

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mozobil 20 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 20 mg pleryksaforu.

Każda fiolka zawiera 24 mg pleryksaforu w 1,2 ml roztworu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 ml zawiera ok. 5 mg (0,2 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przejrzysty, bezbarwny do jasnożółtego roztwór o pH 6,0-7,5 i osmolalności 260-320 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Produkt leczniczy Mozobil w skojarzeniu z czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest stosowany do zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych we krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia dorosłym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek jest niewystarczająca (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 roku do mniej niż 18 lat)

Produkt leczniczy Mozobil w skojarzeniu z czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest stosowany do zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych we krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia dzieciom z chłoniakiem lub złośliwymi guzami litymi, jak również:

- zapobiegawczo, gdy przewiduje się, że liczba krążących komórek macierzystych w przewidywanym dniu pobrania, po odpowiedniej mobilizacji za pomocą G-CSF (z chemioterapią lub bez chemioterapii) będzie niewystarczająca w odniesieniu do oczekiwanej liczby macierzystych komórek krwiotwórczych,
- u pacjentów, u których uprzednio nie udało się pobrać wystarczającej liczby macierzystych komórek krwiotwórczych (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Mozobil powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz dysponujący doświadczeniem w dziedzinie onkologii i (lub) hematologii. Procedury mobilizacji komórek i aferezy należy wykonywać we współpracy z ośrodkiem onkologicznym lub hematologicznym dysponującym odpowiednim doświadczeniem i możliwością prawidłowego monitorowania krwiotwórczych komórek progenitorowych.

Wiek powyżej 60 lat i (lub) wcześniej stosowana chemioterapia mielosupresyjna i (lub) wcześniej stosowana intensywna chemioterapia i (lub) maksymalna liczba krążących komórek macierzystych poniżej 20/mikrolitr zostały zidentyfikowane jako czynniki predykcyjne wystąpienia słabej mobilizacji.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dobową dawkę pleryksaforu podawana we wstrzyknięciu podskórnym (*sc.*) wynosi:

- 20 mg – dawka stała lub 0,24 mg/kg mc. u pacjentów o masie ciała ≤ 83 kg (patrz punkt 5.2).
- 0,24 mg/kg mc. u pacjentów o masie ciała > 83 kg.

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 roku do mniej niż 18 lat)

Zalecana dobową dawkę pleryksaforu podawana we wstrzyknięciu podskórnym (*sc.*) wynosi:

- 0,24 mg/kg masy ciała (patrz punkt 5.1).

Każda fiolka pleryksaforu zawiera 1,2 ml wodnego roztworu do wstrzykiwań o stężeniu 20 mg/ml, co odpowiada zawartości 24 mg pleryksaforu.

Pleryksafor należy sporządzić odpowiednio dobierając wielkość strzykawki do wagi pacjenta.

U pacjentów o małej masie ciała, do 45 kg, można używać strzykawki o pojemności 1 ml, do stosowania u niemowląt. Ten typ strzykawki posiada dużą podziałkę na 0,1 ml i mniejszą podziałkę na 0,01 ml, dlatego jest ona odpowiednia do podawania pleryksaforu w dawce 240 μ g/kg mc. u dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 9 kg.

U pacjentów o masie ciała powyżej 45 kg, można używać strzykawki o pojemności 1 ml lub 2 ml z podziałką pozwalającą na pomiar objętości do 0,1 ml.

Produkt podaje się we wstrzyknięciu podskórnym na 6 do 11 godzin przed rozpoczęciem każdej aferezy, po 4-dniowym leczeniu wprowadzającym G-CSF. W badaniach klinicznych produkt leczniczy Mozobil zwykle podawano przez 2 do 4 (i do 7) kolejnych dni.

Dawkę należy obliczać na podstawie masy ciała pacjenta zmierzonej w ciągu 1 tygodnia przed podaniem pierwszej dawki pleryksaforu. W badaniach klinicznych dawkę pleryksaforu obliczano dla pacjentów o wadze do 175% należnej masy ciała. Nie prowadzono badań dotyczących dawkowania ani leczenia pleryksaforem pacjentów o wadze przekraczającej 175% należnej masy ciała. Należną masę ciała można obliczyć z poniższych równań:

Mężczyźni (kg):	$50 + 2,3 \times ((\text{wzrost (cm)} \times 0,394) - 60)$
Kobiety (kg):	$45,5 + 2,3 \times ((\text{wzrost (cm)} \times 0,394) - 60)$

Ponieważ większej masie ciała towarzyszy większa ekspozycja ogólnoustrojowa, nie należy stosować pleryksaforu w dawkach przekraczających 40 mg/dobę.

Zalecane produkty lecznicze w leczeniu skojarzonym

W przełomowych badaniach klinicznych potwierdzających wskazania do stosowania produktu leczniczego Mozobil wszyscy uczestnicy otrzymywali G-CSF raz na dobę rano w dawce 10 μ g/kg mc. przez 4 kolejne dni przed podaniem pierwszej dawki pleryksaforu i codziennie rano przed aferezą.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z klirensiem kreatyniny 20-50 ml/min, dawkę pleryksaforu należy zmniejszyć o jedną trzecią do 0,16 mg/kg mc./dobę (patrz punkt 5.2). Istnieją niepełne dane kliniczne dotyczące tej modyfikacji dawkowania. Aktualne niepełne doświadczenie kliniczne nie pozwala na publikację innych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 20 ml/min ani zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów hemodializowanych.

Ponieważ większej masie ciała towarzyszy większa ekspozycja ogólnoustrojowa, nie należy przekraczać dobowej dawki pleryksaforu 27 mg u pacjentów, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 50 ml/min.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Mozobil u dzieci (w wieku od 1 roku do mniej niż 18 lat) były oceniane w otwartym, wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniu (patrz punkty 4.8, 5.1 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

Nie ma potrzeby modyfikacji dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek. Zaleca się dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku z klirensiem kreatyniny ≤ 50 ml/min (patrz wyżej, Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek). Na ogół należy zachować ostrożność podczas ustalania dawkowania dla pacjentów w podeszłym wieku, ponieważ częstość występowania zaburzeń czynności nerek wrażliwość z wiekiem.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Mozobil należy podawać podskórnie. Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Przed podaniem produktu leczniczego należy wzrokowo sprawdzić zawartość fiolki. Nie podawać tego produktu leczniczego, jeśli widoczne są odbarwienia lub cząstki stałe. Ponieważ produkt leczniczy Mozobil jest dostarczany w postaci jałowej, niezawierającej konserwantów, należy stosować aseptyczną technikę pracy podczas pobierania zawartości fiolki do odpowiedniej strzykawki do wstrzyknięć podskórnych (patrz punkt 6.3).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Mobilizacja komórek nowotworowych u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka i szpiczaka mnogiego

Po zastosowaniu produktu leczniczego Mozobil w skojarzeniu z G-CSF w celu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka lub szpiczaka mnogiego podczas leukaferazy może dojść do pobrania komórek nowotworowych uwolnionych ze szpiku kostnego.

