

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mozobil 20 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En ml oppløsning inneholder 20 mg plerixafor.

Hvert hetteglass inneholder 24 mg plerixafor i 1,2 ml oppløsning.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver ml inneholder ca. 5 mg (0,2 mmol) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs til lysegul oppløsning, med en pH på 6,0–7,5 og en osmolalitet på 260–320 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne pasienter

Mozobil er indisert i kombinasjon med granulocytstolonistimulerende faktor (G-CSF) for å fremme mobilisering av hematopoietiske stamceller til perifert blod, for høsting og påfølgende autolog transplantasjon hos voksne pasienter med lymfom eller multippelt myelom der cellene mobiliseres dårlig (se pkt. 4.2).

Pediatrike pasienter (1 til < 18 år)

Mozobil er indisert i kombinasjon med G-CSF for å fremme mobilisering av hematopoietiske stamceller til perifert blod, for høsting og påfølgende autolog transplantasjon hos barn med lymfom eller solide maligne tumorer, enten:

- av forebyggende årsaker, når antall sirkulerende stamceller er forventet å være utilstrekkelig med hensyn til ønsket hematopoietisk stamcelleutbytte på den anslåtte dagen for høsting etter adekvat mobilisering med G-CSF (med eller uten kjemoterapi), eller
- som tidligere ikke har klart å samle tilstrekkelig med hematopoietisk stamceller (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Mozobilbehandling bør igangsettes og overvåkes av lege med erfaring innen onkologi og/eller hematologi. Mobiliserings- og afereseprosedyrene bør gjennomføres i samarbeid med et onkologi-/hematologisenter med akseptabel erfaring innen dette feltet, og der overvåkingen av hematopoietiske progenitorceller kan gjennomføres på riktig måte.

Alder over 60 år og/eller tidligere myelosuppressiv kjemoterapi og/eller tidligere omfattende kjemoterapi og/eller maksimalt antall sirkulerende stamceller under 20 stamceller/mikroliter har blitt identifisert som prediktorer for dårlig mobilisering.

Dosering

Voksne

Anbefalt daglig dose plerixafor subkutan er:

- 20 mg fast dose eller 0,24 mg/kg kroppsvekt for pasienter som veier ≤83 kg (se pkt. 5.2).
- 0,24 mg/kg kroppsvekt for pasienter som veier >83 kg.

Barn (1 til < 18 år)

Anbefalt daglig dose plerixafor subkutan er:

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

Hvert hetteglass er fylt med 1,2ml vandig injeksjonsvæske tilsvarende en konsentrasjon 20 mg/ml og totalt 24 mg plerixafor.

Plerixafor må trekkes opp i en sprøyte av en størrelsesorden som er tilpasset pasientens vekt.

Til pasienter med lav kroppsvekt, opptil 45 kg, kan 1 ml sprøyter beregnet for pediatriske pasienter brukes. Denne sprøytetypen har hovedgradering på 0,1 ml og delgradering på 0,01 ml, og er derfor egnet til å administrere plerixafordoser på 240 mikrog/kg til barn som veier 9 kg eller mer.

Til pasienter som veier mer enn 45 kg kan det brukes en sprøyte på 1 eller 2 ml med graderinger som gjør det mulig å måle et volum på 0,1 ml.

Den bør administreres via subkutan injeksjon 6 til 11 timer før hver aferese igangsettes etter 4 dagers forbehandling med G-CSF. I kliniske studier er Mozobil ofte brukt i 2 til 4 (og opptil 7) etterfølgende dager.

Vekten som brukes til å beregne plerixafordosen bør måles innen 1 uke før første plerixafordose. I kliniske studier er plerixafordosen beregnet ut fra kroppsvekt hos pasienter med opptil 175 % av ideell kroppsvekt. Plerixafordose og behandling for pasienter med mer enn 175 % av ideell kroppsvekt er ikke utforsket. Ideell kroppsvekt kan fastslås ved hjelp av følgende ligninger:

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

Ut fra økt eksponering med økende kroppsvekt, bør ikke plerixafordosen overskride 40 mg/dag.

Anbefalte legemidler til samtidig bruk

I sentrale kliniske studier som støtter bruk av Mozobil, fikk alle pasienter daglige morgendoser på 10 µg/kg G-CSF i 4 etterfølgende dager før den første plerixafordosen og hver morgen før aferese.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med kreatininclearance 20–50 ml/min bør få plerixafordosen redusert med en tredjedel til 0,16 mg/kg/dag (se pkt. 5.2). Det foreligger begrensede data om denne dosejusteringen. Den kliniske erfaringen er ikke tilstrekkelig til å gi alternative doseringsanbefalinger for pasienter med kreatininclearance < 20 ml/min, eller til å gi doseringsanbefalinger for pasienter på hemodialyse.

Ut fra økende eksponering med økende kroppsvekt, bør ikke dosen overskride 27 mg/dag hvis kreatininclearance er lavere enn 50 ml/min.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Mozobil hos barn (1 til < 18 år) ble undersøkt i en åpen, kontrollert multisenterstudie (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2).

Eldre (> 65 år)

Det er ikke nødvendig å endre dosen til eldre med normal nyrefunksjon. Dosejustering hos eldre med kreatininclearance ≤ 50 ml/min er anbefalt (se Nedsatt nyrefunksjon ovenfor). Man bør utvise forsiktighet ved dosevalg for eldre, siden nedsatt nyrefunksjon oppstår oftere ved høyere alder.

