

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Mozobil 20 mg/ml stungulyf, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml af lausn inniheldur 20 mg af plerixafori.

Hvert hettuglas inniheldur 24 mg af plerixafori í 1,2 ml lausn.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver ml inniheldur u.þ.b. 5 mg (0,2 mmól) af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær, litlaus/fölgul lausn, með sýrustig frá 6,0–7,5 og osmósupéttni sem nemur 260–320 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fullorðnir sjúklingar

Mozobil er ætlað til notkunar ásamt hvítkornavaxtarþætti (G-CSF) til að auka losun á blóðmyndandi stofnfrumum til útæðablóðs, sem síðan er safnað saman og í kjölfarið notað til samgena ígræðslu í fullorðna sjúklinga sem eru með eitilfrumukrabbamein eða mergæxlager og losa frumur ekki nægilega vel (sjá kafla 4.2).

Börn (1 árs til yngri en 18 ára)

Mozobil er ætlað til notkunar ásamt hvítkornavaxtarþætti til að auka losun á blóðmyndandi stofnfrumum til útæðablóðs, sem síðan er safnað saman og í kjölfarið notað til samgena ígræðslu í börn sem eru með eitilfrumukrabbamein eða illkynja æxli, annað hvort:

- fyrirbyggjandi, þegar búist er við að stofnfrumufjöldi í blóðrás á fyrirhuguðum degi söfnunar eftir viðunandi losun með hvítkornavaxtarþætti (með eða án krabbameinslyfjameðferðar) verði ófullnægjandi hvað varðar ákjósanlegar heimtur blóðmyndandi stofnfrumna, eða
- þegar fyrri tilraun til fullnægjandi söfnunar blóðmyndandi stofnfrumum hefur mistekist (sjá kafla 4.2).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í krabbameins- og/eða blóðsjúkdómalækningum skal hefja og hafa eftirlit með meðferð með Mozobil. Losunar- og söfnunaraðgerðir skulu fara fram í samráði við krabbameins- og/eða blóðsjúkdómadeild með viðunandi reynslu á þessu sviði og þar sem hægt er að fylgjast með blóðmyndandi stofnfrumum á réttan hátt.

Komið hefur fram að aldur hærri en 60 ár og/eða fyrri mergbælandi krabbameinslyfjameðferð og/eða umfangsmikil fyrri krabbameinslyfjameðferð og/eða hámarksþéttni stofnfruma í blóðrás minni en 20 stofnfrumur/míkrólítra hefur forspárgildi fyrir litla losun.

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður daglegur skammtur af plerixafori með inndælingu undir húð er:

- 20 mg fastaskammtur eða 0,24 mg/kg líkamsþyngdar sjúklinga sem vega ≤83 kg (sjá kafla 5.2).

- 0,24 mg/kg líkamsþyngdar hjá sjúklingum sem vega >83 kg.

Börn (1 árs til yngri en 18 ára)

Ráðlagður daglegur skammtur af plerixafori með inndælingu undir húð er:

- 0,24 mg/kg líkamsþyngdar (sjá kafla 5.1).

Hvert hettuglas af plerixafori er fyllt til að gefa 1,2 ml af plerixafori 20 mg/ml í vatnslausn til inndælingar sem inniheldur 24 mg af plerixafori.

Velja á sprautustærð til að draga Plerixafor upp í með tilliti til þyngdar sjúklingsins.

Fyrir létta sjúklinga, allt að 45 kg að líkamsþyngd má nota 1 ml sprautur ætlaðar til notkunar fyrir ungbörn. Þessi tegund af sprautum hefur yfirkvörðun í 0,1 ml og undirkvörðun í 0,01 ml og hentar því til að gefa plerixafor í skammtinum 240 mikróg/kg fyrir börn sem eru a.m.k 9 kg að þyngd.

Fyrir sjúklinga sem eru þyngri en 45 kg má nota 1 ml eða 2 ml sprautu með kvörðun sem leyfir mælingu á rúmmáli að 0,1 ml.

Lyfið skal gefa með inndælingu undir húð 6 til 11 klst. áður en hver söfnun hefst í kjölfar 4 daga formeðferðar með G-CSF. Í klínískum rannsóknum hefur Mozobil yfirleitt verið notað í 2 til 4 (og allt að 7) sólarhringa í röð.

Þyngdina sem notuð er til að reikna út skammt af plerixafori ætti að mæla innan 1 viku fyrir fyrsta skammt af plerixafori. Í klínískum rannsóknum hefur skammtur af plerixafori verið reiknaður út miðað við líkamsþyngd sjúklinga sem eru allt að 175% kjörlikamsþyngdar. Engin rannsókn hefur verið gerð á skömmtum plerixafor og meðferð sjúklinga sem eru þyngri en 175% kjörlikamsþyngdar. Ákvarða má kjörlikamsþyngd út frá eftirfarandi jöfnum:

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

Miðað við aukna útsetningu með aukinni líkamsþyngd á skammtur af plerixafori ekki að vera stærri en 40 mg/sólarhring.

Ráðlögð samhliða lyfjagjöf

Í klínískum lykilrannsóknum sem styðja notkun á Mozobil fengu sjúklingarnir daglega morgunskammt er nam 10 µg/kg af G-CSF í 4 sólarhringa í röð fyrir fyrsta skammt af plerixafori og á hverjum morgni fyrir söfnun.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun 20–50 ml/mín. á að minnka skammtinn af plerixafori um einn þriðja í 0,16 mg/kg/sólarhring (sjá kafla 5.2). Klínískar upplýsingar um þessa skammtaaðlögun eru takmarkaðar. Ekki er næg klínísk reynsla til að gefa ráðleggingar um aðra skammta fyrir sjúklinga með kreatínín úthreinsun < 20 ml/mín., né til að gefa ráðleggingar um skammta fyrir sjúklinga í blóðskilun.

Miðað við að útsetning eykst með aukinni líkamsþyngd á skammturinn ekki að vera stærri en 27 mg/sólarhring ef kreatínín úthreinsun er minni en 50 ml/mín.

Börn

Öryggi og verkun Mozobil var rannsökuð hjá börnum (1 árs til yngri en 18 ára) í opinni, fjölsetra, samanburðarrannsókn (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2).

Aldraðir (> 65 ára)

Skammtaaðlögun er óþörf hjá öldruðum með eðlilega nýrnastarfsemi. Mælt er með skammtaaðlögun hjá öldruðum með kreatínín úthreinsun ≤ 50 ml/mín. (sjá Skert nýrnastarfsemi hér að ofan). Almennt skal gæta varúðar þegar skammtar eru ákvarðaðir fyrir aldraða með hliðsjón af minnkaðri nýrnastarfsemi með hækkuðum aldri.

