

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mozobil 20 mg/ml süstelahus.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml süstelahust sisaldab 20 mg pleriksafoori.

Iga viaal sisaldab 24 mg pleriksafoori 1,2 ml lahuses.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks ml sisaldab ligikaudu 5 mg (0,2 mmol) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge, värvitu või kahvatukollane lahus, mille pH on 6,0...7,5 ja osmolaalsus on 260...320 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud patsiendid

Mozobil kombinatsioonis granulotsüütide kolooni stimuleeriva faktoriga (G-CSF) on näidustatud hemopoeetiliste tüvirakkude mobiliseerimise suurendamiseks perifeersesse verre, et koguda neid autoloogseks transplantatsiooniks lümfoomi või hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidel, kelle rakud mobiliseeruvad halvasti (vt lõik 4.2).

Lapsed (vanuses 1 kuni 18 aastat)

Mozobil kombinatsioonis granulotsüütide kolooni stimuleeriva faktoriga (G-CSF) on näidustatud hemopoeetiliste tüvirakkude mobiliseerimise suurendamiseks perifeersesse verre, et koguda neid autoloogseks transplantatsiooniks lümfoomi või pahaloomuliste soliidtuumoritega lastel, kas

- ennetavalt, kui tüvirakkude arv vereringes eeldataval kogumispäeval pärast adekvaatset mobilisatsiooni G-CSF-iga (koos keemiaraviga või ilma) on eeldatavalt ebapiisav vajaliku hulga hematopoeetiliste tüvirakkude kogumiseks, või
- kellel eelnev hematopoeetiliste tüvirakkude kogumine on ebaõnnestunud (vt lõik 4.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Mozobil'iga võib alustada üksnes onkoloogias ja/või hematoloogias kogemusi omava arsti järelevalve all. Mobiliseerimise ja afereesi protseduurid tuleb teha koostöös onkoloogia-hematoloogiakeskusega, millel on nende protseduuride tegemiseks piisav kogemus ja kus on võimalik monitoorida hemopoeetilisi eellasrakke.

Teguritena, mis ennustavad ebapiisavat mobiliseerimist, on kindlaks tehtud vanus üle 60 aasta ja/või eelnev luuüdi pärssiv keemiaravi ja/või eelnev ulatuslik keemiaravi ja/või tsirkuleerivate tüvirakkude maksimaalne sisaldus vähem kui 20 tüvirakku/mikroliitris.

Annustamine

Täiskasvanud

Pleriksafoori soovitatav ööpäevane annus subkutaanseks (s.c.) süstimiseks on:

- 20 mg fikseeritud annusena või 0,24 mg/kg kehakaalu kohta patsientidel kehakaaluga ≤ 83 kg (vt lõik 5.2);
- 0,24 mg/kg kehakaalu kohta patsientidel kehakaaluga > 83 kg.

Lapsed (vanuses 1 kuni 18 aastat)

Pleriksafoori soovitatav ööpäevane annus subkutaanseks (s.c.) süstimiseks on:

- 0,24 mg/kg kehakaalu kohta (vt lõik 5.1).

Üks pleriksafoori vial võimaldab manustada 1,2 ml 20 mg/ml pleriksafoori vesilahust, mis sisaldab 24 mg pleriksafoori.

Pleriksafoor tuleb tõmmata süstlasse, mille suurusmõõt vastab patsiendi kehakaalule.

Vähe kaaluvatele patsientidele, kelle kehakaal on kuni 45kg, võib kasutada süstlaid mahuga 1,0 ml, mis on mõeldud imikutele. Sellised süstlad on gradueeritud maksimaalse vahemikuga 0,1 ml ja minimaalse vahemikuga 0,01 ml ning sobivad seetõttu pleriksafoori 240 µg/kg annuse manustamiseks lastele kehakaaluga vähemalt 9 kg.

Patsientidele kehakaaluga üle 45 kg võib kasutada 1 ml või 2 ml süstlaid gradueeringuga, mis võimaldab manustada 0,1 ml täpsusega.

Seda manustatakse subkutaanse süstena 6...11 tundi enne iga afereesi algust pärast 4-päevast eelravi G-CSF-iga. Kliinilistes uuringutes on Mozobil'i tavaliselt kasutatud 2...4 (kuni 7) järjestikusel päeval.

Pleriksafoori annuse arvutamisel kasutatav kehakaal tuleb määrata 1 nädala jooksul enne pleriksafoori esimese annuse manustamist. Kliinilistes uuringutes on pleriksafoori annus arvutatud patsientide kehakaalu alusel, mis on ideaalkaalust erinenud kuni 175% võrra. Pleriksafoori annust ja ravi enam kui 175% võrra ideaalkaalust erineva kaalu korral ei ole uuritud. Ideaalkaalu võib välja arvutada järgmiste valemite abil:

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

Koos kehakaalu suurenemisega suureneb ka pleriksafoori süsteemne saadavus, seetõttu ei tohi pleriksafoori annus ületada 40 mg ööpäevas.

Soovitatav samaaegne ravi

Mozobil'i olulise tähtsusega kliinilistes uuringutes said kõik patsiendid 10 µg/kg G-CSF-i hommikuti 4 järjestikusel päeval enne pleriksafoori esimest annust ja igal päeval enne afereesi.

Patsientide eripopulatsioonid

Neerupuudulikkus

Patsientidel kreatiniini kliirensiga 20...50 ml/min tuleb pleriksafoori annust vähendada ühe kolmandiku võrra annuseni 0,16 mg/kg ööpäevas (vt lõik 5.2). Kliinilised andmed sellise annuse kohandamise kohta on piiratud. Kliiniline kogemus on piiratud, andmaks alternatiivseid annustamissoovitusi patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on < 20 ml/min või kes saavad hemodialüüsravi.

Koos kehakaalu tõusuga suureneb ka pleriksafoori süsteemne saadavus, seetõttu ei tohi pleriksafoori annus patsientidel kreatiniini kliirensiga alla 50 ml/min ületada 27 mg ööpäevas.

Lapsed

Mozobil'i efektiivsust ja ohutust lastel vanuses 1 kuni 18 aastat on uuritud avatud mitmekeskeskuselises kontrollrühmaga uuringus (vt lõigud 4.8, 5.1 ja 5.2).

Eakad (> 65-aastased)

Normaalse neerufunktsiooniga eakatel ei ole vaja annust muuta. Annuse kohandamine on soovitatav eakate puhul, kelle kreatiniini kliirens on ≤ 50 ml/min (vt ülalpool lõik "Neerupuudulikkus").

Üldreeglina tuleb annuse määramisel eakatele olla ettevaatlik, sest neerufunktsiooni langus esineb eakatel inimestel sagedamini.

