

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Mozobil 20 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 20 mg pleriksaforja.

Ena viala vsebuje 24 mg pleriksaforja v 1,2 ml raztopine.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En ml vsebuje približno 5 mg (0,2 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.

Prozorna, brezbarvna do blede rumena raztopina, s pH 6,0 - 7,5 in osmolalnostjo 260-320 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli bolniki

Zdravilo Mozobil je indicirano v kombinaciji z granulocitne kolonije stimulirajočim faktorjem (G-CSF- granulocyte-colony stimulating factor) za pospeševanje mobilizacije krvotvornih matičnih celic v periferno kri, za zbiranje in kasnejšo avtologno presaditev pri odraslih bolnikih z limfomom ali multiplim mielomom, ki imajo nezadostno mobilizacijo celic (glejte poglavje 4.2).

Pediatrični bolniki (od 1 do manj kot 18 let)

Zdravilo Mozobil je v kombinaciji z G-CSF indicirano pri otrocih z limfomi ali parenhimskimi malignimi tumorji za spodbuditev mobilizacije krvotvornih matičnih celic v periferno kri za odvzem in poznejšo avtologno presaditev, in sicer:

- preventivno, če je pričakovano, da število matičnih celic v obtoku na predvideni dan odvzema po ustrezni mobilizaciji z G-CSF (s kemoterapijo ali brez nje) ne bo zadostno glede na želeno število pridobljenih hematopoetskih matičnih celic, ali
- v primeru predhodnega neuspešnega odvzema zadostne količine hematopoetskih matičnih celic (glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Mozobil naj prične in nadzoruje zdravnik z izkušnjami v onkologiji in/ali hematologiji. Postopki mobilizacije in afereze morajo biti izvedeni v sodelovanju z onkološkim-hematološkim centrom, ki ima ustrezne izkušnje na tem področju in kjer lahko natančno nadzirajo krvotvorne predniške celice.

Kot napovedniki slabe mobilizacije so se (bodisi posamezno bodisi skupaj) izkazali starost nad 60 let, predhodna mielosupresivna kemoterapija, obsežna predhodna kemoterapija in največje število matičnih celic v obtoku manj kot 20 matičnih celic/mikroliter.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni dnevni odmerek pleriksaforja s subkutanim injiciranjem (s.c.) je:

- 20 mg fiksni odmerek ali 0,24 mg/kg telesne mase za bolnike, ki tehtajo ≤ 83 kg (glejte poglavje 5.2);
- 0,24 mg/kg telesne mase za bolnike, ki tehtajo >83 kg.

Pediatrični (od 1 do manj kot 18 let)

Priporočeni dnevni odmerek pleriksatorja v subkutani injekciji (s.c.) je:

- 0,24 mg/kg telesne mase (glejte poglavje 5.1).

Ena viala pleriksatorja je napolnjena tako, da odmeri 1,2 mg vodne raztopine pleriksatorja za injiciranje s koncentracijo 20 mg/ml, ki vsebuje 24 mg pleriksatorja.

Pleriksator je treba izvleči v brizgo takšne velikosti, ki je ustreza glede na bolnikovo telesno maso.

Za bolnike z majhno telesno maso do 45 kg je mogoče uporabiti 1-ml brizgo za uporabo pri dojenčkih.

Takšne brizge imajo večjo gradacijo na 0,1 ml in manjšo gradacijo na 0,01 ml in so zato primerne za dajanje pleriksatorja v odmerku 240 μ g/kg pediatričnim bolnikom s telesno maso vsaj 9 kg.

Za bolnike s telesno maso 45 kg ali več je mogoče uporabi 1- ali 2-ml brizgo z gradacijo, ki omogoča odmerjanje količin do 0,1 ml.

Subkutano injiciranje naj se izvede od 6 do 11 ur pred pričetkom vsake afereze po 4-dnevnem predzdravljenju z G-CSF. V kliničnih preskušanjih so zdravilo Mozobil običajno dajali od 2 do 4 (in do 7) zaporedne dni.

Maso za izračun odmerka pleriksatorja izmerite 1 teden pred prvim odmerkom pleriksatorja. V kliničnih študijah so odmerek pleriksatorja izračunali na osnovi telesne mase pri bolnikih z do največ 175 % idealne telesne mase. Odmerjanja zdravila pleriksator in zdravljenja bolnikov z več kot 175 % idealne telesne mase niso raziskali. Idealno telesno maso lahko določite z uporabo naslednjih enačb:

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

Ob povečevanju odmerka z naraščajočo telesno maso, odmerek pleriksatorja ne sme preseči 40 mg/dan.

Priporočena zdravila za sočasno jemanje

V ključnih kliničnih študijah uporabe zdravila Mozobil so vsi bolniki prejeli G-CSF v odmerku 10 μ g/kg vsako jutro 4 zaporedne dni pred prvim odmerkom pleriksatorja ter vsako jutro pred aferizo.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih z vrednostjo kreatinina 20-50 ml/min znižajte odmerek pleriksatorja za eno tretjino, in sicer na 0,16 mg/kg/dan (glejte poglavje 5.2). Klinični podatki tako prilagojenega odmerka so omejeni. Ni dovolj kliničnih izkušenj, da bi lahko predlagali alternativno odmerjanje pri bolnikih z vrednostjo kreatinina < 20 ml/min, kakor tudi ne za alternativno odmerjanje pri bolnikih na hemodializi.

Če je vrednost kreatinina manjša kot 50 ml/min, odmerek pleriksatorja ne sme preseči 27 mg/dan, navkljub povečevanju odmerka na osnovi večje telesne mase.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Mozobil pri otrocih (od 1 do manj kot 18 let) je bila raziskana v odprti, multicentrični, kontrolirani študiji (glejte poglavja 4.8, 5.1, in 5.2).

Starejši bolniki (> 65 let)

Pri starejših bolnikih z normalnim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagajati. Prilagoditev odmerka priporočamo pri starejših bolnikih z vrednostjo kreatinina ≤ 50 ml/min (glejte „Okvara ledvic“ zgoraj). Na splošno je potrebna previdnost pri izbiri odmerka pri starejših bolnikih, saj se s starostjo pogosto poslabša delovanje ledvic.

