

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Mozobil 20 mg/ml injekčný roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 20 mg plerixaforu.

Každá injekčná liekovka obsahuje 24 mg plerixaforu v 1,2 ml roztoku.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každý ml obsahuje približne 5 mg (0,2 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný až bledožltý roztok s pH 6,0 - 7,5 a osmolalitou 260 - 320 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí pacienti

Mozobil je v kombinácii s faktorom stimulujúcim rast kolónií granulocytov (G-CSF) indikovaný na zvýšenie mobilizácie krvotvorných kmeňových buniek do periférnej krvi na odber a následnú autológnu transplantáciu u dospelých pacientov s lymfómom alebo mnohopočetným myelómom, ktorých bunky sa zle mobilizujú (pozri časť 4.2).

Pediatrickí pacienti (1 rok až do 18 rokov)

Mozobil je indikovaný v kombinácii s G-CSF na zvýšenie mobilizácie krvotvorných kmeňových buniek do periférnej krvi na odber a následnú autológnu transplantáciu u detí s lymfómom alebo solidným maligným nádorom:

- preventívne, keď sa očakáva, že počet kmeňových buniek v predpokladaný deň odberu po adekvátnej mobilizácii s G-CSF (s chemoterapiou alebo bez nej) bude vzhľadom na požadovaný výťažok krvotvorných kmeňových buniek nedostatočný alebo
- u pacientov, u ktorých sa nepodarilo odobrať dostatok krvotvorných kmeňových buniek (pozri časť 4.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba liekom Mozobil sa má uskutočňovať na podnet a pod dohľadom lekára so skúsenosťami z onkológie a/alebo hematológie. Mobilizačné a aferézne postupy sa musia vykonávať v spolupráci s onkologicko-hematologickým centrom s prijateľnými skúsenosťami v tejto oblasti a za predpokladu zabezpečenia správneho monitorovania krvotvorných progenitorových buniek.

Ako indikátory slabej mobilizácie boli identifikované: vek nad 60 rokov a/alebo predchádzajúca myelosupresívna chemoterapia a/alebo rozsiahla predchádzajúca chemoterapia a/alebo maximálny počet cirkulujúcich kmeňových buniek nižší ako 20 kmeňových buniek/mikroliter.

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná denná dávka plerixaforu subkutánnou injekciou (s.c.) je:

- pevne stanovená 20 mg dávka alebo 0,24 mg/kg telesnej hmotnosti u pacientov s hmotnosťou ≤ 83 kg (pozri časť 5.2)
- 0,24 mg/kg telesnej hmotnosti u pacientov s hmotnosťou väčšou ako 83 kg.

Pediatrickí pacienti (1 rok až do 18 rokov)

Odporúčaná denná dávka plerixaforu subkutánnou injekciou (s.c.) je:

- 0,24 mg/kg telesnej hmotnosti (pozri časť 5.1).

Každá naplnená injekčná liekovka plerixaforu obsahuje 1,2 ml vodného injekčného roztoku plerixaforu 20 mg/ml obsahujúceho 24 mg plerixaforu.

Plerixafor musí byť pripravený v striekačke o veľkosti, ktorá sa má zvoliť podľa hmotnosti pacienta. Pre pacientov s nízkou hmotnosťou, do 45 kg telesnej hmotnosti, možno použiť 1 ml injekčné striekačky, ktoré sú určené na použitie u dojčiat. Tento typ injekčnej striekačky má veľké dieliky po 0,1 ml a malé dieliky po 0,01 ml a preto je vhodný na podávanie dávky plerixaforu 240 μ g/kg pediatrickým pacientom s telesnou hmotnosťou najmenej 9 kg.

Pre pacientov s viac ako 45 kg možno použiť 1 ml alebo 2 ml injekčné striekačky s dielikmi, ktoré umožňujú odmerať objem 0,1 ml.

Má sa podávať podkožnou injekciou 6 až 11 hodín pred začiatkom každej aferézy po 4-dňovej predbežnej terapii G-CSF. V klinických štúdiách sa Mozobil používal spravidla 2 až 4 (max. do 7) dni po sebe.

Hmotnosť používanú pri výpočte dávky plerixaforu treba určovať najviac 1 týždeň pred podaním prvej dávky plerixaforu. Dávka plerixaforu sa pri klinických štúdiách vypočítala na základe telesnej hmotnosti pre pacientov s telesnou hmotnosťou dosahujúcou až 175 % ideálnej telesnej hmotnosti. Nebolo skúmané dávkovanie plerixaforu ani liečba pacientov vážiacich viac ako 175 % ideálnej telesnej hmotnosti. Ideálnu telesnú hmotnosť možno stanoviť použitím nasledujúcich vzťahov:

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

S ohľadom na rast expozície v závislosti od zvýšenia telesnej hmotnosti, dávka plerixaforu nesmie prekročiť 40 mg/deň.

Odporúčané súčasne podávané lieky

V pivotných klinických štúdiách na podporu používania lieku Mozobil dostávali všetci pacienti denne ráno dávky 10 μ g/kg G-CSF počas 4 po sebe nasledujúcich dní pred podaním prvej dávky plerixaforu a každé ráno pred aferézou.

Osobitné skupiny pacientov

Poškodenie obličiek

U pacientov s klírensom kreatinínu 20 - 50 ml/min je potrebné znížiť dávkovanie plerixaforu o jednu tretinu na 0,16 mg/kg/deň (pozri časť 5.2). Klinické údaje o takejto úprave dávkovania sú obmedzené. Klinické skúsenosti sú nedostatočné na to, aby bolo možné vysloviť alternatívne odporúčania na dávkovanie pre pacientov s klírensom kreatinínu < 20 ml/min, a taktiež na vyslovenie alternatívnych odporúčaní na dávkovanie u pacientov, ktorí sú odkázaní na hemodialýzu.

S ohľadom na rast expozície so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou dávka nesmie prekročiť 27 mg/deň, ak je klírens kreatinínu nižší ako 50 ml/min.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Mozobilu u detí (1 až do 18 rokov) bola študovaná v otvorenej multicentrickej kontrolovanej štúdii (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2).

Starší pacienti (vo veku nad 65 rokov)

U starších pacientov s normálnou funkciou obličiek nie sú potrebné žiadne úpravy dávok. U starších pacientov s klírensom kreatinínu ≤ 50 ml/min sa odporúča úprava dávkovania (pozri vyššie

Poškodenie obličiek). Pri určovaní dávkovania pre starších pacientov je potrebné postupovať so zvýšenou opatrnosťou, s ohľadom na zvýšený výskyt zníženej funkcie obličiek vo vyššom veku.