Lyfjagjöf

Mozobil er ætlað til inndælingar undir húð. Hvert hettuglas er einungis til notkunar í eitt skipti. Skoða verður hettuglösin fyrir gjöf og ekki má nota þau ef agnir eða mislitun er til staðar. Þar sem Mozobil er afgreitt sem sæfð lausn án rotvarnarefna skal gæta smitgátar þegar innihald hettuglassins er fært í hentuga sprautu til inngjafar undir húð (sjá kafla 6.3).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Losun æxlisfrumna hjá sjúklingum með eitilfrumukrabbamein og mergæxlager

Þegar Mozobil er notað samhliða G-CSF til losunar á blóðmyndandi stofnfrumum hjá sjúklingum með eitilfrumukrabbamein eða mergæxlager má losa æxlisfrumur frá mergnum og safna þeim í kjölfarið í afurð hvítfrumusöfnunar (leukapheresis). Niðurstöður hafa sýnt að ef æxlisfrumur eru losaðar, þá er fjöldi losaðra æxlisfrumna ekki aukinn við notkun Mozobil samhliða G-CSF samanborið við G-CSF eitt og sér.

Losun æxlisfrumna hjá sjúklingum með hvítblæði

Mozobil og G-CSF hafa verið gefin sjúklingum með brátt kyrningahvítblæði og plasmafrumuhvítblæði við notkun þegar önnur úrræði skortir (compassionate use programme). Í sumum tilvikum jókst fjöldi hvítblæðifrumna í blóðrás þessara sjúklingum. Í þeim tilgangi að losa blóðmyndandi stofnfrumur getur plerixafor valdið losun hvítblæðifrumna og í kjölfarið mengað söfnunarafurðina. Því er ekki mælt með plerixafori til losunar og söfnunar á blóðmyndandi stofnfrumum hjá sjúklingum með hvítblæði.

Blóðsjúkdómafræðileg áhrif

Offjölgun hvítfrumna

Gjöf á Mozobil samhliða G-CSF eykur fjölda hvítkorna í blóðrás og fjölda blóðmyndandi stofnfrumna. Hafa skal eftirlit með fjölda hvíttra blóðkorna meðan á Mozobil meðferð stendur. Beita skal klínísku mati við gjöf Mozobil handa sjúklingum með fjölda dauðkyrninga í blóði sem er yfir $50 \times 10^9/l$.

Blóðflagnafæð

Blóðflagnafæð er þekkt aukaverkun söfnunar og hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengu Mozobil. Fylgjast skal með fjölda blóðflagna hjá öllum sjúklingum sem fá Mozobil og safnað er frá.

Ofnæmisviðbrögð

Í sjaldgæfum tilvikum hefur Mozobil verið tengt mögulegum almennum viðbrögðum við inndælingu undir húð, eins og ofsakláða, bólga í augntóttarhimnu (periorbital swelling), mæði og súrefnisskortir (sjá kafla 4.8). Einkenni sýndu svörun við meðferð (t.d. andhistamínur, barksterum, vökvun eða viðbótarsúrefni) eða hurfu af sjálfu sér. Tilkynnt hefur verið um tilvik bráðaofnæmis, þ. á m. bráðaofnæmislost, viðsvegar um heiminn eftir markaðssetningu lyfsins. Beita skal viðeigandi varúðarráðstöfunum vegna möguleika á þessum aukaverkunum.

Æða- og skreyjtaugarviðbrögð (vasovagal reactions)

Æða- og skreyjtaugarviðbrögð, réttstöðuþrýstingsfall og/eða yfirlið geta átt sér stað í kjölfar inndælingar undir húð (sjá kafla 4.8). Beita skal viðeigandi varúðarráðstöfunum vegna möguleika á þessum aukaverkunum.

Áhrif á milta

Í forklínískum rannsóknum mældist algild (absolute) og hlutfallsleg þyngd milta meiri í tengslum við blóðmyndun utan mergjar í kjölfar langvarandi (í 2 til 4 vikur) daglegrar inndælingar undir húð á plerixafori hjá rottum, í skömmtum sem voru um það bil 4 sinnum stærri en ráðlagður skammtur fyrir menn.

Áhrif plerixafor á miltisstærð sjúklinga hefur ekki verið rannsökuð sérstaklega í klínískum rannsóknum. Tilkynnt hefur verið um tilvik miltisstækkunar og/eða miltisrofs í kjölfar inngjafar

Mozobil samhliða vaxtarþætti G-CSF. Meta á heilleika milta (splenic integrity) hjá þeim sem fá Mozobil samhliða G-CSF ef þeir greina frá verk í efri vinstri hluta kviðarhols og/eða verk í herðablaði eða öxlum.

Natríum

Mozobil inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e. er í raun „natríumlaust“.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. *In vitro* prófanir sýndu að plerixafor umbrotnaði ekki fyrir tilstilli P450 CYP ensíma, né hamlaði eða hvatti P450 CYP ensím. Plerixafor verkaði ekki sem hvarfefni eða hemill fyrir P-glýkóprótein í *in vitro* rannsókn.

Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins-gerð hafði viðbót rituximabs við losunarmeðferð plerixafor og G-CSF hvorki áhrif á öryggi sjúklings né fjölda CD34+ frumna.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur.

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun plerixafor á meðgöngu. Verkunarmáti plerixafor bendir til þess að plerixafor valdi meðfæddum vansköpunum þegar það er gefið á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á vanskapandi áhrif (sjá kafla 5.3). Ekki skal nota Mozobil á meðgöngu nema sjúkdómsástand konunnar krefjist plerixafor meðferðar.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort plerixafor skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir barn á brjósti. Hætta skal brjóstagjöf meðan á Mozobil meðferð stendur.

Frjósemi

Áhrif plerixafor á frjósemi karla og kvenna eru ekki þekkt (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Mozobil getur haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Nokkrir sjúklingar hafa fundið fyrir svima, þreytu eða æða- og skreyjtaugarviðbrögðum. Því er mælt með að varúðar sé gætt við akstur eða notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Öryggisupplýsingar fyrir Mozobil samhliða G-CSF hjá krabbameinssjúklingum með eitilfrumukrabbamein og mergæxlager fengust úr tveimur III. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu (301 sjúklingar) og 10 II. stigs rannsóknum án samanburðar (242 sjúklingar). Sjúklingar voru flestir meðhöndlaðir einu sinni á dag með 0,24 mg/kg af plerixafori með inndælingu undir húð. Útsetning fyrir plerixafori í þessum rannsóknum var á bilinu 1 til 7 dagar í röð (miðgildi = 2 dagar).

