <12 gadu vecumā (2318 ng.h/ml) un 12 līdz <18 gadu vecumā (2981 ng.h/ml) ir mazāka nekā pieaugušajiem (4337 ng.h/ml). Pamatojoties uz populācijas farmakokinētisko modelēšanu, pleriksafora vidējā iedarbība ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) pediātriskiem pacientiem 2 līdz <6 gadu vecumā (1905 ng.h/ml), 6 līdz <12 gadu vecumā (3063 ng.h/ml) un 12 līdz <18 gadu vecumā (4015 ng.h/ml), lietojot 320 $\mu\text{g}/\text{kg}$ devu, ir tuvāka iedarbībai pieaugušajiem, kuri saņem 240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ devu. Tomēr pētījuma 2. posmā novēroja PB CD34+ skaita mobilizāciju.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vienreizējas subkutānas devas pētījumu ar žurkām un pelēm dati liecināja, ka pleriksafors var izraisīt pārejošu, bet smagu neiromuskulāru iedarbību (nekoordinētas kustības), sedācijai līdzīgu iedarbību (hipoaktivitāti), aizdusu, ventrālu vai laterālu guļu un/vai muskuļu spazmas. Atkārtotu devu pētījumos dzīvniekiem konsekvēnti novērota vēl šādu pleriksafora iedarbību: žurkām un suņiem – cirkulējošo leikocītu daudzuma palielināšanos un pastiprinātu kalcija un magnija ekskrēciju ar urīnu, žurkām – nedaudz palielinātu liesas svaru un suņiem – caureju un tahikardiju. Žurkām un/vai suņiem histoloģiskajos preparātos novēroja ekstramedulāru asinsradi aknās un liesā. Vienu vai vairākas no šīm atradēm parasti novēroja, ja sistēmiskā iedarbība bija tikpat liela vai nedaudz lielāka kā klīniskā sistēmiskā iedarbībai cilvēkiem.

Devas diapazona noteikšanas pētījuma rezultāti miniatūriem sivēniem un diapazona noteikšana un galīgie pētījumi ar žurku mazuļiem bija līdzīgi pieaugušām pelēm, žurkām un suņiem novērotajiem. Pētījumā ar žurku mazuļiem ar maksimālās panesamās devas (MPD) iedarbības robežas bija ≥ 18 reizes lielākas, salīdzinot ar vislielāko klīnisko pediātrisko devu bērniem līdz 18 gadu vecumam.

In vitro vispārīgās receptoru aktivitātes skrīningā tika konstatēts, ka pleriksaforam koncentrācijā (5 $\mu\text{g}/\text{ml}$), kas ir vairākas reizes augstāka par tā maksimālo līmeni cilvēka organismā, ir vidēji spēcīga vai spēcīga tieksme saistīties ar vairākiem dažādiem receptoriem, kas galvenokārt atrodas uz nervu galiem pirms sinapsēm centrālās nervu sistēmas (CNS) un/vai perifērās nervu sistēmas (PNS) (N-tipa kalcija kanāla receptoriem, kālija kanāla receptoriem SK_{CA} , histamīna H_3 tipa receptoriem, acetilholīna muskarīna M_1 un M_2 tipa receptoriem, alfa-adrenerģiskajiem $\alpha_{1\text{B}}$ un $\alpha_{2\text{C}}$ tipa receptoriem, neuropeptīdu Y/Y_1 receptoriem un glutamīnāta NMDA poliamīna receptoriem). Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināms.

Farmakoloģijas drošuma pētījumos, intravenozi ievadot pleriksaforu žurkām, tika iegūti dati par elpošanas un sirdsdarbības nomākumu, ja zaļu sistēmiskā iedarbība nedaudz pārsniedza klīnisko iedarbību cilvēkam, bet subkutāna ievadīšana izraisīja elpošanas sistēmas un kardiovaskulāru iedarbību, tikai augstāku sistēmisku līmeņu gadījumā.

SDF-1 α un CXCR4 ir būtiska loma embrionālajā un augļa attīstībā. Ir pierādīts, ka pleriksafors palielina resorbciju skaitu, samazina augļa svaru, aizkavē kaulu sistēmas attīstību un palielina augļa anomāliju skaitu žurkām un trušiem. Dzīvnieku modeļu izpētē iegūtie dati liecina arī, ka SDF-1 α un CXCR4 ietekmē augļa asinsradi, vaskularizāciju un smadzeņu attīstību. Sistēmiskā iedarbība, lietojot

devas, pie kurām nenovēroja nevēlamās blakusparādības (*No Observed Adverse Effect Level*) attiecībā uz teratogēnu iedarbību žurkām un trušiem, bija līdzvērtīga vai mazāka nekā lietojot terapeitiskas devas pacientiem. Šī teratogēnā iedarbība, iespējams, attīstās zāļu farmakodinamiskā darbības mehānisma dēļ.

