

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mozobil 20 mg/ml injektioneste, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 20 mg pleriksaforia.

Yksi injektioampullo sisältää 24 mg pleriksaforia 1,2 millilitrassa liuosta.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra sisältää noin 5 mg (0,2 mmol) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos, jonka pH on 6,0–7,5 ja osmolaliteetti 260–320 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuispotilaat

Mozobil on tarkoitettu annettavaksi yhdessä granulosyyttikasvutekijän (G-CSF) kanssa hematopoieettisten kantasolujen mobilisoimiseksi ääreisverenkiertoon verenottoa ja sen jälkeistä autologista kantasolujensiirtoa varten aikuispotilaille, joilla on lymfooma tai multipeli myelooma ja joiden kantasolut mobilisoituvat huonosti (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat (vähintään 1- ja alle 18-vuotiaat)

Mozobil on tarkoitettu annettavaksi yhdessä G-CSF:n kanssa hematopoieettisten kantasolujen mobilisoimiseksi ääreisverenkiertoon verenottoa ja sen jälkeistä autologista kantasolujensiirtoa varten lapsille, joilla on lymfooma tai kiinteä pahanlaatuinen kasvain:

- joko ennakkoivana hoitona, kun verenkierron kantasolumäärän odotetaan asianmukaisen G-CSF-mobilisaation (yhdistettynä kemoterapiaan tai ilman kemoterapiaa) jälkeen olevan ennakoituna verenottopäivänä riittämätön suhteessa toivottuun hematopoieettisten kantasolujen saantoon
- tai kun aiemmalla kerralla ei ole onnistuttu keräämään riittävää määrää hematopoieettisia kantasoluja (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Mozobil-hoito tulee antaa syöpä- ja/tai veritauteihin perehtyneen lääkärin valvonnassa. Mobilisaatio- ja afereesitoimenpiteet tulee tehdä yhteistyössä syöpä- ja veritauteihin erikoistuneen yksikön kanssa, jossa on asianmukainen tämän alan kokemus ja jossa hematopoieettisten esisolujen seuranta voidaan tehdä asianmukaisesti.

Yli 60 vuoden ikä ja/tai aiempi myelosuppressiivinen kemoterapia ja/tai aiempi laajamittainen kemoterapia ja/tai verenkierron kantasolumäärän huippulukema alle 20 kantasolua/mikrolitra ennustavat huonoa mobilisaatiota.

Annostus

Aikuiset

Suositeltu päivittäinen pleriksaforiannos ihonalaisena injektiona (s.c.) on:

- 20 mg kiinteä annos tai 0,24 mg/kg (kehon painokilo) potilaille, jotka painavat ≤ 83 kg (ks. kohta 5.2)
- 0,24 mg/kg (kehon painokilo) potilaille, jotka painavat > 83 kg.

Pediatriset (vähintään 1- ja alle 18-vuotiaat)

Suositeltu päivittäinen pleriksaforiannos ihonalaisena injektiona (s.c.) on:

- 0,24 mg/kg (kehon painokilo) (ks. kohta 5.1).

Yksi pleriksafori-injektiopullo sisältää 1,2 ml vesipitoista injektioliuosta, jonka pleriksaforipitoisuus on 20 mg/ml ja joka sisältää 24 mg pleriksaforia.

Pleriksafori on vedettävä ruiskuun, jonka koko valitaan potilaan painon mukaan.

Pienipainoisille, enintään 45 kg painaville potilaille voidaan käyttää imeväisikäisille potilaille tarkoitettuja 1 ml:n ruiskuja. Tämän tyyppisen ruiskun mitta-asteikossa on pitkät viivat 0,1 ml:n välein ja lyhyet viivat 0,01 ml:n välein, joten se soveltuu 240 µg/kg:n pleriksaforiannoksen antamiseen vähintään 9 kg painaville pediatrisille potilaille.

Yli 45 kg painaville potilaille voidaan käyttää 1 ml:n tai 2 ml:n ruiskua, jonka mitta-asteikko sallii 0,1 ml:n tilavuuden mittaamisen.

Lääke annetaan injektiona ihon alle 6–11 tuntia ennen kunkin afereesin aloittamista, jota on edeltänyt 4 vuorokauden esihoito G-CSF:llä. Kliinisissä tutkimuksissa Mozobilia on yleensä käytetty 2–4 (korkeintaan 7) peräkkäistä päivää.

Pleriksaforiannoksen laskemiseen käytettävä potilaan paino on mitattava ensimmäistä pleriksaforiannosta edeltävän viikon kuluessa.

Kliinisissä tutkimuksissa pleriksaforiannosta laskettaessa on käytetty potilaan painoa korkeintaan 175 %:iin asti ihannepainosta. Yli 175 % ihannepainostaan painavien potilaiden pleriksaforiannosta ja hoitoa ei ole tutkittu. Ihannepaino voidaan määrittää seuraavien kaavojen avulla:

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

Potilaan altistus lääkeaineelle suurenee painon lisääntyessä. Pleriksaforiannos ei saa kuitenkaan ylittää 40 mg/vrk.

Suosittelavat samanaikaisesti otettavat lääkevalmisteet

Mozobilin käyttöä koskevissa avaintutkimuksissa kaikki potilaat saivat G-CSF:tä annoksin 10 µg/kg neljänä peräkkäisenä aamuna ennen ensimmäistä pleriksaforiannosta ja joka aamu ennen afereesia.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaan kreatiniinin puhdistuma on 20–50 ml/min, on pleriksaforin annosta pienennettävä kolmanneksella annokseen 0,16 mg/kg/vrk (ks. kohta 5.2). Tästä annosmuutoksesta on rajoitetusti kliinisiä tietoja. Kliinistä kokemusta ei ole riittävästi annossuositusten antamiseksi potilaille, joiden kreatiniinin puhdistuma on < 20 ml/min, tai hemodialyysipotilaille.

Koska potilaan altistus kasvaa painon lisääntyessä, annos ei saa ylittää 27 mg/vrk, jos kreatiniinin puhdistuma on alle 50 ml/min.

Pediatriset potilaat

Mozobilin turvallisuutta ja tehoa vähintään 1- ja alle 18-vuotiailla lapsilla tutkittiin avoimessa, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2).

Läkkäät potilaat (> 65-vuotiaat)

Annosmuutokset eivät ole tarpeen iäkkäillä potilailla, joilla on normaali munuaistoiminta. Annosmuutosta suositellaan iäkkäille potilaille, joiden kreatiniinin puhdistuma on ≤ 50 ml/min (ks. kohta Munuaisten vajaatoiminta edellä). Ylipäänsä haettaessa sopivaa annosta iäkkäille potilaille on noudatettava varovaisuutta, sillä munuaistoiminnan heikkenemisen esiintyvyys kasvaa iäkkäillä potilailla.