Administrasjonsmåte

Mozobil er til subkutan injeksjon. Hvert hetteglass er kun beregnet på engangsbruk.

Hetteglass skal undersøkes visuelt før administrasjon og ikke brukes hvis det finnes partikler eller misfarging. Siden Mozobil leveres som en steril, konserveringsfri formulering, skal aseptisk teknikk

følges når innholdet i hetteglasset overføres til en egnet sprøyte til subkutan administrasjon (se pkt. 6.3).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tumorcellemobilisering hos pasienter med lymfom og multippelt myelom

Når Mozobil brukes sammen med G-CSF til mobilisering av hematopoietiske stamceller hos pasienter med lymfom eller multippelt myelom, kan tumorceller frigjøres fra margin og samles opp i leukafereseproduktet. I tilfeller hvor tumorceller er mobilisert har resultater vist at antallet tumorceller som blir mobilisert ikke økes ved Mozobil sammen med G-CSF, sammenlignet med G-CSF alene.

Tumorcellemobilisering hos leukemipasienter

I et program til "compassionate use", er Mozobil og G-CSF administrert til pasienter med akutt myelogen leukemi og plasmacelleleukemi. I noen tilfeller opplevde disse pasientene en økning i antallet sirkulerende leukemiceller. I den hensikt å fremme mobilisering av hematopoietiske stamceller, kan plerixafor forårsake mobilisering av leukemiceller og påfølgende kontaminering av afereseproduktet. Plerixafor anbefales derfor ikke for mobilisering og høsting av hematopoietiske stamceller hos pasienter med leukemi.

Hematologiske effekter

Hyperleukocytose

Administrasjon av Mozobil sammen med G-CSF øker sirkulerende leukocytter samt hematopoietiske stamcellepopulasjoner. Antall leukocytter bør overvåkes under behandling med Mozobil. Klinisk skjønn bør brukes ved administrasjon av Mozobil til pasienter der antallet nøytrofiler i det perifere blodet er høyere enn $50 \times 10^9/l$.

Trombocytopeni

Trombocytopeni er en kjent komplikasjon tilknyttet aferese, og er observert hos pasienter som får Mozobil. Antall trombocytter bør overvåkes hos alle pasienter som får Mozobil og gjennomgår aferese.

Allergiske reaksjoner

Mozobil er i mindre vanlige tilfeller forbundet med mulige systemiske reaksjoner tilknyttet subkutan injeksjon, f.eks. elveblest, periorbitale hevelser, dyspné eller hypoksi (se pkt. 4.8). Symptomene reagerte på behandlinger (f.eks., antihistaminer, kortikosteroider, hydrering eller ekstra oksygen) eller opphørte spontant. Tilfeller av anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk, har blitt rapportert etter markedsføring i hele verden. Passende forholdsregler bør tas på grunn av muligheten for disse reaksjonene.

Vasovagale reaksjoner

Vasovagale reaksjoner, ortostatisk hypotensjon og/eller synkope kan oppstå etter subkutane injeksjoner (se pkt. 4.8). Passende forholdsregler bør tas på grunn av muligheten for disse reaksjonene.

Påvirkning på milten

I prekliniske studier ble høyere absolutt og relativ miltvekt tilknyttet ekstramedullær hematopoiese observert etter langvarig (2 til 4 uker) daglig subkutan administrasjon av plerixafor hos rotter ved doser på omtrent 4 ganger mer enn anbefalt dose for mennesker.

Effekten av plerixafor på miltstørrelse hos pasienter er ikke spesifikt evaluert i kliniske studier. Tilfeller forstørret og/eller sprukket milt er rapportert etter administrasjon av Mozobil i sammenheng med vekstfaktor G-CSF. Det må undersøkes at personer som får Mozobil sammen med G-CSF og rapporterer smerter øverst til venstre i magen og/eller i skulder/skulderblad, har intakt milt.

Natrium

Mozobil inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. den er tilnærmet 'natriumfri'.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført. *In vitro* tester viste at plerixafor ikke ble metabolisert av P450 CYP-enzymene, og ikke hemmet eller induiserte P450 CYP-enzymene. Plerixafor virket ikke som substrat eller hemmer for P-glykoprotein i en *in vitro*-studie.

I kliniske studier av pasienter med non-Hodgkins lymfom, hadde ikke tilføyelsen av rituximab til en mobiliseringskur av plerixafor og G-CSF noen effekt på pasientsikkerhet eller produksjon av CD34+-celler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide

Kvinner som kan bli gravide må bruke effektiv prevensjon under behandlingen.

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av plerixafor hos gravide kvinner.

Den farmakodynamiske virkningsmekanismen antyder at plerixafor kan forårsake medfødte misdannelser ved administrasjon under graviditet. Dyrestudier har vist teratogenisitet (se pkt. 5.3). Mozobil skal ikke brukes under graviditet med mindre kvinnens kliniske tilstand forutsetter plerixaforbehandling.

Amming

Det er ikke kjent om plerixafor skiller ut i morsmelk. En risiko for det ammende barnet kan ikke utelukkes. Amming skal avbrytes under behandling med Mozobil.