Manustamisviis

Mozobil on manustamiseks subkutaanse süstena. Iga viaal on mõeldud ühekordseks kasutamiseks.

Enne manustamist tuleb viaale visuaalselt uurida ja neid ei tohi kasutada, kui lahuses on nähtavaid osakesi või kui lahuse värvus on muutunud. Mozobil on steriilne säilitusainevaba ravimvorm, seetõttu tuleb viaali sisu tõmbamisel subkutaanseks manustamiseks sobivasse süstlasse järgida aseptikanõudeid (vt lõik 6.3).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kasvajarakkude mobiliseerimine lümfoomi ja hulgimüeloomiga patsientidel

Mozobil'i kasutamisel koos G-CSF-iga hemopoeetiliste tüvirakkude mobiliseerimiseks lümfoomi või hulgimüeloomiga patsientidel võivad luuüdist välja pääseda ka kasvajarakud ning need võidakse koguda leukafereesiprodukti. Tulemused näitasid, et kasvajarakkude mobiliseerimisel ei suurene mobiliseeritud kasvajarakkude arv Mozobil'i kasutamisel koos G-CSF-ga, võrreldes ainult G-CSF kasutamisega.

Kasvajarakkude mobiliseerimine leukeemiaga patsientidel

Ravimi registreerimiseelse tasuta kasutamise programmis on Mozobil'i ja G-CSF-i manustatud ka ägeda müeloidse leukeemia ja plasmarakkude leukeemiaga patsientidele. Mõnedel juhtudel täheldati neil patsientidel tsirkuleerivate leukeemiliste rakkude arvu suurenemist. Kasutatuna hemopoeetiliste tüvirakkude mobiliseerimise eesmärgil võib pleriksafoor põhjustada ka leukeemiliste rakkude mobiliseerimist ja afereesiprodukti saastumist. Seetõttu ei soovitata pleriksafoori kasutada hemopoeetiliste rakkude mobiliseerimiseks ja kogumiseks leukeemiaga patsientidel.

Hematoloogilised toimed

Hüperleukotsütoos

Mozobil'i manustamine koos G-CSF-iga suurendab tsirkuleerivate leukotsüütide ning samuti hemopoeetiliste tüvirakkude populatsiooni. Ravi ajal Mozobil'iga tuleb jälgida vere valgeliblede arvu. Mozobil'i manustamine patsientidele, kelle perifeerse vere neutrofiilide arv on üle $50 \times 10^9/l$, peab olema kliiniliselt põhjendatud.

Trombotsütopeenia.

Trombotsütopeenia on afereesi teadaolev tüsistus ja seda on täheldatud ka Mozobil'i saanud patsientidel. Mozobil'i saavatel patsientidel, kes läbivad afereesiprotseduuri, tuleb jälgida trombotsüütide arvu.

Allergilised reaktsioonid

Mozobil'i subkutaanse manustamisega on aeg-ajalt seostatud potentsiaalseid süsteemseid reaktsioone, nagu urtikaaria, silmade ümbruse turse, düspnoe või hüpoksia (vt lõik 4.8). Need sümptomid taandusid raviga (näiteks antihistamiinid, kortikosteroidid, infusioonravi või hapnikravi) või iseenesest. Turuletulekujärgse kogemuse põhjal kogu maailmas on teatatud anafülaktiliste reaktsioonide, sh anafülaktilise šoki juhtudest. Nende reaktsioonide tekkevõimaluse tõttu peab rakendama vastavaid ettevaatusabinõusid.

Vasovagaalsed reaktsioonid

Pärast subkutaanset manustamist võivad tekkida vasovagaalsed reaktsioonid, ortostaatiline hüpotensioon ja/või minestamine (vt lõik 4.8). Nende reaktsioonide tekkevõimaluse tõttu peab rakendama vastavaid ettevaatusabinõusid.

Toime pörnale

Prekliinilistes uuringutes täheldati rottidel pleriksafoori pikaajasel (2...4 nädalat) subkutaansel manustamisel annuses, mis oli ligikaudu 4 korda suurem kui soovitatav annus inimestel, pörna suuremat absoluutset ja suhtelist kaalu seoses ekstramedullaarse hematopoeesiga.

Pleriksafoori toimet patsientide pörna suurusel ei ole kliinilistes uuringutes spetsiaalselt uuritud. Pärast Mozobil'i manustamist koos kasvufaktoriga G-CSF on teatatud pörna suurenemise ja/või -rebendi juhtudest. Patsientidel, kellele manustatakse Mozobil'i koos G-CSF-ga ning kes kaebavad valu vasakul ülakõhus ja/või vasakul abaluu piirkonnas või vasakus õlas, peab kontrollima pörna seisundit.

Naatrium

Mozobil sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. *In vitro* testid näitasid, et pleriksafoor ei metaboliseerunud P450 CYP ensüümide vahendusel, ei inhibeerinud ega indutseerinud P450 CYP ensüüme. *In vitro* uuringus ei toiminud pleriksafoor P-glükoproteiini substraadi või inhibiitorina.

Mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientide kliinilistes uuringutes ei mõjutanud rituksimabi lisamine hemopoeetiliste tüvirakkude mobiliseerimise raviskeemile pleriksafoori ja G-CSF-ga patsientide ohutust ega CD34+ rakkude produktsiooni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Rasedus

Pleriksafoori kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Arvestades pleriksafoori farmakodünaamilist toimemehhanismi, võib pleriksafoori manustamine raseduse ajal põhjustada kaasasündinud väärarenguid. Loomkatsed on näidanud teratogeensust (vt lõik 5.3). Mozobil'i tohib raseduse ajal kasutada üksnes juhul, kui ravi pleriksafooriga on naise kliinilise seisundi aspektist hädavajalik.

Imetamine

Ei ole teada kas pleriksafoor/metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Võimalikku ohtu imetatavale lapsele ei saa välistada. Ravi ajal Mozobil'iga tuleb rinnapiimaga toitmine lõpetada.

Fertiilsus

Pleriksafoori mõju mehe ja naise fertiilsusele ei ole teada (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mozobil võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Mõnedel patsientidel on ravi ajal tekkinud pearinglus, jõuetus või vasovagaalsed reaktsioonid, seetõttu tuleb autojuhtimisel või masinatega töötamisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ohutusandmed Mozobil'i kasutamise kohta koos G-CSF-iga lümfoomi ja hulgemüeloomiga onkoloogilistel patsientidel pärinevad kahest platseebokontrolliga III faasi uuringust (301 patsienti) ning kümnest platseebokontrollita II faasi uuringust (242 patsienti). Enamik patsiente sai subkutaanse

süstena pleriksafoori annuses 0,24 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas. Ravi pleriksafooriga kestis nendes uuringutes 1...7 järjestikust päeva (mediaan = 2 päeva).