Wyniki wskazują, że w przypadku mobilizacji komórek nowotworowych, liczba zmobilizowanych komórek nowotworowych nie wzrasta po zastosowaniu produktu Mozobil w skojarzeniu z G-CSF w porównaniu do zastosowania samego G-CSF.

Mobilizacja komórek nowotworowych u pacjentów z rozpoznaniem białaczki

Produkt leczniczy Mozobil i G-CSF podawano pacjentom z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej i białaczki plazmatycznej w ramach programu rozszerzonego dostępu. W niektórych przypadkach stwierdzono zwiększenie liczby komórek białaczkowych we krwi. Podczas mobilizacji komórek krwiotwórczych pleryksafor może powodować mobilizację i przedostawanie się komórek białaczkowych do produktu aferezy. Tak więc nie zaleca się stosowania pleryksaforu w celu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych ani pobierania szpiku kostnego u pacjentów z rozpoznaniem białaczki.

Efekty hematologiczne

Hiperleukocytoza

Stosowanie produktu leczniczego Mozobil w skojarzeniu z G-CSF powoduje zwiększenie puli krążących leukocytów oraz macierzystych komórek krwiotwórczych. Podczas leczenia produktem leczniczym Mozobil należy monitorować leukocytozę. W przypadku stosowania produktu leczniczego Mozobil u pacjentów z neutrofilą krwi obwodowej przekraczającą $50 \times 10^9/l$ należy uwzględnić wszystkie przesłanki kliniczne.

Małopłytkowość

Małopłytkowość, znane powikłanie aferezy, obserwowano również u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Mozobil. Podczas stosowania produktu leczniczego Mozobil i aferezy należy monitorować liczbę płytek krwi.

Reakcje alergiczne

Stwierdzono niezbyt częste przypadki reakcji ogólnoustrojowych (np. pokrzywka, obrzęk okołogałkowy, duszność lub niedotlenienie) związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Mozobil we wstrzyknięciach podskórnych (patrz punkt 4.8). Objawy ustępowały samoistnie lub pod wpływem leczenia (stosowano np. leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy, nawodnienie lub tlenoterapię). Po wprowadzeniu produktu do obrotu na całym świecie zgłaszano przypadki wystąpienia reakcji anafilaktycznych, w tym wstrząsu anafilaktycznego. Ze względu na ryzyko tych reakcji należy stosować odpowiednie środki ostrożności.

Reakcje wazowagalne

Po wstrzyknięciach podskórnych mogą wystąpić reakcje wazowagalne, niedociśnienie ortostatyczne i (lub) omdlenia (patrz punkt 4.8). Ze względu na ryzyko wymienionych reakcji należy stosować odpowiednie środki ostrożności.

Wpływ na śledzione

W badaniach przedklinicznych stwierdzono związek pomiędzy hematopoezą pozaszpikową a większą bezwzględną lub względną masą śledziony u szczurów, którym podawano pleryksafor we wstrzyknięciach podskórnych raz na dobę przez dłuższy okres (2 do 4 tygodni) w dawkach ok. 4-krotnie przekraczających zalecane dla ludzi.

W badaniach klinicznych nie prowadzono szczegółowych analiz rozmiarów śledziony u pacjentów otrzymujących pleryksafor. W czasie podawania produktu leczniczego Mozobil w skojarzeniu z czynnikiem wzrostu G-CSF zgłaszano przypadki powiększenia i (lub) pęknięcia śledziony. Należy wykonać badanie śledziony, jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Mozobil w skojarzeniu z G-CSF wystąpi ból w lewym nadbrzuszu i (lub) okolicy łopatki lub barku.

Sód

Produkt leczniczy Mozobil zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy ten produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W badaniach *in vitro* nie stwierdzono udziału enzymów CYP układu P-450 w metabolizmie pleryksaforu ani indukcji lub inhibicji enzymów CYP P-450 pod wpływem pleryksaforu. W badaniu *in vitro* pleryksafor nie działał jako substrat ani inhibitor glikoproteiny P.

W badaniach klinicznych po dodaniu rytuksymabu do schematu leczenia mobilizującego (pleryksafor i G-CSF) pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym nie stwierdzono wpływu na bezpieczeństwo pacjentów ani uzysk komórek CD34+.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania pleryksaforu u kobiet w ciąży. Na podstawie mechanizmu działania farmakodynamicznego postuluje się występowanie wad wrodzonych u dzieci kobiet, które przyjmowały pleryksafor w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano działanie teratogenne (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować produktu leczniczego Mozobil w ciąży, jeśli stan kliniczny kobiety nie wymaga leczenia pleryksaforem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pleryksafor przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowlęcia karmionego piersią. Podczas stosowania produktu leczniczego Mozobil należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Wpływ pleryksaforu na płodność mężczyzn i kobiet nie jest znany (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Mozobil może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów występowały zawroty głowy, przewlekłe zmęczenie lub reakcje wazowagalne, dlatego zaleca się ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Mozobil w skojarzeniu z G-CSF w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka i szpiczaka mnogiego pochodzą z dwóch badań III fazy (301 pacjentów) z grupą kontrolną otrzymującą placebo i 10 badań II fazy (242 pacjentów) bez grupy kontrolnej. Początkowo pacjenci otrzymywali pleryksafor we wstrzyknięciach podskórnych w dobowej dawce 0,24 mg/kg mc. Okres narażenia na pleryksafor wynosił od 1 do 7 kolejnych dni (mediana = 2 dni).