Fertilitet

Virkingen av plerixafor på fertilitet hos menn og kvinner er ikke kjent (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Mozobil kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen pasienter har opplevd svimmelhet, utmattelse eller vasovagale reaksjoner. Man bør derfor være forsiktig når man kjører eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsdata for Mozobil sammen med G-CSF hos onkologipasienter med lymfom og multippelt myelom ble innhentet fra 2 placebokontrollerte fase III-studier (301 pasienter) og 10 ukontrollerte fase II-studier av (242 pasienter). Pasienter ble primært behandlet med daglige doser på 0,24 mg/kg plerixafor via subkutan injeksjon. Eksponeringen for plerixafor i disse studiene var fra 1 til 7 etterfølgende dager (median = 2 dager).

I de to fase III-studiene av pasienter med non-Hodgkins lymfom og multippelt myelom (henholdsvis AMD3100-3101 og AMD3100-3102), ble totalt 301 pasienter behandlet i Mozobil og G-CSF-gruppen, og 292 pasienter ble behandlet i Placebo og G-CSF-gruppen. Pasienter fikk daglige morgendoser med G-CSF 10 µg/kg i 4 dager før den første dosen med plerixafor eller placebo hver morgen før aferese. Bivirkninger som inntraff oftere med Mozobil og G-CSF enn med placebo og G-CSF, og ble rapportert som tilknyttet hos $\geq 1\%$ av pasientene som fikk Mozobil under mobilisering og aferese av hematopoietiske stamceller og før kjemoterapi/ablativ behandling som klargjøring for transplantasjon, vises i Tabell 1.

Fra kjemoterapi/ablativ behandling som klargjøring for transplantasjon t.o.m. 12 måneder etter transplantasjonen, ble det ikke observert signifikante forskjeller innen forekomsten av bivirkninger på tvers av behandlingsgruppene.

Tabellarisk liste over bivirkninger

Bivirkninger er oppført etter systemorganklasse og frekvens. Frekvenser defineres i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkninger som inntraff oftere med Mozobil enn med placebo og ble ansett å være relatert til Mozobil under mobilisering og aferese i fase III-studier

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Ikke kjent	Splenomegali, sprukket milt (se pkt. 4.4)**
Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige	Allergisk reaksjon* Anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk (se pkt. 4.4)**
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Insomni
Mindre vanlige	Unormale drømmer, mareritt
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Svimmelhet, hodepine
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Diaré, kvalme
Vanlige	Oppkast, abdominalsmerter, ubehag i magen, dyspepsi, oppblåst mage, forstoppelse, flatulens, oral hypoestesi, munntørhet
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Hyperhidrose, erytem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige	Artralgi, muskel-/skjelettsmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Reaksjoner på injeksjons- og infusjonsstedet
Vanlige	Utmattelse (fatigue), uvelhet

* Frekvensen av oppgitte allergiske reaksjoner er basert på bivirkninger som forekom i onkologistudiene (679 pasienter). Hendelser inkluderte én eller mer av følgende: elveblest (n = 2), periorbitale hevelser (n = 2), dyspné (n = 1) eller hypoksi (n = 1). Disse hendelsene var generelt milde eller moderate, og inntraff omtrent 30 min. etter administrasjon av Mozobil.

** Erfaring etter markedsføring

Bivirkningene rapportert hos pasienter med lymfom og multippelt myelom som fikk Mozobil i de kontrollerte fase III-studiene og ukontrollerte studiene, inkludert en fase II-studie av Mozobil som monoterapi for mobilisering av hematopoietiske stamceller, er lignende. Det ble ikke observert signifikante forskjeller når det gjelder forekomsten av bivirkninger for onkologipasienter etter sykdom, alder eller kjønn.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myokardinfarkt

I kliniske studier opplevde 7 av 679 onkologipasienter myokardinfarkt etter mobilisering av hematopoietiske stamceller med plerixafor og G-CSF. Alle hendelser inntraff minst 14 dager etter siste administrasjon av Mozobil. I tillegg opplevde to kvinnelige onkologipasienter i "compassionate use"-programmet myokardinfarkt etter mobilisering av hematopoietiske stamceller med plerixafor og G-CSF. En av disse hendelsene inntraff 4 dager etter siste administrasjon av Mozobil. Mangel på temporalt forhold hos 8 av 9 pasienter sammen med risikoprofilen til pasienter med myokardinfarkt

antyder ikke at Mozobil medfører en uavhengig risiko for myokardinfarkt hos pasienter som også får G-CSF.

Hyperleukocytose

Leukocyttantall på $100 \times 10^9/l$ eller høyere ble observert dagen før eller dagen for aferese, hos 7 % pasienter som fikk Mozobil og hos 1 % pasienter som fikk placebo i fase III-studiene. Det ble ikke observert komplikasjoner eller kliniske symptomer på leukostase.

Vasovagale reaksjoner

I kliniske studier av Mozobil hos onkologipasienter og friske frivillige, opplevde mindre enn 1 % av pasientene vasovagale reaksjoner (ortostatisk hypotensjon og/eller synkope) etter subkutan administrasjon av plerixafor-doser $\leq 0,24$ mg/kg. De fleste av disse hendelsene inntraff innen 1 time etter administrasjon av Mozobil.

Gastrointestinale sykdommer

I kliniske studier med Mozobil hos onkologipasienter foreligger det sjeldne rapporter om kraftige gastrointestinale hendelser, inkludert diaré, kvalme, brekninger og abdominalsmerter.

Parestesi

Parestesi observeres ofte hos onkologipasienter som gjennomgår autolog transplantasjon etter flere sykdomsintervensjoner. I de placebokontrollerte fase III-studiene var forekomsten av parestesi henholdsvis 20,6 % og 21,2 % i plerixafor- og placebogruppene.