Kahes III faasi uuringus mitte-Hodgkini lümfoomi ja hulgimüeloomiga patsientidel (vastavalt uuringud AMD3100-3101 ja AMD3100-3102) oli G-CSF-i ja Mozobil'i grupis 301 patsienti ning platseebo ja G-CSF-i grupis 292 patsienti. Patsiendid said hommikuti G-CSF-i 10 µg/kg 4 päeva enne pleriksafoori või platseebo esimese annuse manustamist ja igal hommikul enne afereesiprotseduuri. Tabelis 1 on toodud kõrvaltoimed, mida täheldati sagedamini Mozobil'i ja G-CSF-i grupis kui platseebo- ja G-CSF-i grupis ning mida täheldati ≥ 1% Mozobil'i saanud patsientidest hemopoeetiliste tüvirakkude mobiliseerimise ja afereesi ajal ning enne keemiaravi/ablatsioonravi transplantatsiooniks valmistamise perioodil.

Alates keemiaravist/ablatsioonravist transplantatsiooniks valmistumisel ja 12 kuu vältel pärast transplantatsiooni ei täheldatud enam olulisi erinevusi kõrvaltoimete esinemissageduses uuringugrupide vahel.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemi klasside kaupa ja esinemissageduse alusel. Esinemissagedused on esitatud järgmise kokkuleppelise klassifikatsiooni alusel: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10000); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed, mida III faasi uuringutes täheldati mobiliseerimise ja afereesi ajal sagedamini Mozobil'i kui platseebo kasutamisel ja mis arvati olevat seotud Mozobil'iga

Vere ja lümfisüsteemi häired	
Tadmata	Splenomegalia, põrnarebend (vt lõik 4.4)
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt	Allergiline reaktsioon* Anafülaktilised reaktsioonid, sh anafülaktiline šokk (vt lõik 4.4)**
Psühhiaatrilised häired	
Sage	Unetus
Aeg-ajalt	Ebatavalised unenäod, luupainajad
Närvisüsteemi häired	
Sage	Pearinglus, peavalu
Seedetrakti häired	
Väga sage	Kõhulahtisus, iiveldus
Sage	Oksendamine, kõhuvalu, ebamugavustunne maos, düspepsia, kõhu paisumine, kõhukinnisus, kõhupuhitus, suulimaskesta hüpesteesia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Ülemäärane higistamine, erüteem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Sage	Liigesvalu, lihas-skeleti valu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Süste- ja infusioonikoha reaktsioonid
Sage	Jõuetus, halb enesetunne

* Tabelis esitatud allergiliste reaktsioonide esinemissagedus põhineb onkoloogilistes uuringutes (679 patsienti) ilmnenu kõrvaltoimetel. Allergilisteks reaktsioonideks olid üks või enam alljärgnevatest: urtikaaria (n = 2), silmade ümbruse turse (n = 2), düspnoe (n = 1) või hüpooksia (n = 1). Need reaktsioonid olid oma raskusastmelt enamasti kerged kuni mõõdukad ning tekkisid umbes 30 minuti vältel pärast Mozobil'i manustamist.

** Turuletulekujärgse kogemuse põhjal

Kõrvaltoimed, mida täheldati Mozobil'i saanud lümfoomi ja hulgimüeloomi patsientidel platseebokontrolliga III faasi uuringutes ning platseebokontrollita uuringutes, sh II faasi uuringus, milles Mozobil'i kasutati monoteraapiana hemopoeetiliste tüvirakkude mobiliseerimiseks, on sarnased.

Kõrvaltoimete esinemissagedus onkoloogilistel patsientidel ei erinenud oluliselt seoses diagnoosi, vanuse või sugupoolega.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müokardiinfarkt

Kliinilistes uuringutes täheldati 7 onkoloogilisel patsiendil 679-st müokardiinfarkti pärast hemopoeetiliste tüvirakkude mobiliseerimist pleriksafoori ja G-CSF-iga. Kõik need sündmused tekkisid vähemalt 14 päeva pärast viimast Mozobil'i manustamist. Lisaks sellele täheldati ravimi tasuta kasutamise programmis müokardiinfarkti hemopoeetiliste tüvirakkude mobiliseerimise korral pleriksafoori ja G-CSF-iga veel kahel naissoost onkoloogilisel patsiendil. Ühel juhul tekkis müokardiinfarkt 4 päeva pärast Mozobil'i viimast manustamist. Ajalise seose puudumine 8 müokardiinfarktiga patsiendil 9-st koos müokardiinfarktiga patsientide üldise riskiprofiiliga ei näita, et Mozobil oleks iseseisev müokardiinfarkti riskitegur G-CSF-i saavatel patsientidel.

Hüperleukotsütoos

III faasi uuringutes täheldati 7% patsientidest Mozobil'i grupis ja 1% patsientidest platseebogrupis afereesile eelneval päeval või mis tahes afereesipäeval vere valgeliblede arvu $100 \times 10^9/l$ või üle selle. Tüsistusi või leukostaasi kliinilisi sümptomeid ei täheldatud.

Vasovagaalsed reaktsioonid

Mozobil'i kliinilistes uuringutes onkoloogiliste patsientide ja tervete vabatahtlikega täheldati pleriksafoori subkutaansel manustamisel annuses $\leq 0,24$ mg/kg vasovagaalseid reaktsioone (ortostaatiline hüpotensioon ja/või minestus) vähem kui 1% patsientidest. Enamik neist reaktsioonidest tekkis 1 tunni vältel pärast Mozobil'i manustamist.

Seedetrakti häired

Mozobil'i kliinilistes uuringutes onkoloogiliste patsientidega on harva teatatud tõsistest seedetrakti häiretest, kaasaarvatud kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine ja kõhuvalu.

Paresteesia

Paresteesiat täheldatakse sageli onkoloogilistel patsientidel luuüdi autoloogse transplantatsiooni ajal pärast mitmeid ravikuure. Platseebokontrolliga III faasi uuringutes oli paresteesia esinemissagedus pleriksafoori- ja platseebogrupis vastavalt 20,6% ja 21,2%.

Eakad

Kahes pleriksafooriga läbi viidud platseebokontrolliga kliinilises uuringus oli 24% patsientidest 65-aastased või vanemad. Kõrvaltoimete esinemissageduses ei täheldatud eakate puhul noorematega võrreldes märkimisväärsed erinevusi.

Lapsed

Avatud mitmekeskses kontrollrühmaga uuringus (DFI 12860) raviti 30 patsienti Mozobil'iga annuses 0,24 mg/kg (vt lõik 5.1).