W dwóch badaniach III fazy u pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym (AMD3100-3101) i szpiczakiem mnogim (AMD3100-3102) łącznie 301 pacjentów było w grupie otrzymującej produkt leczniczy Mozobil i G-CSF, a 292 pacjentów było w grupie otrzymującej placebo i G-CSF. Pacjenci otrzymywali G-CSF w dawce 10 µg/kg mc. lub placebo codziennie rano przez 4 dni przed podaniem pierwszej dawki pleryksaforu i codziennie rano przed aferezą. W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane, które występowały częściej w grupie otrzymującej produkt leczniczy Mozobil i G-CSF niż w grupie otrzymującej placebo i G-CSF. Przedstawione działania niepożądane zostały uznane za związane z leczeniem u $\geq 1\%$ pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Mozobil podczas mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych i aferezy oraz przed chemioterapią lub leczenia ablacyjnego podczas przygotowania do przeszczepienia komórek.

Przez 12 miesięcy obserwacji pacjentów po przeszczepieniu komórek nie obserwowano istotnych różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych w grupach pacjentów otrzymujących chemioterapię lub terapię ablacyjną jako przygotowanie do zabiegu przeszczepienia komórek.

Tabela z wykazem działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono z uwzględnieniem podziału na układ narządów i częstość występowania. Częstość występowania podano zgodnie z następującym schematem: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane, które występowały częściej w grupie otrzymującej produkt leczniczy Mozobil niż w grupie otrzymującej placebo podczas mobilizacji i aferezy w badaniach III fazy (uznane za związane ze stosowaniem produktu leczniczego Mozobil)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Częstość nieznana	Splenomegalia, pęknięcie śledziony (patrz punkt 4.4) **
Zaburzenia układu immunologicznego	

Niezbyt często	Reakcje alergiczne* Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny (patrz punkt 4.4) **
Zaburzenia psychiczne	
Często	Bezsenność
Niezbyt często	Nietypowe sny, koszmary senne
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Biegunka, nudności
Często	Wymioty, ból brzucha, dolegliwości brzuszne, niestrawność, wzdęcia, zaparcia, bębnica, niedoczulica w obrębie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Nadmierne wydzielanie potu, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Bóle stawów, bóle kostno-mięśniowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
Często	Przewlekłe zmęczenie, złe samopoczucie

* Przedstawiona częstość występowania reakcji alergicznych została wyznaczona na podstawie działań niepożądanych, które wystąpiły podczas badań onkologicznych (obejmujących 679 pacjentów). Działania obejmowały co najmniej jedno z następujących: pokrzywka (n=2), obrzęk okołogąłkowy (n=2), duszność (n=1) lub niedotlenienie (n=1). Działania miały na ogół łagodne lub umiarkowane nasilenie i występowały w ciągu około 30 min. od podania produktu leczniczego Mozobil.

** Dane po wprowadzeniu do obrotu

Podobne zdarzenia niepożądane zgłaszano u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka i szpiczaka mnogiego, którzy otrzymywali produkt leczniczy Mozobil w badaniach III fazy z grupą kontrolną oraz bez grupy kontrolnej, w tym w badaniu II fazy oceniającym monoterapię produktem leczniczym Mozobil w celu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych. U pacjentów z chorobą nowotworową nie obserwowano istotnych różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych niezależnie od rozpoznania, wieku lub płci.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zawał mięśnia sercowego

W badaniach klinicznych zawał mięśnia sercowego wystąpił u 7 z 679 pacjentów z chorobą nowotworową, którzy otrzymali pleryksafor i G-CSF w celu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych. Wszystkie zdarzenia wystąpiły po upływie co najmniej 14 dni od podania ostatniej dawki produktu Mozobil. Poza tym zawał mięśnia sercowego wystąpił u dwóch pacjentek z chorobą nowotworową, które otrzymywały pleryksafor i G-CSF w celu mobilizacji komórek krwiotwórczych w ramach programu rozszerzonego dostępu. Jedno zdarzenie wystąpiło po upływie 4 dni od podania ostatniej dawki produktu Mozobil. Uwzględniając brak związku czasowego u 8 z 9 pacjentów oraz profil ryzyka pacjentów, u których wystąpił zawał mięśnia sercowego nie wydaje się, aby produkt leczniczy Mozobil stanowił niezależny czynnik ryzyka zawału mięśnia sercowego u pacjentów otrzymujących G-CSF.

Hiperleukocytoza

W badaniach III fazy w dniu poprzedzającym aferezę lub w jej trakcie u 7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Mozobil i 1% pacjentów otrzymujących placebo obserwowano leukocytozę o wartościach $100 \times 10^9/l$ lub większych. Nie obserwowano powikłań ani objawów klinicznych leukostazy.

Reakcje wazowagalne

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Mozobil wśród pacjentów z chorobą nowotworową lub zdrowych ochotników reakcje wazowagalne (niedociśnienie ortostatyczne i (lub) omdlenie) występowały u mniej niż 1% uczestników po podaniu podskórnym pleryksaforu w dawkach $\leq 0,24 \text{ mg/kg mc.}$ Większość tych zdarzeń występowała w ciągu pierwszej godziny od podania produktu leczniczego Mozobil.

Zaburzenia żołądka i jelit

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Mozobil u pacjentów z chorobą nowotworową rzadko opisywano ciężkie zdarzenia żołądkowo-jelitowe, w tym biegunkę, nudności, wymioty i ból brzucha.

Parestezje

Parestezje często obserwuje się u pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących wielodawkowe schematy leczenia po autologicznym przeszczepieniu komórek. W badaniach III fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo częstość występowania parestezji wynosiła 20,6% w grupie leczonej pleryksaforem i 21,2% w grupie otrzymującej placebo.

Pacjenci w podeszłym wieku

Wśród uczestników dwóch badań klinicznych pleryksaforu z grupą kontrolną otrzymującą placebo 24% pacjentów miało ≥ 65 lat. Nie obserwowano istotnych różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy grupą pacjentów w podeszłym wieku i młodszych.

