

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mozobil 20 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje plerixaforum 20 mg.

Jedna injekční lahvička obsahuje plerixaforum 24 mg v 1,2 ml roztoku.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml obsahuje přibližně 5 mg (0,2 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok s pH 6,0 – 7,5 a osmolalitou 260 – 320 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí pacienti

Přípravek Mozobil je v kombinaci s faktorem stimulujícím granulocytární kolonie (G-CSF) indikován ke zlepšení mobilizace hematopoetických kmenových buněk do periferní krve pro odběr a následnou autologní transplantaci u dospělých pacientů s lymfomem nebo mnohočetným myelomem, jejichž buňky mobilizují nedostatečně (viz bod 4.2).

Pediatrická populace (od 1 roku do 18 let)

Přípravek Mozobil je v kombinaci s G-CSF indikován ke zlepšení mobilizace hematopoetických kmenových buněk do periferní krve pro odběr a následnou autologní transplantaci u dětí s lymfomem nebo solidními maligními tumory, buď:

- preventivně, pokud se očekává, že počet cirkulujících kmenových buněk po odpovídající mobilizaci G-CSF (s chemoterapií nebo bez ní) nebude v předpokládaný den odběru dostatečný, pokud jde o požadovaný výtěžek hematopoetických kmenových buněk, nebo
- u nichž byl předchozí odběr dostatečného množství hematopoetických kmenových buněk neúspěšný (viz bod 4.2)

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Mozobil musí být zahájena a probíhat pod dohledem lékaře se zkušeností v onkologii a/nebo hematologii. Postup mobilizace a aferézy je nutné provádět ve spolupráci s onkologicko-hematologickým centrem s přiměřenou zkušeností v této oblasti a na pracovišti, kde lze správně provádět monitorování hematopoetických progenitorových buněk.

Věk nad 60 let a/nebo předchozí myelosupresivní chemoterapie, extenzivní předchozí chemoterapie a/nebo špičková koncentrace krvetvorných kmenových buněk vyplavovaných do periferie menší než 20 buněk /mikrolitr byly identifikovány jako prediktoři slabé (nedostatečné) mobilizace.

Dávkování

Dospělí

Doporučená denní dávka plerixaforu podávaná subkutánně (s. c.) je:

- 20 mg fixní dávky nebo 0,24 mg/kg tělesné hmotnosti u pacientů s tělesnou hmotností ≤ 83 kg (viz bod 5.2).
- 0,24 mg/kg tělesné hmotnosti u pacientů s tělesnou hmotností > 83 kg.

Pediatrická populace (od 1 roku do 18 let)

Doporučená denní dávka plerixaforu podávaná subkutánně (s. c.) je:

- 0,24 mg/kg tělesné hmotnosti (viz bod 5.1).

Jedna injekční lahvička plerixaforu je naplněna pro podání 1,2 ml vodného injekčního roztoku plerixaforu o koncentraci 20 mg/ml, který obsahuje 24 mg plerixaforu.

Plerixafor je třeba natáhnout do typu injekční stříkačky, který má být zvolen v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta.

U pacientů s nízkou tělesnou hmotností do 45 kg lze použít 1ml injekční stříkačku pro použití u dětí. Tento typ injekční stříkačky má větší stupnici s intervaly po 0,1 ml a menší stupnici s intervaly po 0,01 ml a je proto vhodný pro podání plerixaforu v dávce 240 μ g/kg u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností alespoň 9 kg.

U pacientů s tělesnou hmotností vyšší než 45 kg lze použít injekční stříkačku o objemu 1 ml nebo 2 ml se stupnicí, která umožňuje měření objemu 0,1 ml.

Přípravek se podává subkutánní injekcí 6 až 11 hodin před zahájením každé aferézy po 4denní předchozí přípravné léčbě G-CSF. V klinických studiích se přípravek Mozobil běžně užíval 2 až 4 po sobě jdoucí dny (maximálně až 7 dnů).