Selles lastega uuringus oli ohutusprofiil sarnane täiskasvanutel täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud. Väheste olemasolevate andmete alusel soovituslikest suuremate annuste (kuni 0,48 mg/kg) kohta võib seedetrakti häirete, vasovagaalsete reaktsioonide, ortostaatilise hüpotensiooni ja/või minestamise esinemissagedus olla kõrgem.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised immunostimulaatorid; ATC-kood: L03AX16

Toimemehhanism

Pleriksafoor on bitsüklaami derivaat, CXCR4 kemokiini retseptori selektiivne pöörduva toimega antagonist, mis blokeerib nende retseptorite spetsiifilise ligandi – stroomarakulist päritolu faktori 1α (SDF- 1α), mida tuntakse ka nime all CXCL12 – seondumise. Pleriksafoori esile kutsutud leukotsütoos ja tsirkuleerivate hemopoetiliste eellasrakkude sisalduse suurenemine arvatakse olevat seotud CXCR4 spetsiifilise ligandiga seondumise tõkestamisest, mille tagajärjel ilmuvad süsteemsesse vereringesse nii küpsed kui ka pluripotentsed rakud. Pleriksafoori poolt mobiliseeritud CD34+ rakud on funktsioneerivad ja siirdamisvõimelised ning pikaajase repopulatsioonivõimega.

Farmakodünaamilised toimed

Tervetel vabatahtlikel ainult pleriksafooriga läbi viidud farmakodünaamika uuringutes täheldati maksimaalset CD34+ rakkude mobiliseerimist ajavahemikus 6...9 tundi pärast manustamist. Farmakodünaamika uuringutes tervetel vabatahtlikel, milles lisaks pleriksafoorile manustati ka G-CSF-i samas annuses kui onkoloogilistele patsientidele, täheldati CD34+ arvu püsivat suurenemist perifeerses veres ajavahemikus 4...18 tundi pärast pleriksafoori manustamist, kusjuures maksimaalset mobiliseerimist täheldati ajavahemikus 10...14 tundi pärast manustamist.

Pleriksafoori farmakokineetika ja farmakodünaamika võrdlemiseks pärast manustamist annuses 0,24 mg/kg või kindlaksmääratud annuses 20 mg tehti uuring mitte-Hodgkini lümfoomiga täiskasvanud patsientidega (N=61), kellele manustati pleriksafoori annuses 0,24 mg/kg või 20 mg. Uuringusse kaasati patsiente kehakaaluga kuni 70 kg (mediaan 63,7 kg; minimaalne: 34,2 kg; maksimaalne: 70 kg). Kindlaksmääratud annusega 20 mg oli süsteemne saadavus (AUC_{0-10h}) 1,43 korda suurem kui annusega 0,24 mg/kg (tabel 2). Kindlaksmääratud annusega 20 mg oli ravivastuse määr CD34+ rakkude sihtväärtuse, $\geq 5 \times 10^6$ rakku/kg, saavutamisel samuti arvuliselt suurem kui kehakaalul põhineva annustamisega: 5,2% (60,0% vs 54,8%) kohaliku labori andmete põhjal ning 11,7% (63,3% vs 51,6%) kesklaboratooriumi andmete põhjal. Mediaanne aeg, et saavutada $\geq 5 \times 10^6$ CD34 + rakku/kg, oli mõlemas ravirühmas 3 ööpäeva ning ohutusprofiil oli ravirühmades sarnane. Kehakaal 83 kg oli valitud piirväärtuseks üleminekuks kehakaalupõhisele annustamisele (83 kg x 0,24 mg = 19,92 mg/kg).

Tabel 2. Süsteemse saadavuse (AUC_{0-10h}) võrdlus kindlaksmääratud ja kehakaalul põhineva annustamisskeemi korral

Raviskeem	AUC geomeetriline keskmine
Kindlaksmääratud annus 20 mg (n=30)	3991,2
0,24 mg/kg (m=31)	2792,7
Suhe (90% CI)	1,43 (1,32; 1,54)

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kahes juhuslikustatud platseebokontrolliga III faasi uuringus manustati mitte-Hodgkini lümfoomi või hulgimüeloomiga patsientidele igal õhtul enne afereesiprotseduuri 0,24 mg/kg Mozobil'i või platseebot. Patsiendid said 4 päeva vältel enne pleriksafoori või platseebo esimese annuse manustamist ning igal hommikul enne afereesiprotseduuri 10 µg/kg G-CSF-i. Tabelites 3 ja 5 on toodud optimaalne (vastavalt 5×10^6 rakku/kg või 6×10^6 rakku/kg) ja minimaalne (2×10^6 rakku/kg) CD34+ rakkude arv kg kehakaalu kohta iga päev ning esmased liitulemusnäitajad, mis hõlmasid edukat siirdamist. Tabelites 4 ja 6 on esitatud patsientide osakaal, kellel saavutati optimaalne CD34+ rakkude arv kg kehakaalu kohta, afereesipäevade kaupa.

Tabel 3. Uuringu AMD3100-3101 tõhususe tulemused – CD34+ rakkude mobiliseerimine mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientidel

Tõhususe tulemusnäitaja ^b	Mozobil ja G-CSF (n = 150)	Platseebo ja G-CSF (n = 148)	p-väärtus ^a
Patsiendid, kellel ≤ 4 afereesipäeval saavutati ≥ 5 x 10 ⁶ rakku/kg ja edukas siirdamine	86 (57,3%)	28 (18,9%)	< 0,001
Patsiendid, kellel ≤ 4 afereesipäeval saavutati ≥ 2 x 10 ⁶ rakku/kg ja edukas siirdamine	126 (84,0%)	64 (43,2%)	< 0,001

^a p-väärtus on arvutatud Pearsoni hii-ruut (χ^2) testi alusel.

^b Mozobil'i ja G-CSF-i grupis saavutati ≥ 5 x 10⁶ rakku/kg ≤ 4 afereesipäeval statistiliselt oluliselt suuremal arvul patsientidest (n = 89; 59,3%) kui platseebo- ja G-CSF-i grupis (n = 29; 19,6%), p < 0,001; Mozobil'i ja G-CSF-i grupis saavutati ≥ 2 x 10⁶ rakku/kg ≤ 4 afereesipäeval statistiliselt oluliselt suuremal arvul patsientidest (n = 130; 86,7%) kui platseebo- ja G-CSF-i grupis (n = 70; 47,3%), p < 0,001.