Spôsob podávania

Mozobil je na podkožné podávanie. Každá injekčná liekovka je určená iba na jedno použitie. Injekčné liekovky sa pred podaním musia vizuálne skontrolovať. V prípade usadenín alebo zmeny sfarbenia sa liek nesmie použiť. Pretože Mozobil sa dodáva ako sterilný liek bez konzervačných látok, pri prenášaní obsahu injekčnej liekovky do vhodnej injekčnej striekačky na podkožné podanie sa musí dodržiavať aseptický postup (pozri časť 6.3).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Mobilizácia nádorových buniek u pacientov s lymfómom a mnohopočetným myelómom

Pri použití Mozobilu spolu s G-CSF na mobilizáciu krvotvorných kmeňových buniek u pacientov s lymfómom alebo mnohopočetným myelómom sa nádorové bunky môžu uvoľniť z drene a následne zozbierať v leukaferéznom produkte.

Výsledky preukázali, že pri mobilizácii nádorových buniek sa počet mobilizovaných nádorových buniek po Mozobile a G-CSF nezvyšuje, v porovnaní so samotným G-CSF.

Mobilizácia nádorových buniek u pacientov s leukémiou

V programe milosrdného používania (compassionate use programme) boli Mozobil a G-CSF podávané pacientom s akútnou myelogénnou leukémiou a leukémiou buniek plazmy. V niektorých prípadoch sa u týchto pacientov zvýšil počet leukemických buniek v obehu. Na účely mobilizácie krvotvorných kmeňových buniek môže plerixafor spôsobovať aj mobilizáciu leukemických buniek a následnú kontamináciu výsledku aferézy. Z tohto dôvodu sa plerixafor neodporúča na mobilizáciu krvotvorných kmeňových buniek a ich odber u pacientov s leukémiou.

Hematologické účinky

Hyperleukocytóza

Podávanie lieku Mozobil v spojení s G-CSF zvyšuje množstvo leukocytov v obehu a taktiež populácií krvotvorných kmeňových buniek. Počas liečby liekom Mozobil je potrebné sledovať počty bielych krviniek. Pri podávaní lieku Mozobil pacientom s počtami neutrofilov v periférnej krvi nad $50 \times 10^9/l$ je potrebné riadiť sa klinickým úsudkom.

Trombocytopénia

Trombocytopénia patrí k známym komplikáciám aferézy a bola pozorovaná aj u pacientov liečených liekom Mozobil. Počty krvných doštičiek je potrebné sledovať u všetkých pacientov, ktorí sú liečení liekom Mozobil a absolvujú aferézu.

Alergické reakcie

Mozobil bol v menej častých prípadoch spojovaný s potenciálnymi systémovými reakciami, ktoré súviseli s podkožným injekčným podávaním, ako je žihľavka, periorbitálny opuch, dyspnoe alebo hypoxia (pozri časť 4.8). Tieto príznaky reagovali na liečbu (napr. antihistaminiká, kortikosteroidy, hydratácia alebo podávanie kyslíka) alebo spontánne ustúpili. Po uvedení tohto lieku na trh boli celosvetovo hlásené prípady anafylaktických reakcií, vrátane anafylaktického šoku. S ohľadom na potenciál týchto účinkov je potrebné použiť vhodnú profylaxiu.

Vazovagálne reakcie

Po podaní podkožnej injekcie sa môžu vyskytovať vazovagálne reakcie, ortostatická hypotenzia a/alebo synkopa (pozri časť 4.8). S ohľadom na potenciál týchto účinkov je potrebné použiť vhodnú profylaxiu.

Vplyv na slezinu

V predklinických štúdiách boli pozorované zvýšené absolútne a relatívne hmotnosti sleziny súvisiace s extramedulárnou hematopoézou po dlhodobjšom (2 až 4 týždne) každodennom podkožnom podávaní plerixaforu u potkanov pri dávkach približne štvornásobne vyšších ako je odporúčaná dávka u ľudí.

Účinok plerixaforu na veľkosť sleziny u pacientov sa v klinických štúdiách výslovne nevyhodnocoval. Boli hlásené prípady zväčšenia sleziny a/alebo jej roztrhnutia nasledujúce po podaní Mozobilu, v spojení s nárastom faktoru G-CSF. Jednotlivci, ktorí dostávajú Mozobil v spojení s G-CSF a sťažujú sa na bolesti v ľavej hornej časti brušnej dutiny alebo bolesti lopatky alebo ramena, majú byť vyšetrení na neporušenosť sleziny.

Sodík

Mozobil obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v zásade „neobsahuje sodík“.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Testy *in vitro* preukázali, že plerixafor nebol metabolizovaný enzýmami P450 CYP, a že neinhiboval ani neindukoval enzýmy P450 CYP. Plerixafor nepôsobil ako substrát alebo inhibítor P-glykoproteínu v *in vitro* štúdií.

V klinických štúdiách u pacientov s lymfómom ne-Hodgkinovho typu nemalo pridanie rituximabu k mobilizačnej dávkovacej schéme plerixaforu a G-CSF vplyv na bezpečnosť pacienta ani na výťažok buniek CD34+.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku musia počas liečby používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

K dispozícii nie sú dostatočné údaje o používaní plerixaforu u gravidných žien.

Na základe farmakodynamického mechanizmu účinku sa predpokladá, že pri podávaní počas gravidity plerixafor môže spôsobiť kongenitálne malformácie. Štúdie na zvieratách preukázali teratogenitu (pozri časť 5.3). Mozobil sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyhnutne nevyžaduje liečbu s plerixaforom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa plerixafor uvoľňuje do ľudského materského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Počas liečby Mozobilom sa dojčenie musí prerušiť.

Fertilita

Účinky plerixaforu na mužskú a ženskú fertilitu nie sú známe (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Mozobil môže ovplyvňovať schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Niektorí pacienti pociťovali závraty, únavu alebo vazovagálne reakcie; z tohto dôvodu sa odporúča zvýšená opatrnosť pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Údaje o bezpečnosti lieku Mozobil v súvislosti s G-CSF u onkologických pacientov s lymfómom a mnohopočetnými myelómami boli získané z 2 placebom kontrolovaných štúdií fázy III (301 pacientov) a 10 nekontrolovaných štúdií fázy II (242 pacientov). Pacienti boli primárne liečení dennými dávkami 0,24 mg/kg plerixaforu, podávanými podkožnou injekciou. Expozícia plerixaforu pri týchto štúdiách sa pohybovala v rozsahu od 1 do 7 po sebe nasledujúcich dní (medián = 2 dni).