Eldre pasienter

I de to placebokontrollerte kliniske studiene av plerixafor var 24 % av pasientene ≥ 65 år. Det ble ikke observert merkbare forskjeller i forekomsten av bivirkninger hos de eldre pasientene sammenlignet med de yngre.

Pediatrik populasjon

Tretti pasienter ble behandlet med 0,24 mg/kg Mozobil i en åpen, kontrollert multisenterstudie (DFI 12860) (se pkt. 5.1). Sikkerhetsprofilen i denne pediatrike studien var tilsvarende som observert hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering. Ut fra begrensede data ved doser over den anbefalte dosen og opptil 0,48 mg/kg, kan frekvensen av gastrointestinale sykdommer, vasovagale reaksjoner, ortostatisk hypotensjon og/eller synkope være høyere.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre immunstimulanter; ATC-kode: L03AX16

Virkningsmekanisme

Plerixafor er et bicyclamderivat, en selektiv reversibel antagonist av kjemokinreseptoren CXCR4, og blokkerer binding av den relaterte liganden, stromacellederivert faktor-1 α (SDF-1 α), også kjent som CXCL12. Plerixaforindusert leukocytose og forhøyede nivåer av sirkulerende hematopoietiske progenitorceller antas å resultere fra en forstyrrelse av CXCR4-binding til den relaterte liganden, som

fører til at både modne og pluripotente celler vises i den systemiske sirkuleringen. CD34+-celler mobilisert av plerixafor er funksjonelle og kan transplanteres med langvarig repopulasjonsevne.

Farmakodynamiske effekter

I farmakodynamiske studier av friske frivillige med kun plerixafor, ble maksimal mobilisering av CD34+-celler observert fra 6 til 9 timer etter administrasjon. I farmakodynamiske studier av friske frivillige med plerixafor sammen med G-CSF administrert ved identiske doseringsplaner som i studier av pasienter, ble en vedvarende forhøyning av antallet CD34+-celler i perifert blod observert fra 4 til 18 timer etter administrasjon av plerixafor med maksimal respons mellom 10 og 14 timer.

For å kunne sammenligne farmakokinetikken og farmakodynamikken til plerixafor etter dosering med 0,24 mg/kg-baserte og faste (20 mg) doser, ble en studie utført hos pasienter med NHL (n = 61). Disse ble behandlet med 0,24 mg/kg eller 20 mg plerixafor. Studien ble utført hos pasienter som veide 70 kg eller mindre (median 63,7 kg, minimum 34,2 kg, maksimum 70 kg). Den faste dosen på 20 mg viste 1,43 ganger høyere eksponering (AUC_{0-10h}), enn hos 0,24 mg/kg dosen (tabell 2). Den faste dosen på 20 mg viste også en numerisk høyere responsrate enn en mg/kg basert dosering for å oppnå målet på $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ celler/kg (5,2 % [60,0 % vs. 54,8 %] basert på lokale laboratoriedata og 11,7 % [63,3 % vs. 51,6 %] basert på sentrale laboratoriedata). Median tid for å oppnå $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ celler/kg var 3 dager for begge behandlingsgrupper, og sikkerhetsprofilene var tilsvarende for gruppene. En kroppsvekt på 83 kg ble valgt som grense for overgang fra fast til vektbasert dosering (83 kg x 0,24 mg = 19,92 mg/kg).

Tabell 2. Systemisk eksponeringssammenligninger (AUC_{0-10h}) av fast og vektbaserte regimer

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

Klinisk effekt og sikkerhet

I to fase III randomiserte kontrollerte studier, fikk pasienter med non-Hodgkins lymfom eller multippelt myelom Mozobil 0,24 mg/kg eller placebo hver kveld før aferese. Pasienter fikk daglige morgendoser med G-CSF 10 μ g/kg i 4 dager før den første dosen med plerixafor eller placebo og hver morgen før aferese. Optimale (5 eller 6 x 10⁶ celler/kg) og minimale (2 x 10⁶ celler/kg) antall CD34+-celler/kg innen et gitt antall dager, samt de primære sammensatte endepunktene som implementerte vellykket transplantasjon presenteres i Tabellene 3 og 5; andelen pasienter som når optimale antall CD34+-celler/kg innen aferesedagen presenteres i Tabellene 4 og 6.

Tabell 3. Effektergebnater for studie AMD3100-3101 – CD34+-cellemobilisering hos pasienter med non-Hodgkins lymfom

Effektendepunkt ^b	Mozobil og G-CSF (n = 150)	Placebo og G-CSF (n = 148)	p-verdi ^a
Pasienter som oppnår $\geq 5 \times 10^6$ celler/kg i ≤ 4 aferesedager og vellykket transplantasjon	86 (57,3 %)	28 (18,9 %)	< 0,001
Pasienter som oppnår $\geq 2 \times 10^6$ celler/kg i ≤ 4 aferesedager og vellykket transplantasjon	126 (84,0 %)	64 (43,2 %)	< 0,001

^a p-verdi beregnet ved hjelp av Pearsons kjiqvadrattest

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

Tabell 4. Studie AMD3100-3101 – Andel pasienter som oppnådde $\geq 5 \times 10^6$ CD34+-celler/kg innen aferesedag hos pasienter med non-Hodgkins lymfom