Izkliedes pētījumos ar žurkām, radioaktīvi iezīmētā pleriksafora koncentrāciju konstatēja reproduktīvajos orgānos (sēkliniekos, olnīcās, dzemdē) divas nedēļas pēc vienreizējas devas ievadīšanas vai 7 dienu atkārtotu ikdienas devu ievadīšanas tēviņiem un pēc 7 dienu atkārtotu dienas devu ievadīšanas mātītēm. Zāļu eliminācija no audiem bija lēna.

Iespējamā pleriksafora ietekme uz vīriešu fertilitāti un postnatālo attīstību neklīniskos pētījumos nav izvērtēta.

Pleriksafora kancerogenitātes pētījumi nav veikti. Pleriksafors nebija genotoksisks atbilstošā genotoksicitātes testu sērijā.

Pleriksafors aizkavēja audzēja augšanu nehozķina limfomas, glioblastomas, meduloblastomas un akūtas limfoblastiskas leikozes *in vivo* modeļos, ja to lietoja intermitējošās devās. Pēc nepārtrauktas, 28 dienas ilgas pleriksafora lietošanas novēroja nehozķina limfomas augšanas paātrināšanos. Iespējamais, ar šo iedarbību saistītais risks ir zems, jo cilvēkiem paredzēta īslaicīga pleriksafora lietošana.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds
Sālsskābe, koncentrēta (pH pielāgošanai)
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons
3 gadi.

Pēc atvēršanas

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par to uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgi I klases stikla 2 ml flakoni ar hlorbutil-/butilkaučuka aizbāzni un alumīnija slēgu ar plastmasas noraujamo vāciņu. Katrs flakons satur 1,2 ml šķīduma.

Iepakojumā 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/09/537/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 31. jūlijs.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 11. aprīlis.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

vai

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjauninātā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mozobil 20 mg/ml šķīdums injekcijām
Plerixaforum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs ml satur 20 mg pleriksafora.
Katrs flakons ar 1,2 ml šķīduma satur 24 mg pleriksafora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hlorīds, sāļsskābe (koncentrēta) un nātrija hidroksīds pH pielāgošanai, un ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijai
1 flakons
24 mg/1,2 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotais šķīdums ir jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Genzyme Europe B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/09/537/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Mozobil 20 mg/ml šķīdums injekcijām
Plerixaforum
Subkutānai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

24 mg/1,2 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Mozobil 20 mg/ml šķīdums injekcijām

Plerixaforum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Mozobil un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Mozobil lietošanas
3. Kā lietot Mozobil
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Mozobil
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Mozobil un kādam nolūkam to lieto

Mozobil satur aktīvo vielu pleriksaforu, kas bloķē proteīnu uz asins cilmes šūnu virsmas. Šis proteīns „piesaista” asins cilmes šūnas kaulu smadzenēm. Pleriksafors pastiprina cilmes šūnu nokļūšanu asinsritē (mobilizācija). Pēc tam cilmes šūnas var savākt, izmantojot iekārtu, kas atdala asins sastāvdaļas (aferēzes iekārtu), sasaldēt un uzglabāt līdz transplantācijai.

Ja mobilizācija ir vāja, Mozobil lieto, lai palīdzētu savākt pacienta asins cilmes šūnas krājumam, uzglabāšanai un atkārtotai ievadīšanai (transplantācijai)

- pieaugušajiem ar limfomu (balto asins šūnu vēzi) vai multiplo mielomu (vēzi, kas skar plazmas šūnas kaulu smadzenēs),
- bērniem 1 līdz 18 gadu vecumā ar limfomu vai norobežotiem audzējiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Mozobil lietošanas

Nelietojiet Mozobil šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret pleriksaforu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Mozobil lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Izstāstiet savam ārstam:

- ja Jums ir vai kādreiz ir bijuši sirds darbības traucējumi,
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi. Ārsts var pielāgot zāļu devu,
- ja Jums ir liels balto asins šūnu skaits,
- ja Jums ir mazs trombocītu skaits,
- ja Jums kādreiz stāvēt vai sēžot ir bijusi ģīboņa vai reiboņa sajūta vai Jūs kādreiz esat noģībis pēc injekcijas.

Jūsu ārsts var **regulāri** veikt jums **asins analīzes**, lai kontrolētu asins šūnu skaitu.

Mozobil nav ieteicams lietot cilmes šūnu mobilizācijai, ja slimojat ar leikozi (asins vai kaulu smadzeņu vēzi).

Citas zāles un Mozobil

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja esat grūtniece, Jūs nedrīkstat lietot Mozobil, jo nav pieredzes par Mozobil lietošanu grūtniecēm. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas ir svarīgi to izstāstīt savam ārstam. Ja esat reproduktīvā vecumā, ieteicams izmantot kontracepciju.

Ja lietojat Mozobil, Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti, jo nav zināms, vai Mozobil izdalās mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Mozobil var izraisīt reiboni un nogurumu. Tādēļ Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekli, ja jūtat reiboni, nogurumu vai Jums ir slikta pašsajūta.

Mozobil satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg), t.i., tās praktiski nesatur nātriju.

3. Kā lietot Mozobil

Zāles Jums injicēs ārsts vai medmāsa.