Antotapa

Mozobil annetaan ihon alle. Kukin injektiopullo on kertakäyttöinen. Injektiopullot on tarkistettava silmämääräisesti ennen lääkkeen antoa, eikä lääkettä saa käyttää, jos liuoksessa näkyy hiukkasia tai värjäytymiä. Koska Mozobil toimitetaan steriilinä ja säilöntäaineettomana, on noudatettava aseptista tekniikkaa, kun injektiopullon sisältö siirretään sopivaan ruiskuun ihonalaista antoa varten (ks. kohta 6.3).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Syöpäsolujen mobilisoituminen lymfoomaa tai multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla

Kun Mozobilia annetaan samanaikaisesti G-CSF:n kanssa hematopoieettisten kantasolujen mobilisoimiseksi lymfoomaa tai multippelia myeloomaa sairastaville potilaille, syöpäsoluja voi vapautua luuytimestä, ja ne voivat joutua kerätyksi leukafereesituotteeseen. Tulokset osoittivat, että jos syöpäsolut mobilisoituvat, mobilisoituneiden syöpäsolujen määrä ei ole suurempi käytettäessä Mozobil-valmistetta samanaikaisesti G-CSF:n kanssa verrattuna G-CSF:n käyttöön yksinään.

Syöpäsolujen mobilisaatio leukemiapotilailla

Compassionate use -ohjelmassa (erityisluvallinen käyttökokeilu) Mozobilia ja G-CSF:ää on annettu akuuttia myelooista leukemiaa ja plasmamoluleukemiaa sairastaville potilaille. Joissakin tapauksissa näiden potilaiden kiertävien leukemiasolujen määrä on jopa lisääntynyt. Kun pleriksaforia käytetään hematopoieettisten kantasolujen mobilisoimiseen, se voi aiheuttaa myös leukemiasolujen mobilisoitumisen ja sen seurauksena afereesituotteen kontaminoitumisen. Siksi pleriksaforia ei suositella leukemiapotilaille hematopoieettisten kantasolujen mobilisaatioon ja keräämiseen.

Hematologiset vaikutukset

Hyperleukosytoosi

Mozobilin anto yhdessä G-CSF:n kanssa lisää sekä kiertävien leukosyyttien määrää että hematopoieettista kantasolukkoa. Mozobil-hoidon aikana on veren valkosolumäärää seurattava. Kliinistä harkintaa on käytettävä, jos Mozobilia annetaan potilaille, joiden perifeerisen veren neutrofiilimäärä on yli $50 \times 10^9/l$.

Trombosytopenia

Trombosytopenia tunnetaan afereesin komplikaationa, ja sitä on havaittu Mozobilia saavilla potilailla. Verihiutalemäärää on seurattava kaikilla Mozobilia saavilla afereesipotilailla.

Allergiset reaktiot

Mozobiliin on harvoin yhdistetty mahdollisia systeemisiä reaktioita, jotka liittyvät valmisteen antoon ihon alle, kuten nokkosrokko, periorbitaalinen turvotus, hengenahdistus tai hypoksia (ks. kohta 4.8). Oireet ovat vastanneet hoidolle (esim. antihistamiinien, kortikosteroidien, nesteytyksen tai lisähapen anto) tai hävinneet itsestään. Anafylaktisia reaktioita, kuten anafylaktista sokkia, on ilmoitettu maailmanlaajuisesti myyntiin tulon jälkeen. Asianmukaisia varotoimia on noudatettava näiden reaktioiden varalta.

Vasovagaaliset reaktiot

Vasovagaalisia reaktioita, ortostaattista hypotensiota ja/tai pyörtymistä voi esiintyä ihon alle annettujen injektioiden jälkeen (ks. kohta 4.8). Asianmukaisia varotoimia on noudatettava näiden reaktioiden varalta.

Vaikutus pernaan

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin että pernan sekä absoluuttinen että suhteellinen paino suureni, mikä liittyi ekstrasellulaariseen hematopoieesiin, kun rotille annettiin pitkään (2–4 viikkoa) päivittäinen ihonalainen pleriksaforiannos, joka oli noin nelinkertainen verrattuna suositeltuun ihmisen annokseen.

Pleriksaforin vaikutusta potilaiden pernan kokoon ei ole erityisesti tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Pernan suurentumis-/repeytymistapauksia on raportoitu sen jälkeen, kun Mozobil-valmistetta on annettu yhdessä G-CSF-kasvutekijän kanssa. Mozobilia ja G-CSF:ää saavan potilaan pernan tilaa on seurattava, jos hän valittaa vatsan vasemman yläneljänneksen ja/tai lapaluun tai olkapään kipua.

Natrium

Mozobil sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohti eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. *In vitro* -testit osoittivat, että pleriksafori ei metaboloitu P450 CYP -entsyymien vaikutuksesta, eikä se estä eikä indusoi P450 CYP -entsyymejä. Pleriksafori ei toiminut P-glykoproteiinin substraattina tai inhibiittorina *in vitro* -tutkimuksessa.

Non-Hodgkin-lymfoomaa sairastaville potilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa rituksimabin lisääminen mobilisaatiohoito-ohjelmaan pleriksaforin ja G-CSF:n lisäksi ei vaikuttanut potilasturvallisuuteen eikä CD34+-solusaaliiseen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

Raskaus

Raskaana olevien naisten pleriksaforin käytöstä ei ole riittävästi tietoa.

Pleriksaforin farmakodynaamisen toimintamekanismin perusteella pleriksafori saattaa aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia, jos sitä annetaan raskauden aikana. Eläinkokeissa pleriksafori on ollut teratogeeninen (ks. kohta 5.3). Mozobilia ei tule käyttää raskauden aikana, ellei potilaan kliininen tila edellytä pleriksaforihoitoa.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö pleriksafori äidinmaitoon. Riskiä imeväisellä ei voida sulkea pois. Imetys tulee keskeyttää Mozobil-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Pleriksaforin vaikutuksia miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei tunneta (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Mozobil saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Joillakin potilailla on ollut huimausta, väsymystä tai vasovagaalisia reaktioita; siksi varovaisuus ajettaessa tai koneita käytettäessä on suositeltavaa.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Mozobilin ja G-CSF:n samanaikaista käyttöä koskevat turvallisuustiedot lymfoomaa tai multippelia myeloomaa sairastavilla syöpäpotilailla perustuvat kahteen lumelääkekontrolloituun, III vaiheen tutkimukseen (301 potilasta) ja 10 kontrolloimattomaan II vaiheen tutkimukseen (242 potilasta). Potilaita hoidettiin ensisijaisesti pleriksaforilla, jota annettiin päivittäin injektiona ihon alle annoksella 0,24 mg/kg. Pleriksaforialtistus kesti näissä tutkimuksissa 1–7 peräkkäistä päivää (mediaani = 2 päivää).