Dzieci i młodzież

Trzydziestu pacjentów było leczonych produktem leczniczym Mozobil w dawce $0,24 \text{ mg/kg mc.}$ w otwartym, wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniu (DFI 12860) (patrz punkt 5.1). Profil bezpieczeństwa w tym badaniu dzieci i młodzieży był zgodny z profilem obserwowanym u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania. Na podstawie ograniczonych danych po podaniu dawek przekraczających dawkę zalecaną (do $0,48 \text{ mg/kg mc.}$) wiadomo, że częściej mogą występować następujące działania niepożądane: zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, reakcje wazowagalne, niedociśnienie ortostatyczne i (lub) omdlenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki immunostymulujące; Kod ATC: L03AX16

Mechanizm działania

Pteryksafor jest pochodną bicyklamową, odwracalnym antagonistą receptora chemokinowego CXCR4. Blokuje wiązanie ligandu macierzystego, zrębowego czynnika-1 α (SDF-1 α , inna nazwa CXCL12). Przyjęto następujący mechanizm zwiększenia leukocytozy i liczby krążących macierzystych komórek progenitorowych: po podaniu pteryksaforu następuje zerwanie wiązania natywnego ligandu z receptorem chemokinowym CXCR4, co prowadzi do uwolnienia do krwi krążącej komórek dojrzałych i multipotencjalnych. Po podaniu pteryksaforu dochodzi do mobilizacji prawidłowych funkcjonalnie komórek CD34+ zdolnych do przejścia funkcji krwiotwórczej i repopulacji hematopoetycznej.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach farmakodynamicznych monoterapii u zdrowych ochotników maksymalna mobilizacja komórek CD34+ występowała w ciągu 6-9 godzin od podania pteryksaforu. W badaniach farmakodynamicznych pteryksaforu w skojarzeniu z G-CSF u zdrowych ochotników w dawce identycznej jak w badaniach klinicznych obserwowano utrzymujące się zwiększenie liczby komórek CD34+ we krwi obwodowej w ciągu 4 do 18 godzin po podaniu pteryksaforu (maksymalna odpowiedź wystąpiła pomiędzy 10 a 14 godziną).

W celu porównania farmakokinetyki i farmakodynamiki pteryksaforu po podaniu w dawce 0,24 mg/kg mc. oraz stałej (20 mg) dawki przeprowadzono badanie u pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym (N=61), którzy byli leczeni dawką 0,24 mg/kg mc. lub dawką 20 mg pteryksaforu. Badanie przeprowadzono u pacjentów o masie ciała równej 70 kg lub mniejszej (średnia masa ciała: 63,7 kg, minimalna: 34,2 kg, maksymalna: 70 kg). Stała dawka 20 mg skutkowała 1,43-krotnie zwiększoną ekspozycją na produkt (AUC_{0-10h}) w stosunku do dawki 0,24 mg/kg mc. (tabela 2). Stała dawka 20 mg wykazała również liczbowo wyższy wskaźnik odpowiedzi (5,2% [60,0% wobec 54,8%] w oparciu o lokalne dane laboratoryjne oraz 11,7% [63,3% wobec 51,6%] w oparciu o centralne dane laboratoryjne) w osiągnięciu docelowego poziomu $\geq 5 \times 10^6$ komórek CD34+/kg mc. niż dawka określana w mg/kg mc. Mediana czasu do osiągnięcia poziomu $\geq 5 \times 10^6$ komórek CD34+/kg mc. wyniosła 3 dni w obu grupach badanych, a profil bezpieczeństwa pomiędzy grupami był podobny. Masa ciała 83 kg została wybrana jako punkt odcięcia dla zmiany u pacjentów dawkowania ze stałej dawki na opartą o masę ciała (83 kg x 0,24 mg = 19,92 mg/kg).

Tabela 2. Porównanie ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC_{0-10h}) po podaniu dawki stałej i dawki opartej o masę ciała

Dawkowanie	Średnia geometryczna AUC
Stała dawka 20 mg (n=30)	3991,2
0,24 mg/kg mc. (n=31)	2792,7
Stosunek (90% CI)	1,43 (1,32; 1,54)

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dwóch badaniach III fazy z randomizacją i grupą kontrolną pacjenci z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego lub szpiczaka mnogiego otrzymywali produkt leczniczy Mozobil w dawce 0,24 mg/kg mc. lub placebo wieczorem, przed aferezą. Pacjenci otrzymywali G-CSF codziennie rano w dawce 10 μ g/kg mc. przez 4 dni przed podaniem pierwszej dawki pteryksaforu lub placebo oraz codziennie rano przed aferezą. W tabelach 3. i 5. przedstawiono optymalną (5 lub 6 x 10⁶ kom./kg) oraz minimalną (2 x 10⁶ kom./kg) liczbę komórek CD34+ w przeliczeniu na kilogram dla określonej liczby dni oraz główne złożone punkty końcowe obejmujące udane wszczepienie. W tabelach 4. i 6. przedstawiono odsetek pacjentów, którzy uzyskali optymalną liczbę komórek CD34+ w przeliczeniu na kilogram w kolejnych dniach aferezy.

Tabela 3. Badanie AMD3100-3101: wyniki dotyczące skuteczności — mobilizacja komórek CD34+ u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego

Parametr skuteczności ^b	Mozobil i G-CSF (n=150)	Placebo i G-CSF (n=148)	<i>p</i> ^a
Pacjenci, u których uzyskano $\geq 5 \times 10^6$ kom./kg w ciągu ≤ 4 dni aferezy po udanym wszczepieniu	86 (57,3%)	28 (18,9%)	<0,001
Pacjenci, u których uzyskano $\geq 2 \times 10^6$ kom./kg w ciągu ≤ 4 dni aferezy po udanym wszczepieniu	126 (84,0%)	64 (43,2%)	<0,001

^a Wartość *p* obliczono na podstawie testu chi-kwadrat Pearsona

^b Wartość $\geq 5 \times 10^6$ kom./kg w ciągu ≤ 4 dni aferezy uzyskano u statystycznie istotnie większej liczby pacjentów otrzymujących produkt Mozobil i G-CSF (n=89; 59,3%) niż otrzymujących placebo i G-CSF (n=29; 19,6%), *p* <0,001; Wartość $\geq 2 \times 10^6$ kom./kg w ciągu ≤ 4 dni aferezy uzyskano u statystycznie istotnie większej liczby pacjentów otrzymujących produkt Mozobil i G-CSF (n=130; 86,7%) niż otrzymujących placebo i G-CSF (n=70; 47,3%), *p* <0,001.

Tabela 4. Badanie AMD3100-3101: odsetek pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego, u których uzyskano $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ kom./kg z uwzględnieniem kolejnego dnia aferezy

Dni	Odsetek ^a w grupie otrzymującej Mozobil i G-CSF (n=147 ^b)	Odsetek ^a w grupie otrzymującej placebo i 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 wartości odsetkowe obliczono metodą Kaplana-Meiera

^b n: wszyscy pacjenci, u których wykonano co najmniej 1 dzień aferezy

Tabela 5. Badanie AMD3100-3102: wyniki dotyczące skuteczności — mobilizacja komórek CD34+ u pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego

Parametr skuteczności ^b	Mozobil i G-CSF (n=148)	Placebo i G-CSF (n=154)	<i>p</i> ^a
Pacjenci, u których uzyskano $\geq 6 \times 10^6$ kom./kg w ciągu ≤ 2 dni aferezy po udanym wszczepieniu	104 (70,3%)	53 (34,4%)	<0,001

^a Wartość *p* obliczono metodą Cochran-Mantel-Haenszela z uwzględnieniem początkowej liczby płytek.