Način uporabe

Zdravilo Mozobil se subkutano injicira. Vsaka viala zdravila Mozobil je namenjena samo enkratni uporabi.

Pred uporabo vial vizualno preglejte in jih ne uporabite, če je vsebina obarvana ali če opazite vidne delce. Ker je zdravilo Mozobil v obliki sterilnega pripravka brez konzervansov, morate uporabiti aseptični način za prenos vsebine vial v ustrezno brizgo za subkutano injiciranje (glejte poglavje 6.3).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Mobilizacija tumorskih celic pri bolnikih z limfomom ali multiplim mielomom

Kadar se zdravilo Mozobil uporablja skupaj z G-CSF za mobilizacijo krvotvornih matičnih celic pri bolnikih z limfomom ali multiplim mielomom, se lahko tumorske celice sprostijo iz kostnega mozga in nato zberejo v levkaferoznem pripravku.

Rezultati so pokazali, da v primeru mobilizacije tumorskih celic, število mobiliziranih tumorskih celic ni povečano pri uporabi zdravila Mozobil skupaj z G-CSF v primerjavi s samim G-CSF.

Mobilizacija tumorskih celic pri bolnikih z levkemijo

V programih sočutne uporabe so zdravilo Mozobil in G-CSF uporabili pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo in plazmocelularno levkemijo. V nekaterih primerih se je pri teh bolnikih zvišalo število levkemičnih celic v obtoku. Namen pleriksatorja je mobilizacija krvotvornih matičnih celic, vendar pa lahko hkrati povzroči tudi mobilizacijo levkemičnih celic in posledično kontaminacijo afereznega pripravka. Zatorej pleriksatorja ne priporočamo za mobilizacijo in zbiranje krvotvornih matičnih celic pri bolnikih z levkemijo.

Hematološki učinki

Hiperlevkocitoza

Jemanje zdravila Mozobil skupaj z G-CSF zviša tako število levkocitov kot število krvotvornih matičnih celic v obtoku. Število levkocitov v krvi je treba spremljati med zdravljenjem z zdravilom Mozobil. Upoštevati je treba ustrezno klinično oceno, kadar se zdravilo Mozobil daje bolnikom, katerih vrednost nevtrofilcev v periferni krvi je več kot $50 \times 10^9/l$.

Trombocitopenija

Trombocitopenija je znana komplikacija pri aferezi in se je pojavila tudi pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Mozobil. Spremljati je treba število trombocitov v krvi pri vseh bolnikih, ki prejema zdravilo Mozobil in pri katerih se izvaja afereza.

Alergijske reakcije

Zdravilo Mozobil se občasno povezuje z možnimi sistemskimi reakcijami, povezanimi s subkutanim injiciranjem, kot so urtikarija, periorbitalno otekanje, dispneja ali hipoksija (glejte poglavje 4.8). Simptomi so bili odpravljeni z zdravljenjem (npr., z antihistaminiki, kortikosteroidi, hidracijo ali dodajanjem kisika) ali so izginili sami od sebe. V obdobju trženja zdravila po vsem svetu so bili zabeleženi primeri anafilaktičnih reakcij, vključno z anafilaktičnim šokom. Upoštevati je treba ustrezne varnostne ukrepe zaradi možnosti pojava navedenih reakcij.

Vazovagalne reakcije

Vazovagalne reakcije, ortostatska hipotenzija in/ali sinkopa se lahko pojavijo po subkutnem injiciranju (glejte poglavje 4.8). Upoštevati je treba ustrezne varnostne ukrepe zaradi možnosti pojava navedenih reakcij.

Vpliv na vranico

V predkliničnih študijah so po daljšem (od 2 do 4 tednov) dnevnem subkutnem dajanju pleriksatorja podganam, kjer je bil odmerek približno 4-krat višji od priporočenga odmerka pri ljudeh opazili povečano absolutno in relativno maso vranice, povezano z ekstramedularno hematopoezo.

Učinek pleriksatorja na velikost vranice pri bolnikih še ni bila specifično ocenjen v kliničnih študijah. Po prejemanju zdravila Mozobil skupaj z rastnim faktorjem G-CSF so poročali o primerih povečanja in/ali rupture vranice. Pri posameznikih, ki prejemajo zdravilo Mozobil skupaj z G-CSF in poročajo o bolečinah v levem zgornjem predelu trebušne votline in/ali pod lopaticami ali v ramenih morate pregledati vranico.

Natrij

Zdravilo Mozobil vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. *In vitro* testiranja so pokazala, da encimi P450 CYP niso presnovili pleriksatorja ter da pleriksator ni zaviral ali spodbujal P450 CYP encimov. Pleriksator v študiji *in vitro* ni deloval kot substrat ali zaviralec glikoproteina P.

V kliničnih študijah pri bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom dodatek rituksimaba k predpisanemu odmerjanju pleriksatorja in G-CSF za mobilizacijo ni vplival na varnost bolnikov ali na število CD34+ celic.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi pleriksatorja pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

Zaradi farmakodinamičnega mehanizma delovanja se domneva, da pleriksator lahko povzroča kongenitalne malformacije, če se jemlje med nosečnostjo. Študije na živalih so pokazale teratogenost (glejte poglavje 5.3). Zdravila Mozobil ne uporabljajte med nosečnostjo, razen če klinično stanje bolnice zahteva zdravljenje s pleriksatorjem.

Dojenje

Ni znano, če se pleriksator izloča v materino mleko. Tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti. Dojenje je treba prekiniti med zdravljenjem z zdravilom Mozobil.

Plodnost

Učinki pleriksatorja na plodnost pri moških in ženskah niso znani (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Mozobil lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Pri nekaterih bolnikih so se pojavile omotica, utrujenost ali vazovagalne reakcije, zato se priporoča previdnost pri vožnji ali upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Podatki o varnosti zdravila Mozobil v povezavi z G-CSF pri onkoloških bolnikih z limfomom in multiplim mielomom so zbrali v 2 s placebom kontroliranih študijah faze III (301 bolnik), in v 10 nekontroliranih študijah faze II (242 bolnikov). Bolniki so v glavnem prejeli dnevne odmerke pleriksatorja 0,24 mg/kg s subkutanim injiciranjem. V navedenih študijah so bolniki prejeli pleriksator od 1 do 7 zaporednih dni (povprečje = 2 dni).