Non-Hodgkin-lymfoomaa (tutkimus AMD3100-3101) tai multippelia myeloomaa (tutkimus AMD3100-3102) sairastaville potilaille tehdyssä kahdessa III vaiheen tutkimuksessa 301 potilasta sai Mozobil- ja G-CSF -hoitoa ja 292 potilasta sai lumelääkettä ja G-CSF-hoitoa. Potilaat saivat aamuisin 10 µg/kg suuruisen annoksen G-CSF:ää 4 päivän ajan ennen ensimmäistä pleriksafori- tai lumelääkeannosta sekä jokaisena aamuna ennen afereesia. Taulukossa 1 on esitetty ne haittavaikutukset, joita ilmaantui useammin Mozobilia ja G-CSF:ää saaneille kuin lumelääkettä ja G-CSF:ää saaneille ja joita oli $\geq 1\%$ lla Mozobilia saaneista potilaista. Mozobilia annettiin sekä hematopoieettisten kantasolujen mobilisaation ja afereesin aikana että ennen solunsalpaaja- tai ablaatiohoitoa kantasolusiirron valmisteluvaiheessa.

Merkittäviä eroja haittavaikutusten esiintymisessä eri hoitoryhmien välillä ei havaittu kantasolusiirron valmisteluvaiheen solunsalpaaja- tai ablaatiohoidosta aina ajankohtaan 12 kuukautta kantasolusiirron jälkeen.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokituksen ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyydet on määritetty seuraavan käytännön mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1. III vaiheen tutkimuksissa ilmenneet haittavaikutukset, joita esiintyi useammin potilailla, jotka käyttivät Mozobil-valmistetta kuin lumelääkettä ja joiden katsottiin liittyneen mobilisaation ja afereesin aikana annettuun Mozobiliin

Veri ja imukudos	
Tuntematon	Splenomegalia, pernan repeytyminen (ks. kohta 4.4)**
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen	Allerginen reaktio* Anafylaktiset reaktiot, kuten anafylaktinen sokki (ks. kohta 4.4)**
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Unettomuus
Melko harvinainen	Poikkeavat unet, painajaisunet
Hermosto	
Yleinen	Huimaus, päänsärky
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Ripuli, pahoinvointi
Yleinen	Oksentelu, vatsakipu, vatsavaivat, dyspepsia, vatsan turpoaminen, ummetus, ilmavaivat, suun heikentynyt tunto, suun kuivuus
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen	Hyperhidroosi, eryteema
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen	Nivelkipu, TULE-kipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Injektio- ja infuusiokohdan reaktiot
Yleinen	Väsymys, huonovointisuus

* Esitettyjen allergisten reaktioiden esiintyvyys perustuu haittavaikutuksiin, joita ilmeni onkologiatutkimuksissa (679 potilasta). Tapahtumat sisälsivät yhden tai useamman seuraavista: urtikaria (n = 2), periorbitaalinen turvotus (n = 2), hengenahdistus (n = 1) tai hypoksia (n = 1). Nämä tapahtumat olivat yleensä lieviä tai keskivaikeita, ja ne ilmenivät noin 30 minuutin kuluessa Mozobilin annosta.

**Markkinoille tulon jälkeen havaittuja

Haittavaikutukset olivat samankaltaisia lymfoomaa ja multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat Mozobilia kontrolloiduissa III vaiheen tutkimuksissa ja kontrolloimattomissa tutkimuksissa, mukaan lukien II vaiheen tutkimus (Mozobilia annettiin monoterapiana hematopoieettisten kantasolujen mobilisaatioon). Haittavaikutusten esiintyvyydessä ei havaittu merkittäviä eroja syöpäpotilailla sairauden, iän eikä sukupuolen mukaan.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Sydäninfarkti

Kliinisissä tutkimuksissa 7 syöpäpotilasta 679:stä sai sydäninfarktin, kun hematopoieettisten kantasolujen mobilisaatioon oli käytetty pleriksaforia ja G-CSF:ää. Kaikki tapahtumat ilmenivät aikaisintaan 14 vuorokauden kuluttua viimeisestä Mozobil-annoksesta. Lisäksi compassionate use -ohjelmassa kaksi naispuolista syöpäpotilasta sai sydäninfarktin sen jälkeen, kun hematopoieettisten kantasolujen mobilisaatioon oli käytetty pleriksaforia ja G-CSF:ää. Toinen näistä tapahtumista ilmeni 4 vuorokauden kuluttua viimeisestä Mozobil-annoksesta. Ajallisen suhteen puuttuminen kahdeksalla potilaalla yhdeksästä sekä potilaiden riskiprofiili saada sydäninfarkti eivät

viittaa siihen, että Mozobiliin liittyisi riippumatonta sydäninfarktiriskiä potilailla, jotka saavat myös G-CSF:ää.

Hyperleukosytoosi

III vaiheen tutkimuksissa 7 %:lla Mozobil-valmistetta ja 1 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista havaittiin päivää ennen afereesia tai afereesipäivänä vähintään $100 \times 10^9/l$ arvoiset valkosolumäärät veressä. Leukostaasiin liittyviä komplikaatioita tai kliinisiä oireita ei havaittu.

Vasovagaaliset reaktiot

Syöpäpotilailla ja terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä Mozobilin kliinisissä tutkimuksissa alle 1 %:lla tutkittavista esiintyi vasovagaalisia reaktioita (ortostaattinen hypotensio ja/tai pyörtyminen) ihon alle annetun pleriksaforiannoksen ($\leq 0,24 \text{ mg/kg}$) jälkeen. Suurin osa näistä tapahtumista ilmeni tunnin kuluessa Mozobilin antamisesta.

Ruoansulatuselimistö

Syöpäpotilaille tehdyissä Mozobilin kliinisissä tutkimuksissa on harvoin raportoitu vaikeita ruoansulatuselimistön tapahtumia, kuten ripulia, pahoinvointia, oksentelua ja vatsakipua.

Parestesia

Parestesiat ovat yleisiä syöpäpotilailla, joille on tehty autologinen kantasolujensiirto useiden hoitojen jälkeen. Lumekontrolloiduissa III vaiheen tutkimuksissa parestesioiden esiintyvyys oli 20,6 % pleriksaforiryhmässä ja 21,2 % lumelääkeryhmässä.

Iäkkäät potilaat

Kahdessa pleriksaforin lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa ≥ 65 -vuotiaita potilaita oli 24 %. Haittavaikutusten esiintyvyydessä ei havaittu merkittäviä eroja iäkkäiden ja nuorempien potilaiden välillä.