V dvoch štúdiách fázy III s pacientmi s ne-Hodgkinovským lymfómom a mnohopočetnými myelómami (AMD3100-3101, resp. AMD3100-3102), bolo liečených celkom 301 pacientov v skupine G-CSF a Mozobil a 292 pacientov v skupine G-CSF a placebo. Pacienti dostávali denne ráno dávky 10 µg/kg G-CSF počas 4 po sebe nasledujúcich dní pred podaním prvej dávky plerixaforu alebo placebo a každé ráno pred aferézou. Nežiaduce účinky sa vyskytovali častejšie v prípade lieku Mozobil a G-CSF ako v prípade placebo a G-CSF a boli vykázané ako súvisiace u ≥ 1 % pacientov, ktorí dostávali Mozobil, počas mobilizácie krvotvorných kmeňových buniek a aferézy a pred chemoterapiou/ablačnou liečbou v rámci prípravy na transplantáciu. Prehľad sa uvádza v Tabuľke 1.

Žiadne významné rozdiely vo výskyte nežiaducich účinkov medzi liečebnými skupinami neboli pozorované od chemoterapie/ablačnej liečby v rámci prípravy na transplantáciu až do 12 mesiacov po transplantácii.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkovom formáte

Nežiaduce účinky sú zoradené podľa tried orgánových systémov a frekvencie výskytu. Frekvencie sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa častejšie s Mozobilom ako s placebom a považované za súvisiace s Mozobilom počas mobilizácie a aferézy v štúdiách fázy III

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Neznáme	Splenomegália, roztrhnutie sleziny (pozri časť 4.4)**
Poruchy imunitného systému	
Menej časté	Alergické reakcie* Anafylaktické reakcie, vrátane anafylaktického šoku (pozri časť 4.4)**
Psychické poruchy	
Časté	Nespavosť
Menej časté	Abnormálne sny, nočné mory
Poruchy nervového systému	
Časté	Závrat, bolesti hlavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Hnačka, nauzea
Časté	Vracanie, bolesti brucha, žalúdočné ťažkosti, dyspepsia, abdominálna distenzia, zápcha, plynatosť, orálna hypoestézia, sucho v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Hyperhidróza, erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Artralgia, muskuloskeletárne bolesti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	Reakcie miesta vpichu injekcie a podania infúzie
Časté	Únava, malátnosť

* Frekvencia uvedených alergických reakcií vychádza z nežiaducich reakcií, ktoré sa vyskytli v onkologických štúdiách (679 pacientov). Tieto príhody zahŕňali jednu alebo viaceré z týchto možností: žihľavka (n = 2),

periorbitálny opuch (n = 2), dyspnoe (n = 1) alebo hypoxia (n = 1). Príznaky týchto príhod boli spravidla mierne až stredne závažné a vyskytovali sa približne 30 minút po podaní Mozobilu.

** Zo skúseností po uvedení lieku na trh

Nežiaduce účinky hlásené u pacientov s lymfómom a mnohopočetnými myelómami, ktorí dostávali Mozobil pri kontrolovaných štúdiách fázy III a nekontrolovaných štúdiách, vrátane štúdie fázy II lieku Mozobil ako monoterapie pri mobilizácii krvotvorných kmeňových buniek, sú podobné. Neboli pozorované významnejšie rozdiely výskytu nežiaducich účinkov u onkologických pacientov podľa ochorenia, veku ani pohlavia.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Infarkt myokardu

V klinických štúdiách došlo u 7 zo 679 onkologických pacientov k infarktu myokardu po mobilizácii krvotvorných kmeňových buniek plerixaforom a G-CSF. Všetky tieto príhody sa vyskytli najmenej 14 dní po poslednom podaní lieku Mozobil. Okrem toho dve onkologické pacientky v programe milosrdného používania dostali infarkt myokardu po mobilizácii krvotvorných kmeňových buniek plerixaforom a G-CSF. K jednej z týchto príhod došlo 4 dni po poslednom podaní lieku Mozobil. Absencia časovej súvislosti u 8 z 9 pacientov, v spojení s rizikovým profilom pacientov s infarktom myokardu nenásvedčuje, že Mozobil prináša nezávislé riziko infarktu myokardu u pacientov, ktorí dostávali aj G-CSF.

Hyperleukocytóza

Počty bielych krviniek na úrovni $100 \times 10^9/l$ alebo vyššej boli zaznamenané v deň pred aferézou alebo v deň aferézy u 7 % pacientov, ktorí dostávali Mozobil, a u 1 % pacientov, ktorí dostávali placebo v štúdiách fázy III. Neboli pozorované žiadne komplikácie ani klinické príznaky leukostázy.

Vazovagálne reakcie

V klinických štúdiách lieku Mozobil u onkologických a zdravých dobrovoľníkov pociťovalo menej ako 1 % pacientov vazovagálne reakcie (ortostatická hypotenzia alebo synkopa) po podkožnom podaní plerixaforu v dávke $\leq 0,24$ mg/kg. Väčšina týchto príhod sa vyskytovala do 1 hodiny od podania lieku Mozobil.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

V klinických štúdiách lieku Mozobil u onkologických pacientov boli zriedkavo hlásené závažné gastrointestinálne príhody vrátane hnačky, nauzey, vracania a bolesti žalúdka.

Parestézia

U onkologických pacientov, ktorí sa podrobujú autológnej transplantácii, je často pozorovaná parestézia po liečbe na viaceré ochorenia. V placebom kontrolovaných štúdiách fázy III bol výskyt parestézie v skupinách dostávajúcich plerixafor a placebo 20,6 % a 21,2 %, v uvedenom poradí.

Starší pacienti

V dvoch klinických skúšaní plerixaforu s kontrolou placebom bolo 24 % pacientov starších ako 65 rokov. U týchto starších pacientov neboli pozorované významnejšie rozdiely výskytu nežiaducich účinkov v porovnaní s mladšími pacientmi.

Pediatrická populácia

Tridsať pacientov bolo liečených s 0,24 mg/kg Mozobilu v otvorenej multicentrickej kontrolovanej štúdii (DFI 12860) (pozri časť 5.1).