V dveh študijah faze III pri bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom (AMD3100-3101) in multiplim mielomom (AMD3100-3102) so zdravili 301 bolnikov v skupini z zdravilom Mozobil in G-CSF ter

292 bolnikov v skupini s placebom in G-CSF. Bolniki so 4 zaporedne dni pred prvim odmerkom pleriksatorja vsako jutro pred aferezo prejeli G-CSF v odmerku 10 µg/kg ali placebo. V Preglednici 1 so prikazani neželeni učinki, ki so se pojavili bolj pogosto pri skupini z G-CSF in zdravilom Mozobil kot pri skupini z G-CSF in placebom ter katere so zabeležili kot povezane z zdravljenjem pri $\geq 1\%$ bolnikov, ki so prejeli zdravilo Mozobil, in sicer med mobilizacijo krvotvornih matičnih celic in aferezo ter pred kemoterapijo/ablativnim zdravljenjem kot pripravo za presaditev.

V razdobju od kemoterapije/ablativnega zdravljenja kot priprave za presaditev do konca 12. meseca po presaditvi niso opazili znatnih razlik v pojavnosti neželenih učinkov pri vseh skupinah zdravljenja.

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki so prikazani glede na organske sisteme in pogostost. Navedba pogostosti neželenih učinkov je opredeljena, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1. Neželeni učinki, ki so se pojavili bolj pogosto pri zdravlilu Mozobil kot pri placebo in ki naj bi bili povezani z zdravilom Mozobil, med mobilizacijo in aferezo v študijah faze III.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
pogostnost neznana	splnomegalija, ruptura vranice (glejte poglavje 4.4)**
Bolezni imunskega sistema	
občasni	alergijske reakcije* anafilaktične reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom (glejte poglavje 4.4)**
Psihiatrične motnje	
pogosti	insomnija
občasni	nenormalne sanje, nočne more
Bolezni živčevja	
pogosti	omotica, glavobol
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	driska, navzea
pogosti	bruhanje, bolečine v trebuhu, neugodje v želodcu, dispepsija, napihnjenost trebuha, konstipacija, flatulenca, hipestezijska usta, suha usta
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	hiperhidroza, eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti	artralgija, bolečine v mišicah in kosteh
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti	reakcije na mestu injiciranja in infundiranja
pogosti	utrujenost, občutek neugodja

* Pogostost prikazanih alergijskih reakcij temelji na neželenih učinkih, ki so bili ugotovljeni v onkoloških študijah (679 bolnikov). Vključno z enim ali več od naslednjih neželenih učinkov: urtikarija (n = 2), periorbitalno zatekanje (n = 2), dispneja (n = 1) ali hipoksija (n = 1). Navedeni neželeni učinki so bili na splošno blagi ali zmerni ter so se pojavili približno 30 minut po prejetju zdravila Mozobil.

** Izkušnje v obdobju trženja zdravila.

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z limfomom in multiplim mielomom, ki so prejeli zdravilo Mozobil v kontroliranih študijah faze III ter v nekontroliranih študijah, vključno s študijo faze II z zdravilom Mozobil v monoterapiji za mobilizacijo krvotvornih matičnih celic, so si podobni. Bistvenih razlik v pojavnosti neželenih učinkov pri onkoloških bolnikih glede na bolezen, starost ali spol niso opazili.

Opis izbranih neželenih učinkov

Srčni infarkt

V kliničnih študijah je pri 7 izmed 679 onkoloških bolnikov prišlo do srčnega infarkta po mobilizaciji krvotvornih matičnih celic s pleriksatorjem in G-CSF. Do vseh pojavov je prišlo vsaj 14 dni po zadnjem odmerku zdravila Mozobil. Poleg tega je pri dveh onkoloških bolnicah v programih sočutne uporabe prišlo po mobilizaciji krvotvornih matičnih celic s pleriksatorjem in G-CSF do miokardnega infarkta. Do enega izmed teh dogodkov je prišlo 4 dni po zadnjem odmerku zdravila Mozobil. Neizdostna časovna povezanost pri 8 izmed 9 bolnikov, skupaj s profilom tveganja bolnikov z miokardnim infarktom, ne pomeni, da zdravilo Mozobil predstavlja neodvisno tveganje za miokardni infarkt pri bolnikih, ki hkrati prejema G-CSF.

Hiperlevkocitoza

V študijah faze III so pri 7 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Mozobil ter pri 1 % bolnikov, ki so prejeli placebo, opazili vrednost levkocitov v krvi v višini $100 \times 10^9/l$ ali več na dan pred aferezo ali na katerikoli dan med aferezo. Zapletov ali kliničnih simptomov levkostaze niso opazili.

Vazovagalne reakcije

V kliničnih študijah z zdravilom Mozobil pri onkoloških bolnikih in na zdravih prostovoljcih je po subkutanem prejemanju odmerkov $\leq 0,24$ mg/kg pleriksaforja pri manj kot 1 % oseb prišlo do vazovagalnih reakcij (ortostatska hipotenzija in/ali sinkopa). Večina navedenih dogodkov se je pojavila v 1 uri po prejetju zdravila Mozobil.

Bolezni prebavil

V kliničnih študijah z zdravilom Mozobil pri onkoloških bolnikih so redko poročali o resnih neželenih učinkih na prebavila, vključno z drisko, navzeo, bruhanjem in bolečinami v trebuhu.

Parestezija

Parestezijo so pogosto opazili pri onkoloških bolnikih z avtologno presaditvijo in po večkratnih posegih zaradi bolezni. V s placebom kontroliranih študijah faze III je bila pojavnost parestezije 20,6 % v skupini s pleriksaforjem ter 21,2 % v skupini s placebom.

Starejši bolniki

V dveh s placebom kontroliranih študijah s pleriksaforjem je bilo 24 % bolnikov starih ≥ 65 let. Bistvenih razlik v pojavnosti neželenih učinkov pri teh starejših bolnikih v primerjavi z mlajšimi bolniki niso opazili.

Pediatrična populacija

V odprti, multicentrični kontrolirani študiji (DFI 12860) (glejte poglavje 5.1) so 30 bolnikov zdravili z 0,24 mg/kg zdravila Mozobil.