Tabel 4. Uuring AMD3100-3101 – mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientide osakaal, kellel afereesipäevadel saavutati CD34+ rakkude arv ≥ 5 x 10⁶ rakku/kg kehakaalu kohta

Päevad	Patsientide osakaal ^a Mozobil'i ja G-CSF-i grupis (n = 147 ^b)	Patsientide osakaal ^a platseebo ja G-CSF-i grupis (n = 142 ^b)
1	27,9%	4,2%
2	49,1%	14,2%
3	57,7%	21,6%
4	65,6%	24,2%

^a Protsendid on arvutatud Kaplani-Meieri meetodil.

^b n hõlmab kõiki patsiente, kellel oli vähemalt üks afereesipäev.

Tabel 5. Uuringu AMD3100-3102 tõhususe tulemused – CD34+ rakkude mobiliseerimine hulgimüeloomiga patsientidel

Tõhususe tulemusnäitaja ^b	Mozobil ja G-CSF (n = 148)	Platseebo ja G-CSF (n = 154)	p-väärtus ^a
Patsiendid, kellel ≤ 2 afereesipäeval saavutati ≥ 6 x 10 ⁶ rakku/kg ja edukas siirdamine	104 (70,3%)	53 (34,4%)	< 0,001

^a p-väärtus on arvutatud Cochran-Manteli-Haenszeli statistika abil plokkidena lähtetaseme trombotsüütide arvu alusel.

^b Mozobil'i ja G-CSF-i grupis saavutati ≥ 6 x 10⁶ rakku/kg ≤ 2 afereesipäeval statistiliselt oluliselt suuremal arvul patsientidest (n = 106; 71,6%) kui platseebo- ja G-CSF-i grupis (n = 53; 34,4%), p < 0,001; Mozobil'i ja G-CSF-i grupis saavutati ≥ 6 x 10⁶ rakku/kg ≤ 4 afereesi päeval statistiliselt oluliselt suuremal arvul patsientidest (n = 112; 75,7%) kui platseebo- ja G-CSF-i grupis (n = 79; 51,3%), p < 0,001; Mozobil'i ja G-CSF-i grupis saavutati ≥ 2 x 10⁶ rakku/kg ≤ 4 afereesipäeval statistiliselt oluliselt suuremal arvul patsientidest (n = 141; 95,3%) kui platseebo- ja G-CSF-i grupis (n = 136; 88,3%), p = 0,031.

Tabel 6. Uuring AMD3100-3102 – hulgimüeloomiga patsientide osakaal, kellel afereesi päevadel saavutati CD34+ rakkude arv ≥ 6 x 10⁶ rakku/kg kehakaalu kohta

Päevad	Patsientide osakaal ^a Mozobil'i ja G-CSF-i grupis (n = 144 ^b)	Patsientide osakaal ^a platseebo- ja G-CSF-i grupis (n = 150 ^b)
1	54,2%	17,3%
2	77,9%	35,3%
3	86,8%	48,9%
4	86,8%	55,9%

^a Protsendid on arvutatud Kaplani-Meieri meetodil.

^b n hõlmab kõiki patsiente, kellel oli vähemalt üks afereesipäev.

Hädaabi-patsiendid

Uuringus AMD3100-3101 osalenud 62 patsienti (10 Mozobil'i saanud rühmast ja 52 platseebo + G-CSF-i, st granülotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori rühmast) ei suutnud mobiliseerida piisaval hulgal CD34+ rakke, mistõttu ei saanud neil siirdamist läbi viia ja neil alustati avatud hädaabi-protseduuri. Selle käigus manustati neile Mozobil'i ja G-CSF-i. 55% nendest patsientidest (34 patsienti 62-st) mobiliseeris CD34+ rakke $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ ja siirdamine oli nende puhul edukas. Uuringus AMD3100-3102 alustati hädaabi-protseduuri 7 patsiendil (kõik saanud platseebo + G-CSF-i). 100%-l nendest patsientidest (7 patsienti 7-st) mobiliseeris CD34+ rakke $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ ja siirdamine oli nende puhul edukas.

Hemopoeetiliste rakkude doosi igaks transplantatsiooniks määras kindlaks uurija ja kõiki kogutud hemopoeetilisi rakke ei kasutatud tingimata transplantatsiooniks. Transplantatsioonipatsientidel III faasi uuringus olid neutrofiilide siirdamisaja mediaan (10...11 päeva) ja trombotsüütide siirdamisaja mediaan (18...20 päeva) ning siiriku püsivus 12 kuu vältel pärast transplantatsiooni Mozobil'i ja platseebogruppides sarnased.

Mobiliseerimise ja siirdamise andmed täiendavatest II faasi uuringutest (pleriksafoori annus 0,24 mg/kg öhtul või hommikul enne afereesi) mitte-Hodgkini lümfoomi, Hodgkini tõve või hulgimüeloomiga patsientidel on sarnased III faasi uuringus täheldatutega.

Platseebokontrolliga uuringutes hinnati veel, mitu korda suurenes CD34+ rakkude arv (rakku/ μl) perifeerses veres 24-tunnise perioodi vältel esimese afereesi eelsest päevast kuni afereesi tulemuste esmakordse hindamiseni (Tabel 7). 24-tunnise perioodi vältel manustati pleriksafoori esimene annus 0,24 mg/kg või platseebo 10...11 tundi enne afereesi.

Tabel 7. CD34+ rakkude arvu suurenemine kordades perifeerses veres pärast Mozobil'i manustamist

Uuring	Mozobil ja G-CSF		Platseebo ja G-CSF	
	Mediaan	Keskmine (SD)	Mediaan	Keskmine (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)

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Mozobil'iga läbi viidud uuringute tulemusi 0- kuni 1-aastaste laste maliigsete häirete keemiaravist põhjustatud müelosupressiooni korral, mis vajab autoloogse hemopoeetilise tüviraku transplantatsiooni (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Mozobil'i efektiivsust ja ohutust hinnati avatud mitmekeskeselises kontrollrühmaga uuringus soliidtuumori (k.a neuroblastoom, sarkoom, Ewingi sarkoom) või lümfoomiga lastel, kellele oli näidustatud vereloome tüviraku siirdamine (DFI12860). Uuringusse ei kaasatud leukeemiaga patsiente püsiva luuüdi haaratusega enne mobilisatsiooni või eelneva vereloome tüviraku siirdamisega patsiente.

45 last vanuses 1 kuni 18 aastat juhuslikustati suhtega 2:1 tavapäraseks tüvirakkude mobilisatsiooniks (G-CSF koos keemiaraviga või ilma) koos Mozobil'iga 0,24 mg/kg või kontrollrühma (ainult tavapärane mobilisatsioon). Uuritavate mediaanne vanus Mozobil'i rühmas oli 5,3 aastat (1...18 aastat) ja kontrollrühmas 4,7 aastat (1...17 aastat).