Bezpečnostný profil v tejto pediatrickej štúdii bol konzistentný s tým, ktorý bol pozorovaný u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiadny prípad predávkovania. Na základe obmedzených údajov pri použití dávok vyšších ako je odporúčaná dávka až do 0,48 mg/kg sa môže zvýšiť frekvencia porúch a ochorení gastrointestinálneho traktu, vazovagálnych reakcií, ortostatickej hypotenzie alebo synkopy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné imunomodulátory/imunostimulancia; kód ATC: L03AX16.

Mechanizmus účinku

Plerixafor je derivátom bicyklamu, selektívneho reverzibilného antagonistu receptora chemokínu CXCR4 a blokuje väzbu svojho príbuzného ligandu, faktora-1 α odvodeného od stromálnych buniek (SDF-1 α), známeho aj ako CXCL12. Predpokladá sa, že leukocytóza a zvýšené hladiny krvotvorných progenitorových buniek v obeh, indukované plerixaforom, sú spôsobené narušením väzby CXCR4 na jeho príbuzný ligand, čo má za dôsledok vznik zrelých a pluripotentných buniek v systémovom obeh. Bunky CD34+ mobilizované plerixaforom sú funkčné a schopné uchytenia a majú dlhodobý repopulačný potenciál.

Farmakodynamické účinky

Vo farmakodynamických štúdiách u zdravých dobrovoľníkov so samotným plerixaforom bol vrchol mobilizácie CD34+ buniek pozorovaný 6 až 9 hodín po podaní. Vo farmakodynamických štúdiách plerixaforu u zdravých dobrovoľníkov v spojení s G-CSF podávaným v rovnakej dávkovacej schéme ako pri štúdiách u pacientov bolo pozorované dlhodobé zvýšenie počtu CD34+ buniek v periférnej krvi 4 až 18 hodín po podaní plerixaforu s vrcholom odpovede medzi 10. a 14. hodinou.

Za účelom porovnania farmakokinetiky a farmakodynamiky plerixaforu po podaní dávky 0,24 mg/kg vypočítanej podľa hmotnosti a pevne stanovenej dávky (20 mg) bola vykonaná štúdia u pacientov s NHL (N=61), ktorí boli liečení plerixaforom 0,24 mg/kg alebo 20 mg. Štúdia bola vykonaná u pacientov s hmotnosťou do 70 kg (vrátane) (stredná hodnota: 63,7 kg, min: 34,2 kg, max: 70 kg). Pevne stanovená 20 mg dávka preukázala 1,43 – násobne vyššiu expozíciu (AUC_{0-10h}) ako dávka 0,24 mg/kg (Tabuľka 2). Pevne stanovená 20 mg dávka tiež preukázala numericky vyššiu mieru odpovede (5,2 % [60,0 % oproti 54,8 %] na základe lokálnych laboratórnych údajov z miestnych laboratórií a 11,7 % [63,3 % oproti 51,6 %] na základe centrálnych laboratórnych údajov) pri dosiahnutí cieľa $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ buniek/kg v porovnaní s dávkou vypočítanou podľa hmotnosti mg/kg. Stredná doba na dosiahnutie $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ buniek/kg bola 3 dni pre obe liečené skupiny a bezpečnostný profil medzi skupinami bol podobný. Telesná hmotnosť 83 kg bola zvolená ako hraničná hodnota prechodu pacientov z pevne stanovenej dávky na dávku vypočítanú podľa hmotnosti (83 kg x 0,24 mg = 19,92 mg/kg).

Tabuľka 2. Porovnania systémovej expozície (AUC_{0-10h}) pevnej stanovenej dávky a režimov na základe hmotnosti

Režim	Geometrický priemer AUC
Pevne stanovená 20 mg (n = 30)	3991,2
0,24 mg/kg (n = 31)	2792,7
Pomer (90 % CI)	1,43 (1,32; 1,54)

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V dvoch randomizovaných kontrolovaných štúdiách fázy III dostávali pacienti s ne-Hodgkinovským lymfómom alebo mnohopočetným myelómom Mozobil 0,24 mg/kg alebo placebo každý večer pred aferézou. Pacienti dostávali denne ráno dávky G-CSF 10 μ g/kg počas 4 po sebe nasledujúcich dní pred podaním prvej dávky plerixaforu alebo placeba a každé ráno pred aferézou. Optimálne (5 alebo 6×10^6 buniek/kg) a minimálne (2×10^6 buniek/kg) počty buniek CD34+/kg za určený počet dní, a

taktiež primárne kombinované koncové ukazovatele, ktoré zahŕňali aj úspešné uchytenie, sú uvedené v Tabuľke 3 a 5; podiel pacientov dosahujúcich optimálne počty buniek CD34+/kg v deň aferézy sú uvedené v Tabuľke 4 a 6.

Tabuľka 3. Výsledky štúdie AMD3100-3101 z hľadiska účinnosti – mobilizácia buniek CD34+ u pacientov s ne-Hodgkinovským lymfómom

Koncový ukazovateľ účinnosti ^b	Mozobil a G-CSF (n = 150)	Placebo a G-CSF (n = 148)	Hodnota p ^a
Pacienti, ktorí dosiahli $\geq 5 \times 10^6$ buniek/kg za ≤ 4 dni aferézy a úspešné uchytenie	86 (57,3 %)	28 (18,9 %)	< 0,001
Pacienti, ktorí dosiahli $\geq 2 \times 10^6$ buniek/kg za ≤ 4 dni aferézy a úspešné uchytenie	126 (84,0 %)	64 (43,2 %)	< 0,001

^a Hodnota p vypočítaná použitím Pearsonovho testu chí-kvadrát

^b Štatisticky významne väčší počet pacientov dosiahol $\geq 5 \times 10^6$ buniek/kg za ≤ 4 dní aferézy s Mozobil a G-CSF (n = 89; 59,3 %) ako s placebom a G-CSF (n = 29; 19,6 %), p < 0,001; štatisticky významne väčší počet pacientov dosiahol $\geq 2 \times 10^6$ buniek/kg za ≤ 4 dní aferézy s Mozobilom a G-CSF (n = 130; 86,7 %) ako s placebom a G-CSF (n = 70; 47,3 %), p < 0,001.