Tělesná hmotnost použitá k výpočtu dávky plerixaforu by měla být stanovena během 1 týdne před první dávkou plerixaforu. V klinických studiích byla dávka plerixaforu vypočtena podle tělesné hmotnosti u pacientů až do 175 % ideální tělesné hmotnosti. Dávkování plerixaforu a léčba pacientů s tělesnou hmotností přesahující 175 % ideální tělesné hmotnosti nebyly hodnoceny. Ideální tělesnou hmotnost lze stanovit podle následujících rovnic:

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

S ohledem na zvyšující se expozici při rostoucí tělesné hmotnosti by celková dávka plerixaforu neměla přesáhnout 40 mg denně.

Doporučená souběžná farmakoterapie

V hlavních klinických studiích provedených na podporu použití přípravku Mozobil dostávali všichni pacienti každé ráno G-CSF v dávce 10 μ g/kg po dobu 4 po sobě jdoucích dnů před první dávkou plerixaforu a dále každé ráno před aferézou.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Pacienti s clearance kreatininu 20–50 ml/min by měli mít dávku plerixaforu sniženou o jednu třetinu na 0,16 mg/kg/den (viz bod 5.2). Klinické údaje hodnotící tuto úpravu dávky jsou omezené.

U pacientů s clearance kreatininu méně než < 20 ml/min není dostatek klinických zkušeností k doporučení alternativního dávkování, stejně jako v případě doporučeného dávkování u pacientů léčených hemodialýzou.

S ohledem na zvyšující se expozici při rostoucí tělesné hmotnosti by celková dávka neměla překročit 27 mg/denně, pokud je clearance kreatininu nižší než 50 ml/min.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Mozobil u dětí (od 1 roku do 18 let) byly studovány v otevřené, multicentrické, kontrolované studii (viz body 4.8, 5.1 a 5.2).

Starší pacienti (nad 65 let)

U starších pacientů s normální funkcí ledvin není nutná úprava dávky. Úprava dávky se doporučuje u starších pacientů s clearance kreatininu ≤ 50 ml/min (viz výše Pacienti s poruchou funkce ledvin). Obecně je nutné dbát při volbě dávky u starších pacientů zvýšené opatrnosti s ohledem na častější výskyt zhoršených renálních funkcí ve vyšším věku.

Způsob podání

Přípravek Mozobil se podává subkutánně. Každá injekční lahvička přípravku Mozobil je určena pouze k jednorázovému použití.

Před podáním je nutné každou injekční lahvičku vizuálně zkontrolovat, a pokud je obsah zbarven nebo obsahuje částice, nelze přípravek použít. Přípravek Mozobil se dodává ve sterilní lékové formě bez konzervačního prostředku, proto je nutné použít aseptickou techniku při přenášení obsahu z injekční lahvičky do vhodné injekční stříkačky pro subkutánní podání (viz bod 6.3).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Mobilizace nádorových buněk u pacientů s lymfomem a mnohočetným myelomem

Při použití přípravku Mozobil společně s G-CSF pro mobilizaci hematopoetických kmenových buněk u pacientů s lymfomem nebo mnohočetným myelomem se z kostní dřeně mohou uvolňovat nádorové buňky, které se následně dostanou do leukoferetického produktu. Výsledky ukázaly, že v případě mobilizace nádorových buněk není počet mobilizovaných nádorových buněk po podání přípravku Mozobil plus G-CSF zvýšen ve srovnání se samotným G-CSF.

Mobilizace nádorových buněk u pacientů s leukémií

V programu tzv. použití ze soucitu (compassionate use) byly přípravky Mozobil a G-CSF podávány pacientům s akutní myeloidní leukémií a leukémií plazmatických buněk. V některých případech došlo u těchto pacientů ke zvýšení počtu leukemických buněk v periferní krvi. Současně s mobilizací hematopoetických kmenových buněk může plerixafor mobilizovat leukemické buňky a jimi následně kontaminovat aferetické produkty. Proto se plerixafor nedoporučuje používat pro mobilizaci hematopoetických kmenových buněk a jejich následný sběr u pacientů s leukémií.

Hematologické účinky

Hyperleukocytóza

Podání přípravku Mozobil společně s G-CSF zvyšuje počet cirkulujících leukocytů i populace hematopoetických kmenových buněk. Během léčby přípravkem Mozobil je nutné monitorovat počet bílých krvinek. Při podání přípravku Mozobil pacientům s počtem neutrofilů v periferní krvi přesahujícím $50 \times 10^9/l$ je nutné posoudit klinický stav pacienta.