Í tveimur III. stigs rannsóknum á sjúklingum með eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins-gerð (AMD3100-3101) og mergæxlager (AMD3100-3102) var samtals 301 sjúklingur meðhöndlaður í Mozobil og G-CSF hópnum og 292 sjúklingar voru meðhöndlaðir í lyfleysu og G-CSF hópnum. Sjúklingar fengu daglega morgunskammt af G-CSF 10 µg/kg í 4 sólarhringa áður en fyrsti skammtur var gefinn af plerixafori eða lyfleysu og á hverjum morgni fyrir söfnun. Aukaverkanir sem voru tíðari með Mozobil og G-CSF en með lyfleysu og G-CSF og tilkynnt var að tengdust rannsóknarlyfi hjá

≥ 1% sjúklinga sem fengu Mozobil, á meðan losun blóðmyndandi stofnfrumna og söfnun stóð og áður en lyfjameðferð/brottnámsmeðferð við undirbúning ígræðslu hófst, eru sýndar í töflu 1. Ekki sást marktækur munur á tíðni aukaverkana í meðferðarhópum frá lyfjameðferð/brottnámsmeðferð við undirbúning ígræðslu og í 12 mánuði eftir ígræðslu.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærakerfi og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 1. Aukaverkanir sem voru tíðari með Mozobil en lyfleysu og taldar tengjast Mozobil við losun og blóðskilun í III. stigs rannsóknnum

Blóð og eitlar	
Tíðni ekki þekkt	Miltisstækkun, miltisrof (sjá kafla 4.4)**
Önæmiskerfi	
Sjaldgæfar	Ofnæmisviðbrögð* Bráðafnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðafnæmislost (sjá kafla 4.4) **
Geðræn vandamál	
Algengar	Svefnleysi
Sjaldgæfar	Óeðlilegir draumar, martraðir
Taugakerfi	
Algengar	Sundl, höfuðverkur
Meltingarfæri	
Mjög algengar	Niðurgangur, ógleði
Algengar	Uppköst, kviðverkur, magaóþægindi, meltingartruflanir, þaninn kviður, hægðatregða, vindgangur, vanskynnæmi í munni, munnþurrkur
Húð og undirhúð	
Algengar	Ofsviti, roðapöt
Stoðkerfi og stoðvefur	
Algengar	Liðverkir, vöðva- og beinverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	Viðbrögð á innrennslis- og stungustað
Algengar	Þreyta, lasleiki

* Tíðni ofnæmisviðbragða er byggð á aukaverkunum sem komu fram í krabbameinsrannsóknunum (679 sjúklingar). Þessar aukaverkanir voru m.a. ein eða fleiri af eftirfarandi: ofsakláði (n=2), bólga í augntóttarhimnu (n=2), mæði (n=1) og vefildisskortur (n=1). Alvarleiki þessara aukaverkana var vægur eða miðlungsmikill og þær komu fram u.þ.b. 30 mín. eftir gjöf á Mozobil.

** Reynsla eftir markaðssetningu

Aukaverkanir sem tilkynntar voru hjá sjúklingum með eitilfrumukrabbamein og mergæxlager sem fengu Mozobil í III. stigs samanburðarrannsóknnum og rannsóknnum án samanburðar, þ.m.t. II. stigs rannsókn á Mozobil sem einlyfjameðferð við losun blóðmyndandi stofnfrumna, eru svipaðar. Enginn marktækur munur sást á tíðni aukaverkana hjá krabbameinssjúklingum m.t.t. sjúkdóms, aldurs eða kyns.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hjartadrep

Í klínískum rannsóknum fengu 7 af 679 krabbameinssjúklingum hjartadrep eftir losun blóðmyndandi stofnfrumna með plerixafori og G-CSF. Öll tilvikin áttu sér stað a.m.k. 14 dögum eftir síðustu gjöf á Mozobil. Þar að auki fengu tveir kvenkyns krabbameinssjúklingar hjartadrep við notkun þegar önnur úrræði skortir (compassionate use programme) í kjölfar losunar á blóðmyndandi stofnfrumum með plerixafori og G-CSF. Eitt þessara tilvika átti sér stað 4 dögum eftir síðustu gjöf á Mozobil. Skortur á tímaháðum tengslum hjá 8 af 9 sjúklingum auk áhættumats á sjúklingum með hjartadrep bendir ekki til að Mozobil sé óháður áhættuþáttur hjartadreps hjá sjúklingum sem einnig fá G-CSF.

Offjölgun hvítfrumna

Fjöldi hvítkorna mældist $100 \times 10^9/l$ eða meiri daginn fyrir söfnun og alla daga sem söfnun var gerð hjá 7% sjúklinga sem fengu Mozobil og hjá 1% sjúklinga sem fengu lyfleysu í III. stigs rannsóknunum. Engar fylgikvillar eða klínísk einkenni offjölgunar hvítfrumna komu fram.

Æða- og skreyjtaugarviðbrögð

Í klínískum rannsóknum með Mozobil á krabbameinssjúklingum og heilbrigðum sjálfboðaliðum fékk innan við 1% þeirra æða- og skreyjtaugarviðbrögð (réttstöðuprýstingsfall og/eða yfirlið) í kjölfar inndælingar undir húð af $\leq 0,24$ mg/kg skömmtum af plerixafori. Meirihluti þessara aukaverkana kom fram innan við 1 klst. eftir gjöf á Mozobil.

Meltingarfæri

Í klínískum rannsóknum með Mozobil á krabbameinssjúklingum hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá verulegum aukaverkunum í meltingarfærum, þ.m.t. niðurgangi, ógleði, uppköstum og kviðverkjum.

Náladofi

Náladofi er algengur hjá krabbameinssjúklingum sem gangast undir samgena ígræðslu eftir ýmis konar sjúkdómsmeðferðir. Í III. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu var tíðni náladofa 20,6% í plerixafor hópnum og 21,2% í lyfleysuhópnum.

Aldraðir

Í báðum klínísku samanburðarrannsóknunum á plerixafori með lyfleysu voru 24% sjúklinga ≥ 65 ára. Enginn marktækur munur sást á tíðni aukaverkana hjá öldruðum í samanburði við yngri sjúklinga.