Tabuľka 4. Štúdia AMD3100-3101 – Podiel pacientov, ktorí dosiahli $\geq 5 \times 10^6$ buniek CD34+/kg do dňa aferézy u pacientov s ne-Hodgkinovským lymfómom

Dní	Podiel ^a s Mozobil a G-CSF (n = 147 ^b)	Podiel ^a s placebom a 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 Percentá stanovené Kaplan-Meierovej metódou

^b n zahŕňa všetkých pacientov, ktorí absolvovali najmenej jeden deň aferézy

Tabuľka 5. Výsledky štúdie AMD3100-3102 z hľadiska účinnosti – mobilizácia buniek CD34+ u pacientov s mnohopočetným myelómom

Koncový ukazovateľ účinnosti ^b	Mozobil a G-CSF (n = 148)	Placebo a G-CSF (n = 154)	Hodnota p ^a
Pacienti, ktorí dosiahli $\geq 6 \times 10^6$ buniek/kg za ≤ 2 dni aferézy a úspešné uchytenie	104 (70,3 %)	53 (34,4 %)	< 0,001

^a Hodnota p bola vypočítaná pomocou štatistiky Cochran-Mantel-Haenszela blokovanej začiatočnými počtami krvných doštičiek

^b Štatisticky významný vyšší počet pacientov dosiahol $\geq 6 \times 10^6$ buniek/kg za ≤ 2 dní aferézy s Mozobil a G-CSF (n = 106; 71,6 %) ako s placebom a G-CSF (n = 53; 34,4 %), p < 0,001; štatisticky významne vyšší počet pacientov dosiahol $\geq 6 \times 10^6$ buniek/kg za ≤ 4 dni aferézy s Mozobilom a G-CSF (n = 112; 75,7 %) ako s placebom a G-CSF (n = 79; 51,3 %), p < 0,001; štatisticky významne viac pacientov dosiahol $\geq 2 \times 10^6$ buniek/kg za ≤ 4 dni aferézy s Mozobilom a G-CSF (n = 141; 95,3 %) ako s placebom a G-CSF (n = 136; 88,3 %), p = 0,031.

Tabuľka 6. Štúdia AMD3100-3102 – Podiel pacientov, ktorí dosiahli $\geq 6 \times 10^6$ buniek CD34+/kg do dňa aferézy u pacientov s mnohopočetným myelómom

Dní	Podiel^a s Mozobil a G-CSF (n = 144^b)	Podiel^a s placebom a 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 Percentá stanovené Kaplan-Meierovej metódou

^b n zahŕňa všetkých pacientov, ktorí absolvovali najmenej jeden deň aferézy

Zachraňovanie pacientov

V štúdií AMD3100-3101, 62 pacientov (10 v skupine Mozobil + G-CSF a 52 v skupine placebo + G-CSF), ktorí nedokázali mobilizovať dostatočný počet buniek CD34+ a preto sa nemohli podrobiť transplantácii, vstúpilo do otvorenej záchranej procedúry s Mozobilom a G-CSF. Z týchto pacientov bolo 55 % (34 zo 62) mobilizovaných s $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ buniek a ich uchytenie bolo úspešné. V štúdií AMD3100-3102 bolo do záchranej procedúry prijatých 7 pacientov (všetci zo skupiny placebo + G-CSF). Z týchto pacientov bolo 100 % (7 zo 7) mobilizovaných s $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ buniek a ich uchytenie bolo úspešné.

Dávka krvotvorných kmeňových buniek použitých pri každej transplantácii bola stanovovaná investigátorom a nie všetky zhromaždené krvotvorné kmeňové bunky museli byť nevyhnutne transplantované. U pacientov po transplantácii v štúdiách fázy III bol medián času do uchytenia neutrofilov (10 - 11 dní), medián času do uchytenia krvných doštičiek (18 - 20 dní) a životnosť štepu do 12 mesiacov po transplantácii podobné v skupinách, ktoré dostávali Mozobil i placebo.

Údaje o mobilizácii a uchytení z podporných štúdií fázy II (dávka plerixafor 0,24 mg/kg sa podávala večer alebo ráno pred aferézou) u pacientov s ne-Hodgkinovým lymfómom, Hodgkinovou chorobou alebo mnohopočetným myelómom boli podobné údajom zo štúdie fázy III.

V placebom kontrolovanej štúdií sa hodnotil násobok zvýšenia počtu buniek CD34+ v periférnej krvi (bunky/ μl) za 24-hodinové obdobie odo dňa pred prvou aferézou do dňa bezprostredne predchádzajúceho prvej aferéze (Tabuľka 7). Počas tohto 24-hodinového obdobia sa podávala prvá dávka plerixaforu 0,24 mg/kg alebo placebo 10 - 11 hodín pred aferézou.

Tabuľka 7. Násobok zvýšenia počtu buniek CD34+ v periférnej krvi po podaní Mozobilu

Štúdia	Mozobil a G-CSF		Placebo a G-CSF	
	Medián	Priemer (ŠO)	Medián	Priemer (ŠO)
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)

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Mozobil u detí od 0 do 1 roka pri myelosupresii spôsobenej chemoterapiou pri liečbe malígnych porúch, ktoré vyžadujú transplantáciu autológnych hematopoietických kmeňových buniek (pre informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Účinnosť a bezpečnosť Mozobilu bola hodnotená v otvorenej multicentrickej kontrolovanej štúdií u pediatrických pacientov so solidnými tumormi (vrátane neuroblastómu, sarkómu, Ewingovho

sarkómu) alebo s lymfómom, ktorí boli vhodní na autológnu transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek (DFI12860). Pacienti s leukémiou, pretrvávajúcim vysokým percentuálnym podielom účasti pred mobilizáciou alebo s predchádzajúcou transplantáciou kmeňových buniek boli vylúčení. Štyridsaťpäť pediatrických pacientov (1 až do 18 rokov) bolo randomizovaných v pomere 2:1, s použitím 0,24 mg/kg Mozobilu so štandardnou mobilizáciou (G-CSF s chemoterapiou alebo bez nej) oproti kontrole (iba štandardná mobilizácia). Priemerný vek bol 5,3 rokov (min:max 1:18) v ramene s Mozobilom oproti 4,7 rokov (min:max 1:17) v kontrolnom ramene.