Varnostni profil v tej pediatrični študiji je bil skladen s tem, kar so opazili pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja. Omejeni podatki o odmerkih nad priporočenim odmerkom in do 0,48 mg/kg kažejo, da bi lahko prišlo do višje pogostosti bolezni prebavil, vazovagalnih reakcij, ortostatske hipotenzije in/ali sinkope.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L03AX16

Mehanizem delovanja

Pleriksafor je derivat biciklama, ki je selektivni reverzibilni antagonist kemokinskega receptorja CXCR4 in blokira vezavo njemu sorodnega liganda, in sicer iz stromalnih celic pridobljenega 1α faktorja (SDF- 1α - stromal cell-derived factor- 1α), znanega tudi kot CXCL12. Smatra se, da so s pleriksaforjem povzročena levkocitoza in zvišane vrednosti krvotvornih predniških celic v obtoku posledica motnje vezave CXCR4 na njemu sorodnega liganda, kar se kaže kot pojav tako zrelih kot pluripotentnih celic v sistemskega obtoku. Celice CD34+, ki jih mobilizira pleriksafor, so funkcionalne in se lahko vcepljajo z dolgoročno sposobnostjo razmnoževanja.

Farmakodinamični učinki

V farmakodinamičnih študijah na zdravih prostovoljcih, ki so prejeli sam pleriksafor, so opazili najvišjo mobilizacijo celic CD34+ v času od 6 do 9 ur po prejetju odmerka. V farmakodinamičnih

študijah na zdravih prostovoljcih, ki so prejeli pleriksafor skupaj z G-CSF v enakem odmerjanju kot v študijah na bolnikih, so opazili nepretrgano zviševanje števila celic CD34+ v periferni krvi od 4 do 18 ur po prejetju pleriksaforja, z najvišjo vrednostjo med 10 in 14 ur.

Za primerjavo farmakokinetike in farmakodinamike pleriksaforja po uporabi odmerka 0,24 mg/kg in fiksnega odmerka (20 mg) je bilo izvedeno preskušanje pri odraslih bolnikih z NHL (N = 61), ki so prejeli 0,24 mg/kg ali 20 mg pleriksaforja. Preskušanje so izvedli pri bolnikih s telesno maso 70 kg ali manj (mediana: 63,7 kg, najmanj: 34,2 kg, največ: 70 kg). S fiksnim odmerkom 20 mg je bila izpostavljenost (AUC_{0-10h}) 1,43-krat večja kot z odmerkom 0,24 mg/kg (preglednica 2). Kar zadeva doseganje cilja $\geq 5 \times 10^6$ celic CD34+/kg, je bil delež odziva s fiksnim odmerkom 20 mg številsko večji (5,2 % [60,0 % v primerjavi s 54,8 %] na podlagi podatkov lokalnega laboratorija in 11,7 % [63,3 % v primerjavi z 51,6 %] na podlagi podatkov centralnega laboratorija) kot z odmerkom na podlagi mg/kg. Mediani čas, potreben za doseganje vrednosti $\geq 5 \times 10^6$ celic CD34+/kg, je bil v obeh terapevtskih skupinah 3 dni in varnostne značilnosti so bile med skupinama podobne. Kot mejna telesna masa za prehod bolnikov s fiksnega odmerka na odmerek na podlagi telesne mase je bila izbrana telesna masa 83 kg ($83 \text{ kg} \times 0,24 \text{ mg} = 19,92 \text{ mg/kg}$).

Preglednica 2. Primerjava sistemske izpostavljenosti (AUC_{0-10h}) med uporabo fiksnega odmerka in odmerka na podlagi telesne mase

Shema	Geometrična sredina AUC
Fiksni odmerek 20 mg (n = 30)	3991,2
Odmerek 0,24 mg/kg (n = 31)	2792,7
Razmerje (90 % IZ)	1,43 (1,32,1,54)

Klinična učinkovitost in varnost

V dveh randomiziranih in kontroliranih študijah faze III so bolniki z ne-Hodgkinovim limfomom ali multiplim mielomom vsak večer pred aferezo prejeli zdravilo Mozobil v odmerku 0,24 mg/kg ali placebo. Bolniki so vsako jutro 4 dni pred prvim odmerkom pleriksaforja ali placeba ter vsako jutro pred aferezo prejeli G-CSF v odmerku 10 µg/kg. V preglednicah 3 in 5 je predstavljeno optimalno ($5 \text{ ali } 6 \times 10^6$ celic/kg) in minimalno (2×10^6 celic/kg) število celic CD34+/kg v določenem številu dni, kakor tudi sestavljeni cilji študije, ki so vključevali uspešno vcepljanje. V preglednicah 4 in 6 je predstavljen delež bolnikov, ki so dosegli najvišje število celic CD34+/kg z aferezo.

Preglednica 3. Rezultati učinkovitosti v študiji AMD3100-3101 – Mobilizacija celic CD34+ pri bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom

cilj študije učinkovitosti ^b	Mozobil in G-CSF (n = 150)	placebo in G-CSF (n = 148)	p-vrednost ^a
bolniki $\geq 5 \times 10^6$ celicami/kg v ≤ 4 dneh afereze in uspešnim vcepljanjem	86 (57,3%)	28 (18,9%)	< 0,001
bolniki $\geq 2 \times 10^6$ celicami/kg v ≤ 4 dneh afereze in uspešnim vcepljanjem	126 (84,0%)	64 (43,2%)	< 0,001

^a p-vrednost je izračunana na osnovi Pearsonovega testa hi kvadrat (Chi-Squared).

^b Statistično značilno več bolnikov je doseglo $\geq 5 \times 10^6$ celic/kg v ≤ 4 dneh afereze z zdravilom Mozobil in G-CSF (n = 89; 59,3 %) kot s placebom in G-CSF (n = 29; 19,6 %), p < 0,001; statistično značilno več bolnikov je doseglo $\geq 2 \times 10^6$ celic/kg v ≤ 4 dneh afereze z zdravilom Mozobil in G-CSF (n = 130; 86,7 %) kot s placebom in G-CSF (n = 70; 47,3 %), p < 0,001.

Preglednica 4. Študija AMD3100-3101 – Delež bolnikov, ki so dosegli $\geq 5 \times 10^6$ celic CD34+/kg na dan afereze, pri bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom

dnevi	delež ^a v skupini Mozobil in G-CSF (n = 147 ^b)	delež ^a v skupini placebo in 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 Odstotki so izračunani po metodi Kaplan Meier.