^b Wartość $\geq 6 \times 10^6$ kom./kg w ciągu ≤ 2 dni aferezy uzyskano u statystycznie istotnie większej liczby pacjentów otrzymujących produkt Mozobil i G-CSF (n=106; 71,6%) niż otrzymujących placebo i G-CSF (n=53; 34,4%), *p* <0,001; wynik $\geq 6 \times 10^6$ kom./kg w ciągu ≤ 4 dni aferezy uzyskano u statystycznie istotnie większej liczby pacjentów otrzymujących produkt Mozobil i G-CSF (n=112; 75,7%) niż otrzymujących placebo i G-CSF (n=79; 51,3%), *p* <0,001; wynik $\geq 2 \times 10^6$ kom./kg w ciągu ≤ 4 dni aferezy uzyskano u statystycznie istotnie większej liczby pacjentów otrzymujących produkt Mozobil i G-CSF (n=141; 95,3%) niż otrzymujących placebo i G-CSF (n=136; 88,3%), *p* =0,031.

Tabela 6. Badanie AMD3100-3102: odsetek pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego, u których uzyskano $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ kom./kg z uwzględnieniem kolejnego dnia aferezy

Dni	Odsetek ^a w grupie otrzymującej Mozobil i G-CSF (n=144 ^b)	Odsetek ^a w grupie otrzymującej placebo i 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 wartości odsetkowe obliczono metodą Kaplana-Meiera

^b n: wszyscy pacjenci, u których wykonano co najmniej 1 dzień aferezy

Procedura ratunkowa

62 pacjentów biorących udział w badaniu AMD3100-3101 (10 pacjentów w grupie Mozobil + G-CSF i 52 pacjentów w grupie placebo + G-CSF), u których nie udało się zmobilizować wystarczającej liczby komórek CD34+ i zatem nie poddano ich przeszczepieniu, zakwalifikowano do otwartej procedury ratunkowej z zastosowaniem produktu leczniczego Mozobil w skojarzeniu z G-CSF. W tej grupie u 55% (34 z 62 pacjentów) zmobilizowano $\geq 2 \times 10^6$ /kg mc. komórek CD34+ i uzyskano skuteczne wszczepienie. 7 pacjentów biorących udział w badaniu AMD3100-3102 (wszyscy z grupy placebo + G-CSF) otrzymało leczenie ratunkowe. W tej grupie u 100% (7 z 7 pacjentów) zmobilizowano $\geq 2 \times 10^6$ /kg mc. komórek CD34+ i uzyskano skuteczne wszczepienie.

Badacz ustalał dawkę macierzystych komórek krwiotwórczych do każdego przeszczepu; nie zawsze wszystkie pobrane komórki macierzyste były przeszczepiane. W badaniach III fazy u wszystkich pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Mozobil i otrzymujących placebo uzyskano podobną medianę czasu do wszczepienia neutrofilów (10-11 dni) oraz funkcji krwiotwórczej (18-20 dni) i czas przeżycia przeszczepu (do 12 miesięcy).

Podobnie jak w cytowanych badaniach III fazy w dodatkowych badaniach II fazy (pleryksafor w dawce 0,24 mg/kg mc. rano w dniu aferezy lub wieczorem poprzedniego dnia) u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego, ziarnicy złośliwej lub szpiczaka mnogiego uzyskano zbliżone parametry mobilizacji i wszczepienia.

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo oceniano wielokrotność zwiększenia liczby komórek CD34+ we krwi obwodowej (kom./ μ l) w okresie 24 godzin od dnia przed pierwszą aferezą do momentu tuż przed analizą wyników pierwszej aferezy (tabela 7). W okresie 24 godzin pierwszą dawkę pleryksaforu 0,24 mg/kg mc. lub placebo podano na 10-11 godz. przed aferezą.

Tabela 7. Wielokrotność zwiększenia liczby komórek CD34+ we krwi obwodowej po podaniu produktu leczniczego Mozobil

Badanie	Mozobil i G-CSF		Placebo i G-CSF	
	Mediana	Średnia (SD)	Mediana	Średnia (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)

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Mozobil u dzieci w wieku 0 do 1 roku z mielosupresją spowodowaną chemioterapią nowotworów

złośliwych, która wymaga autologicznego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Mozobil oceniano w otwartym, wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniu u dzieci i młodzieży z guzami litymi (w tym nerwiakiem zarodkowym współczulnym (neuroblastoma), mięsakami, mięsakiem Ewinga) lub chłoniakiem, które kwalifikowały się do autologicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (DFI12860).

Pacjenci z białaczką, z utrzymującym się zajęciem szpiku kostnego w wysokim procencie przed mobilizacją lub pacjenci poddani wcześniej przeszczepowi komórek macierzystych zostali wykluczeni.

Czterdziestu pięciu pacjentów w grupie dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do mniej niż 18 lat) randomizowano w stosunku 2:1, stosując 0,24 mg/kg mc. produktu leczniczego Mozobil i standardową mobilizację (G-CSF z chemioterapią lub bez chemioterapii) w porównaniu z grupą kontrolną (tylko standardowa mobilizacja). Średni wiek wynosił 5,3 lata (min:max 1:18) w ramieniu produktu leczniczego Mozobil, a w ramieniu kontrolnym 4,7 lat (min:max 1:17).