Trombocytopenie

Trombocytopenie je známou komplikací aferézy a vyskytuje se u pacientů léčených přípravkem Mozobil. U všech pacientů léčených přípravkem Mozobil, kteří podstupují aferézu, je nutné monitorovat počet krevních destiček.

Alergické reakce

Přípravek Mozobil je méně často spojován s potenciálem systémových reakcí vztažených k subkutánnímu podání, jako např. kopřivka, periorbitální otoky, dušnost nebo hypoxie (viz bod 4.8). Příznaky reagují na podanou léčbu (např. antihistaminika, kortikosteroidy, hydratace nebo podání kyslíku) nebo odezní samovolně. Po uvedení tohoto přípravku na trh byly globálně hlášeny případy anafylaktických reakcí, včetně anafylaktického šoku. S ohledem na možnost těchto reakcí je nutné přijmout příslušná opatření.

Vazovagální reakce

Po subkutánní injekci mohou nastat vazovagální reakce, ortostatická hypotenze a/nebo případně synkopa (viz bod 4.8). S ohledem na možnost těchto reakcí je nutné přijmout příslušná opatření.

Účinky na slezinu

V preklinických studiích byla po delší (2–4 týdny) denní subkutánní léčbě plerixaforem u potkanů v dávce přibližně čtyřnásobně převyšující doporučenou dávku u lidí zjištěna vyšší absolutní i relativní hmotnost sleziny spojená s extramedulární hematopoézou.

Účinek plerixaforu na velikost sleziny u pacientů dosud nebyl v klinických studiích specificky hodnocen. Po podání přípravku Mozobil společně s růstovým faktorem G-CSF byly hlášeny případy zvětšení sleziny a/nebo ruptury sleziny. U osob, které jsou léčeny přípravkem Mozobil společně s G-CSF a uvádějí bolesti břicha v levém podžebří a/nebo bolesti lopatky či ramene, je nutné vyšetřit stav sleziny.

Sodík

Přípravek Mozobil obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Testy *in vitro* prokázaly, že plerixafor se nemetabolizuje enzymy cytochromu P450 CYP ani neinhibuje ani neindukuje enzymy P450 CYP. Plerixafor ve studii *in vitro* nepůsobil jako substrát nebo inhibitor P-glykoproteinu.

V klinických studiích u pacientů s ne-Hodgkinovským lymfomem nemělo přidání rituximabu k mobilizačnímu režimu plerixaforu a G-CSF žádný vliv na bezpečnost pacientů nebo výtěžnost CD34+ buněk.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání plerixaforu u těhotných žen.

Na základě farmakodynamického mechanismu účinku lze předpokládat, že plerixafor může při podání během těhotenství způsobit vrozené vývojové vady. Studie na zvířatech prokázaly teratogenitu (viz bod 5.3). Přípravek Mozobil by neměl být během těhotenství podáván, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu plerixaforem.

Kojení

Není známo, zdali se plerixafor vylučuje do mateřského mléka. Riziko u kojených dětí nelze vyloučit. Při léčbě přípravkem Mozobil je nutné ukončit kojení.

Fertilita

Účinky plerixaforu na mužskou a ženskou fertilitu nejsou známy (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Mozobil může ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje. Někteří pacienti uváděli závrať, únavu nebo vazovagální reakce; proto se při řízení a obsluze strojů doporučuje zvýšená opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Údaje o bezpečnosti přípravku Mozobil při současném podání s G-CSF u onkologických pacientů s lymfomem a mnohočetným myelomem byly získány ze dvou placebem kontrolovaných klinických studií fáze III (301 pacientů) a 10 nekontrolovaných studií fáze II (242 pacientů). Pacienti byli primárně léčeni denní dávkou 0,24 mg/kg plerixaforu v subkutánní injekci. Délka léčby přípravkem plerixafor v těchto studiích se pohybovala od 1 do 7 po sobě jdoucích dnů (medián = 2 dny).