V liečebnom ramene s plerixaforom bol randomizovaný iba jeden pacient mladší ako 2 roky. Medzi liečebnými ramenami bola nerovnováha počtu CD34+ v periférnej krvi v deň prvej aferézy (t.j. pred podaním plerixaforu) s nižším počtom cirkulujúcich PB CD34+ v ramene s plerixaforom. Medián počtu buniek PB CD34+ na začiatku liečby bol 15 buniek/ μ l v ramene s Mozobilom oproti 35 bunkám/ μ l v kontrolnom ramene. Primárna analýza ukázala, že u 80 % pacientov v ramene s Mozobilom sa vyskytol aspoň dvojnásobok počtu PB CD34+ od rána dňa predchádzajúceho prvej plánovanej aferézy do rána pred aferézou, oproti 28,6 % pacientov v kontrolovanom ramene ($p = 0,0019$). Priemerné zvýšenie počtu buniek PB CD34+ od začiatku liečby do dňa aferézy bolo 3,2-násobné v ramene s Mozobilom oproti 1,4-násobnému zvýšeniu v kontrolnom ramene.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika plerixaforu sa vyhodnocovala u pacientov s lymfómom a mnohopočetným myelómom pri úrovni klinickej dávky 0,24 mg/kg po predchádzajúcej liečbe s G-CSF (10 μ g/kg raz denne počas 4 po sebe nasledujúcich dní).

Absorpcia

Plerixafor sa rýchlo absorbuje po podkožnej injekcii a dosahuje vrcholové koncentrácie približne za 30 - 60 minút (t_{max}). Po podkožnom podaní dávky 0,24 mg/kg pacientom po predchádzajúcej 4-dňovej terapii G-CSF dosiahla maximálna koncentrácia v plazme (C_{max}) a systémová expozícia (AUC_{0-24}) plerixaforu 887 ± 217 ng/ml a $4\,337 \pm 922$ ng.hod/ml, v uvedenom poradí.

Distribúcia

Plerixafor sa mierne viaže na proteíny ľudskej plazmy až do 58 %. Zdanlivý distribučný objem plerixaforu u ľudí je 0,3 l/kg čo preukazuje, že plerixafor sa v prevažnej miere obmedzuje, nie však výhradne, na tekutiny mimocievneho priestoru.

Biotransformácia

Plerixafor nie je metabolizovaný *in vitro* použitím ľudských pečňových mikrozómov ani ľudských primárnych hepatocytov a nevykazuje žiadny inhibičný účinok *in vitro* vo vzťahu k hlavným enzýmom CYP450 metabolizujúcim lieky (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4/5). V štúdiách *in vitro* s ľudskými hepatocytmi plerixafor neindukuje enzýmy CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4. Tieto zistenia naznačujú, že plerixafor má nízky potenciál účasti v interakciách medzi liekmi podmienených P450.

Eliminácia

Hlavnou cestou vylučovania plerixaforu je moč. Po dávke 0,24 mg/kg u zdravých dobrovoľníkov s normálnou funkciou obličiek bolo približne 70 % dávky vylúčených v nezmenenej podobe v moči počas prvých 24 hodín po podaní. Polčas vylučovania ($t_{1/2}$) v plazme je 3 - 5 hodín. Plerixafor nepôsobil ako substrát alebo inhibítor P-glykoproteínu v *in vitro* štúdií s MDCKII a MDCKII-MDR1 bunkových modeloch.

Osobitné skupiny pacientov

Poškodenie obličiek

Po jednej dávke 0,24 mg/kg plerixaforu sa klírens u pacientov s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek znížil a bol v pozitívnej korelácii s klírensom kreatinínu (CrCl). Priemerné hodnoty AUC_{0-24} plerixaforu u pacientov s miernou (CrCl 51 - 80 ml/min), stredne závažnou (CrCl 31 - 50 ml/min) a závažnou (CrCl $\leq$ 30 ml/min) poruchou funkcie obličiek dosiahli 5 410, 6 780 a 6 990 ng.hod/ml, v uvedenom poradí, a boli vyššie ako expozícia pozorovaná u zdravých dobrovoľníkov s normálnou funkciou obličiek (5 070 ng.hod/ml). Porucha funkcie obličiek nemá žiadny vplyv na C_{max} .

Pohlavie

Farmakokinetická analýza jednotlivých skupín nepreukázala žiadny vplyv pohlavia na farmakokinetiku plerixaforu.

Starší pacienti

Farmakokinetická analýza jednotlivých skupín nepreukázala žiadny vplyv veku na farmakokinetiku plerixaforu.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika plerixaforu bola hodnotená u 48 pediatrických pacientov (1 až do 18 rokov) so solidnými tumorami pri subkutánných dávkach 0,16; 0,24 a 0,32 mg/kg so štandardnou mobilizáciou (GCSF s chemoterapiou alebo bez nej). Na základe farmakokinetického modelovania populácie a podobného u dospelých, dávkovanie vypočítané podľa hmotnosti v $\mu\text{g/kg}$ vyústilo do zvýšenia expozície plerixaforu so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou pediatrických pacientov. Pri tých istých dávkovacích režimoch s 240 $\mu\text{g/kg}$ vypočítaných podľa hmotnosti, je priemerná expozícia plerixaforu ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) nižšia u pediatrických pacientov vo veku 2 až <6 rokov (1410 ng.h/ml), 6 až <12 rokov (2318 ng.h/ml) a 12 až <18 rokov (2981 ng.h/ml) ako u dospelých (4337 ng.h/ml). Na základe farmakokinetického modelovania populácie priemerné expozície plerixaforu ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) u pediatrických pacientov vo veku 2 až <6 rokov (1905 ng.h/ml), 6 až <12 rokov (3063 ng.h/ml) a 12 až <18 rokov (4015 ng.h/ml) pri dávke 320 $\mu\text{g/kg}$ sú bližšie k expozícii u dospelých dostávajúcich 240 $\mu\text{g/kg}$. Avšak, mobilizácia počtu PB CD34+ bola pozorovaná vo fáze 2 skúšania.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Výsledky jednodávkových subkutánných štúdií na potkanoch a myšiach preukázali, že plerixafor dokáže indukovať prechodné, avšak závažné neuromuskulárne účinky (nekoordinované pohyby), účinky podobné na sedatíva (hypoaktivita), dyspnoe, ventrálnu alebo laterálnu rekumbenciu alebo svalové kŕče. K ďalším účinkom systematicky pozorovaným v štúdiách na zvieratách s opakovaným podávaním dávky patrili zvýšené hladiny bielych krviniek v obehú a zvýšená exkrécia vápnika a horčička v moči u potkanov a psov, mierne zvýšenie hmotnosti sleziny u potkanov, a hnačka a tachykardia u psov. Histopatologické zistenia extramedulárnej krvotvorby boli pozorované v pečeni a slezine potkanov alebo psov. Spravidla bolo jedno alebo viaceré takéto zistenia pozorované pri rádo- rovnakých alebo mierne vyšších systémových expozíciách ako sú klinické expozície u ľudí.