Pediatriset potilaat

30 potilasta sai Mozobil-valmistetta annoksella $0,24 \text{ mg/kg}$ avoimessa kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (DFI 12860) (ks. kohta 5.1). Tässä pediatriassa tutkimuksessa todettu turvallisuusprofiili vastasi aikuisilla todettua.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu. Suositeltua annosta suuremmista ja korkeintaan $0,48 \text{ mg/kg}$ suuruisista annoksista saatujen rajallisten tietojen perusteella ruoansulatushäiriöiden, vasovagaalisten reaktioiden, ortostaattisen hypotension ja/tai pyörtymisen esiintyvyys voi olla suurempi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut immunostimulantit; ATC-koodi: L03AX16

Vaikutusmekanismi

Pleriksafori on bisyklaamijohdos. Se on selektiivinen ja reversiibeli CXCR4-kemokiinireseptorin salpaaja. Se salpaa siihen kuuluvan ligandin, stroomasoluperäisen tekijä- 1α :n (SDF- 1α), sitoutumisen; tämä tekijä tunnetaan myös nimellä CXCL12. Pleriksaforin indusoiman leukosytoosin ja kiertävien hematopoieettisten progenitorisolujen määrän lisääntymisen katsotaan johtuvan CXCR4:n ja siihen

kuuluvan ligandin sidoksen katkeamisesta, mikä saa aikaan sen, että sekä kypsät että pluripotentit solut ilmaantuvat verenkiertoon. Pleriksaforin mobilisoimat CD34+-solut ovat toiminnallisia ja ne tarttuvat vastaanottavan potilaan luuytimeen, jossa niiden repopuloiva kyky säilyy pitkään.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Farmakodynaamisissa tutkimuksissa, joissa tutkittiin pelkästään pleriksaforia saaneita terveitä vapaaehtoisia henkilöitä, CD34+-solujen mobilisaation huippu havaittiin 6–9 tuntia lääkkeen annon jälkeen. Farmakodynaamisissa tutkimuksissa, joissa terveille vapaaehtoisille henkilöille annettiin pleriksaforia yhdessä G-CSF:n kanssa samoin annoksin kuin potilastutkimuksissa, verisolujen CD34+-solumäärän pysyvä nousu havaittiin 4–18 tunnin kuluttua pleriksaforin annosta ja huippuvaste 10–14 tunnin kuluttua.

Pleriksaforiannoksen 0,24 mg/kg ja kiinteän (20 mg) annoksen farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan vertaamiseksi tehtiin kliininen tutkimus aikuispotilailla, joilla oli non-Hodgkin-lymfooma (NHL) (N = 61), ja jotka saivat pleriksaforihoitoa joko 0,24 mg/kg tai 20 mg. Tutkimukseen otettiin potilaita, jotka painoivat 70 kg tai vähemmän (mediaani: 63,7 kg, pienin paino: 34,2 kg, suurin paino: 70 kg). Kiinteällä 20 mg:n annoksella todettiin 1,43 kertaa suurempi altistus (AUC_{0-10h}) kuin annoksella 0,24 mg/kg (taulukko 2). Kiinteällä 20 mg:n annoksella todettiin myös numeerisesti suurempi vasteen saaneiden osuus (5,2 % [60,0 % vs. 54,8 %] paikallisen laboratorion tietojen perusteella ja 11,7 % [63,3 % vs. 51,6 %] keskuslaboratorion tietojen perusteella) tavoitearvon $\geq 5 \times 10^6$ CD34+-solua/kg saavuttamisessa kuin mg/kg-perusteisella annoksella. Mediaaniaika arvon $\geq 5 \times 10^6$ CD34+-solua/kg saavuttamiseen oli 3 vuorokautta kummassakin hoitoryhmässä, ja turvallisuusprofiilit olivat ryhmissä samanlaiset. Kehon paino 83 kg valittiin raja-arvoksi, josta lähtien potilaat siirrettiin kiinteästä annostuksesta kehon painoon perustuvaan annostukseen (83 kg x 0,24 mg = 19,92 mg/kg).

Taulukko 2. Systeeminen altistus (AUC_{0-10h}) kiinteän ja painoon perustuvan annostusohjelman vertailussa

Annostusohjelma	Geometrinen keskiarvo AUC
Kiinteä 20 mg (n = 30)	3 991,2
0,24 mg/kg (n = 31)	2 792,7
Suhde (90 %:n luottamusväli)	1,43 (1,32; 1,54)

Kliininen teho ja turvallisuus

Kahdessa satunnaistetussa III vaiheen tutkimuksessa non-Hodgkin-lymfoomaa tai multippelia myeloomaa sairastavat potilaat saivat Mozobilia 0,24 mg/kg tai lumelääkettä iltaisin ennen afereesia. Potilaat saivat aamuisin G-CSF:ää annoksella 10 µg/kg neljänä päivänä ennen ensimmäistä pleriksafori- tai lumelääkeannosta ja joka aamu ennen afereesia. Taulukoissa 3 ja 5 on esitetty optimi- (5 tai 6×10^6 solua/kg) ja minimi- (2×10^6 solua/kg) CD34+-solumäärät (solua/kg) määrättyinä päivinä sekä primaariset yhdistetyt tulospaikkat, joihin sisältyy onnistunut siirteen tarttuminen. Taulukot 4 ja 6 esittävät niiden potilaiden osuuden, jotka saavuttivat optimaalisen CD34+-solumäärän (solua/kg) afereesipäivään mennessä.

Taulukko 3. AMD3100-3101-tutkimuksen tehokkuustulokset – CD34+-solujen mobilisaatio non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavilla potilailla

Tehomuuttuja ^b	Mozobil ja G-CSF (n=150)	Lumelääke ja G-CSF (n=148)	p-arvo ^a
Potilaat, jotka saavuttivat määrän $\geq 5 \times 10^6$ solua/kg ≤ 4 afereesipäivänä ja joilla luuydinsiirre tarttui	86 (57,3 %)	28 (18,9 %)	< 0,001
Potilaat, jotka saavuttivat määrän $\geq 2 \times 10^6$ solua/kg ≤ 4 afereesipäivänä ja joilla luuydinsiirre tarttui	126 (84,0 %)	64 (43,2 %)	< 0,001

^a p-arvo laskettu Pearsonin khiin neliö -testillä

^b Tilastollisesti merkitsevästi useampi potilas saavutti määrän $\geq 5 \times 10^6$ solua/kg ≤ 4 afereesipäivänä Mozobil- ja G-CSF-hoidossa (n=89; 59,3 %) kuin lumelääke- ja G-CSF-hoidossa (n=29; 19,6 %), p < 0,001; tilastollisesti merkitsevästi useampi potilas saavutti määrän $\geq 2 \times 10^6$ solua/kg ≤ 4 afereesipäivänä Mozobil- ja G-CSF-hoidossa (n=130; 86,7 %) kuin lumelääke- ja G-CSF-hoidossa (n=70; 47,3 %), p < 0,001.