Tylko jeden pacjent w wieku poniżej 2 lat został randomizowany do grupy leczonej pleryksaforem. Nie było równowagi pomiędzy ramionami leczenia w liczbie komórek CD34+ we krwi obwodowej na dzień przed pierwszą aferezą (tj. przed podaniem pleryksaforu), z mniejszą cyrkulacją komórek CD34+ we krwi obwodowej w ramieniu z pleryksaforem. Mediana liczby komórek CD34+ we krwi obwodowej na początku badania wynosiła 15 komórek/ μ l w ramieniu produktu leczniczego Mozobil w porównaniu z 35 komórkami/ μ l w ramieniu kontrolnym. Pierwotna analiza wykazała, że u 80% pacjentów w ramieniu produktu leczniczego Mozobil wystąpiło przynajmniej podwojenie liczby komórek CD34+ we krwi obwodowej, obserwowane od rana w dniu poprzedzającym pierwszą planowaną aferezę do rana przed aferezą, w porównaniu z 28,6% pacjentów w ramieniu kontrolnym ($p=0,0019$). Mediana wzrostu liczby komórek CD34+ we krwi obwodowej od wartości wyjściowej do dnia aferezy w ramieniu produktu leczniczego Mozobil była 3,2-krotna w porównaniu z 1,4-krotną w ramieniu kontrolnym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyki prowadzono w grupie pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka i szpiczaka mnogiego, którzy otrzymywali pleryksafor w dawce 0,24 mg/kg mc. po leczeniu wprowadzającym G-CSF (10 μ g/kg mc. raz na dobę przez 4 kolejne dni).

Wchłanianie

Pleryksafor szybko wchłania się po wstrzyknięciu podskórnym, a maksymalne stężenie występuje po ok. 30-60 min. (t_{max}). Maksymalne stężenie pleryksaforu w osoczu (C_{max}) po podaniu podskórnym w dawce 0,24 mg/kg mc. poprzedzonej 4-dniowym leczeniem wprowadzającym G-CSF wynosiło 887 ± 217 ng/ml, a ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC_{0-24}) 4337 ± 922 ng·h/ml.

Dystrybucja

Pleryksafor w umiarkowanym stopniu (do 58%) wiąże się z białkami osocza u ludzi. Pozorna objętość dystrybucji pleryksaforu u ludzi wynosi 0,3 l/kg, co oznacza, że pleryksafor występuje głównie (choć nie wyłącznie) w przestrzeni pozanaczyniowej.

Metabolizm

W warunkach *in vitro* pleryksafor nie jest metabolizowany przez mikrosomy lub pierwotne hepatocyty ludzkiej wątroby ani nie wykazuje hamowania wobec głównych enzymów metabolizujących leki w obrębie układu CYP-450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4/5). W badaniach ludzkich hepatocytów *in vitro* wykazano, że pleryksafor nie powoduje indukcji enzymów CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4. Przytoczone wyniki sugerują, że stosowanie pleryksaforu wiąże się z niewielkim ryzykiem interakcji lekowych z udziałem układu enzymatycznego P-450.

Eliminacja

Pleryksafor jest wydalany głównie z moczem. U zdrowych ochotników z prawidłową czynnością nerek po podaniu produktu w dawce 0,24 mg/kg mc. około 70% podanej dawki wydalało się z moczem w niezmienionej postaci w ciągu 24 godzin. Okres półtrwania fazy eliminacji z osocza ($t_{1/2}$) wynosi 3-5 godzin. W badaniu *in vitro* z wykorzystaniem modeli komórkowych MDCKII i MDCKII-MDR1 pleryksafor nie działał jako substrat ani inhibitor glikoproteiny P.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Po podaniu pleryksaforu w pojedynczej dawce 0,24 mg/kg mc. u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu nasilenia obserwowano zmniejszenie klirensu nerkowego w stopniu korelującym z klirensiem kreatyniny (CrCl). Średnia AUC_{0-24} pleryksaforu u pacjentów z łagodnymi (CrCl 51-80 ml/min) zaburzeniami czynności nerek wynosiła 5410 ng·h/ml, u pacjentów z umiarkowanymi (CrCl 31-50 ml/min) zaburzeniami czynności nerek wynosiła 6780 ng·h/ml, a u pacjentów z ciężkimi (CrCl $\leq$ 30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek wynosiła 6990 ng·h/ml, uzyskane wartości przewyższały ekspozycję u zdrowych osób o prawidłowej czynności nerek (5070 ng·h/ml). Zaburzenia czynności nerek nie wpływały na wartość C_{max} .

Płeć

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej nie wykazano związku pomiędzy płcią a farmakokinetyką pleryksaforu.

Pacjenci w podeszłym wieku

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej nie wykazano związku pomiędzy wiekiem a farmakokinetyką pleryksaforu.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę pleryksaforu oceniano u 48 pacjentów w grupie dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do mniej niż 18 lat) z guzami litymi, w dawkach podskórnych 0,16, 0,24 i 0,32 mg/kg mc. przy standardowej mobilizacji (G-CSF z chemioterapią lub bez chemioterapii). W oparciu o modelowanie właściwości farmakokinetycznych w populacji, podobne jak u dorosłych, dawkowanie oparte na μ g/kg mc. powoduje zwiększenie ekspozycji na pleryksafor wraz ze wzrostem masy ciała u dzieci i młodzieży.

Przy tym samym schemacie dawkowania 240 μ g/kg mc., opartym na masie ciała, średnia ekspozycja na pleryksafor (AUC_{0-24h}) jest niższa u dzieci w wieku od 2 do <6 lat (1410 ng.h/ml), od 6 do <12 lat (2318 ng.h/ml) i od 12 do <18 lat (2981 ng.h/ml) niż u dorosłych (4337 ng.h/ml). W oparciu o modelowanie właściwości farmakokinetycznych w populacji, średnia ekspozycja na pleryksafor (AUC_{0-24h}) u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do <6 lat (1905 ng.h/ml), od 6 do <12 lat (3063 ng.h/ml) i od 12 do <18 lat (4015 ng.h/ml), w dawce 320 μ g/kg mc. jest bliższa ekspozycji u dorosłych otrzymujących 240 μ g/kg mc. Jednocześnie, mobilizację liczby komórek CD34+ we krwi obwodowej zaobserwowano w 2 etapie badania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki badań na szczurach i myszach wykazały, że po podaniu pleryksaforu w pojedynczej dawce podskórnej mogą występować ciężkie choć przemijające objawy nerwowo-mięśniowe (brak koordynacji ruchowej), działanie uspokajające (zmniejszenie aktywności), duszność, przyjmowanie pozycji leżącej na brzuchu lub na boku i (lub) kurcze mięśniowe. Poza tym w badaniach powtarzanych dawek na zwierzętach stale stwierdzano zwiększenie liczby krążących leukocytów, zwiększenie wydalania wapnia i magnezu z moczem u psów i szczurów, nieznaczne zwiększenie masy śledziony u szczurów oraz biegunkę i tachykardię u psów. W badaniach histopatologicznych wątroby i śledziony u psów i (lub) szczurów stwierdzano krwiotworzenie pozaszpikowe. Co najmniej jeden z tych objawów zwykle obserwowano przy podobnej lub nieco większej ekspozycji ogólnoustrojowej jak w badaniach klinicznych u ludzi.