Börn

Þrjátíu sjúklingar fengu meðferð með 0,24 mg/kg af Mozobil í opinni, fjölsetra, samanburðarrannsókn (DFI 12860) (sjá kafla 5.1).

Öryggisupplýsingar í þessari rannsókn hjá börnum voru í samræmi við það sem sést hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtun. Á grundvelli takmarkaðra upplýsinga um stærri skammta en mælt er fyrir um og allt að 0,48 mg/kg getur tíðni maga- og garnakvilla, æða- og skreyjtaugarviðbragða, réttstöðuprýstingsfalls og/eða yfirliðs verið hærri.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur ónæmisörvandi lyf, ATC flokkur: L03AX16.

Verkunarháttur

Plerixafor er bicyclam-afleiða, sértækur afturkræfur blokki CXCR4 chemokínviðtakans og hamlar bindingu á sammerktum bindli hans (cognate ligand), SDF-1 α (stromal cell-derived factor-1 α) sem einnig er þekktur sem CXCL12. Hvítfrumufjölgun og aukning á fjölda blóðmyndandi stofnfrumna í blóðrás af völdum plerixafor er talin stafa af truflun á bindingu CXCR4 við sammerktan bindil sinn, sem leiðir til þess að bæði þroskaðar og fjölgæfar frumur finnast í blóðrásinni. CD34+ frumur sem plerixafor losar eru virkar og nothæfar til frumuigræðslu (engraftment) og geta fjölgað sér (repopulating capacity) til lengri tíma.

Lyfhrif

Í rannsóknum á lyfhrifum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu eingöngu plerixafor kom hámarkslosun á CD34+ frumum fram 6 til 9 klst. eftir inngjöf. Í rannsóknum á lyfhrifum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu plerixafor samhliða G-CSF, sem var gefið inn með sama skammtabili og í rannsóknum á sjúklingum, kom fram viðvarandi fjölgun CD34+ í útæðablóði frá 4 til 18 klst. eftir að plerixafor var gefið, þar sem hámarkssvörun kom fram eftir 10 til 14 klst.

Til að bera saman lyfjahvörf og lyfhrif plerixafor eftir skammt byggðan á 0,24 mg/kg og fastaskammt (20 mg) var gerð rannsókn hjá sjúklingum með eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins-gerð (N=61) sem fengu meðferð með 0,24 mg/kg eða 20 mg plerixafori. Rannsóknin var gerð hjá sjúklingum sem vógu 70 kg eða minna (miðgildi: 63,7 kg, minnsta þyngd: 34,2 kg, mesta þyngd: 70 kg). Fastaskammturinn 20 mg sýndi 1,43 falt hærri útsetningu ($AUC_{0-10klst}$) en 0,24 mg/kg skammturinn (tafla 2). Fastaskammturinn 20 mg sýndi einnig hækkað svörunarhlutfall í prósentustigum (5,2% [60,0% samanborið við 54,8%]) byggt á gögnum frá rannsóknarstofu á staðnum og 11,7% [63,3% samanborið við 51,6%]) byggt á gögnum frá miðlægu rannsóknarstofunni) við að ná takmarkinu $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ frumur/kg en skammturinn er byggður á mg/kg. Miðgildi tímans þar til $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ frumur/kg náðist var 3 dagar fyrir báða meðferðarhópa og öryggisupplýsingar voru svipaðar hjá hópunum. Líkamsþyngdin 83 kg var valin sem viðmiðunarþyngd til að flytja sjúklinga af fastaskammti á skammt byggðan á þyngd (83 kg x 0,24 mg/kg = 19,92 mg).

Tafla 2. Samanburður á altækri útsetningu ($AUC_{0-10klst}$) við skammtaáætlun fyrir fastaskammta og skammta byggða á þyngd

Skammtaáætlun	Margfeldismeðaltal AUC
Fastaskammtur 20 mg (n=30)	3991,2
0,24 mg/kg (n=31)	2792,7
Hlutfall (90% CI)	1,43 (1,32;1,54)

Verkun og öryggi

Í tveimur III. stigs slembiröðuðum samanburðarrannsóknum fengu sjúklingar með eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins-gerð eða mergæxlager 0,24 mg/kg af Mozobil eða lyfleysu á hverju kvöldi fyrir söfnun. Sjúklingar fengu daglega morgunskammta af G-CSF 10 μ g/kg í 4 daga fyrir inngjöf á fyrsta skammti af plerixafori eða lyfleysu og á hverjum morgni fyrir söfnun. Ákjósanlegan fjölda (5 eða 6 x 10^6 frumur/kg) og lágmarksfjölda (2 x 10^6 frumur/kg) af CD34+ frumum/kg innan tiltekins dagafjölda, auk fyrstu samsettu endapunktanna sem fela í sér velheppnaða frumuigræðslu, má sjá í töflum 3 og 5; hlutfall sjúklinga sem náðu ákjósanlegum fjölda CD34+ frumna/kg eftir dögum í söfnun má sjá í töflum 4 og 6.

Tafla 3. Niðurstöður um verkun úr rannsókn AMD3100-3101 - CD34+ frumulosun hjá sjúklingum með eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins-gerð

Endapunktur verkunar ^b	Mozobil og G-CSF (n=150)	Lyfleysa og G-CSF (n=148)	p-gildi ^a
Sjúklingar sem náðu $\geq 5 \times 10^6$ frumum/kg á ≤ 4 dögum í söfnun og velheppnaðri frumuigræðslu	86 (57,3%)	28 (18,9%)	< 0,001
Sjúklingar sem náðu $\geq 2 \times 10^6$ frumum/kg á ≤ 4 dögum í söfnun og velheppnaðri frumuigræðslu	126 (84,0%)	64 (43,2%)	< 0,001

^a p-gildi reiknað með Kí-kvaðratprófi Pearson

^b Tölfræðilega marktækt hærra hlutfall sjúklinga náði $\geq 5 \times 10^6$ frumum/kg á ≤ 4 dögum í söfnun með Mozobil og G-CSF (n=89; 59,3%) en með lyfleysu og G-CSF (n=29; 19,6%), $p < 0,001$; tölfræðilega marktækt hærra hlutfall sjúklinga náði $\geq 2 \times 10^6$ frumum/kg á ≤ 4 dögum í söfnun með Mozobil og G-CSF (n=130; 86,7%) en með lyfleysu og G-CSF (n=70; 47,3%), $p < 0,001$.