Pleriksafoori rühma juhuslikustati ainult üks patsient vanuses vähem kui 2 aastat. Uuringurühmade vahel oli tasakaalustamatus CD34+ rakkude arvu osas vereringes 1 päev enne afereesi (st enne pleriksafoori manustamist): pleriksafoori rühmas oli CD34+ rakkude arv vereringes väiksem. CD34+ rakkude arvu mediaan Mozobil'i rühmas oli 15 rakku/ μl ja kontrollrühmas 35 rakku/ μl . Esmane analüüs näitas, et 80% patsientidest Mozobil'i rühmas suurenes CD34+ rakkude arv vereringes vähemalt 2 korda alates esimesele plaanilisele afereesile eelneva päeva hommikust kuni afereesipäeva hommikuni, võrreldes 28,6% patsientidest kontrollrühmas ($p=0,0019$). CD34+rakkude arvu suurenemise mediaan perifeerses vereringes afereesipäevaks lähteväärtusega võrreldes oli Mozobil'i rühmas 3,2 korda *versus* kontrollrühmas 1,4 korda.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pleriksafoori farmakokineetikat on uuritud lümfoomi ja hulgmüeloomiga patsientidel kliinilise annuse (0,24 mg/kg) manustamisel pärast eelnevat ravi G-CSF-iga (annuses 10 µg/kg üks kord ööpäevas 4 järjestikusel päeval).

Imendumine

Pleriksafoor imendub pärast subkutaanset süstet kiiresti ja maksimaalne kontsentratsioon saabub umbes 30...60 minutit pärast manustamist (t_{max}). Pärast pleriksafoori subkutaanset manustamist annuses 0,24 mg/kg patsientidele, kes olid enne saanud 4 päeva vältel ravi G-CSF-iga, oli pleriksafoori maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) 887 ± 217 ng/ml ja süsteemne saadavus (AUC_{0-24}) 4337 ± 922 ng.h/ml.

Jaotumine

Pleriksafoori seondumine inimese plasmavalkudega on mõõdukas (kuni 58%). Pleriksafoori näiline jaotusruumala on 0,3 l/kg, mis näitab, et pleriksafoor paikneb suuremas osas – aga mitte ainult – ekstravaskulaarses ruumis.

Biotransformatsioon

Pleriksafoor ei metaboliseeru *in vitro* inimese maksa mikrosoomides või inimese primaarsetes hepatotsüütides, mistõttu pleriksafooril puudub *in vitro* inhibeeriv toime peamistesse ravimeid metaboliseerivatesse CYP450 ensüümidesse (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4/5). *In vitro* uuringutes inimeste hepatotsüütidega ei indutseerinud pleriksafoor CYP1A2, CYP2B6 ega CYP3A4 ensüüme. Need andmed näitavad, et tõenäosus tsütokroom P450 sõltuvate ravimite koostoimete tekkeks pleriksafoori kasutamisel on väike.

Eritumine

Pleriksafoori peamine eritumistee on renaalne. Pärast 0,24 mg/kg annuse manustamist normaalse neerufunktsiooniga tervetele vabatahtlikele eritus umbes 70% annusest 24 tunni vältel pärast manustamist muutumatul kujul uriiniga. Eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) vereplasmas on 3...5 tundi. *In vitro* uuringus MDCKII ja MDCKII-MDR1 rakumudelitega ei toiminud pleriksafoor P-glükoproteiini substraadi või inhibiitorina.

Patsientide eripopulatsioonid

Neerupuudulikkus

Pleriksafoori ühekordsel manustamisel annuses 0,24 mg/kg erineva neerupuudulikkuse raskusastmega patsientidele täheldati pleriksafoori kliirensi vähenemist positiivses korrelatsioonis kreatiniini kliirensi väärtusega. Keskmised pleriksafoori AUC_{0-24} väärtused kerge (kreatiniini kliirens 51...80 ml/min), mõõduka (kreatiniini kliirens 31...50 ml/min) ja raske (kreatiniini kliirens ≤ 30 ml/min) neerupuudulikkusega patsientidel olid vastavalt 5410 ng.h/ml, 6780 ng.h/ml ja 6990 ng.h/ml, mis kõik ületasid normaalse neerufunktsiooniga tervetel vabatahtlikel täheldatud süsteemset saadavust (5070 ng h/ml). Neerupuudulikkus ei mõjutanud pleriksafoori maksimaalset plasmakontsentratsiooni (C_{max}).

Sugu

Populatsioonifarmakokineetiline analüüs ei näidanud sugupoole mõju pleriksafoori farmakokineetikale.

Eakad

Populatsioonifarmakokineetiline analüüs ei näidanud vanuse mõju pleriksafoori farmakokineetikale.

Lapsed

Pleriksafoori farmakokineetikat hinnati soliidtuumoriga 48 lapsel (vanuses 1 kuni 18 aastat) subkutaansel manustamisel annustes 0,16; 0,24 ja 0,32 mg/kg koos tavapärase tüvirakkude mobilisatsiooniga (G-CSF koos keemiaraviga või ilma). Populatsioonifarmakokineetika mudeli põhjal ja sarnaselt täiskasvanutega, suurenes lastel pleriksafoori süsteemne saadavus kooskõlas annusega µg/kg kehakaalu põhjal. Samaväärse kehakaalupõhise annustamise korral 240 µg/kg on pleriksafoori

keskmise süsteemse saadavuse (AUC_{0-24h}) lastel väiksem kui täiskasvanutel: lastel vanuses 2 kuni < 6 aastat 1410 ng.h/ml; 6 kuni < 12 aastat 2318 ng.h/ml ja 12 kuni < 18 aastat 2981 ng.h/ml, võrreldes täiskasvanutega 4337 ng.h/ml. Populatsioonifarmakokineetika mudeli põhjal on pleriksafoori keskmise süsteemse saadavuse (AUC_{0-24h}) annusega 320 µg/kg lastel vanuses 2 kuni < 6 aastat (1905 ng.h/ml); 6 kuni < 12 aastat (3063 ng.h/ml) ja 12 kuni < 18 aastat (4015 ng.h/ml) lähedane süsteemse saadavusega täiskasvanutel annusega 240 µg/kg. CD34+ rakkude mobilisatsioon uuringu 2. staadiumis siiski arvuliselt õnnestus.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ühekordse subkutaanse manustamisega uuringud rottide ja hiirtega näitasid, et pleriksafoor võib põhjustada mööduvaid, kuid raskeid neuromuskulaarseid häireid (koordineerimata liigutused), sedatiivse toime sarnaseid toimeid (hüpoaktiivsus), düspnoed, lamamist kõhuli või külili asendis ja/või lihasspasme. Muud toimed, mida täheldati pleriksafoori korduva manustamisega loomuuuringutes, olid vere valgeliblede arvu suurenemine ning uriiniga kaltsiumi ja magneesiumi eritumise suurenemine rottidel ja koertel, veidi suurenenud põrna kaal rottidel ning kõhulahtisus ja tahhükardia koertel. Ekstramedullaarse vereloome osas täheldati histopatoloogilisi nähte rottide ja/või koerte maksas ja põrnas. Ühte või enamast neist toimetest täheldati tavaliselt pleriksafoori süsteemse ekspositsiooni juures, mis on samas suurusjärgus või veidi suurem kui kliiniline ekspositsioon inimestel.