Ve dvou klinických studiích fáze III u pacientů s ne-Hodgkinovským lymfomem a mnohočetným myelomem (AMD3100-3101 a AMD3100-3102) bylo celkem 301 pacientů léčeno ve skupině G-CSF a přípravkem Mozobil a 292 pacientů bylo léčeno ve skupině G-CSF a placebo. Pacienti dostávali každé ráno G-CSF v dávce 10 µg/kg během 4 dnů před první dávkou plerixaforu nebo placebo a dále každé ráno před aferézou. Hlášené nežádoucí účinky se vyskytovaly častěji ve skupině léčené přípravkem Mozobil a G-CSF než ve skupině léčené placebem a G-CSF a byly hlášeny jako vztažené k léčivému přípravku u $\geq 1\%$ pacientů léčených přípravkem Mozobil během mobilizace hematopoetických kmenových buněk a aferézy a před chemoterapeutickou/ablační léčbou v přípravě na transplantaci jsou uvedeny v tabulce 1.

Od zahájení chemoterapie/ablativní léčby v přípravě na transplantaci až do 12 měsíců po transplantaci nebyly mezi léčenými skupinami shledány žádné významné rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle třídy orgánových systémů a četnosti. Četnost výskytu je definována podle následující definice: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1. Nežádoucí účinky vyskytující se častěji při léčbě přípravkem Mozobil než u placeba, které byly považovány za související s přípravkem Mozobil během mobilizace a aferézy v klinických studiích fáze III

Poruchy krve a lymfatického systému	
Není známo	Splenomegalie, ruptura sleziny (viz bod 4.4)**
Poruchy imunitního systému	
Méně časté	Alergické reakce* Anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku (viz bod 4.4)**
Psychiatrické poruchy	
Časté	Insomnie
Méně časté	Abnormální sny, noční můry
Poruchy nervového systému	
Časté	Závratě, bolest hlavy
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Průjem, nauzea
Časté	Zvracení, bolest břicha, žaludeční diskomfort, dyspepsie, břišní distenze, zácpa, nadýmání, orální hypestézie, sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Hyperhidróza, erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	Bolest kloubů, muskuloskeletální bolest
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Reakce v místě injekce a infuze
Časté	Únava, malátnost

* Četnost zde uvedených alergických reakcí je založena na nežádoucích účincích, které se objevily v onkologických studiích (679 pacientů). Mezi příhody patřilo jedno nebo více z následujících: kopřivka (n=2), periorbitální otoky (n=2), dušnost (n=1) nebo hypoxie (n=1). Tyto příhody byly mírné až středně závažné intenzity a objevily se přibližně do 30 minut po podání přípravku Mozobil.

** Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s lymfomem a mnohočetným myelomem, kteří dostali přípravek Mozobil v kontrolovaných klinických studiích fáze III a nekontrolovaných studiích včetně studie fáze II, kde byl přípravek Mozobil podáván v monoterapii při mobilizaci hematopoetických kmenových buněk, byly podobné. U onkologických pacientů nebyly shledány významné rozdíly výskytu nežádoucích účinků u různých nemocí, věku nebo pohlaví.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infarkt myokardu

V klinických studiích došlo u 7 z 679 onkologických pacientů k infarktu myokardu po mobilizaci hematopoetických buněk plerixaforem a G-CSF. Všechny příhody nastaly nejméně 14 dní po posledním podání přípravku Mozobil. Dále došlo u dvou onkologicky nemocných žen v programu použití ze soucitu k infarktu myokardu po mobilizaci hematopoetických kmenových buněk plerixaforem a G-CSF. Jedna z těchto příhod nastala 4 dny po podání poslední dávky přípravku Mozobil. Nedostatečná časová souvislost u 8 z 9 pacientů společně s rizikovým profilem pacientů s infarktem myokardu nenasvědčuje tomu, že by přípravek Mozobil představoval nezávislé riziko infarktu myokardu u pacientů, kteří také dostávají G-CSF.

Hyperleukocytóza

V klinických studiích fáze III byly u 7 % pacientů léčených přípravkem Mozobil a u 1 % pacientů léčených placebem hlášeny počty bílých krvinek $100 \times 10^9/l$ nebo vyšší, den před aferézou nebo některý ze dnů aferézy. Nebyly shledány žádné komplikace nebo klinické příznaky leukostázy.