^b n zajema vse bolnike, pri katerih se je izvajala afereza najmanj en dan.

Preglednica 5. Rezultati učinkovitosti v študiji AMD3100-3102 – Mobilizacija celic CD34+ pri bolnikih z multiplim mielomom

cilj študije učinkovitosti ^b	Mozobil in G-CSF (n = 148)	placebo in G-CSF (n = 154)	p-vrednost ^a
bolniki z $\geq 6 \times 10^6$ celicami/kg v ≤ 2 dneh afereze in uspešnim vcepljanjem	104 (70,3%)	53 (34,4%)	< 0,001

^a p-vrednost je izračunana na osnovi statističnega postopka Cochran-Mantel-Haenszel in omejena z izhodiščno vrednostjo trombocitov.

^b Statistično značilno več bolnikov je doseglo $\geq 6 \times 10^6$ celic/kg v ≤ 2 dneh afereze z zdravilom Mozobil in G-CSF (n = 106; 71,6 %) kot s placebom in G-CSF (n = 53; 34,4 %), p < 0,001; statistično značilno več bolnikov je doseglo $\geq 6 \times 10^6$ celic/kg v ≤ 4 dneh afereze z zdravilom Mozobil in G-CSF (n = 112; 75,7 %) kot s placebom in G-CSF (n = 79; 51,3 %), p < 0,001; statistično značilno več bolnikov je doseglo $\geq 2 \times 10^6$ celic/kg v ≤ 4 dneh afereze z zdravilom Mozobil in G-CSF (n = 141; 95,3 %) kot s placebom in G-CSF (n = 136; 88,3 %), p < 0,031.

Preglednica 6. Študija AMD3100-3102 – Delež bolnikov, ki so dosegli $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ celic/kg na dan afereze, pri bolnikih z multiplim mielomom

dnevi	delež ^a v skupini Mozobil in G-CSF (n = 144 ^b)	delež ^a v skupini placebo in 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 Odstotki so izračunani po metodi Kaplan Meier.

^b n zajema vse bolnike, pri katerih se je izvajala afereza najmanj en dan.

Reševani bolniki

V študiji AMD3100-3101 so 62 bolnikov (10 v skupini, ki je prejela zdravilo Mozobil in G-CSF, ter 52 v skupini, ki je prejela placebo in G-CSF), ki niso mogli mobilizirati zadostnega števila celic CD34+ in pri katerih zaradi tega niso mogli opraviti transplantacije, vključili v odprt postopek reševanja z zdravilom Mozobil in G-CSF. Od teh bolnikov jih je 55 % (34 od 62) mobiliziralo $\geq 2 \times 10^6$ /kg celic CD34+ in so prestali uspešno presaditev. V študiji AMD3100-3102 so 7 bolnikov (vseh sedem iz skupine, ki je prejela placebo in G-CSF) vključili v postopek reševanja. Od teh bolnikov jih je 100 % (7 od 7) mobiliziralo $\geq 2 \times 10^6$ /kg celic CD34+ in so prestali uspešno presaditev.

Odmerek krvotvornih matičnih celic, uporabljenih za vsak presadek, je določil raziskovalec; vse krvotvorne matične celice, ki so bile zbrane, niso bile tudi presajene. V kliničnih študijah faze III. pri bolnikih s presadkom je bil v skupinah z zdravilom Mozobil in placebom podoben povprečni čas do vcepitve nevtrofilcev (10–11 dni), povprečni čas do vcepitve trombocitov (18–20 dni) in trajnost vcepitve do 12 mesecev po presaditvi.

Podatki o mobilizaciji in vcepitvi iz podpornih študij faze II (pleriksafor v odmerku 0,24 mg/kg zvečer ali zjutraj pred aferezo) pri bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom, Hodgkinovo boleznijo ali multiplim mielomom so bili zelo podobni podatkom iz študij faze III.

V s placebom kontroliranih študijah so ocenili n-kratno povečanje celic CD34+ (celic/ μ l) v periferni krvi v razdobju 24 ur od dneva pred prvo aferezo do tik pred prvo aferezo (Preglednica 7). Med navedenim 24-urnim obdobjem je bil prvi odmerek 0,24 mg/kg pleriksaforja ali placeba injiciran 10–11 ur pred aferezo.

Preglednica 7. N-kratno povečanje celic CD34+ v periferni krvi po prejemu zdravila Mozobil

študija	Mozobil in G-CSF		placebo in G-CSF	
	mediano	povprečno (SD)	mediano	povprečno (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)

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Mozobil pri otrocih, starih od 0 do 1 leta, pri mielosupresiji zaradi kemoterapije za zdravljenje malignih bolezni, ki zahteva avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic (za informacije o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Učinkovitost in varnost zdravila Mozobil so ocenili v odprti, multicentrični kontrolirani študiji pri pediatričnih bolnikih s parenhimskimi tumorji (vključno z nevroblastomom, sarkomom, Ewingovim sarkomom) ali limfomom, ki so bili primerni za avtologno presaditev hematopoetskih matičnih celic

(DFI12860). Vključeni niso bili bolniki z levkemijo, trajno zvišanim odstotkom zajetosti kostnega mozga pred mobilizacijo oz. bolniki s predhodno opravljeno presaditvijo matičnih celic.

Petinsirideset pediatričnih bolnikov (starih od 1 do manj kot 18 let) je bilo v razmerju 2:1 randomiziranih na uporabo 0,24 mg/kg zdravila Mozobil v kombinaciji s standardno mobilizacijo (G-CSF, s kemoterapijo ali brez nje) ali primerjalnega zdravljenja (samo standardna mobilizacija). Mediana starost je bila v skupini z zdravilom Mozobil 5,3 leta (najnižja:najvišja 1:18) in v primerjalni skupini 4,7 leta (najvišja:najnižja 1:17).

V terapevtsko skupino s pleriksatorjem je bil randomiziran le en bolnik, mlajši od 2 let. Na dan pred prvo aferezo (tj. pred uporabo pleriksatorja) je med terapevtskima skupinama obstajalo neravnovesje v številu CD34+ v periferni krvi in skupina s pleriksatorjem je imela v obtoku manj PB CD34+.