Taulukko 4. AMD3100-3101-tutkimus – Niiden non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavien potilaiden osuus, jotka saavuttivat määrän $\geq 5 \times 10^6$ CD34+-solua/kg afereesipäivään mennessä

Päivät	Osuus ^a Mozobil- ja G-CSF -hoitoa saaneista (n=147 ^b)	Osuus ^a lumelääke- ja G-CSF -hoitoa saaneista (n=142 ^b)
1	27,9 %	4,2 %
2	49,1 %	14,2 %
3	57,7 %	21,6 %
4	65,6 %	24,2 %

^a Prosentit määritetty Kaplan-Meierin menetelmällä

^b n sisältää kaikki potilaat, joille tehtiin afereesi ainakin yhtenä päivänä

Taulukko 5. AMD3100-3102-tutkimuksen tehokkuustulokset – CD34+-solujen mobilisaatio multipplellä myeloomaa sairastavilla potilailla

Tehomuuttuja ^b	Mozobil ja G-CSF (n=148)	Lumelääke ja G-CSF (n=154)	p-arvo ^a
Potilaat, jotka saavuttivat määrän $\geq 6 \times 10^6$ solua/kg ≤ 2 afereesipäivänä ja joilla luuydinsiirre tarttui	104 (70,3 %)	53 (34,4 %)	< 0,001

^a p-arvo laskettiin Cochran-Mantel-Haenszelin tilastollisen testin mukaan perustason verihäviöasteen jaksotettuna

^b Tilastollisesti merkitsevästi useampi potilas saavutti määrän $\geq 6 \times 10^6$ solua/kg ≤ 2 afereesipäivänä Mozobil- ja G-CSF-hoidossa (n=106; 71,6 %) kuin lumelääke- ja G-CSF-hoidossa (n=53; 34,4 %), p < 0,001; tilastollisesti merkitsevästi useampi potilas saavutti määrän $\geq 6 \times 10^6$ solua/kg ≤ 4 afereesipäivänä Mozobil- ja G-CSF-hoidossa (n=112; 75,7 %) kuin lumelääke- ja G-CSF-hoidossa (n=79; 51,3 %), p < 0,001; tilastollisesti merkitsevästi useampi potilas saavutti määrän $\geq 2 \times 10^6$ solua/kg ≤ 4 afereesipäivänä Mozobil- ja G-CSF-hoidossa (n=141; 95,3 %) kuin lumelääke- ja G-CSF-hoidossa (n=136; 88,3 %), p=0,031.

Taulukko 6. AMD3100-3102-tutkimus – Niiden multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden osuus, jotka saavuttivat määrän $\geq 6 \times 10^6$ CD34+-solua/kg afereesipäivään mennessä

Päivät	Osuus ^a Mozobil- ja G-CSF -hoitoa saaneista (n=144 ^b)	Osuus ^a lumelääke- ja G-CSF -hoitoa saaneista (n=150 ^b)
1	54,2 %	17,3 %
2	77,9 %	35,3 %
3	86,8 %	48,9 %
4	86,8 %	55,9 %

^a Prosentit määritetty Kaplan-Meierin menetelmällä

^b n sisältää kaikki potilaat, joille tehtiin afereesi ainakin yhtenä päivänä

Hoidolle riittämättömästi vastanneet potilaat

AMD3100-3101-tutkimuksessa 62 potilasta (10 oli Mozobil- ja G-CSF -ryhmässä ja 52 lumelääke- ja G-CSF -ryhmässä), joiden CD34+-solut eivät mobilisoituneet riittävästi ja joille ei sen vuoksi voitu tehdä siirtoa, osallistui avoimeen Mozobil- ja G-CSF -hoitomenettelyyn. Näistä potilaista 55 %:lla (34 potilasta 62:sta) CD34+-solut mobilisoituivat $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ ja siirre tarttui. AMD3100-3102-tutkimuksessa 7 potilasta (joista kaikki lumelääke- ja G-CSF -ryhmässä) osallistui avoimeen hoitomenettelyyn. Näistä potilaista 100 %:lla (7 potilasta 7:stä) CD34+-solut mobilisoituivat $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ ja siirre tarttui.

Tutkimuslääkäri määritti kuhunkin siirtoon käytettävän hematopoieettisten kantasoluannoksen, eikä kaikkia kerättyjä hematopoieettisia kantasoluja välttämättä siirretty. III vaiheen tutkimuksissa sekä Mozobil- että lumelääkeryhmissä olleilla siirtopotilailla oli samankaltaiset neutrofiililuvun palautumisen mediaaniajat (10–11 vuorokautta) ja verihiutaleluvun palautumisen mediaaniajat (18–20 vuorokautta) sekä samankaltainen siirteen kestävyys 12 kuukautta siirron jälkeen.

II vaiheen tutkimusten tiedot (pleriksaforia annettiin 0,24 mg/kg joko iltaisin tai aamuisin ennen afereesia) mobilisaatiosta ja siirteen tarttumisesta non-Hodgkin-lymfoomaa, Hodgkinin tautia ja multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla vastasivat III vaiheen tutkimusten tietoja.

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa arvioitiin verisolujen CD34+-solumäärän (solua/ μl) kertautumista 24 tunnin aikana ensimmäistä afereesia edeltävästä päivästä aikaan juuri ennen ensimmäistä afereesia (taulukko 7). Tämän 24 tunnin aikajakson aikana ensimmäinen pleriksaforiannos 0,24 mg/kg tai lumelääkeannos annettiin 10–11 tuntia ennen afereesia.

Taulukko 7. Verisolujen CD34+-solumäärän kertautuminen Mozobilin annon jälkeen

Tutkimus	Mozobil ja G-CSF		Lumelääke ja G-CSF	
	Mediaani	Keskiarvo (keski- hajonta)	Mediaani	Keskiarvo (keski- hajonta)
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)

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Mozobilin käytöstä sellaisten 0–1-vuotiaiden lasten hoidossa, jotka saavat hoitoa pahanlaatuisten häiriöiden hoitamiseksi annetun solusalpaajahoidon aiheuttamaan myelosuppressioon, mikä vaati autologista hematopoieettisten kantasolujen siirtoa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pidiatristen potilaiden hoidossa).

Mozobil-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui pediatria potilaita, joilla oli kiinteitä kasvaimia (mukaan lukien neuroblastooma, sarkooma ja Ewingin sarkooma) tai lymfooma ja jotka soveltuivat saamaan autologisen hematopoieettisen kantasolusiirron (DFI12860). Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli leukemia tai pysyvästi luuytimeen prosentuaalisesti laajalti levinnyt sairaus ennen mobilisaatiota tai joille oli tehty aiemmin kantasolusiirto.

45 pediatria potilasta (vähintään 1- ja alle 18-vuotiaita) satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan 0,24 mg/kg Mozobil-valmistetta ja lisäksi tavanomainen mobilisaatiohoito (G-CSF yhdistettynä kemoterapiaan tai ilman kemoterapiaa) tai vertailuhoitoa (vain tavanomainen mobilisaatiohoito). Mediaani-ikä oli Mozobil-hoitohaarassa 5,3 vuotta (nuorin: 1, vanhin: 18) ja vertailuhoitohaarassa 4,7 vuotta (nuorin: 1, vanhin: 17).