Wyniki badania służącego wyznaczeniu zakresów dawki u młodych miniaturowych świń, ustalenie zakresu i ostateczne badania u młodych szczurów były podobne do obserwowanych u dorosłych

myszy, szczurów i psów. Marginesy ekspozycji w badaniu młodych szczurów przy maksymalnej tolerowanej dawce (ang. maximum tolerated dose, MTD) były ≥ 18 razy większe w porównaniu z największą kliniczną dawką pediatryczną u dzieci w wieku do 18 lat.

Badanie ogólnej aktywności *in vitro* receptorów wykazało, że pleryksafor w stężeniu (5 $\mu\text{g/ml}$) kilkakrotnie większym niż maksymalne stężenie w organizmie człowieka wykazuje umiarkowane lub silne powinowactwo do kilku różnych receptorów zlokalizowanych głównie na presynaptycznych zakończeniach nerwowych w ośrodkowym układzie nerwowym i (lub) obwodowym układzie nerwowym (kanałów wapniowych typu N, kanałów potasowych SK_{Ca}, receptorów histaminowych H₃, receptorów muskarynowych M₁ i M₂, receptorów adrenergicznych α_{1B} i α_{2C} , receptorów neuropeptydu Y/Y₁ oraz receptorów NMDA). Znaczenie kliniczne tych danych nie jest znane. W badaniach bezpieczeństwa farmakologicznego u szczurów po dożylnym podaniu pleryksaforu stwierdzono działanie depresyjne na krążenie i oddychanie przy ekspozycji ogólnoustrojowej niewiele przekraczającej ekspozycję u uczestników badań klinicznych, a podczas podania podskórnego przy większej ekspozycji ogólnoustrojowej wystąpiło tylko działanie na oddychanie i krążenie.

SDF-1 α i CXCR4 odgrywają istotną rolę w rozwoju zarodka i płodu. Wykazano, że pleryksafor powoduje zwiększenie odsetka resorpcji płodów, zmniejszenie masy ciała płodu, opóźnienie rozwoju szkieletu i zwiększenie odsetka wad wrodzonych u młodych szczurów i królików. Dane z badań na modelach zwierzęcych sugerują również działanie modulacyjne SDF-1 α i CXCR4 w procesie hematopoezy, naczyniotworzenia i rozwoju mózgdzku u płodu. U szczurów i królików otrzymujących dawki niewywołujące uchwytnych działań teratogennych uzyskano ekspozycję ogólnoustrojową na podobnym lub mniejszym poziomie jak u pacjentów otrzymujących dawki terapeutyczne. Działanie teratogenne jest prawdopodobnie związane z farmakodynamicznym mechanizmem działania.

W badaniach dystrybucji farmakologicznej u szczurów pleryksafor znakowany radioaktywnie wykryto w narządach układu rozrodczego (jądra, jajniki, macica) po upływie 2 tygodni od podania dawki pojedynczej lub 7 dawek dobowych u samców oraz po podaniu 7 dawek dobowych u samic.

Eliminacja tkankowa produktu przebiegała powoli.

W badaniach nieklinicznych nie oceniano wpływu pleryksaforu na płodność mężczyzn ani rozwój w okresie poporodowym.

Nie prowadzono badań kancerogenności pleryksaforu. Na podstawie pełnego zestawu testów genotoksyczności nie stwierdzono działania genotoksycznego pleryksaforu.

W badaniach na modelu *in vivo* po podaniu pleryksaforu w przerywanym schemacie dawkowania stwierdzono działanie hamujące rozwój chłoniaka nieziarniczego, glejaka, cewiaka nerwowego i ostrej białaczki limfoblastycznej. Po 28 dniach leczenia pleryksaforem stwierdzono przyspieszenie rozwoju chłoniaka nieziarniczego. Oczekuje się, że ryzyko związane z tym efektem jest niewielkie ze względu na krótkotrwały okres dawkowania pleryksaforu u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Kwas solny, stężony (do wyrównania pH)

Sodu wodorotlenek (do wyrównania pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Zamknięta fiolka

3 lata.

Po otwarciu

Ze względów mikrobiologicznych, produkt leczniczy należy wykorzystać bezpośrednio po otwarciu opakowania. Jeżeli roztwór nie został użyty bezpośrednio po przygotowaniu, użytkownik ponosi odpowiedzialność za przestrzeganie okresu przydatności i zapewnienie właściwych warunków przechowywania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki 2 ml, typu I, zamykane korkiem z gumy chlorobutyłowej/butyłowej i aluminiowym kapslem ze zrywalną, plastikową płytką zabezpieczającą. Każda fiolka zawiera 1,2 ml roztworu.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/537/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 lipca 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 kwietnia 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNY KARTONIK****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mozobil 20 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
Pleryksafor

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml zawiera 20 mg pleryksaforu.
Każda fiolka zawiera 24 mg pleryksaforu w 1,2 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu chlorek, kwas solny (stężony) i sodu wodorotlenek do wyrównania pH oraz woda do wstrzykiwań. Dodatkowe informacje przedstawiono w ulotce informacyjnej.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka
24 mg/1,2 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/537/001

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz – Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Mozobil 20 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
Pleryksafor
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

24 mg/1,2 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Mozobil 20 mg/ml roztwór do wstrzykiwań Pleryksafor

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Mozobil i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Mozobil
3. Jak stosować lek Mozobil
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Mozobil
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Mozobil i w jakim celu się go stosuje

Lek Mozobil zawiera substancję czynną pleryksafor, która blokuje białko na powierzchni macierzystych komórek krwiotwórczych. To białko „wiąże” macierzyste komórki krwiotwórcze w obrębie szpiku kostnego. Pleryksafor ułatwia uwalnianie (mobilizację) macierzystych komórek krwiotwórczych do krwiobiegu. Macierzyste komórki krwiotwórcze pobiera się za pomocą urządzenia służącego do oddzielania różnych składników krwi (urządzenie do aferezy), a następnie zamraża i przechowuje aż do wykonania przeszczepu.