Vispirms Jūs saņemsiet G-CSF un pēc tam – Mozobil

Mobilizācija tiks uzsākta, vispirms dodot Jums citas zāles, ko sauc par G-CSF (granulocītu koloniju stimulējošo faktoru). G-CSF palīdzēs Mozobil pareizi darboties Jūsu organismā. Ja vēlaties saņemt papildu informāciju par G-CSF, jautājiet savam ārstam un izlasiet attiecīgo lietošanas instrukciju.

Kāda ir Mozobil deva?

Ieteicamā pieaugušo deva ir vai nu 20 mg (fiksēta deva), vai 0,24 mg/kg ķermeņa masas/dienā. Ieteicamā deva bērniem 1 līdz 18 gadu vecumā ir 0,24 mg/kg ķermeņa masas/dienā.

Jūsu deva ir atkarīga no ķermeņa masas, kas jānosaka nedēļu pirms pirmās devas saņemšanas. Ja Jums ir vidēji smagi vai smagi nieru darbības traucējumi, ārsts samazinās devu.

Kā lieto Mozobil?

Mozobil ievada subkutānas injekcijas (zem ādas) veidā.

Kad pirmo reizi lieto Mozobil?

Pirmo devu Jūs saņemsiet 6-11 stundas pirms aferēzes (asins cilmes šūnu savākšanas).

Cik ilgi lieto Mozobil?

Ārstēšana ilgst 2 līdz 4 dienas pēc kārtas (dažos gadījumos – līdz 7 dienām), līdz tiek savākts pietiekams transplantācijai nepieciešamo šūnu skaits. Dažos gadījumos nav iespējams savākt pietiekamu cilmes šūnu skaitu, un savākšana tiek pārtraukta.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lūdzu, nekavējoties izstāstiet ārstam, ja:

- neilgi pēc Mozobil ievadīšanas Jums parādās izsitumi, pietūkums ap acīm, elpas trūkums vai skābekļa trūkums, reiboņa sajūta stāvot vai sēžot, ģīboņa sajūta vai ģībonis,
- Jums ir sāpes kreisajā paribē vai kreisajā plecā.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 lietotāju no 10):

- caureja, slikta dūša, apsārtums vai kairinājums injekcijas vietā,
- laboratoriski noteikts mazs sarkano asins šūnu skaits (anēmija bērniem).

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 lietotājam no 10):

- galvassāpes,
- reibonis, noguruma sajūta vai slikta pašsajūta,
- miega traucējumi,
- meteorisms, aizcietējums, gremošanas traucējumi, vemšana,
- vēdera simptomi, piemēram, sāpes, vēdera apjoma palielināšanās vai diskomforts,
- sausuma sajūta mutē, nejutīgums ap muti,
- svīšana, visas ādas sarkana nokrāsa, sāpes locītavās, sāpes muskuļos un kaulos.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 lietotājam no 100):

- alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi uz ādas, pietūkums ap acīm, elpas trūkums,
- anafilaktiskas reakcijas, tostarp anafilaktiskais šoks,
- patoloģiski sapņi, nakts murgi.

Retos gadījumos var attīstīties smagas kuņģa-zarnu trakta blakusparādības (caureja, vemšana, sāpes vēderā un slikta dūša).

Sirdslēkmes

Klīniskajos pētījumos pacientiem ar sirdslēkmes riska faktoriem retos gadījumos pēc Mozobil un G-CSF lietošanas novēroja sirdslēkmes. Ja sajūtat diskomfortu krūšu apvidū, lūdzu, nekavējoties izstāstiet to ārstam.

Kņudēšanas, durstīšanas un nejutīguma sajūta

Pacientiem, kuriem ārstē vēzi, bieži rodas kņudēšanas, durstīšanas un nejutīguma sajūta. Šādas sajūtas ir aptuveni vienam no pieciem pacientiem. Tomēr šādas sajūtas nerodas biežāk, ja lietojat Mozobil.

Asins analīžu rezultātos Jums var būt arī balto asins šūnu skaita palielināšanās (leikocitoze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Mozobil

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Pēc flakona atvēršanas Mozobil jāizlieto nekavējoties.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Mozobil satur

- Aktīvā viela ir pleriksafors. Katrs ml šķīduma injekcijām satur 20 mg pleriksafora. Katrs flakons ar 1,2 ml šķīduma satur 24 mg pleriksafora.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds, sālsskābe (koncentrēta) un nātrijs hidroksīds pH pielāgošanai, un ūdens injekcijām.

Mozobil ārējais izskats un iepakojums

Mozobil tiek piegādāts kā caurspīdīgs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums injekcijām stikla flakonā ar lateksu nesaturošu gumijas aizbāzni. Katrs flakons satur 1,2 ml šķīduma.

Katrā iepakojumā ir 1 flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Lielbritānija
vai
Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Īrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

България
SANOFI BULGARIA EOOD
Тел: +359 2 9705300

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

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

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

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

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

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

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

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 6 273 488

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

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

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.