Vazovagální reakce

V klinických studiích přípravku Mozobil u onkologicky nemocných pacientů a u zdravých dobrovolníků se vazovagální reakce (ortostatická hypotenze a/nebo synkopa) objevily u méně než 1 % pacientů po subkutánním podání plerixaforu v dávce $\leq 0,24$ mg/kg. K většině z těchto příhod došlo do 1 hodiny po podání přípravku Mozobil.

Gastrointestinální poruchy

V klinických studiích přípravku Mozobil u onkologických pacientů byly vzácně hlášeny těžké gastrointestinální příhody, včetně průjmů, nauzey, zvracení a bolesti břicha.

Parestezie

U onkologických pacientů, kteří podstupují autologní transplantaci po větším počtu léčebných intervencí, se parestezie vyskytují často. V placebem kontrolovaných studiích fáze III byl výskyt parestezií 20,6 % ve skupině léčené plerixaforem a 21,2 % ve skupině léčené placebem.

Starší pacienti

Ve dvou placebem kontrolovaných klinických studiích plerixaforu bylo 24 % pacientů ve věku 65 let a více. U těchto starších pacientů nebyly při srovnání s mladšími pacienty shledány významné rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků.

Pediatrická populace

Tricet pacientů bylo léčeno dávkou 0,24 mg/kg přípravku Mozobil v otevřené, multicentrické, kontrolované studii (DFI 12860) (viz bod 5.1).

Bezpečnostní profil v této pediatrické studii byl v souladu s tím, co bylo pozorováno u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické

pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Dosud nebyl hlášen žádný případ předávkování. Na základě omezených údajů o dávkách přesahujících doporučené dávkování až do 0,48 mg/kg, může být vyšší výskyt gastrointestinálních poruch, vazovagálních reakcí, ortostatické hypotenze a/nebo synkopy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná imunostimulancia; ATC kód: L03AX16

Mechanismus účinku

Plerixafor je derivát bicyclamu, což je selektivní reversibilní antagonist chemokinového receptoru CXCR4, který blokuje vazbu kognátního ligandu stromálního buněčného faktoru-1 α (SDF-1 α), který je také znám jako CXCL12. Leukocytóza a zvýšení počtu cirkulujících hematopoetických progenitorových buněk po podání plerixaforu se vysvětluje narušením vazby CXCR4 na jeho kognátní ligand s následným vyplavením zralých i pluripotentních buněk do systémového oběhu. Buňky CD34+ mobilizované plerixaforem jsou funkční a jsou schopny transplantace s dlouhodobou repopulační kapacitou.

Farmakodynamické účinky

Ve farmakodynamických studiích u zdravých dobrovolníků došlo po podání samotného plerixaforu k nejvyšší mobilizaci CD34+ buněk za 6 až 9 hodin po podání. Ve farmakodynamických studiích u zdravých dobrovolníků, v identickém dávkovém režimu plerixaforu společně s G-CSF jako ve studiích u pacientů, byl patrný setrvalý vzestup počtu CD34+ v periferní krvi za 4 až 18 hodin od podání plerixaforu s nejvyšší odezvou mezi 10 a 14 hodinou.

Pro porovnání farmakokinetiky a farmakodynamiky plerixaforu po dávce 0,24 mg/kg a fixní dávce (20 mg) byla u dospělých pacientů s NHL (n=61) léčených dávkou 0,24 mg/kg nebo 20 mg plerixaforu provedena studie. Studie byla provedena u pacientů s tělesnou hmotností 70 kg nebo nižší (medián: 63,7 kg, min: 34,2 kg, max: 70 kg). Fixní dávka 20 mg vykazovala 1,43násobně vyšší expozici (AUC_{0-10h}) než dávka 0,24 mg/kg (tabulka 2). Fixní dávka 20 mg také vykazovala početně vyšší míru odpovědi (5,2% [60,0% vs. 54,8%] na základě lokálních laboratorních údajů a 11,7% [63,3% vs. 51,6%] na základě centrálních laboratorních údajů) při dosažení cíle $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ buněk/kg než dávka mg/kg založená na tělesné hmotnosti. Medián doby k dosažení $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ buněk/kg byl u obou léčených skupin 3 dny a bezpečnostní profil mezi skupinami byl podobný. Tělesná hmotnost 83 kg byla určena jako mezní hodnota pro převod pacientů z fixních dávek na dávkování založené na tělesné hmotnosti ($83 \text{ kg} \times 0,24 \text{ mg} = 19,92 \text{ mg/kg}$).