Mediano izhodiščno število celic PB CD34+ na začetku je bilo v skupini z zdravilom Mozobil 15 celic/ μ l in v kontrolni skupini 35 celic/ μ l. Primarna analiza je pokazala, da se je 80 % bolnikov v skupini z zdravilom Mozobil število PB CD34+ vsaj podvojilo (v obdobju od jutra na dan pred prvo načrtovano aferozo do jutra pred aferozo), pri bolnikih v kontrolni skupini pa je bil ta delež 28,6 % ($p = 0,0019$). Mediano povečanje števila celic PB CD34+ od izhodišča do dneva afereze je bilo v skupini z zdravilom Mozobil 3,2-kratno in v kontrolni skupini 1,4-kratno.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko pleriksatorja so ocenili pri bolnikih z limfomom in multiplim mielomom, ki so prejeli klinične odmerke v višini 0,24 mg/kg po predzdravljenju z G-CSF (10 μ g/kg enkrat dnevno 4 zaporedne dni).

Absorpcija

Pleriksator se hitro absorbira po subkutanem injiciranju in doseže najvišje koncentracije v približno 30-60 minutah (t_{max}). Po subkutanem injiciranju odmerka v višini 0,24 mg/kg bolnikom, ki so predhodno prejeli 4-dnevno predzdravljenje z G-CSF, je bila najvišja koncentracija pleriksatorja v plazmi (C_{max}) 887 ± 217 ng/ml, najvišja sistemska izpostavljenost (AUC_{0-24}) pleriksatorja pa je bila 4337 ± 922 ng.hr/ml.

Porazdelitev

Pleriksator se zmerno veže na proteine v človeški plazmi do 58 %. Navidezni volumen porazdelitve pleriksatorja pri ljudeh je 0,3 l/kg, kar kaže, da pleriksator v glavnem ostaja v tekočini ekstravaskularnega prostora, ni pa nanj omejen.

Biotransformacija

Pleriksator se *in vitro* ne presnavlja preko mikrosomov v človeških jetrih ali človeških primarnih hepatocitov ter *in vitro* ne kaže zaviralne aktivnosti na glavne encime CYP450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4/5) za presnovo učinkovin. V *in vitro* študijah s človeškimi hepatociti pleriksator ni induciral encimov CYP1A2, CYP2B6, in CYP3A4. Navedene ugotovitve kažejo, da ima pleriksator nizko možnost vključevanja v medsebojna delovanja z učinkovinami, ki so odvisna od P450.

Izločanje

Pleriksator se v glavnem izloča z urinom. Pri zdravih prostovoljcih z normalnim delovanjem ledvic se je po prejemu odmerka v višini 0,24 mg/kg prvih 24 ur približno 70 % odmerka izločilo z urinom v nespremenjeni obliki. Razpolovni čas ($t_{1/2}$) izločanja v plazmi je od 3 do 5 ur. Pleriksator v študiji *in vitro* na celičnih modelih MDCKII in MDCKII-MDR1 ni deloval kot substrat ali zaviralec glikoproteina P.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Po enkratnem odmerku pleriksatorja v višini 0,24 mg/kg je bil očistek znižan pri osebah z različnimi stopnjami okvare ledvic in je bil v pozitivni korelaciji z očistki kreatinina (CrCl). Povprečna vrednost AUC_{0-24} pleriksatorja pri osebah z blago okvaro ledvic (CrCl 51-80 ml/min) je bila 5410 ng.hr/ml, z zmerno okvaro ledvic (CrCl 31-50 ml/min) 6780 ng.hr/ml ter s hudo okvaro ledvic (CrCl ≤ 30 ml/min)

6990 ng.hr/ml, kar je višje kot izpostavljenost opažena pri zdravih osebah z normalnim delovanjem ledvic (5070 ng.hr/ml). Okvara ledvic ni imela nobenega vpliva na vrednost C_{max} .

Spol

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da spol nima nobenega vpliva na farmakokinetiko pleriksatorja.

Starejši bolniki

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da starost nima nobenega vpliva na farmakokinetiko pleriksatorja.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko pleriksatorja so ocenili pri 48 pediatričnih bolnikih (v starosti od 1 do manj kot 18 let) s parenhimskimi tumorji; zdravilo je bilo uporabljeno subkutano v odmerkih 0,16, 0,24 in 0,32 mg/kg skupaj s standardno mobilizacijo (G-CSF, s kemoterapijo ali brez nje). Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in podobno kot pri odraslih odmerjanje na podlagi $\mu\text{g/kg}$ tudi pri pediatričnih bolnikih povzroči povečanje izpostavljenosti pleriksatorju s povečevanjem telesne mase. Ob enaki odmerni shemi na podlagi telesne mase (240 $\mu\text{g/kg}$) je povprečna izpostavljenost pleriksatorju (AUC_{0-24h}) pri pediatričnih bolnikih v starosti od 2 do < 6 let (1410 ng.h/ml), od 6 do < 12 let (2318 ng.h/ml) in od 12 do < 18 let (2981 ng.h/ml) manjša kot pri odraslih (4337 ng.h/ml). Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modeliranja so povprečne izpostavljenosti pleriksatorju (AUC_{0-24h}) pri pediatričnih bolnikih v starosti od 2 do < 6 let (1905 ng.h/mL), od 6 do < 12 let (3063 ng.h/mL) in od 12 do < 18 let (4015 ng.h/mL) ob odmerku 320 $\mu\text{g/kg}$ bližje izpostavljenostim pri odraslih, ki prejemajo 240 $\mu\text{g/kg}$. Vendar so v 2. fazi preskušanja opazili mobilizacijo števila PB CD34+.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Rezultati študij z enkratnim subkutanim odmerkom pri podganah in miših so pokazali, da lahko pleriksator povzroči prehodne, vendar resne, živčno-mišične učinke (nekoordinirano gibanje), učinke, podobne sedativnim (hipoaktivnost), dispnejo, ležanje na trebuhu ali na strani in/ali mišične krče. Dodatni učinki pleriksatorja, ki so jih redno beležili v študijah s ponavljajočimi odmerki pri živalih, vključujejo zvišane vrednosti levkocitov v obtoku in zvišane vrednosti izločenega kalcija in magnezija v urinu pri podganah in psih, rahlo povečano maso vranice pri podganah ter drisko in tahikardijo pri psih. Opazili so histopatološke spremembe ekstramedularne hematopoeze v jetrih in vranici pri podganah in/ali psih. Eno ali več navedenih ugotovitev so navadno opazili pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila enaka ali rahlo višja, kot je klinična izpostavljenost pri ljudeh.