Tafla 4. Rannsókn AMD3100-3101 – hlutfall sjúklinga sem náðu $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ frumum/kg eftir dögum í söfnun hjá sjúklingum með eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins-gerð

Dagar	Hlutfall ^a hjá Mozobil og G-CSF (n=147 ^b)	Hlutfall ^a hjá lyfleysu og G-CSF (n=142 ^b)
1	27,9%	4,2%
2	49,1%	14,2%
3	57,7%	21,6%
4	65,6%	24,2%

^a Prósentuhlutfall ákvarðað með Kaplan Meier aðferð

^b n nær yfir alla sjúklinga sem safnað var hjá í a.m.k. einn dag

Tafla 5. Niðurstöður um verkun í rannsókn AMD3100-3102 – CD34+ frumulosun í sjúklingum með mergæxlager

Endapunktur verkunar ^b	Mozobil og G-CSF (n=148)	Lyfleysa og G-CSF (n=154)	p-gildi ^a
Sjúklingar sem náðu $\geq 6 \times 10^6$ frumum/kg á ≤ 2 dögum í söfnun og velheppnaðri frumuigræðslu	104 (70,3%)	53 (34,4%)	< 0,001

^a p-gildi reiknað með Cochran-Mantel-Haenszel tölfræði blokkað með upphafsgildi blóðflagnatalningar

^b Tölfræðilega marktækt hærra hlutfall sjúklinga náði $\geq 6 \times 10^6$ frumum/kg á ≤ 2 dögum í söfnun með Mozobil og G-CSF (n=106; 71,6%) en með lyfleysu og G-CSF (n=53; 34,4%), $p < 0,001$; tölfræðilega marktækt hærra hlutfall sjúklinga náði $\geq 6 \times 10^6$ frumum/kg á ≤ 4 dögum í söfnun með Mozobil og G-CSF (n=112; 75,7%) en með lyfleysu og G-CSF (n=79; 51,3%), $p < 0,001$; tölfræðilega marktækt hærra hlutfall sjúklinga náði $\geq 2 \times 10^6$ frumum/kg á ≤ 4 dögum í söfnun með Mozobil og G-CSF (n=141; 95,3%) en með lyfleysu og G-CSF (n=136; 88,3%), $p=0,031$.

Tafla 6. Rannsókn AMD3100-3102 – hlutfall sjúklinga sem náðu $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ frumum/kg eftir dögum í söfnun hjá sjúklingum með mergæxlager

Dagar	Hlutfall ^a hjá Mozobil og G-CSF (n=144 ^b)	Hlutfall ^a hjá lyfleysu og G-CSF (n=150 ^b)
1	54,2%	17,3%
2	77,9%	35,3%
3	86,8%	48,9%
4	86,8%	55,9%

^a Prósentuhlutfall ákvarðað með Kaplan Meier aðferð

^b n nær yfir alla sjúklinga sem safnað var hjá í a.m.k. einn dag

Sjúklingar í úrlausnarmeðferð (rescue patients)

Í rannsókn AMD3100-3101 fengu 62 sjúklingar (10 í hópnum sem fékk Mozobil + G-CSF og 52 í hópnum sem fékk lyfleysu + G-CSF), sem gátu ekki losað um nægilegan fjölda CD34+ frumna og gátu því ekki haldið áfram í ígræðslu, opna úrlausnarmeðferð með Mozobil og G-CSF. Af þessum sjúklingum losuðu 55% (34 af 62) $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ frumna og frumuígræðsla heppnaðist vel hjá þeim. Í rannsókn AMD3100-3102 fengu 7 sjúklingar (allir úr hópnum sem fékk lyfleysu + G-CSF) úrlausnarmeðferð. Af þessum sjúklingum losuðu 100% (7 af 7) $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ frumna og frumuígræðsla heppnaðist vel hjá þeim.

Skammtur af blóðmyndandi stofnfrumum sem notaður var í hverri ígræðslu var ákvarðaður af rannsóknaraðila og blóðmyndandi stofnfrumur sem var safnað saman voru ekki endilega allar notaðar við ígræðslu. Hjá sjúklingum sem fengu ígræðslu í III. stigs rannsóknum var miðgildistími til dauftykningaígræðslu (10–11 dagar), miðgildistími til blóðflagnaígræðslu (18–20 dagar) og ending græðlings allt að 12 mánuðum eftir ígræðslu svipuð hjá hópnum sem fengu Mozobil og lyfleysu.

Upplýsingar um losun og frumuígræðslu úr II. stigs stuðningsrannsóknum (plerixafor 0,24 mg/kg á kvöldin eða á morgnana fyrir söfnun) hjá sjúklingum með eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins-gerð, Hodgkins-sjúkdóm eða mergæxlager voru svipaðar og upplýsingar úr III. stigs rannsóknum.

Í samanburðarrannsóknunum með lyfleysu var margföldun á CD34+ frumufjölda (frumur/ μ l) í útæðablóði á 24 klst. tímabilinu frá deginum fyrir fyrstu söfnun þar til rétt fyrir fyrstu söfnun metin (tafla 7). Á áður nefndu 24 klst. tímabili var fyrsti skammturinn af 0,24 mg/kg plerixafor eða lyfleysu gefinn 10–11 klst. fyrir söfnun.

Tafla 7. Margföldun á CD34+ frumufjölda í útæðablóði í kjölfar gjafar á Mozobil

Rannsókn	Mozobil og G-CSF		Lyfleysa og G-CSF	
	Miðgildi	Meðaltal (SD)	Miðgildi	Meðaltal (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)

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Mozobil í börnum á aldrinum 1 til 18 ára vegna mergbælingar sem er afleiðing lyfjameðferðar vegna illkynja sjúkdóma þar sem þörf er á samgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Öryggi og verkun Mozobil var metin í opinni, fjölsetra, samanburðarrannsókn hjá börnum með æxli (þ.á m. taugakímsæxli, sarkmein, Ewing-sarkmein) eða eitilfrumukrabbamein þar sem samgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðsla kom til greina (DFI12860). Sjúklingar með hvítblæði, langvarandi hátt hlutfall sjúkdóms í merg fyrir losunaraðgerð eða fyrri stofnfrumuígræðslu voru útilokaðir.

Fjörutíu og fimm börnum (1 árs til yngri en 18 ára) var slembiraðað, 2:1, 0,24 mg/kg af Mozobil ásamt hefðbundnum losunaraðgerðum (hvítkornavaxtarþáttur með eða án krabbameinslyfjameðferðar) og í samanburðarhóp (aðeins hefðbundnar losunaraðgerðir). Miðgildi aldurs var 5,3 ár (lágigildi: háigildi 1:18) í hópnum sem fékk Mozobil samanborið við 4,7 ár (lágigildi: háigildi 1:17) í samanburðarhópnum.