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

^a Prosjekt fastslått med Kaplan Meier-metoden

^b n inkluderer alle pasienter som fikk minst én aferesedag

Tabell 5. Effekteresultater for studie AMD3100-3102 – CD34+-cellemobilisering hos pasienter med multipelt myelom

Effektendepunkt ^b	Mozobil og G-CSF (n = 148)	Placebo og G-CSF (n = 154)	p-verdi ^a
Pasienter som oppnår $\geq 6 \times 10^6$ celler/kg i ≤ 2 aferesedager og vellykket transplantasjon	104 (70,3 %)	53 (34,4 %)	< 0,001

^a p-verdi beregnet med Cochran-Mantel-Haenszel-statistikk blokkert av trombocytantall ved baseline

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

Tabell 6. Studie AMD3100-3102 – Andel pasienter som oppnådde $\geq 6 \times 10^6$ CD34+-celler/kg innen aferesedag hos pasienter med multipelt myelom

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

^a Prosjekt fastslått med Kaplan Meier-metoden

^b n inkluderer alle pasienter som fikk minst én aferesedag

Redningspasienter

I studie AMD3100-3101, ble 62 pasienter (10 i Mozobil + G-CSF-gruppen og 52 i Placebo + G-CSF-gruppen) som ikke mobiliserte tilstrekkelig antall CD34+ celler og derfor ikke kunne videreføres til transplantasjon, med i en åpen redningsprosedyre med Mozobil og G-CSF. Av disse pasientene, mobiliserte 55 % (34 av 62) $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ celler og hadde vellykket transplantasjon. I studie AMD3100-3102, ble 7 pasienter (alle fra placebo + G-CSF-gruppen) med i redningsprosedyren. Av disse pasientene mobiliserte 100 % (7 av 7) $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ celler og hadde vellykket transplantasjon.

Dosen hematopoietiske stamceller som ble brukt ved hver transplantasjon ble bestemt av utprøveren, og alle innsamlede hematopoietiske stamceller ble ikke nødvendigvis transplantert. For transplanterte pasienter i fase III-studier, var mediantiden til nøytrofiltransplantasjon (10 – 11 dager), mediantiden til trombocyttransplantasjon (18–20 dager) og transplantasjonsholdbarheten fram til 12 måneder etter transplantasjon lignende på tvers av Mozobil- og placebo-gruppene.

Mobiliserings- og transplantasjonsdata fra støttende fase II-studier (plerixafor 0,24 mg/kg dosert om kvelden eller morgenen før aferese) hos pasienter med non-Hodgkins lymfom, Hodgkins sykdom eller multippelt myelom lignet på data for fase III-studiene.

I de placebokontrollerte studiene, ganger økning av antallet CD34+-celler i perifert blod (celler/ μ l) i løpet av den 24-timersperioden fra dagen før første aferese til rett før den første aferesen ble vurdert (Tabell 6). I denne 24-timersperioden ble den første dosen plerixafor 0,24 mg/kg eller placebo administrert 10–11 timer før aferese.

Tabell 7. Ganger økning av CD34+-celler i perifert blod etter administrasjon av Mozobil

Studie	Mozobil og G-CSF		Placebo og G-CSF	
	Median	Gj.sn. (SD)	Median	Gj.sn. (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)

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Mozobil hos barn med alder 0 til 1 år ved myelosuppresjon forårsaket av kjemoterapi for å behandle ondartede sykdommer, som krever en autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Effekt og sikkerhet av Mozobil ble evaluert i en åpen, kontrollert multisenterstudie hos pediatriske pasienter med solide tumorer (inkludert nevroblastom, sarkom, Ewings sarkom) eller lymfom som var kvalifisert for autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (DFI12860). Pasienter med leukemi, vedvarende høy grad av benmargskreft før mobilisering eller tidligere stamcelletransplantasjon ble ekskludert.

Førtifem pediatriske pasienter (1 til < 18 år) ble randomisert, 2:1, til 0,24 mg/kg Mozobil pluss standard mobilisering (G-CSF med eller uten kjemoterapi) vs. kontroll (kun standard mobilisering). Median alder var 5,3 år (min.:maks. 1:18) i Mozobil-gruppen vs. 4,7 år (min.:maks. 1:17) i kontrollgruppen.

Kun én pasient under 2 år ble randomisert til behandlingsgruppen med plerixafor. Det var en ubalanse mellom behandlingsgruppene i antallet CD34+-celler i perifert blod dagen før første aferese (dvs. før administrasjon av plerixafor), hvorav det var færre sirkulerende PB CD34+ i plerixafor-gruppen.

Median PB CD34+-celletall ved baseline var 15 celler/mikroliter i Mozobil-gruppen vs. 35 celler/mikroliter i kontrollgruppen. Primæranalysen viste at 80 % av pasientene i Mozobil-gruppen opplevde minst en dobling av PB CD34+-antallet, sett fra morgenen dagen før den første planlagte aferesen til morgenen før aferese, vs. 28,6 % av pasientene i kontrollgruppen ($p = 0,0019$). Økning i median i antall PB CD34+-celler fra baseline til dagen for aferese var 3,2 ganger i Mozobil-gruppen vs. 1,4 ganger i kontrollgruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til plerixafor er vurdert hos pasienter med lymfom og multippelt myelom ved det kliniske dosenivået 0,24 mg/kg etter forbehandling med G-CSF (10 μ g/kg én gang daglig i 4 etterfølgende dager).