Annustamisvahemiku loomkatse tulemused juveniilsetel minisigadel ning vahemiku ja kindlaksmääratud annuse loomkatsete tulemused juveniilsetel rottidel olid sarnased täiskasvanud hiirtel, rottidel ja koertel täheldatutega. Süsteemse saadavuse piirid loomkatses juveniilsete rottidega maksimaalse talutava annuse korral olid ≥ 18 -kordsed, võrreldes suurima kliinilise annusega lastel vanuses kuni 18 aastat.

Retseptorite aktiivsuse *in vitro* üldine sõeluuring näitas, et pleriksafooril on kontsentratsioon (5 µg/ml), mis on mitu korda suurem, kui inimese maksimaalne süsteemne tase, möödukas või tugev seondumisafiinsus mitme retseptoriga, mis asuvad eelkõige kesknärvisüsteemi (KNS) ja/või perifeerse närvisüsteemi (PNS) presünaptilistel närvilõpmetel (N-tüüpi kaltsiumikanal, kaaliumkanal SK_{CA} , histamiin H_3 , atsetüülkoliin muskariini M_1 ja M_2 , adrenergilised α_{1B} ja α_{2C} , neuropeptiid Y/Y_1 ja glutamaat NMDA polüamiid retseptorid). Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada. Ohutuse farmakoloogia uuringutes täheldati pleriksafoori intravenoossel manustamisel rottidele hingamist ja südamegevust pärssivat toimet süsteemse saadavuse korral, mis ületas kergelt kliinilist saadavust inimestel, samas kui subkutaanne manustamine kutsus esile respiratoorsed ja kardiovaskulaarsed toimed ainult kõrge süsteemse taseme korral.

SDF-1 α ja CXCR4 etendavad tähtsat osa embrüonaalses ja lootelises arengus. Rottide ja küülikute uuringutes on näidatud, et pleriksafoor suurendab embrüote resorptsiooni, vähendab loodete kaalu, pidurdab skeleti arengut ja suurendab loote väärandite tekkeriski. Loomudeliste andmed näitavad veel, et SDF-1 α ja CXCR4 moduleerivad loote hemopoeesi, vaskularisatsiooni ja väikeaju arengut. Pleriksafoori süsteemne ekspositsioon rottidel ja küülikutel, mille korral teratogeenseid toimeid ei täheldatud, oli samas suurusjärgus või väiksem kui süsteemne ekspositsioon, mida täheldatakse inimestel terapeutiliste annuste kasutamisel. Pleriksafoori teratogeenne potentsiaal tuleneb suure tõenäosusega tema farmakodünaamilisest toimemehhanismist. Pleriksafoori jaotumise uuringutes rottidel leiti radioaktiivselt märgistatud pleriksafoori reproduktiivsetest organitest (munandid, munasarjad, emakas) mõõdetavas kontsentratsioonis veel kaks nädalat pärast ühekordset või 7-päevast korduvat manustamist isastele ja pärast 7-päevast korduvat manustamist emastele. Pleriksafoori eritumise kiirus kudedest oli aeglane. Pleriksafoori võimalikke toimeid meeste viljakusele ning postnataalsele arengule ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud.

Kartsinogeensusuuringuid ei ole pleriksafooriga läbi viidud. Piisavas arvus standardsetes genotoksilisuse testides ei olnud pleriksafoor genotoksiline.

Pleriksafoor pärssis intermiteeruval manustamisel mitte-Hodgkini lümfoomi, glioblastoomi, medulloblastoomi ja ägeda lümfoblastilise leukeemia *in vivo* mudelites kasvaja arengut. Seevastu

pleriksafoori pideval manustamisel 28 päeva vältel täheldati mitte-Hodgkini lümfoomi kasvu intensiivistumist. Arvestades pleriksafoori kasutamise lühiaegsust inimestel on selle toimega kaasnev võimalik risk ilmselt tagasihoidlik.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Vesinikkloriidhape, kontsentreeritud (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdrokksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
3 aastat.

Pärast avamist
Mikrobioloogilisest vaatepunktist tuleb toode kohe ära kasutada. Kui toodet kohe ära ei kasutata, siis vastutab kasutamiseelse säilitusaja ja -tingimuste eest toote kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev, 2 ml I-tüüpi klaasviaal, mis on suletud kloorbutüülist/butüülist kummikorgi ja alumiiniumist kaitserõnga ning plastikust kaanega. Üks viaal sisaldab 1,2 ml lahust.

Pakendis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/09/537/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31. juuli 2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 11. aprill 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Lisaks tuleb ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline ravimiohutuse või riski minimeerimise eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mozobil 20 mg/ml süstelahus
Plerixaforum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks ml sisaldab 20 mg pleriksafoori.
Üks viaal sisaldab 24 mg pleriksafoori 1,2 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumkloriid, vesinikkloriidhape (kontsentreeritud), naatriumhüdroksiid pH reguleerimiseks ja süstevesi. Täiendavat teavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.
1 viaal
24 mg / 1,2 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/537/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Mozobil 20 mg/ml süstelahus
Plerixaforum
Subkutaanne.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

24 mg / 1,2 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Mozobil 20 mg/ml süstelahus Pleriksafoor (*Plerixaforum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Mozobil ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Mozobil'i kasutamist
3. Kuidas Mozobil'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Mozobil'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Mozobil ja milleks seda kasutatakse

Mozobil sisaldab toimeainena pleriksafoori, mis blokeerib üht valku vere tüvirakkude pinnal. Nimetatud valk "seob" vere tüvirakud luuüdiga. Seetõttu suurendab pleriksafoor tüvirakkude vabanemist vereringesse (seda nimetatakse tüvirakkude mobiliseerimiseks). Vereringes olevad tüvirakud on seejärel võimalik aparaadi abil, mis eraldab vormelemendid verest (afereesiaparaat) kokku koguda, külmutada ja teile siirdamiseni säilitada.