Aðeins einum sjúklingi yngri en 2 ára var slembiraðað í hópinn sem fékk meðferð með plerixafori. Ójafnvægi var á milli meðferðarhópanna hvað varðar CD34+ talningu í útæðablóði á deginum fyrir fyrstu söfnunaraðgerð (þ.e. fyrir gjöf plerixafor), með minna CD34+ í útæðablóði í hópnum sem fékk plerixafor. Miðgildi CD34+ frumutalningar í útæðablóði í upphafi var 15 frumur/míkrólítra í hópnum sem fékk Mozobil samanborið við 35 frumur/míkrólítra í samanburðarhópnum. Frumgreiningin sýndi að hjá 80% sjúklinga í hópnum sem fékk Mozobil varð tvöföldun á CD34+ talningu í útæðablóði, sem sást frá morgni dagsins fyrir áætlaða söfnun til morgunsins fyrir söfnun, borið saman við 28,6% sjúklinga í samanburðarhópnum ($p=0,0019$). Miðgildi aukningar í CD34+ frumutalningu í útæðablóði frá upphafi til söfnunardagsins var 3,2-föld hjá hópnum sem fékk Mozobil borið saman við 1,4-föld hjá samanburðarhópnum.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf plerixafor hafa verið metin hjá sjúklingum með eitilfrumukrabbamein og mergæxlagar á klínísku skammtabili sem nemur 0,24 mg/kg í kjölfar formeðferðar með G-CSF (10 µg/kg einu sinni á dag, 4 daga í röð).

Frásög

Plerixafor frásogast hratt í kjölfar inndælingar undir húð og nær hámarksþéttni á u.þ.b. 30–60 mínútum (t_{max}). Í kjölfar gjafar undir húð á 0,24 mg/kg skammti til sjúklinga eftir að hafa verið í 4 daga formeðferð með G-CSF var hámarksþéttni plerixafor í plasma (C_{max}) 887 ± 217 ng/ml og almenn útsetning (AUC_{0-24}) fyrir plerixafor 4337 ± 922 ng.klst./ml.

Dreifing

Plerixafor binst plasmapróteini úr mönnum í meðallagi mikið, eða allt að 58%. Sýnilegt dreifingarrúmmál plerixafor í mönnum er 0,3 l/kg, sem sýnir að plerixafor er aðallega í utanæðavökvarými, en ekki eingöngu.

Umbrot

Plerixafor umbrotnar ekki *in vitro* með lifrarfrymisögnum úr mönnum né lifrarfrumum úr mönnum og sýnir ekki hamlandi verkun *in vitro* gagnvart helstu CYP450 ensímum sem taka þátt í umbroti lyfja (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4/5). Í *in vitro* rannsóknum á lifrarfrumum úr mönnum hvatti plerixafor ekki CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4 ensím. Þessar niðurstöður benda til þess að litlar líkur séu á að plerixafor tengist P450-háðum milliverkunum lyfja.

Brotthvarf

Helsta brotthvarfsleið plerixafor er með þvagi. Í kjölfar 0,24 mg/kg skammts hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum með eðlilega nýrnastarfsemi skildust u.þ.b. 70% af skammtinum út í þvagi á óbreyttu formi á fyrstu 24 klst. eftir gjöf. Helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) í plasma er 3–5 klst. Plerixafor verkaði ekki sem hvarfefni eða hemill fyrir P-glýkóprótein í *in vitro* rannsókn með MDCKII og MDCKII-MDRI frumugerðum.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Í kjölfar eins skammts af 0,24 mg/kg af plerixafor minnkaði úthreinsun hjá sjúklingum með mismunandi alvarlega skerta nýrnastarfsemi og var tengd kreatínín úthreinsun ($CrCl$). Meðalgildi AUC_{0-24} fyrir plerixafor hjá sjúklingum með vægt skerta ($CrCl$ 51–80 ml/mín.), miðlungsskerta

(CrCl 31–50 ml/mín.) og verulega skerta (CrCl $\leq$ 30 ml/mín.) nýrnastarfsemi voru 5410, 6780 og 6990 ng.klst./ml, í hverju tilviki fyrir sig, sem voru hærri en útsetningin sem kom fram hjá heilbrigðum sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (5070 ng.klst./ml). Skert nýrnastarfsemi hafði engin áhrif á C_{max} .

Kyn

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi ekki fram á nein áhrif kyns á lyfjahvörf plerixafor.

Aldraðir

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi ekki fram á nein áhrif aldurs á lyfjahvörf plerixafor.

Börn

Lyfjahvörf plerixafor voru metin hjá 48 börnum (1 árs til yngri en 18 ára) með æxli við skammta gefnir undir húð af 0,16, 0,24 og 0,32 mg/kg ásamt hefðbundnum losunaraðgerðum (hvítornavaxtarþáttur með eða án krabbameinslyfjameðferðar). Á grundvelli lyfjahvarfalíkana þýðis og sambærilegt og hjá fullorðnum leiðir skammtur byggður á mikróg/kg til aukningar á útsetningu plerixafor með aukinni líkamsþyngd hjá börnum. Við sömu skammtaáætlun á grundvelli þyngdar með 240 mikróg/kg er meðaltals útsetning ($AUC_{0-24klst}$) fyrir plerixafori lægri hjá börnum á aldrinum 2 til <6 ára (1410 ng.klst./ml), 6 til <12 ára (2318 ng.klst./ml) og 12 til <18 ára (2981 ng.klst./ml) en hjá fullorðnum (4337 ng.klst./ml). Á grundvelli lyfjahvarfalíkana þýðis er meðaltals útsetning fyrir plerixafori ($AUC_{0-24klst}$) hjá börnum á aldrinum 2 til <6 ára (1905 ng.klst./ml), 6 til <12 ára (3063 ng.klst./ml) og 12 til <18 ára (4015 ng.klst./ml) við skammtinn 320 mikróg/kg nær útsetningu hjá fullorðnum sem fá 240 mikróg/kg. Samt sem áður sást losun á CD34+ talningu í útæðablóði á 2. stigi í rannsókninni.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Niðurstöður einskammtarannsókna á rottum og músum með gjöf undir húð sýndu að plerixafor getur haft tímabundin en alvarleg áhrif á taugar og vöðva (ósamhæðar hreyfingar), haft róandi áhrif (vanvirkni), valdið andnað, útaflegu á kvið eða á hlið (ventral or lateral recumbency) og/eða vöðvavrömpum. Frekari aukaverkanir plerixafor sem tilkynntar voru reglulega í fjölskammta rannsóknum á dýrum voru m.a. aukinn fjöldi hvítra blóðkorna í blóðrás og aukinn útskilnaður kalks og magnesíums í þvagi hjá rottum og hundum, smávegis þyngdaraukning á milta hjá rottum og niðurgangur og hraðtaktur hjá hundum. Vefjameinafræðilegar niðurstöður komu fram um blóðmyndun utan mergjar í lifur og milta í rottum og/eða hundum. Ein eða fleiri af þessum niðurstöðum komu yfirleitt fram við almenna útsetningu sem var af sömu stærðargráðu eða örlítið meiri en klínísk útsetning hjá mönnum.