Vain yksi alle 2-vuotias potilas satunnaistettiin pleriksaforihoitoaaraan. Ensimmäistä afereesipäivää edeltävän päivän (eli pleriksaforin antoa edeltävän päivän) ääreisverenkierron CD34+-solumäärät olivat epätasapainossa hoitoaarojen välillä siten, että ääreisverenkierron CD34+-solumäärät olivat pienemmät pleriksaforihoitohaarassa. Ääreisverenkierron CD34+-solumäärien mediaani lähtötilanteessa oli 15 solua/ μ l Mozobil-hoitohaarassa ja 35 solua/ μ l vertailuhoitohaarassa. Primaarianalyysi osoitti, että ääreisverenkierron CD34+-solumäärä vähintään kaksinkertaistui ensimmäistä suunniteltua afereesia edeltävän päivän aamun ja afereesia edeltävän aamun välisenä aikana 80 %:lla Mozobil-hoitoaaran potilaista ja 28,6 %:lla ($p = 0,0019$) vertailuhoitoaaran potilaista. Ääreisverenkierron CD34+-solumäärien mediaani suureni lähtötilanteesta afereesipäivään Mozobil-hoitohaarassa 3,2-kertaiseksi ja vertailuhoitohaarassa 1,4-kertaiseksi.

5.2 Farmakokinetiikka

Pleriksaforin farmakokinetiikkaa on tutkittu G-CSF-esihoidon jälkeen (10 μ g/kg kerran päivässä 4 peräkkäisen päivän ajan) lymfoomaa ja multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, joiden hoitoannos oli 0,24 mg/kg.

Imeytyminen

Pleriksafori imeytyy nopeasti ihon alle annetun injektion jälkeen. Sen huippupitoisuus saavutetaan noin 30–60 minuutissa (t_{max}). Kun potilaille annettiin pleriksafori-injektio ihon alle annoksella 0,24 mg/kg neljän päivän G-CSF-esihoidon jälkeen, pleriksaforin maksimipitoisuus plasmassa (C_{max}) oli 887 ± 217 ng/ml ja systeeminen altistus (pitoisuuspinta-ala eli AUC_{0-24}) oli $4\,337 \pm 922$ ng·hr/ml.

Jakautuminen

Pleriksafori sitoutuu jossain määrin ihmisp lasman proteiineihin, enintään 58-prosenttisesti. Pleriksaforin näennäinen jakautumistilavuus ihmisessä on 0,3 l/kg, mikä osoittaa että pleriksafori sijaitsee pääosin, joskaan ei täysin, suoniston ulkoisessa tilassa.

Biotransformaatio

Pleriksafori ei metaboloidu *in vitro* ihmisen maksan mikrosomien eikä primaaristen maksasolujen välityksellä, eikä sillä ole tärkeimpien lääkeaineita metaboloivien CYP450-entsyymien (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4/5) toimintaa estävää vaikutusta *in vitro*. Ihmisen maksasoluja koskevista *in vitro* -tutkimuksissa pleriksafori ei indusoinut CYP1A2-, CYP2B6- eikä CYP3A4-entsyymejä. Nämä löydökset viittaavat siihen, että pleriksaforiin liittyy vain pieni lääkeyhteisvaikutusten mahdollisuus p450-entsyymijärjestelmän kautta.

Eliminaatio

Pleriksaforin tärkein eliminaatioreitti on virtsa. Kun terveille vapaaehtoisille henkilöille, joilla on normaali munuaistoiminta, annettiin pleriksaforia 0,24 mg/kg, noin 70 % annoksesta erittyi muuttumattomana virtsaan ensimmäisen 24 tunnin aikana lääkkeen annosta. Eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) plasmasta on 3–5 tuntia. Pleriksafori ei toiminut P-glykoproteiinin substraattina tai inhibiittorina *in vitro* -tutkimuksessa, jossa käytettiin MDCKII- ja MDCKII-MDR1-solumalleja.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Kun eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville tutkimuspotilaille annettiin kerta-annos pleriksaforia 0,24 mg/kg, puhdistuma pieneni ja se korreloi positiivisesti kreatiniinin puhdistuman kanssa. Pleriksaforin pitoisuuspinta-alan keskiarvot lievää (Krea-Cl 51–80 ml/min), keskivaikeaa (Krea-Cl 31–50 ml/min) tai vaikeaa (Krea-Cl $\leq$ 30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimuspotilailla olivat vastaavasti 5 410, 6 780 ja 6 990 ng·hr/ml. Nämä altistusta mittaavat arvot olivat korkeampia kuin terveillä vapaaehtoisilla, joilla on normaali munuaistoiminta (5 070 ng·hr/ml). Munuaisten vajaatoiminnalla ei ollut vaikutusta $C_{\max}$ -arvoon.

Sukupuoli

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan sukupuoli ei vaikuta pleriksaforin farmakokinetiikkaan.

Iäkkäät

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan ikä ei vaikuta pleriksaforin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Pleriksaforin farmakokinetiikkaa arvioitiin 48 pediatrisella potilaalla (vähintään 1- ja alle 18-vuotiailla), joilla oli kiinteitä kasvaimia ja joille annettiin ihon alle 0,16, 0,24 ja 0,32 mg/kg:n annoksia yhdessä tavanomaisen mobilisaatiohoidon kanssa (G-CSF yhdistettynä kemoterapiaan tai ilman kemoterapiaa). Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella ja samoin kuin aikuisilla, µg/kg-perusteinen annostus johtaa pediatrisilla potilailla pleriksaforialtistuksen suurenemiseen painon lisääntyessä. Samalla painoon perustuvalla 240 µg/kg:n annostuksella keskimääräinen pleriksaforialtistus (AUC_{0-24h}) on pienempi 2 – < 6-vuotiailla (1 410 ng·h/ml), 6 – < 12-vuotiailla (2 318 ng·h/ml) ja 12 – < 18-vuotiailla (2 981 ng·h/ml) pediatrisilla potilailla kuin aikuisilla (4 337 ng·h/ml). Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella keskimääräiset pleriksaforialtistukset (AUC_{0-24h}) 320 µg/kg:n annostuksella ovat 2 – < 6-vuotiailla (1 905 ng·h/mL), 6 – < 12-vuotiailla (3 063 ng·h/ml) ja 12 – < 18-vuotiailla (4 015 ng·h/ml) pediatrisilla potilailla lähempänä altistusta aikuisilla, joilla annostus on 240 µg/kg. Ääreisverenkierron CD34+-solumäärän mobilisaatiota kuitenkin havaittiin tutkimuksen vaiheessa 2.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tulokset rotilla ja hiirillä tehdyistä tutkimuksista, joissa pleriksaforia annettiin kerta-annoksena ihon alle, osoittavat, että pleriksafori voi aiheuttaa ohimeneviä mutta vakavia neuromuskulaarisia vaikutuksia (kömpelyys), sedatiivisia vaikutuksia (hypoaktiivisuus), hengenahdistusta, vatsallaan tai kyljellään makaamista ja/tai lihaskouristuksia. Pleriksaforin muita vaikutuksia, joita havaittiin jatkuvan altistuksen eläinkokeissa, olivat mm. kiertävien valkosolujen määrän suureneminen ja suurentunut kalsiumin ja magnesiumin erityisvirtsaaminen rotilla ja koirilla, pernan painon lievä suureneminen rotilla sekä ripuli ja takykardia koirilla. Rotilla ja/tai koirilla havaittiin histologisessa tutkimuksessa ekstramedullaarista hematopoiesia maksassa ja pernassa. Vähintään yksi näistä löydöksistä ilmeni, kun systeeminen altistus on sama tai hieman suurempi kuin ihmisten hoitoaltistus.