Rezultati študije za ugotavljanje razpona odmerkov pri mladih miniaturnih svinjah ter študije ugotavljanja razpona in definitivne študije pri mladih podganah so bili podobni kot pri odraslih miših, podganah in psih.

Stopnje izpostavljenosti v študiji mladih podgan pri največjem dovoljenem odmerku (MTD) so bile $\geq$ 18-krat večje v primerjavi z najvišjim kliničnim pediatričnim odmerkom pri otrocih do 18. leta starosti.

Splošno *in vitro* presejalno testiranje za receptorsko aktivnost je pokazalo, da ima pleriksator pri koncentraciji (5 $\mu\text{g/ml}$), ki je večkrat višja od najvišje sistemske ravni pri človeku, zmerno ali močno vezavno afiniteto za številne različne receptorje, ki se nahajajo predvsem na presinaptičnih živčnih končičih v centralnem živčnem sistemu in/ali perifernem živčnem sistemu (kalcijev kanalček tipa N, kalijev kanalček SK_{CA} , histaminski H_3 , acetilholinski muskarinski M_1 in M_2 , adrenergični α_{1B} in α_{2C} , neuropeptidni Y/Y_1 in glutamatni NMDA poliaminski receptorji). Klinična pomembnost teh ugotovitev ni znana.

Študije farmakološke varnosti pleriksatorja danega intravensko pri podganah so pokazale zavirajoče učinke na dihala in srce pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila rahlo višja, kot je klinična izpostavljenost pri ljudeh, medtem ko je subkutano dajanje izzvalo učinke na dihala in srce samo pri višjih sistemskih vrednostih.

SDF-1 α in CXCR4 igrata pomembni vlogi pri razvoju ploda in zarodka. Pokazali so, da pleriksafor povzroča zvišane stopnje resorpcije, nižje mase zarodka, upočasnen razvoj kosti in povečane nepravilnosti zarodka pri podganah in zajcih. Podatki iz živalskih modelov tudi kažejo na spreminjanje hematopoeze, vaskularizacije in cerebelarnega razvoja pri zarodkih zaradi SDF-1 α in CXCR4. Sistemska izpostavljenost teratogenim učinkom pri odmerkih, ko niso opazili neželenih učinkov (No Observed Adverse Effect Level) pri podganah in zajcih je bila istega obsega ali manjša kot pri odmerkih za zdravljenje pri ljudeh. Navedeni teratogeni potencial verjetno izhaja iz farmakodinamičnega mehanizma delovanja.

V študijah porazdelitve pri podganah so opazili koncentracije radioaktivno označenega pleriksaforja v reproduktivnih organih (moda, jajčniki, maternica) dva tedna po enkratnem odmerku ali po 7 dnevni ponavljajočih odmerkih pri samcih ter po 7 dnevni ponavljajočih odmerkih pri samicah. Stopnja izločanja iz tkiv je bila počasna.

Možne vplive pleriksaforja na moško rodnoost ter na postnatalni razvoj še niso ocenili v nekliničnih študijah.

Pleriksafor je zaviral rast tumorjev v *in vivo* modelih ne-Hodgkinovega limfoma, glioblastoma, meduloblastoma in akutne limfoblastne levkemije, ko so ga odmerjali v presledkih. Povečano rast ne-Hodgkinovega limfoma so zabeležili po 28-dnevni neprekinjeni dajanju pleriksaforja. Pričakovati je, da bo možno tveganje, povezano z navedenim vplivom, nizko zaradi predvidenega kratkoročnega dajanja pleriksaforja pri ljudeh.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid

klorovodikova kislina, koncentrirana (za uravnavanje pH)

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

voda za injiciranje

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta.

Po odprtju

Iz mikrobiološkega vidika morate zdravilo uporabiti takoj. Če ga ne uporabite takoj, uporabnik prevzame odgovornost za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2 ml viala iz prozornega stekla tipa I z zamaškom iz klorobutyla/butyla in pečatom iz aluminija s plastično dvizno zaporko. Ena viala vsebuje 1,2 ml raztopine.

Pakiranje vsebuje 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska.

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/09/537/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 31. julij 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 11. april 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2)..

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Mozobil 20 mg/ml raztopina za injiciranje
pleriksafor

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En ml vsebuje 20 mg pleriksaforja.
Ena viala vsebuje 24 mg pleriksaforja v 1,2 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid, klorovodikova kislina (koncentrirana) in natrijev hidroksid za uravnavanje pH ter voda za injiciranje. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 viala
24 mg/1,2 ml

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zavržite neuporabljeno raztopino.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/09/537/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Mozobil 20 mg/ml raztopina za injiciranje
pleriksafor
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

24 mg/1,2 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Mozobil 20 mg/ml raztopina za injiciranje pleriksafor

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Mozobil in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Mozobil
3. Kako uporabljati zdravilo Mozobil
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Mozobil
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Mozobil in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Mozobil vsebuje učinkovino pleriksafor, ki blokira protein na površini krvnih matičnih celic. Ta protein „veže“ krvne matične celice na kostni mozeg. Pleriksafor izboljša sproščanje matičnih celic v krvni obtok (mobilizacija). Matične celice se lahko potem zberejo z napravo, ki loči krvne sestavine (naprava za aferezo) ter nato zamrznejo in shranijo do presaditve.

Pri nezadostni mobilizaciji se zdravilo Mozobil uporablja za zbiranje krvnih matičnih celic bolnika za zbiranje, shranjevanje in vnos (presaditev)

- pri odraslih bolnikih z limfomom (rak levkocitov) in multiplim mielomom (rak, ki prizadene plazemske celice v kostnem mozgu).
- pri otrocih, starih od 1 do manj kot 18 let, z limfomom ali parenhimskimi tumorji.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Mozobil

Ne uporabljajte zdravila Mozobil,

- če ste alergični na pleriksafor ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Mozobil se posvetujte z zdravnikom.