Niðurstöður úr skammtaákvörðunarrannsókn sem gerð var á ungum dvergsvinum og skammtaákvörðunarrannsóknum ásamt endanlegum (definitive) rannsóknum sem gerðar voru á ungum rottum voru svipaðar og sáust hjá fullorðnum músum, rottum og hundum. Útsetningarmörk í rannsókninni á ungum rottum við hámarksskammt sem þoldist voru ≥ 18 föld þegar þau voru borin saman við hæsta klínískan skammt hjá börnum upp að 18 ára aldri.

Skimun á almennri viðtakavirkni *in vitro* sýndi að við styrk (5 μ g/ml) sem var nokkrum sinnum hærri en almenn hámarkspéttni í mönnum hefur plerixafor meðalmikla eða sterka tilhneigingu til að bindast við fjölda ólíkra viðtaka sem fyrst og fremst eru staðsettir í taugaendum framan taugamóta í miðtaugakerfinu og/eða í úttaugakerfinu (Týpu N kalsíumgöng, kalíumgöng SK_{CA} , histamín H_3 , acetýlkólin múskarín M_1 og M_2 , adrenvirkir α_{1B} og α_2 , taugapeptíð Y/Y_1 og glútamát NMDA-pólyamínviðtakar). Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt. Í rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi á gjöf plerixafor í bláæð hjá rottum komu fram slævandi áhrif á öndunarfæri og hjarta við almenna útsetningu sem var aðeins meiri en klínísk útsetning hjá mönnum, en gjöf undir húð hafði aðeins áhrif á öndunarfæri og hjarta og æðar við hærri blóðpéttni.

SDF-1 α og CXCR4 hafa mikil áhrif á fósturvísu-/fósturþroska. Sýnt hefur verið fram á að plerixafor valdi auknu uppsogi (resorptions), minni fósturþyngd, afbrigðilegum vexti beinagrindar og aukinni tíðni afbrigðileika hjá fósturum hjá rottum og kaninum. Upplýsingar úr dýralíkönunum benda einnig til að

SDF-1α og CXCR4 hafi mótandi áhrif á blóðmyndun fósturvísis/fósturs, æðun (vascularization) og þróun litla heila. Almenn útsetning við mörk þess að engar aukaverkanir finnast, hvað varðar vansköpunaráhrif í rottum og kaninum, var af sömu stærðargráðu eða minni en kom fram við meðferðarskammta hjá sjúklingum. Þessi möguleiki til vansköpunar er líklega vegna lyfhrifa. Í rannsóknum á dreifingu í rottum mældist þéttni geislamerks plerixafor í æxlunarfærum (eista, eggjastokk, legi) tveimur vikum eftir einn skammt eða eftir 7 endurtekna skammta daglega í karldýrum og eftir 7 endurtekna skammta daglega í kvendýrum. Brotthvarfshraði úr vefjum var hægur. Hugsanleg áhrif plerixafor á frjósemi karldýra og þroska eftir fæðingu hafa ekki verið metin í forklínískum rannsóknum.

Engar rannsóknir hafa farið fram á krabbameinsvaldandi áhrifum plerixafor. Plerixafor hafði ekki eiturverkanir á erfðaefni í fullnægjandi safni prófana á eiturverkunum á erfðaefni.

Plerixafor hamlaði æxlisvexti í *in vivo* líkönum af eitilfrumukrabbameini sem er ekki af Hodgkins-gerð, stjarnfrumuæxli (glioblastoma), mænukímfrumuæxli og bráðu eitilfrumuhvítblæði við gjöf með hléum. Greint var frá auknum vexti eitilfrumukrabbameins sem er ekki af Hodgkins-gerð eftir samfellda gjöf plerixafor í 28 daga. Búið er við að hugsanleg áhætta er tengist þessum áhrifum sé lítil í þann stutta tíma skömmtunar plerixafor sem er áætlaður hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Saltsýra, óblönduð (til að stilla pH-gildi)
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH-gildi)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda lyfinu saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

Órofið hettuglas
3 ár.

Eftir að hettuglas hefur verið rofið

Með hliðsjón af örverumengun skal nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust er geymslutími við notkun og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Glær 2 ml glös úr gleri af gerð I með klórbútýl-/bútýlgúmmítappa og álinnsigli með plasthettu sem má fletta af. Hvert hettuglas inniheldur 1,2 ml af lausn.

Pakkning með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/537/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 31. júlí 2009
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11. apríl 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISÉÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Mozobil 20 mg/ml stungulyf, lausn
Plerixafor

2. VIRKT EFNI

Hver ml inniheldur 20 mg plerixafor.
Hvert hettuglas inniheldur 24 mg plerixafor í 1,2 ml lausn.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: natríumklóríð, saltsýra (óblönduð) og natríumhýdroxíð til að stilla pH-gildi og vatn fyrir stungulyf. Nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 hettuglas
24 mg/1,2 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.
Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal allri ónotaðri lausn.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/537/001/IS

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Mozobil 20 mg/ml stungulyf, lausn
Plerixafor
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

24 mg/1,2 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Mozobil 20 mg/ml stungulyf, lausn plerixafor

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Mozobil og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Mozobil
3. Hvernig nota á Mozobil
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Mozobil
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Mozobil og við hverju það er notað

Mozobil inniheldur virka innihaldsefnið plerixafor sem hemur prótein á yfirborði blóðstofnfrumna. Þetta prótein „bindur“ blóðstofnfrumurnar við beinmergin. Plerixafor örvar losun stofnfrumna inn í blóðrásina (losun). Þá er hægt að safna stofnfrumunum saman með vél sem aðskilur blóðhluta (söfnunarvél), frysta þær síðan og geyma þar til ígræðslan á sér stað.