Nuorilla minisioilla tehdyn annosmääritystutkimuksen ja nuorilla rotilla tehtyjen annosmääritystutkimuksen ja varsinaisen tutkimuksen tulokset olivat samankaltaisia kuin täysikasvuisilla hiirillä, rotilla ja koirilla saadut havainnot.

Nuorilla rotilla tehdyssä tutkimuksessa altistusmarginaalit suurimmalla siedetyllä annoksella olivat $\geq$ 18-kertaisia verrattuna suurimpaan enintään 18-vuotiaille lapsille annettavaan kliiniseen pediatriseen annokseen.

In vitro -tutkimus yleisestä reseptoriaktiiviteettiseulonasta osoitti, että moninkertaisesti ihmisen systeemistä enimmäistasoa korkeammalla pitoisuudella (5 µg/ml) pleriksaforilla on kohtalainen tai voimakas sitova vaikutus lukuisiin eri reseptoreihin, jotka sijaitsevat pääasiassa presynaptisissa hermopääteissä keskushermostossa ja/tai perifeerisessä hermostossa (N-tyypin kalsiumkanava, kaliumkanava SK_{CA} , histamiini H_3 , asetykoliinimuskariini M_1 ja M_2 , adrenerginen α_{1B} ja α_{2C} , neuropeptidi Y/ Y_1 ja glutamaatti-NMDA-polyamiinireseptorit). Näiden löydösten kliininen merkitys on tuntematon.

Farmakologista turvallisuutta koskeissa tutkimuksissa, jossa pleriksaforia annettiin rotille laskimoon, ilmeni hengitystä ja sydäntä lamaavia vaikutuksia, kun systeemiset altistukset olivat hieman suurempia kuin ihmisen altistus terapeuttisilla annoksilla, mutta anto ihon alle aiheutti haittatapahtumia hengitykseen ja sydämeen vasta kun systeemisen altistuksen taso oli korkea.

SDF-1 α ja CXCR4 ovat tärkeitä alkion/sikiön kehitykselle. Pleriksaforin lisää sikiöresorptiota ja aiheuttaa sikiön painon pienentymistä, hidastunutta luuston kehitystä ja sikiövaurioiden lisääntymistä rotilla ja kaneilla. Eläinmalleista saadut tiedot viittaavat myös siihen, että SDF-1 α ja CXCR4 muuttavat sikiön hematopoiesin, vaskularisaation ja pikkuaivojen kehitystä. Teratogeeniset vaikutukset rotille ja kaneille, kun systeeminen altistus oli vaikuttamattomalla tasolla (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL), olivat samansuuruisia tai vähempiä kuin ihmisillä havaituilla hoitoannoksilla. Tämä teratogeenisuus johtuu todennäköisesti lääkeaineen farmakodynaamisesta vaikutustavasta.

Rotille tehdyissä jakautumistutkimuksissa, joissa käytettiin radioaktiivisesti merkittyä pleriksaforia, lääkeainepitoisuuksia havaittiin sukupuolielimissä (kivekset, munasarjat, kohtu) kerta-annoksen tai 7 vuorokauden toistuvan annoksen jälkeen koirilla ja 7 vuorokauden toistuvan annoksen jälkeen naarailla. Eliminaatio kudoksista oli hidasta.

Pleriksaforin mahdollisia vaikutuksia miesten hedelmällisyyteen ja synnytyksen jälkeiseen kehitykseen ei ole arvioitu nonkliinisissä tutkimuksissa.

Pleriksaforilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. Pleriksafori ei ollut genotoksinen asianmukaisen laajassa genotoksisuustestien sarjassa.

Pleriksafori esti tuumorien kasvua non-Hodgkin-lymfooman, glioblastooman, medulloblastooman ja akuutin lymfoblastileukemian *in vivo* -malleissa, kun pleriksaforia annettiin jaksottain. Non-Hodgkin-lymfooman kasvun lisääntymistä ilmeni, kun pleriksaforia annettiin jatkuvasti 28 päivän ajan. Tähän vaikutukseen liittyvä riski lienee pieni, sillä ihmisille tarkoitettu pleriksaforihoito on lyhyt.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Kloorivetyhappo, väkevöity (pH:n säätö)
Natriumhydroksidi (pH:n säätö)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo
3 vuotta.

Avaamisen jälkeen

Mikrobiologisesta näkökulmasta katsoen tuote tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kirkas, tyyppin I lasista valmistettu 2 ml:n injektiopullo, jossa klorobutyyli/butyyli-kumitulppa ja alumiinisinetti sekä muovinen nostokorkki. Yksi injektiopullo sisältää 1,2 ml liuosta.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/09/537/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31. heinäkuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11. huhtikuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Mozobil 20 mg/ml injektioneste, liuos
Pleriksafori

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi ml sisältää 20 mg pleriksaforia.
Yksi injektioampullo sisältää 24 mg pleriksaforia 1,2 millilitrassa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumkloridi, kloorivetyhappo (väkevöity) ja natriumhydroksidi pH:n säätöön sekä injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 injektioampullo
24 mg/1,2 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.
Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Käyttämätön liuos on hävitettävä.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/09/537/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Mozobil 20 mg/ml injektioneste, liuos
Pleriksafori
Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

24 mg/1,2 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Mozobil 20 mg/ml injektioneste, liuos pleriksafori

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Mozobil on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Mozobilia
3. Miten Mozobilia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Mozobilin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Mozobil on ja mihin sitä käytetään

Mozobilin vaikuttavana aineena on pleriksafori, joka salpaa veren kantasolujen pinnalla olevan proteiinin. Tämä proteiini ”sitoo” veren kantasolut luuytimeen. Pleriksafori edistää kantasolujen vapautumista verenkiertoon (mobilisaatio). Kantasolut voidaan sitten kerätä talteen laitteella (afereesikone), joka erottelee veren aineosat, ja tämän jälkeen pakastaa ja varastoida kantasolusiirtoa varten.