Absorpsjon

Plerixafor absorberes raskt etter subkutan injeksjon, og når toppkonsentrasjonene innen omtrent 30–60 minutter (t_{max}). Etter subkutan administrasjon av en 0,24 mg/kg dose til pasienter etter 4 dagers G-CSF-forbehandling, var den maksimale plasmakonsentrasjonen (C_{max}) og systemiske eksponeringen (AUC_{0-24}) av plerixafor henholdsvis 887 ± 217 ng/ml og 4337 ± 922 ng.time/ml.

Distribusjon

Plerixafor er moderat bundet til humane plasmaproteiner opptil 58 %. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet av plerixafor hos mennesker er 0,3 l/kg, noe som viser at plerixafor i stor grad er innskrenket til, men ikke begrenset til, det ekstravaskulære væskerommet.

Biotransformasjon

Plerixafor metaboliseres ikke *in vitro* ved hjelp av humane levermikrosomer eller humane primære hepatocytter, og utviser ikke hemmende aktivitet *in vitro* mot de viktigste legemiddelmetaboliserende CYP450-enzymene (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4/5). I *in vitro*-studier med humane hepatocytter, induserer ikke plerixafor CYP1A2-, CYP2B6- og CYP3A4-enzymene. Disse funnene antyder at plerixafor har liten mulighet for å inngå i P450-avhengige interaksjoner mellom legemidler.

Eliminasjon

Hovedruten for eliminering av plerixafor er via urin. Etter en 0,24 mg/kg dose hos friske frivillige med normal nyrefunksjon, ble omtrent 70 % av dosen skilt ut i urin under de første 24 timene etter administrasjon. Halveringstiden ($t_{1/2}$) i plasma er 3–5 timer. Plerixafor virket ikke som substrat eller hemmer for P-glykoprotein i en *in vitro*-studie med MDCKII- og MDCKII-MDR1-cellemodeller.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Etter én enkel dose på 0,24 mg/kg plerixafor, var clearance redusert hos pasienter med forskjellige grader nedsatt nyrefunksjon, og var positivt korrelert med kreatininclearance (CrCl). Gjennomsnittsverdier av AUC₀₋₂₄ for plerixafor med mild (CrCl 51–80 ml/min), moderat (CrCl 31–50 ml/min) og kraftig (CrCl ≤ 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon var henholdsvis 5410, 6780 og 6990 ng.time/ml, som var høyere enn eksponeringen observert hos friske pasienter med normal nyrefunksjon (5070 ng.time/ml). Nedsatt nyrefunksjon hadde ingen effekt på C_{max}.

Kjønn

En farmakokinetisk populasjonsanalyse viste ingen effekter av kjønn på farmakokinetikken til plerixafor.

Eldre

En farmakokinetisk populasjonsanalyse viste ingen effekter av alder på farmakokinetikken til plerixafor.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til plerixafor ble evaluert hos 48 pediatriske pasienter (1 til < 18 år) med solide tumorer med subkutane doser på 0,16, 0,24 og 0,32 mg/kg med standard mobilisering (G-CSF med eller uten kjemoterapi). Basert på populasjonsfarmakokinetisk modellering, som tilsvarer den hos voksne, resulterte en mikrog/kg-basert dosering hos pediatriske pasienter i en økt eksponering for plerixafor ved økt kroppsvekt. Ved samme vektbaserte doseringsregime på 240 mikrog/kg er gjennomsnittlig eksponering for plerixafor (AUC_{0-24h}) lavere hos pediatriske pasienter i alderen 2 til < 6 år (1410 ng.time/ml), 6 til < 12 år (2318 ng.time/ml) og 12 til < 18 år (2981 ng.time/ml) enn hos voksne (4337 ng.time/ml). Basert på populasjonsfarmakokinetisk modellering er den gjennomsnittlige eksponeringen for plerixafor (AUC_{0-24h}) hos pediatriske pasienter i alderen 2 til < 6 år (1905 ng.time/ml), 6 til < 12 år (3063 ng.time/ml) og 12 til < 18 år (4015 ng.time/ml) etter en dose på 320 mikrog/kg nærmere eksponeringen hos voksne som får 240 mikrog/kg. Mobiliseringen av PB CD34+ celler blir observert i trinn 2 av studien.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Resultatene fra studier med enkle subkutane doser hos rotter og mus viste at plerixafor kan indusere forbigående men kraftige nevromuskulære effekter (ukoordinert bevegelse), beroligende effekter (hypoaktivitet), dyspné, ventral eller lateral hvilestilling og/eller muskelkramper. Andre effekter av plerixafor som konsekvent ble registrert ved dyrestudier med gjentatte doser omfattet økte nivåer av sirkulerende leukocytter og økt utskillelse av kalsium og magnesium i urin hos rotter og hunder, noe

høyere miltvekt hos rotter, samt diaré og takykardi hos hunder. Histopatologiske funn av ekstramedullær hematopoiese ble observert i leveren og milten hos rotter og/eller hunder. Ett eller flere av disse funnene ble normalt observert ved systemiske eksponeringer i samme størrelsesorden eller noe høyere enn den humane kliniske eksponeringen.

Resultatene fra den doseområdedefinerende studien hos juvenile minigriser og de områdedefinerende og definitive studiene hos juvenile rotter var lik resultatene sett hos voksne mus, rotter og hunder. Eksponeringsmarginene i studien med juvenile rotter ved maksimum tolerert dose (MTD) var ≥ 18 ganger, sammenlignet med den høyeste kliniske pediatrike dosen hos barn opptil 18 år.