Tabulka 2. Porovnání systémové expozice (AUC_{0-10h}) fixního dávkovacího režimu a dávkování založeného na tělesné hmotnosti

Dávkovací režim	Geometrický průměr AUC
fixní dávka 20 mg (n=30)	3991,2
0,24 mg/kg (n=31)	2792,7
poměr (90% CI)	1,43 (1,32; 1,54)

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve dvou randomizovaných kontrolovaných klinických studiích fáze III u pacientů s ne-Hodgkinovským lymfomem nebo mnohočetným myelomem dostávali pacienti přípravek Mozobil 0,24 mg/kg nebo placebo každý večer před aferézou. Pacienti dostávali každé ráno G-CSF v dávce 10 μ g/kg 4 dny před první dávkou plerixaforu nebo placebo a taktéž každé ráno před aferézou.

Optimální (5 nebo 6 x 10⁶ buněk/kg) a minimální (2 x 10⁶ buněk/kg) počty CD34+ buněk/kg v daném počtu dní stejně jako primární sdružené cílové parametry účinnosti, jejichž součástí bylo úspěšné uchycení štěpu, jsou uvedeny v tabulkách 3 a 5; podíly pacientů, kteří dosáhli optimálního počtu CD34+ buněk/kg do dne provedení aferézy, jsou uvedeny v tabulkách 4 a 6.

Tabulka 3. Výsledky účinnosti ve studii AMD3100-3101 – mobilizace CD34+ buněk u pacientů s ne-Hodgkinovským lymfomem

Výsledný ukazatel účinnosti ^b	Přípravek Mozobil a G-CSF (n=150)	Placebo a G-CSF (n=148)	hodnota p ^a
Pacienti, kteří dosáhli ≥ 5 x 10 ⁶ buněk/kg v ≤ 4 dnech aferézy a úspěšného uchycení štěpu	86 (57,3%)	28 (18,9%)	< 0,001
Pacienti, kteří dosáhli ≥ 2 x 10 ⁶ buněk/kg v ≤ 4 dnech aferézy a úspěšného uchycení štěpu	126 (84,0%)	64 (43,2%)	< 0,001

^a hodnota p vypočtena za použití Pearsonova Chi-kvadrát testu

^b Statisticky významný počet pacientů dosáhl ≥ 5 x 10⁶ buněk/kg v ≤ 4 dnech aferézy při léčbě přípravkem Mozobil a G-CSF (n=89; 59,3%) než při léčbě placebem a G-CSF (n=29; 19,6%), p < 0,001; statisticky významně větší počet pacientů dosáhl ≥ 2 x 10⁶ buněk/kg v ≤ 4 dnech aferézy při léčbě přípravkem Mozobil a G-CSF (n=130; 86,7%) než při léčbě placebem a G-CSF (n=70; 47,3%), p < 0,001.

Tabulka 4. Studie AMD3100-3101 – Podíl pacientů, kteří dosáhli ≥ 5 x 10⁶ CD34+ buněk/kg do dne aferézy u pacientů s ne-Hodgkinovským lymfomem

Dny	Podíl ^a při léčbě přípravkem Mozobil a G-CSF (n=147 ^b)	Podíl ^a při léčbě placebem a G-CSF (n=142 ^b)
1	27,9%	4,2%
2	49,1%	14,2%
3	57,7%	21,6%
4	65,6%	24,2%

^a Procentuální podíl vypočtený Kaplan Meierovou metodou

^b n označuje všechny pacienty, kteří absolvovali aferézu alespoň jeden den

Tabulka 5. Výsledky účinnosti studie AMD3100-3102 – mobilizace CD34+ buněk u pacientů s mnohočetným myelomem