Kui mobilisatsioon on ebapiisav, kasutatakse Mozobil'i vere tüvirakkude kogumise hõlbustamiseks patsiendilt, et neid koguda, säilitada ja siirdada (transplantatsioon)

- täiskasvanud patsientidele, kellel on lümfoom (vere valgeliblede pahaloomuline kasvaja) või hulgemüeloom (luuüdi plasmarakkudest pärinev pahaloomuline kasvaja);
- lastele vanuses 1 kuni 18 aastat, kellel on lümfoom või elundkasvaja.

2. Mida on vaja teada enne Mozobil'i kasutamist

Mozobil'i ei tohi kasutada

- kui olete pleriksafoori või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Mozobil'i kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Informeerige oma arsti:

- kui teil on või on olnud südameprobleemid;
- kui teil on neeruprobleemid. Sellisel juhul võib arst kohandada ravimi annust;
- kui teil on suur vere valgeliblede arv;
- kui teil on väike vereliistakute arv;
- kui teil on varem pärast süstimist tekkinud nõrkustunne või pearinglus seistes või istudes või te olete minestanud;

Teie arst võib teile määrata **korrapäraselt vereproove**, et kontrollida vererakkude arvu.

Kui teil on leukeemia (vere või luuüdi pahaloomuline kasvaja), siis ei ole Mozobil'i kasutamine tüvirakkude mobiliseerimiseks soovitatav.

Muud ravimid ja Mozobil

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Mozobil'i ei tohi raseduse ajal kasutada, sest Mozobil'i kasutamise kogemus rasedatel puudub. Teavitage kindlasti oma arsti, kui te olete rase, arvate, et võite olla rase või plaanite rasestuda. Kui te olete viljakas eas naine, siis on soovitatav ravi ajal kasutada mõnda rasestumisvastast meetodit.

Mozobil'i kasutamise ajal ei tohi last imetada, sest ei ole teada kas Mozobil eritub inimese rinnapiima või mitte.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mozobil võib põhjustada pearinglust ja jõuetust. Ärge juhtide autot, kui teil on pearinglus või tunnete ennast väsinuna või halvasti.

Mozobil sisaldab naatriumi.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, see on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Mozobil'i kasutada

Seda ravimit süstib teile arst või meditsiiniõde.

Algul manustatakse teile G-CSF-i ja seejärel Mozobil'i

Tüvirakkude mobiliseerimist alustatakse ühe teise ravimi manustamisega, mida nimetatakse G-CSF (granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor). G-CSF aitab Mozobil'il teie organismis õigesti toimida. Kui te tahate G-CSF-i kohta rohkem teada saada, siis küsige oma arstilt ja lugege vastavat pakendi infolehte.

Milline on Mozobil'i annus?

Soovitatav annus täiskasvanutel on kas 20 milligrammi (fikseeritud annus) või 0,24 milligrammi kehakaalu kilogrammi kohta ööpäevas.

Soovitatav annus lastel vanuses 1 kuni 18 aastat on 0,24 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

Annus sõltub teie kehakaalust, mis tuleb määrata esimese annuse manustamisele eelneva nädala jooksul. Mõõduka või raske neerupuudulikkuse korral vähendab arst annust.

Kuidas Mozobil'i manustatakse?

Mozobil'i manustatakse subkutaanse (nahaaluse) süstena.

Millal Mozobil'i esimene annus manustatakse?

Esimene annus manustatakse 6...11 tundi enne afereesi (vere tüvirakkude kogumise protseduuri).

Kui kaua Mozobil'i manustatakse?

Ravi manustatakse 2...4 järjestikusel päeval (mõnel juhul kuni 7 järjestikusel päeval), kuni on õnnestunud koguda siirdamiseks piisav kogus tüvirakke. Üksikjuhtudel ei ole võimalik koguda piisavat kogust tüvirakke ja kogumisprotseduur katkestatakse.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Palun informeerige kohe oma arsti:

- kui teil tekib lühikese ajavahemiku vältel pärast Mozobil'i manustamist nahalööve, silmade ümbruse turse, hingeldus või õhupuudus, pearinglus seismisel või istumisel, nõrkustunne või minestamine;
- kui teil tekib valu vasakul ülakõhus või vasakus õlas.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- kõhulahtisus, iiveldus, punetus või ärritus süstekohas;
- vere punaliblede vähesus vereanalüüsis (aneemia lastel).

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- peavalu;
- pearinglus, väsimustunne või halb enesetunne;
- unehäired;
- kõhupuhitus, kõhukinnisus, seedehäire, oksendamine;
- maovaevused nagu valu, paistetus või ebamugavustunne maopiirkonnas;
- suukuivus, suulimaskesta tuimus;
- higistamine, nahapunetus, liigesevalu, lihas- ja luuvalu.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- allergilised reaktsioonid, nt nahalööve, silmade ümbruse turse, õhupuudustunne.;
- anafülaktilised reaktsioonid, sh anafülaktiline šokk.
- ebataavalised unenäod, luupainajad.

Seedetrakti kõrvaltoimed võivad harva olla tõsised (kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu ja iiveldus).

Südameatakid

Kliinilistes uuringutes täheldati südameataki riskiteguritega patsientidel aeg-ajalt pärast Mozobil'i ja G-CSF-i manustamist südameatakke. Palun teavitage kohe oma arsti, kui te tunnete ebamugavustunnet rindkeres.

Paresteesiad ("sipelgate jooksmise tunne") ja tuimustunne

Paresteesiad ja tuimustunne esinevad pahaloolumuliste kasvajate vastast ravi saavatel patsientidel sageli. Neid kõrvaltoimeid on täheldatud umbes 1/5 patsientidest. Siiski ei ole täheldatud, et nende esinemissagedus Mozobil'i kasutamisel suureneks.

Teie vereproovis võib suurenedada valgete vererakkude arv (leukotsütoos).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Mozobil'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Pärast viaali avamist tuleb Mozobil kohe ära kasutada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Mozobil sisaldab

- Toimeaine on pleriksafoor. Süstelahuse 1 ml sisaldab 20 mg pleriksafoori. Üks viaal sisaldab 24 mg pleriksafoori 1,2 ml lahuses.
- Teised koostisosad on naatriumkloriid, vesinikkloriidhape (kontsentreeritud) ja naatriumhüdroksiid pH reguleerimiseks ning süstevesi.

Kuidas Mozobil välja näeb ja pakendi sisu

Mozobil on selge, värvitu või kahvatukollane süstelahus mittelateksist kummikorgiga klaasviaalis. Üks viaal sisaldab 1,2 ml lahust.

Igas pakendis on 1 viaal.

Müügiloo hoidja

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

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

Česká republika
Sanofi 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
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

España

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

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.