En *in vitro* generell reseptoraktivitetsscreening viste at plerixafor, ved en konsentrasjon (5 mikrog/ml) flere ganger høyere enn det maksimale humane systemiske nivået, har moderat eller sterk bindingsaffinitet for flere ulike reseptorer som i hovedsak er lokalisert på presynaptiske nerveender i sentralnervesystemet (CNS) og/eller det perifere nervesystemet (PNS) (N-type kalsiumkanal, kaliumkanal SK_{CA}, histamin H₃, acetylkolin muskarin M₁ og M₂, adrenergikum α_{1B} og α_{2C} , neuropeptid Y/Y₁ og glutamat NMDA polyaminreseptorer). Den kliniske relevansen til disse funnene er ikke kjent.

Farmakologiske sikkerhetsstudier med intravenøst administrert plerixafor hos rotter viste respiratoriske og kardiale beroligende effekter ved systemiske eksponeringer litt over den humane kliniske eksponeringen, mens subkutan administrering fremkalte bare respiratoriske og kardiovaskulære effekter på høyere systemiske nivåer.

SDF-1 α og CXCR4 spiller viktige roller i embryoføtal utvikling. Plerixafor er påvist å forårsake økt resorpsjon, redusert fostervekst, hemmet skjelettutvikling og økte fosterabnormiteter hos rotter og kaniner. Data fra dyremodeller antyder også modulering av føtal hematopoiese, vaskularisering og cerebellar utvikling ved hjelp av SDF-1 α og CXCR4. Systemisk eksponering ved Intet observert bivirkningsnivå for teratogene effekter hos rotter og kaniner var av samme omfang eller mindre enn det påvist ved terapeutiske doser hos pasienter. Dette teratogene potensialet er sannsynlig på grunn av den farmakodynamiske virkningsmekanismen.

I distribusjonsstudier av rotter ble konsentrasjoner av radiomerket plerixafor påvist i reproduksjonsorganer (testikler, eggstokker, livmor) to uker etter enkle eller 7 daglige gjentatte doser hos hannrotter og etter 7 daglige gjentatte doser hos hunnrotter. Elimineringshastigheten fra vev var langsom.

De mulige effektene av plerixafor på mannlig fertilitet og postnatal utvikling er ikke vurdert i ikke-kliniske studier.

Karsinogenitetsstudier med plerixafor er ikke gjennomført. Plerixafor var ikke gentoksisk i en adekvat serie med gentoksisitetstester.

Plerixafor hemmet tumorvekst i *in vivo*-modeller av non-Hodgkins lymfom, glioblastom, medulloblastom og akutt lymfoblastisk leukemi ved intermitterende doser. En vekstøkning av non-Hodgkins lymfom ble registrert etter kontinuerlig administrasjon av plerixafor i 28 dager. Den mulige risikoen forbundet med denne effekten forventes å være lav for den tiltenkte korte doseringsvarigheten av plerixafor hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Saltsyre, konsentrert (pH-justering)
Natriumhydroksid (pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år.

Etter åpning

Fra et mikrobiologisk ståsted bør produktet brukes omgående. Hvis det ikke brukes omgående, er bruksoppbevaringstidene og -forholdene før bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klart type I-glass, 2 ml, med propp av klorobutyl-/butylgummi og aluminiumsforsegling med et plastdeksel. Hvert hetteglass inneholder 1,2 ml oppløsning.
Pakningsstørrelse 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/09/537/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. juli 2009

Dato for siste fornyelse: 11. april 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

eller

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Mozobil 20 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
plerixafor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ml inneholder 20 mg plerixafor.
Hvert hetteglass inneholder 24 mg plerixafor i 1,2 ml oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumklorid, saltsyre (konsentrert), og natriumhydroksid til pH-justeringer og vann til injeksjoner.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass
24 mg/1,2 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt oppløsning skal kasseres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/09/537/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER
HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Mozobil 20 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
plerixafor
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

24 mg/1,2 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Mozobil 20 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning plerixafor

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Mozobil er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Mozobil
3. Hvordan du bruker Mozobil
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Mozobil
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Mozobil er og hva det brukes mot

Mozobil inneholder virkestoffet plerixafor som blokkerer et protein på overflaten av blodstamcellene. Dette proteinet "binder" blodstamcellene til benmargen. Plerixafor forbedrer frigjøringen av stamceller inn i blodstrømmen (mobilisering). Stamcellene kan så høstes (samles inn) med en maskin som separerer bestanddelene i blodet (aferesemaskin), og deretter fryses og oppbevares til transplantasjonen din.

Hvis mobiliseringen er utilstrekkelig, brukes Mozobil som hjelp ved høstingen av pasientens blodstamceller, til høsting, lagring og reintroduksjon (transplantasjon)

- hos voksne pasienter som har lymfom (en krefttype i de hvite blodlegemene) eller multippelt myelom (en krefttype som påvirker plasmaceller i benmargen).
- hos barn i alderen fra 1 år og opptil 18 år med lymfom eller solide tumorer.

2. Hva du må vite før du bruker Mozobil

Bruk ikke Mozobil

- dersom du er allergisk overfor plerixafor eller noen av innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Mozobil.