Výsledky štúdie na zistenie rozsahu dávkovania u juvenilných prasiatok a štúdií na zistenie rozsahu a vymedzujúcich štúdií u juvenilných potkanov boli podobné tým, ktoré boli pozorované u dospelých myší, potkanov a psov. Hraničné hodnoty expozície v štúdiu u juvenilných potkanov pri maximálnej tolerovanej dávke (MTD) boli ≥ 18 -krát väčšie v porovnaní s najvyššou klinickou pediatrickou dávkou deťom vo veku do 18 rokov.

Skríning všeobecnej *in vitro* aktivity receptorov ukázal, že plerixafor v koncentrácii (5 $\mu\text{g/ml}$), niekoľkonásobne vyššej ako je ľudská systémová hladina, má miernu alebo silnú väzbovú afinitu na množstvo rôznych receptorov vyskytujúcich sa hlavne na presynaptických nervových zakončeníach v centrálnom nervovom systéme (CNS) a/alebo periférnom nervovom systéme (PNS) (kalciový kanál typu N, draslíkový kanál SK_{CA} , histamín H_3 , acetylcholinové muskarínové M_1 a M_2 , adrenergické $\alpha_{1\text{B}}$ a $\alpha_{2\text{C}}$, neuropeptidové Y/Y_1 a glutamátové NMDA polyamínové receptory). Klinický význam týchto nálezov nie je známy.

Štúdie farmakologickej bezpečnosti s intravenózne podávaným plerixaforom na potkanoch preukázali tlmiace respiračné a srdcové účinky pri systémových expozíciách mierne vyšších ako klinické expozície u ľudí, zatiaľ čo pri podkožnej aplikácii boli zistené respiračné a srdcovo-vaskulárne účinky iba pri vyššej systemovej expozícii.

SDF-1 α a CXCR4 zohrávajú významnú úlohu pri embryofetálnom vývoji. Preukázalo sa, že plerixafor spôsobuje zvýšenie resorpcie, zníženie hmotnosti plodu, spomalenie skeletárneho vývoja a zvýšenie počtu abnormalít plodu u potkanov a králikov. Údaje získané na zvieracích modeloch nasvedčujú tiež na moduláciu krvotvorby plodu, vaskularizácie a cerebelárneho vývoja SDF-1 α a CXCR4. Systémová

expozícia na úrovni *bez pozorovaných nežiaducich účinkov* bola z hľadiska teratogénnych účinkov u potkanov a králikov rádozo rovnaká alebo nižšia ako zisťovaná u pacientov pri terapeutických dávkach. Tento teratogénny potenciál je pravdepodobne spôsobovaný jeho farmakodynamickým mechanizmom pôsobenia.

V štúdiách distribuovaných koncentrácií na potkanoch bol izotópovo značený plerixafor detegovaný v reprodukčných orgánoch (semenníky, vaječníky, maternica) dva týždne po jednej dávke alebo po 7 denne opakovaných dávkach u samcov a po 7 denne opakovaných dávkach u samíc. Rýchlosť vylučovania z tkanív bola pomalá.

Potenciálne účinky plerixaforu na plodnosť mužov a na popôrodný vývoj neboli v neklinických štúdiách hodnotené.

Štúdie karcinogenity s plerixaforom sa neuskutočnili. Plerixafor nebol genotoxický v adekvátnom súbore testov genotoxicity.

Pri intermitentnom podávaní plerixafor inhiboval v modeloch *in vivo* rast nádorov ne-Hodgkinovského lymfómu, glioblastómu, meduloblastómu a akútnej lymfoblastovej leukémie. Bol zaznamenaný zvýšený rast ne-Hodgkinovského lymfómu po kontinuálnom podávaní plerixaforu počas 28 dní. Predpokladá sa, že potenciálne riziko spojené s týmto účinkom bude nízke, s ohľadom na krátku dobu podávania plerixaforu u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková, koncentrovaná (na úpravu pH)
Hydroxid sodný, (na úpravu pH)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka
3 roky.

Po otvorení

Z mikrobiologického hľadiska by sa liek mal použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za časy a podmienky uchovávaní pred použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Číre sklenené injekčné liekovky 2 ml so zátkou z chlórbutylového a butylového kaučuku a hliníkového tesnenia s plastovým otváracím viečkom. Každá injekčná liekovka obsahuje 1,2 ml roztoku.

Veľkosť balenia je 1 injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/537/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. júla 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. apríla 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom pláne riadenia rizík predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný plán riadenia rizík je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie plánu riadenia rizík (RMP), môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Mozobil 20 mg/ml injekčný roztok
Plerixafor

2. LIEČIVO

Každý 1 ml obsahuje 20 mg plerixaforu.
Každá injekčná liekovka obsahuje 24 mg plerixaforu v 1,2 ml roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Pomocné látky: chlorid sodný, kyselina chlorovodíková (koncentrovaná) a hydroxid sodný na úpravu pH; voda na injekcie. Ďalšie informácie sa uvádzajú v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
1 injekčná liekovka
24 mg/1,2 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na podkožné použitie.
Len na jedno použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ
--

Všetok nepoužitý roztok má byť zlikvidovaný.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/537/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Číslo šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Mozobil 20 mg/ml injekčný roztok
Plerixafor
Na podkožné použitie

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Číslo šarže:

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

24 mg/1,2 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Mozobil 20 mg/ml injekčný roztok plerixafor

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Mozobil a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Mozobil
3. Ako používať Mozobil
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Mozobil
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Mozobil a na čo sa používa

Mozobil obsahuje liečivo plerixafor, ktoré blokuje proteín (bielkovinu) na povrchu kmeňových krvotvorných buniek. Tento proteín „viaže“ kmeňové krvotvorné bunky na kostnú dreň. Plerixafor zlepšuje uvoľňovanie kmeňových buniek do krvného obehu (mobilizácia). Kmeňové bunky potom možno odoberať prístrojom, ktorý oddeľuje zložky krvi (prístrojom na aferézu) a následne zmraziť a uložiť až dovtedy, kým sa podrobíte transplantácii.

Ak je mobilizácia nedostatočná, používa sa Mozobil na odber krvotvorných kmeňových buniek s cieľom ich odberu, uchovávania a opätovného zavedenia (transplantácie)

- u dospelých pacientov s lymfómom (rakovinou bielych krviniek) alebo mnohopočetným myelómom (rakovinou, ktorá postihuje plazmatické bunky v kostnej dreni)
- u detí vo veku 1 rok až do 18 rokov s lymfómom alebo solidnými nádormi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Mozobil

Nepoužívajte Mozobil

- ak ste alergický na plerixafor alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Mozobil, obráťte sa na svojho lekára.