Lek Mozobil stosuje się w przypadku niewystarczającej mobilizacji, w celu ułatwienia pobrania macierzystych komórek krwiotwórczych (do ich pobrania, przechowywania i przeszczepienia)

- u dorosłych pacjentów z chłoniakiem (nowotwór białych krwinek) lub szpiczakiem mnogim (nowotwór obejmujący komórki plazmatyczne w szpiku kostnym)
- u dzieci w wieku od 1 roku do mniej niż 18 lat z chłoniakiem lub guzami litymi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Mozobil

Kiedy nie stosować leku Mozobil

- jeśli pacjent ma uczulenie na pleryksafor lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Mozobil należy omówić to z lekarzem.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli:

- pacjent w przeszłości chorował lub aktualnie choruje na choroby serca
- jeśli u pacjenta występują choroby nerek; lekarz może wówczas zmienić dawkę
- jeśli u pacjenta występuje duża liczba białych krwinek
- jeśli u pacjenta występuje mała liczba płytek krwi
- jeśli u pacjenta w przeszłości występowały omdlenia lub zawroty głowy podczas wstawania lub siadania oraz przed wykonaniem lub w trakcie wykonywania zastrzyków.

Lekarz prowadzący może zlecić **regularne badania krwi**, aby kontrolować morfologię krwi pacjenta.

Nie zaleca się stosowania leku Mozobil w celu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych u pacjentów z białaczką (nowotwór krwi lub szpiku kostnego).

Lek Mozobil a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentki w ciąży nie powinny stosować leku Mozobil, ponieważ brak jest wystarczającego doświadczenia dotyczącego stosowania tego leku w ciąży. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Zaleca się, by pacjentki w wieku rozrodczym stosowały antykoncepcję.

Podczas stosowania leku Mozobil nie należy karmić piersią, ponieważ nie wiadomo, czy lek Mozobil przenika do mleka karmiących matek.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Mozobil może wywoływać zawroty głowy oraz uczucie zmęczenia, zatem jeśli pacjent odczuwa zawroty głowy, zmęczenie lub pogorszenie samopoczucia, nie powinien prowadzić pojazdów.

Lek Mozobil zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Mozobil

Lek zostanie podany we wstrzyknięciu przez lekarza lub pielęgniarkę.

Najpierw zostanie podany G-CSF, a następnie lek Mozobil

Procedurę mobilizacji komórek rozpoczyna się od podania innego leku określanego jako G-CSF (czynniki wzrostu kolonii granulocytów). G-CSF ułatwia działanie leku Mozobil. Jeśli konieczne są dodatkowe informacje o G-CSF należy poradzić się lekarza i przeczytać odpowiednią ulotkę informacyjną.

Jaka jest dawka leku Mozobil?

Zalecana dawka dla dorosłych to albo 20 mg (stała dawka) albo 0,24 mg na kilogram masy ciała na dobę.

Zalecana dawka dla dzieci w wieku od 1 roku do mniej niż 18 lat to 0,24 mg na kilogram masy ciała na dobę.

Dawkę leku dobiera się na podstawie masy ciała pacjenta, dlatego pacjent zostanie zważony w tygodniu poprzedzającym podanie pierwszej dawki. Jeśli u pacjenta występują umiarkowane zaburzenia czynności nerek, lekarz zmniejszy dawkę.

W jaki sposób podaje się lek Mozobil?

Lek Mozobil podaje się we wstrzyknięciu podskórnym (pod powierzchnię skóry).

Kiedy po raz pierwszy podaje się lek Mozobil?

Pierwszą dawkę leku podaje się w ciągu 6-11 godzin przed rozpoczęciem aferezy (pobierania macierzystych komórek krwiotwórczych).

Jak długo będzie podawany lek Mozobil?

Lek będzie podawany przez 2 do 4 kolejne dni (niekiedy do 7 dni), do czasu aż zostanie pobrana wystarczająca liczba komórek macierzystych w celu ich przeszczepienia. W nielicznych przypadkach

pobranie macierzystych komórek krwiotwórczych nie udaje się i konieczne jest zakończenie procedury.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy jak najszybciej powiedzieć lekarzowi, jeśli:

- krótko po podaniu leku Mozobil wystąpi wysypka, obrzęk wokół oczu, duszność lub brak tchu, zawroty głowy podczas siadania lub wstawania, stan bliski omdleniu lub omdlenie
- wystąpi ból w lewej górnej części brzucha lub w okolicy lewego barku

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić więcej niż u 1 na 10 osób)

- biegunka, nudności (mdłości), zaczerwienienie lub podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia
- mała liczba czerwonych krwinek w badaniu laboratoryjnym (niedokrwistość u dzieci)

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- ból głowy
- zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub pogorszenie samopoczucia
- trudności z zasypianiem
- wzdęcia, zaparcia, niestrawność, wymioty
- objawy brzuszne, np. Ból, uczucie pełności lub dyskomfortu
- suchość w jamie ustnej, drętwienie wokół ust
- pocenie się, uogólnione zaczerwienienie skóry, bóle stawów, bóle mięśni i kości

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- reakcje alergiczne, np. Wysypka skórna, obrzęk wokół oczu, duszność
- reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny
- nietypowe sny, koszmary senne

Rzadko mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane ze strony układu pokarmowego (biegunka, wymioty, ból brzucha i nudności).

Zawały serca

W badaniach klinicznych po podaniu leku Mozobil i G-CSF występowały niezbyt częste przypadki zawałów serca u pacjentów z czynnikami ryzyka zawału. Należy jak najszybciej powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpi uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej.

Mrowienie i klucie oraz drętwienie

Mrowienie i klucie oraz drętwienie często występują u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwnowotworowe. Te objawy stwierdzano u około co piątego pacjenta, jednak nie wydaje się, by występowały częściej podczas stosowania leku Mozobil.

W badaniach krwi u pacjenta może wystąpić również wzrost liczby białych krwinek (leukocytoza).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Mozobil

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na fiolce.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Lek Mozobil należy podać bezpośrednio po otwarciu opakowania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Mozobil

- Substancją czynną leku jest pleryksafor. 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 20 mg pleryksaforu. Każda fiolka zawiera 24 mg pleryksaforu w 1,2 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: sodu chlorek, kwas solny (stężony), sodu wodorotlenek (wyrównanie pH) i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Mozobil i co zawiera opakowanie

Lek Mozobil jest dostarczany jako przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego roztwór do wstrzykiwań w szklanej fiolce z korkiem z gumy bezlateksowej. Każda fiolka zawiera 1,2 ml roztworu.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji, należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

**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

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Κύπρος

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

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

România

Sanofi România 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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.