Jos kantasolujen vapautuminen verenkiertoon on heikkoa, Mozobilia käytetään edistämään veren kantasolujen keräämistä, jotta ne voidaan varastoida ja siirtää uudelleen (kantasolusiirto)

- aikuisille, joilla on lymfooma (veren valkosolujen syöpä) tai multippeli myelooma (luuytimen plasmasoluissa vaikuttava syöpä)
- vähintään 1- ja alle 18-vuotiaille lapsille, joilla on lymfooma tai kiinteä kasvain.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Mozobilia

Älä käytä Mozobilia

- jos olet allerginen pleriksaforille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Mozobilia.

Kerro lääkärille

- jos sinulla on tai on ollut sydänvaivoja.
- jos sinulla on munuaisvaivoja. Lääkäri saattaa muuttaa annosta.
- jos sinulla on kohonnut valkosolumäärä.
- jos sinulla on pieni verihutaleiden määrä veressä.
- jos sinua on aiemmin heikottanut tai pyörryttänyt seisomaan noustessasi tai istuutuessasi tai jos olet pyörtynyt pistoksen jälkeen.

Lääkäri saattaa otattaa sinulta **säännöllisiä verikokeita** verisolujen määrän seuraamiseksi.

Mozobilia ei suositella kantasolujen mobilisaatioon, jos sinulla on leukemia (veren tai luuytimen syöpä).

Muut lääkevalmisteet ja Mozobil

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Mozobilia, jos olet raskaana, sillä Mozobilin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole kokemusta. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos olet tai arvelet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta. On suositeltavaa käyttää ehkäisyä, jos olet hedelmällisessä iässä.

Älä imetä, jos käytät Mozobilia, koska ei tiedetä, erittyykö Mozobil äidinmaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Mozobil voi aiheuttaa huimausta tai väsymystä. Vältä sen takia ajamista, jos sinua huimaa tai jos olet väsynyt tai huonovointinen.

Mozobil sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohti eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Mozobilia käytetään

Lääkkeen pistää sinulle lääkäri tai sairaanhoitaja.

Saat ensin G-CSF-lääkettä, sen jälkeen sinulle annetaan Mozobilia

Mobilisaatio aloitetaan antamalla sinulle ensin toista lääkettä, jonka nimi on G-CSF (granulosyyttikasvutekijä). G-CSF auttaa Mozobilia toimimaan kunnolla. Jos haluat tietää lisää G-CSF-lääkkeestä, kysy lääkäriltä ja lue lääkkeen pakkausseloste.

Kuinka paljon Mozobilia annetaan?

Suosittelun annos aikuisille on joko 20 mg (kiinteä annos) tai 0,24 mg/kg (kehon painokilo)/vrk. Suositeltu annos vähintään 1- ja alle 18-vuotiaille lapsille on 0,24 mg/kg (kehon painokilo)/vrk.

Annos riippuu painostasi, joka mitataan ensimmäistä annosta edeltävän viikon aikana. Jos sinulla on keskivaikeita tai vaikeita munuaisvaivoja, lääkäri pienentää annosta.

Miten Mozobilia annetaan?

Mozobil annetaan pistoksena ihon alle.

Milloin Mozobil annetaan ensimmäisen kerran?

Saat ensimmäisen annoksen 6–11 tuntia ennen afereesia (veren kantasolujen keräys).

Miten kauan Mozobilia annetaan?

Hoito kestää 2–4 peräkkäistä päivää (joskus enintään 7 päivää), kunnes tarpeeksi kantasoluja on kerätty kantasolusiirtoa varten. Harvoin kantasoluja ei saada kerättyä tarpeeksi ja keräysyritys keskeytetään.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro heti lääkärille, jos

- pian Mozobilin saamisen jälkeen sinulla ilmenee ihottumaa, silmien turpoamista, hengenahdistusta tai hapenpuutetta, heikotusta noustessa seisomaan tai istuuduttaessa, pyörryttämistä tai pyörtymistä
- jos sinulla on kipuja ylävatsassa vasemmalla puolella tai vasemmassa olkapäässä.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voivat ilmetä useammalla kuin yhdellä 10 henkilöstä)

- ripuli, pahoinvointi, pistoskohdan punoitus tai ärsytys
- laboratoriokokeessa havaittu pieni veren punasolujen määrä (anemia lapsilla).

Yleiset haittavaikutukset (voivat ilmetä korkeintaan yhdellä 10 henkilöstä)

- päänsärky
- huimaus, väsymys tai huonovointisuus
- nukkumisvaikeudet
- ilmavaivat, ummetus, ruoansulatushäiriö, oksentelu
- vatsaoireet, kuten kipu, turvotus ja mahavaivat
- suun kuivuus, suuta ympäröivän alueen tunnottomuus
- hikoilu, ihon punoitus, nivelkivut, lihas- ja luukivut.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voivat ilmetä korkeintaan yhdellä 100 henkilöstä)

- allergiset reaktiot, kuten ihottuma, silmien turvotus, hengenahdistus
- anafylaktiset reaktiot, kuten anafylaktinen sokki
- poikkeavat unet, painajaisunet.

Joskus harvoin ruoansulatushäiriöt voivat olla vaikeita (ripuli, oksentelu, vatsakipu ja pahoinvointi).

Sydänkohtaukset

Kliinisissä lääketutkimuksissa potilaat, joilla oli sydänkohtaukseen (sydäninfarktiin) liittyviä riskitekijöitä, saivat melko harvoin sydänkohtauksen Mozobilin ja G-CSF-lääkkeen antamisen jälkeen. Kerro heti lääkärillä, jos sinulla on rintatuntemuksia.

Puutuminen ja tunnottomuus

Puutuminen ja tunnottomuus ovat yleisiä syöpähoitoja saavilla potilailla. Yhdellä viidestä potilaasta on näitä tuntemuksia. Näitä vaikutuksia ei kuitenkaan nähtävästi ole muita useammin, kun käytät Mozobil-lääkettä.

Verikokeissa voi näkyä myös valkoisten verisolujen määrän kasvu (leukosytoosi).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Mozobilin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Injektiopullon avaamisen jälkeen Mozobil tulisi käyttää välittömästi.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Mozobil sisältää

- Vaikuttava aine on pleriksafori. Yksi ml injektionestettä sisältää 20 mg pleriksaforia. Yksi injektiopullo sisältää 24 mg pleriksaforia 1,2 millilitrassa liuosta.
- Muut aineet ovat natriumkloridi, kloorivetyhappo (väkevä) ja natriumhydroksidi pH:n säätöön sekä injektionesteisiin käytettävä vesi.

Mozobilin kuvaus ja pakkauskoko

Mozobil toimitetaan kirkkaana, värittömänä tai vaaleankeltaisena injektionesteenä lasisessa injektiopullossa, jossa on lateksiton kumitulppa. Yksi injektiopullo sisältää 1,2 ml liuosta.

Jokaisessa pakkauksessa on yksi injektiopullo.

Myyntiluvan haltija

Sanofi B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Κύπρος

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.