Informér lege:

- hvis du har eller har hatt hjerteproblemer.
- hvis du har nyreproblemer. Legen kan justere dosen.
- hvis du har høyt antall hvite blodlegemer.
- hvis du har lavt antall blodplater.
- hvis du har en historie med svimmelhet eller ørhet når du reiser deg opp eller setter deg ned, eller har besvimt ved injeksjoner før.

Legen din kan ta **blodprøver regelmessig** for å overvåke antallet blodceller.

Det anbefales ikke å bruke Mozobil til mobilisering av stamceller hvis du har leukemi (en krefttype i blodet eller benmargen).

Andre legemidler og Mozobil

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Du bør ikke bruke Mozobil hvis du er gravid, siden det ikke foreligger erfaring med Mozobil hos gravide kvinner. Det er viktig å underrette lege hvis du er, tror du kan være eller har planlagt å bli gravid. Bruk av prevensjon anbefales hvis du er i fruktbar alder.

Du bør ikke amme hvis du bruker Mozobil siden det ikke er kjent om Mozobil skilles ut i brystmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Mozobil kan føre til svimmelhet og utmattelse. Du bør derfor ikke kjøre hvis du føler deg svimmel, trett eller uvel.

Mozobil inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. tilnærmet natriumfritt.

3. Hvordan du bruker Mozobil

Legemidlet injiseres av en lege eller sykepleier.

Du vil først få G-CSF, og deretter Mozobil

Mobiliseringen startes ved først å gi deg et annet legemiddel kalt G-CSF (granulocyttkolonistimulerende faktor). G-CSF hjelper Mozobil med å fungere riktig i kroppen din. Hvis du vil ha mer informasjon om G-CSF, kan du spørre legen og lese det relevante pakningsvedlegget.

Hvor mye Mozobil gis?

Den anbefalte dosen til voksne er enten 20 mg (fast dose) eller 0,24 mg/kg kroppsvekt/dag. Den anbefalte dosen til barn i alderen fra 1 år og opptil 18 år er 0,24 mg/kg kroppsvekt/dag.

Din dose avhenger av kroppsvekten din, som skal måles uken før du får den første dosen. Hvis du har moderate eller kraftige nyreproblemer, reduserer legen dosen.

Hvordan gis Mozobil?

Mozobil gis via subkutan injeksjon (under huden).

Når gis Mozobil for første gang?

Du vil få din første dose 6 til 11 timer før aferese (høsting av blodstamcellene).

Hvor lenge vil Mozobil gis?

Behandlingen varer i 2 til 4 påfølgende dager (i noen tilfeller opptil 7 dager), til det er høstet nok stamceller for transplantasjonen din. I sjeldne tilfeller kan ikke mange nok stamceller høstes, og forsøket stanses.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege omgående dersom

- du rett etter å ha fått Mozobil får utslett, hevelser rundt øynene, andpustenhet eller oksygenmangel, føler deg ør når du reiser deg eller setter deg, blir svimmel eller besvimer
- du kjenner smerter øverst til venstre i abdomen (magen) eller i venstre skulder.

Svært vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos flere enn 1 av 10 personer)

- diaré, kvalme (føler at du vil kaste opp), rødhet eller irritasjon på injeksjonsstedet
- lavt antall røde blodceller i laboratorieprøver (anemi hos barn)

Vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer)

- hodepine
- svimmelhet, følelse av tretthet eller uvelhet
- søvnproblemer
- flatulens, forstoppelse, fordøyelsesproblemer, oppkast
- magesymptomer som smerter, oppblåsthet eller ubehag
- munntørrhet, nummenhet rundt munnen
- svetting, generalisert rødhet i huden, leddsmerter, smerter i muskler og ben.

Mindre vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer)

- allergiske reaksjoner som utslett, hevelser rundt øynene, andpustenhet
- anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk
- unormale drømmer, mareritt

I sjeldne tilfeller kan gastrointestinale bivirkninger være kraftige (diaré, oppkast, magesmerter og kvalme).

Hjerteinfarkt

I kliniske studier ble pasienter med risikofaktorer for hjerteinfarkt i mindre vanlige tilfeller rammet av et hjerteinfarkt etter å ha fått Mozobil og G-CSF. Kontakt lege omgående hvis du opplever ubehag i brystet.

Prikking og nummenhet

Prikking og nummenhet er vanlig hos pasienter som behandles for kreft. Omtrent én av fem pasienter erfarte disse fornemmelsene. Det ser imidlertid ikke ut til at disse effektene inntreffer oftere ved bruk av Mozobil.

Du kan også få økning i antall hvite blodlegemer (leukocytter) i blodprøver.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Mozobil

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og hetteglasset.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk Mozobil straks hetteglasset er åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Apoteket vil kaste legemidler du ikke bruker lenger. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Mozobil

- Virkestoff er plerixafor. Hver ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 20 mg plerixafor.
- Hvert hetteglass inneholder 24 mg plerixafor i 1,2 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er natriumklorid, saltsyre (konsentrert) og natriumhydroksid til pH-justering og vann til injeksjoner.

Hvordan Mozobil ser ut og innholdet i pakningen

Mozobil leveres som en klar fargeløs eller lysegul injeksjonsvæske, oppløsning i et hetteglass av glass med en lateksfri gummipropp. Hvert hetteglass inneholder 1,2 ml oppløsning.

Hver pakning inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

eller

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**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.p.A.
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

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.p.A.
Tel: +39 059 349811

Latvija

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

Κύπρος

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma 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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.