Povejte svojemu zdravniku:

- če imate ali ste kadarkoli imeli težave s srcem,
- če imate težave z ledvicami (zdravnik bo morda prilagodil odmerek),
- če imate visoko koncentracijo levkocitov,
- če imate nizko koncentracijo trombocitov,
- če ste v preteklosti imeli občutek omedlevice ali omotice, kadar ste stali ali sedeli, ali če ste v preteklosti omedleli zaradi injiciranja,

Vaš zdravnik bo morda izvajal **redne krvne teste** za spremljanje števila krvnih celic.

Uporabe zdravila Mozobil ne priporočamo za mobilizacijo matičnih celic, če imate levkemijo (rak krvi ali kostnega mozga).

Druga zdravila in zdravilo Mozobil

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Ne uporabite zdravila Mozobil, če ste noseči, saj ni izkušenj z zdravilom Mozobil pri nosečnicah. Pomembno je, da obvestite svojega zdravnika, če ste noseči, če mislite, da ste morda noseči, ali če načrtujete, da bi zanosili. Priporočamo, da uporabljate kontracepcijo, če ste v rodni dobi.

Ne dojite, če uporabljate zdravilo Mozobil, saj ni znano, ali se izloča v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Mozobil lahko povzroči omotico in utrujenost. Zato ne vozite avtomobila, če čutite omotico, utrujenost ali se ne počutite dobro.

Zdravilo Mozobil vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako uporabljati zdravilo Mozobil

Zdravilo bo injiciral zdravnik ali medicinska sestra.

Najprej boste prejeli G-CSF ter nato zdravilo Mozobil

Na začetku mobilizacije boste najprej prejeli drugo zdravilo z imenom G-CSF (granulocitne kolonije stimulirajoči faktor). G-CSF pomaga zdravilu Mozobil pri pravilnem delovanju v vašem telesu. Če želite izvedeti več o zdravilu G-CSF, vprašajte svojega zdravnika in preberite navodilo za uporabo zdravila G-CSF.

Koliko zdravila Mozobil boste prejeli?

Priporočeni odmerek pri odraslih je bodisi 20 mg (fiksni odmerek) bodisi 0,24 mg/kg telesne mase/dan.

Priporočeni odmerek pri otrocih, starih od 1 do manj kot 18 let, je 0,24 mg/kg telesne mase.

Odmerek zdravila je odvisen od vaše telesne mase, ki bo izmerjena teden pred prvim odmerkom. Če imate zmerne ali resne težave z ledvicami, bo zdravnik znižal odmerek.

Kako boste prejeli zdravilo Mozobil?

Zdravilo Mozobil vam bodo dali s subkutanim injiciranjem (pod kožo).

Kdaj boste prvič prejeli zdravilo Mozobil?

Prvi odmerek zdravila boste prejeli od 6 do 11 ur pred aferezo (zbiranjem vaših krvnih matičnih celic).

Kako dolgo boste prejemali zdravilo Mozobil?

Zdravljenje traja od 2 do 4 zaporedne dni (v nekaterih primerih do 7 dni), dokler se ne zbere dovolj matičnih celic za vašo presaditev. V redkih primerih se zgodi, da ni mogoče zbrati dovolj matičnih celic, in bo poskus zbiranja ustavljen.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma obvestite svojega zdravnika, če

- se kmalu po prejetju zdravila Mozobil pojavijo izpuščaji, otekanje okoli oči, kratka sapa ali pomanjkanje kisika, občutek omotice, kadar stojite ali sedite, občutek omedlevice ali omedlevica;

- če občutite bolečine v zgornjem levem delu trebuha ali levi rami.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska, navzea (občutek slabosti s siljenjem na bruhanje), rdečica ali draženje na mestu injiciranja
- nizko število rdečih krvnih celic ugotovljeno z laboratorijskim testom (anemija pri otrocih))

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol,
- omotica, občutek utrujenosti ali slabo počutje,
- težave s spanjem,
- nabiranje plinov v želodcu in črevesju, zaprtje, slaba prebava, bruhanje,
- simptomi, povezani z želodcem, kot so bolečine, otekanje ali neugodje,
- suha usta, otrplost okoli ust,
- potenje, splošna pordelost kože, bolečine v sklepih, mišicah in kosteh.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se pri največ 1 od 100 bolnikov)

- alergijske reakcije, kot so kožni izpuščaj, otekanje okoli oči, kratka sapa,
- anafilaktične reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom,
- nenormalne sanje, nočne more

Neželeni učinki prebavil so redko resni (driska, bruhanje, bolečine v želodcu in siljenje na bruhanje).

Srčna kap

V kliničnih preskušanjih je po prejemanju zdravila Mozobil in G-CSF pri bolnikih z dejavniki tveganja za srčno kap občasno prišlo do srčne kapi. Prosimo, da nemudoma obvestite svojega zdravnika, če začutite neugodje v prsih.

Mravljinčenje in otrplost

Mravljinčenje in otrplost sta pogosta pojava pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi raka. Takšne občutke je občutil približno eden izmed petih bolnikov. Vendar se zdi, da se navedena učinka nista pojavila bolj pogosto ob uporabi zdravila Mozobil.

Rezultati vaših krvnih testov lahko pokažejo zvišanje števila belih krvnih celic (levkocitoza).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Mozobil

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravilo Mozobil je treba uporabiti takoj po odprtju vial.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Zdravilo, ki ga ne uporabljate več, bo odvrgel farmacevt. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in druge informacije

Kaj vsebuje zdravilo Mozobil

- Zdravilna učinkovina je pleriksafor. En ml raztopine vsebuje 20 mg pleriksaforja. Ena viala vsebuje 24 mg pleriksaforja v 1,2 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so natrijev klorid, klorovodikova kislina (koncentrirana) in natrijev hidroksid za uravnavanje pH ter voda za injiciranje.

Izgled zdravila Mozobil in vsebina pakiranja

Zdravilo Mozobil se dobavi v obliki bistro, brezbarvne ali blede rumene raztopine za injiciranje v stekleni viali z gumijastim zamaškom, ki ne vsebuje lateksa. Ena viala vsebuje 1,2 ml raztopine.

Eno pakiranje vsebuje 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
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.
Tel: 800536389

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

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

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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

Österreich
sanofi-aventis GmbH
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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Κύπρος

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.