Ef losun stofnfrumna er léleg er Mozobil notað til að aðstoða við söfnun á blóðstofnfrumum úr sjúklingum, fyrir söfnun, geymslu og ígræðslu,

- Hjá fullorðnum með eitilfrumukrabbamein (krabbamein í hvítum blóðkornum) eða mergæxlager (krabbamein sem hefur áhrif á plasmafrumur í beinmergnum).
- Hjá börnum á aldrinum 1 árs til yngri en 18 ára með eitilfrumukrabbamein eða æxli.

2. Áður en byrjað er að nota Mozobil

EKKI MÁ nota Mozobil

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir plerixafori eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækni áður en Mozobil er notað.

Láttu lækinn vita:

- ef þú þjáist af eða hefur þjáðst af hjartakvillum.
- ef þú þjáist af nýrnakvillum. Læknirinn breytir mögulega skammtinum.
- ef þú ert með mikinn fjölda hvítra blóðkorna.
- ef þú ert með lítinn fjölda blóðflagna.
- ef þú ert með sjúkrasögu um yfirlið eða svima við að standa eða sitja eða ef þú hefur fallið í yfirlið við inndælingar áður.

Læknirinn tekur kannski **reglulega blóðsýni** til að fylgjast með fjölda blóðkorna.

Ekki er mælt með notkun Mozobil til að losa stofnfrumur ef þú þjáist af hvítblæði (krabbamein í blóði eða beinmerg).

Notkun annarra lyfja samhliða Mozobil

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Þú átt ekki að nota Mozobil ef þú ert þunguð þar sem engin reynsla er af notkun Mozobil hjá þunguðum konum. Það er mikilvægt að þú segir læknum frá því að þú sért þunguð, teljir að þú sért þunguð eða hafir hug á því að verða þunguð. Mælt er með notkun getnaðarvarna ef þú ert á barneignaraldri.

Þú átt ekki að hafa barn á brjósti ef þú notar Mozobil, þar sem ekki er vitað hvort Mozobil skilst út í brjóstamjólki.

Akstur og notkun véla

Mozobil getur valdið svima og þreytu. Því skaltu ekki að keyra ef þig svimar, þú finnur fyrir þreytu eða ef þér líður illa.

Mozobil inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e. nánast án natríum.

3. Hvernig nota á Mozobil

Lyfinu er sprautað af lækni eða hjúkrunarfræðingi.

Þú færð fyrst G-CSF og síðan færðu Mozobil

Losun er fyrst komið af stað með því að gefa þér annað lyf sem heitir G-CSF (hvítkornavaxtarþáttur). G-CSF aðstoðar Mozobil við að starfa á réttan hátt í líkamanum. Leitaðu til læknisins ef þú vilt fá nánari upplýsingar um G-CSF og lestu viðeigandi fylgiseðil.

Hversu mikið er gefið af Mozobil?

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna er annað hvort 20 mg (fastaskammtur) eða 0,24 mg/kg líkamsþyngd/dag.

Ráðlagður skammtur fyrir börn, 1 árs til yngri en 18 ára að aldri er 0,24 mg/kg líkamsþyngd/dag.

Skammturinn ræðst af líkamsþyngd þinni, sem ætti að mæla í vikunni áður en þú færð fyrsta skammtinn. Ef þú þjáist af miðlungs eða alvarlegum nýrnakvillum mun læknir minnka skammtinn.

Hvernig er inngjöf á Mozobil háttað?

Mozobil er gefið með inndælingu undir húð.

Hvenær er Mozobil gefið inn í fyrsta sinn?

Þú færð fyrsta skammtinn 6 til 11 klst. fyrir söfnun á blóðstofnfrumum.

Hversu lengi er Mozobil gefið inn?

Meðferð varir í 2 til 4 daga í röð (í sumum tilvikum allt að 7 daga), þar til búið er að safna saman nægilegu magni stofnfrumna fyrir ígræðsluna. Í sumum tilvikum næst ekki að safna saman nægilegu magni stofnfrumna og þá verður söfnuninni hætt.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækninn umsvifalaust vita ef

- þú finnur fyrir eftirfarandi stuttu eftir inngjöf Mozobil: útbrotum, bólgu umhverfis augu, mæði eða skorti á súrefni, svima þegar þú stendur upp eða sest, sundli eða yfirliði
- þú færð verk vinstra megin í efri hluta kviðarhols (kviðar) eða í vinstri öxl.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- niðurgangur, ógleði, roði eða erting á stungustað
- lítill fjöldi rauðra blóðkorna í rannsóknarstofuprófi (blóðleysi hjá börnum)

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- svimi, þreyta eða vanlíðan
- erfiðleikar við svefn
- vindgangur, hægðatregða, meltingartruflanir, uppköst
- aukaverkanir í maga eins og verkur, bólga eða óþægindi
- munnþurrkur, dofi í kringum munn
- sviti, útbreiddur roði á húð, liðverkir, verkir í vöðvum og beinum.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- ofnæmisviðbrögð eins og húðútbrot, bólga í kringum augu, mæði
- bráðaofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmislost
- óeðlilegir draumar, martraðir

Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta aukaverkanir verið alvarlegar (niðurgangur, uppköst, magaverkur og ógleði).

Hjartaáföll

Í klínískum rannsóknum fengu sjúklingar með áhætтуþætti fyrir hjartaáfalli í sjaldgæfum tilfellum hjartaáföll eftir gjöf Mozobil og G-CSF. Láttu lækninn umsvifalaust vita ef þú færð óþægindi fyrir brjósti.

Náladofi og doði

Náladofi og doði er algengur hjá sjúklingum í krabbameinsmeðferð. U.þ.b. einn af hverjum fimm sjúklingum þjáðist af þessum aukaverkunum. Þessar aukaverkanir virðast samt ekki koma oftast fyrir við notkun á Mozobil.

Í blóðrannsóknum gæti komið fram aukning á hvítkornum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Mozobil

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Eftir að hettuglasið hefur verið opnað á að nota Mozobil strax.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Mozobil inniheldur

- Virka innihaldsefnið er plerixafor. Hver ml af stungulyfi, lausn inniheldur 20 mg plerixafor. Hvert hettuglas inniheldur 24 mg plerixafor í 1,2 ml lausn.
- Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, saltsýra (óþynnt) og natríumhýdroxíð til að stilla pH-gildi og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Mozobil og pakkningastærðir

Mozobil er afgreitt sem tært, litlaust eða fölgult stungulyf, lausn í glerhettuglasi með latexfríum gúmmítappa. Hvert hettuglas inniheldur 1,2 ml af lausn.

Í hverri pakkningu er 1 hettuglas.

Markaðsleyfishafi

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Κύπρος

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.