Povedzte svojmu lekárovi:

- ak máte alebo ste mali akékoľvek srdcové problémy.
- ak máte problémy s obličkami. Váš lekár vám možno upraví dávku.
- ak máte vysoký počet bielych krviniek.
- ak máte nízky počet krvných doštičiek.
- ak ste v minulosti odpadli alebo ste pociťovali závraty v stojaci alebo v sede, alebo ak ste v minulosti omdleli po podávaní injekcií.

Váš lekár môže vykonávať **pravidelné krvné rozbery** na sledovanie vášho krvného obrazu.

Neodporúča sa používať Mozobil na mobilizáciu kmeňových buniek, ak máte leukémiu (rakovinu krvi alebo kostnej drene).

Iné lieky a Mozobil

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, nesmiete Mozobil používať, pretože nie sú k dispozícii skúsenosti s používaním Mozobilu u tehotných žien. Je dôležité, aby ste svojmu lekárovi povedali, ak ste, ak myslíte, že možno ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť. Ak ste vo veku plodnosti, odporúča sa používať antikoncepciu.

Keď používate Mozobil, nesmiete dojčiť, pretože nie je známe, či sa Mozobil vylučuje do materského mlieka u ľudí.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Mozobil môže spôsobovať závrat a únavu. Z tohto dôvodu sa musíte vyhýbať vedeniu vozidiel ak cítite závrat, únavu alebo ak sa necítite dobre.

Mozobil obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na 1 dávku, to znamená, že v podstate neobsahuje sodík.

3. Ako používať Mozobil

Váš liek vám podá injekciou lekár alebo zdravotná sestra.

Najprv budete dostávať G-CSF, potom budete dostávať Mozobil

Mobilizácia sa začne tak, že najprv vám bude podaný iný liek, nazývaný G-CSF (faktor stimulácie rastu granulocytových kolónií). G-CSF pomáha lieku Mozobil pri dosahovaní správneho účinku vo vašom organizme. Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia G-CSF, opýtajte sa svojho lekára a prečítajte si príslušnú písomnú informáciu pre používateľa.

Koľko Mozobilu sa podáva?

Odporúčaná dávka u dospelých je buď 20 mg (pevne stanovená dávka) alebo 0,24 mg/kg telesnej hmotnosti za deň.

Odporúčaná dávka pre deti vo veku 1 rok až do 18 rokov je 0,24 mg/kg telesnej hmotnosti za deň.

Vaša dávka bude závisieť od vašej telesnej hmotnosti, ktorá sa zistí týždeň pred podaním prvej dávky. Ak máte stredne závažné alebo závažné problémy s obličkami, lekár vám zníži dávku.

Ako sa Mozobil podáva?

Mozobil sa podáva podkožnou injekciou (pod kožu).

Kedy bude Mozobil podaný po prvý raz?

Prvú dávku dostanete 6 až 11 hodín pred aferézou (odberom krvotvorných kmeňových buniek).

Ako dlho sa bude podávať Mozobil?

Liečba trvá 2 až 4 po sebe nasledujúce dni (v niektorých prípadoch až 7 dní), pokiaľ nebude odobrané dostatočné množstvo kmeňových buniek na vašu transplantáciu. V malom počte prípadov nebude odobrané dostatočné množstvo kmeňových buniek a pokus o odber bude zastavený.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi,

- ak krátko po podaní prípravku Mozobil dostanete vyrážky, opuchy okolo očí, pocitíte dýchavičnosť alebo nedostatok kyslíka, závraty v stoji alebo sede, ak pocitíte mdloby alebo omdliete
- ak v hornej ľavej časti brušnej dutiny (brucha) alebo v ľavom ramene pocitíte bolesť.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- hnačka, nauzea (pocit nevoľnosti), sčervenanie alebo podráždenie miesta podania injekcie
- nízky počet červených krviniek stanovený laboratórnym vyšetrením (chudokrvnosť u detí)

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- bolesti hlavy
- závrat, pocit únavy alebo nezdravý pocit
- zhoršený spánok
- plynatosť, zápcha, poruchy trávenia, vracanie
- žalúdočné príznaky ako sú bolesti, opuchy alebo žalúdočné ťažkosti
- suchosť v ústach, necitlivosť okolia úst
- potenie, celkové sčervenanie pokožky, bolesti kĺbov, bolesti svalstva a kostí.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- alergické reakcie ako sú kožné vyrážky, opuchy okolo očí, dýchavičnosť
- anafylaktické reakcie vrátane anafylaktického šoku
- abnormálne sny, nočné mory

V zriedkavých prípadoch môžu byť gastrointestinálne vedľajšie účinky závažného charakteru (hnačka, vracanie, žalúdočné bolesti a nauzea).

Srdcové záchvaty

Menej často sa v klinických štúdiách u pacientov s rizikovými faktormi vyskytli srdcové záchvaty po podaní lieku Mozobil a G-CSF. Prosím, okamžite informujte vášho lekára, ak by ste pocítili bolesti na hrudi.

Mravčenie a necitlivosť

U pacientov liečených na rakovinu je častý výskyt mravčenia a necitlivosti. Týmto pocitmi trpel jeden z piatich pacientov. Zdá sa však, že ak používate Mozobil, tieto príznaky sa nevyskytujú častejšie.

Vo vašich krvných rozboroch môžete tiež mať zvýšený počet bielych krviniek (leukocytóza).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Mozobil

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšom obale a na injekčnej liekovke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Po otvorení injekčnej liekovky sa Mozobil musí okamžite použiť.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Mozobil obsahuje

- Liečivo je plerixafor. Každý mililiter injekčného roztoku obsahuje 20 mg plerixaforu. Každá injekčná liekovka obsahuje 24 mg plerixaforu v 1,2 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, kyselina chlorovodíková (koncentrovaná), hydroxid sodný na úpravu pH a voda na injekcie.

Ako vyzerá Mozobil a obsah balenia

Mozobil sa dodáva ako číry bezfarebný alebo svetložltý injekčný roztok v sklenenej injekčnej liekovke so zátkou z nelatexového kaučuku. Každá injekčná liekovka obsahuje 1,2 ml roztoku.

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sanofi B.V., Paasheuwelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Holandsko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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

Österreich
sanofi-aventis GmbH

Tel: +372 640 10 30

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.
+39 059 349811

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Κύπρος

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

Tel: + 43 1 80 185 – 0

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.