Ukazatel účinnosti ^b	Přípravek Mozobil a G-CSF (n=148)	Placebo a G-CSF (n=154)	hodnota p ^a
Pacienti, kteří dosáhli ≥ 6 x 10 ⁶ buněk/kg v ≤ 2 dnech aferézy a úspěšné uchycení štěpu	104 (70,3%)	53 (34,4%)	< 0,001

^a Hodnota p vypočtená statistickým postupem podle Cochran-Mantel-Haenszela při korekci vstupního počtu krevních destiček

^b Statisticky větší počet pacientů dosáhl ≥ 6 x 10⁶ buněk/kg v ≤ 2 dnů aferézy při léčbě přípravkem Mozobil a G-CSF (n=106; 71,6%) než při léčbě placebem a G-CSF (n=53; 34,4%), p < 0,001; statisticky významně vyšší počet pacientů dosáhl ≥ 6 x 10⁶ buněk/kg v ≤ 4 dnech aferézy při léčbě přípravkem Mozobil a G-CSF (n=112; 75,7%) než při léčbě placebem a G-CSF (n=79; 51,3%), p < 0,001; statisticky významně vyšší počet pacientů dosáhl ≥ 2 x 10⁶ buněk/kg v ≤ 4 dnech aferézy při léčbě přípravkem Mozobil a G-CSF (n=141; 95,3%) než při léčbě placebem a G-CSF (n=136; 88,3%), p=0,031.

Tabulka 6. Studie AMD3100-3102 – Podíl pacientů, kteří dosáhli $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ buněk/kg do dne aferézy u pacientů s mnohočetným myelomem

Dny	Podíl ^a při léčbě přípravkem Mozobil a G-CSF (n=144 ^b)	Podíl ^a při léčbě placebem a G-CSF (n=150 ^b)
1	54,2%	17,3%
2	77,9%	35,3%
3	86,8%	48,9%
4	86,8%	55,9%

^a Procentuální podíl vypočten Kaplan Meierovou metodou

^b n označuje všechny pacienty, kteří absolvovali alespoň jeden den aferézy

Zachránění pacienti

U studie AMD3100-3101 vstoupilo do otevřené Záchranné procedury s přípravkem Mozobil a G-CSF 62 pacientů (10 ve skupině přípravek Mozobil + G-CSF a 52 ve skupině placebo + G-CSF), kteří nemobilizují dostatečné množství buněk CD34+ a tak nemohou postoupit k transplantaci. Z těchto pacientů 55% (34 z 62) mobilizovalo $\geq 2 \times 10^6$ /kg buněk CD34+ a prokázalo úspěšné uchycení štěpu. U studie AMD3100-3102 vstoupilo do Záchranné procedury 7 pacientů (všichni ve skupině placebo + G-CSF). Z těchto pacientů 100% (7 ze 7) mobilizovalo $\geq 2 \times 10^6$ /kg buněk CD34+ a prokázalo úspěšný engraftment.

Dávka hematopoetických kmenových buněk použitá pro každou transplantaci byla určena zkoušejícím a transplantovány nemusely být všechny hematopoetické kmenové buňky, které byly získány. U transplantovaných pacientů v klinických studiích fáze III byl medián doby do uchycení štěpu neutrofilů (10–11 dnů), medián doby do uchycení štěpu destiček (18–20 dnů) a trvanlivost štěpu po dobu 12 měsíců po transplantaci podobná ve skupině léčené přípravkem Mozobil i ve skupině placebové.

Údaje o mobilizaci a uchycení štěpu z podpůrných klinických studií fáze II (plerixafor 0,24 mg/kg podávaný večer nebo ráno před aferézou) u pacientů s ne-Hodgkinským lymfomem, Hodgkinovou nemocí nebo mnohočetným myelomem, byly podobné jako údaje z klinických studií fáze III.

V placebem kontrolovaných studiích došlo k násobnému zvýšení počtu buněk CD34+ v periferní krvi (buněk/ μ l) během 24hodinového období, pokud byla hodnocena doba ode dne před první aferézou až do okamžiku těsně před první aferézou (tabulka 7). Během tohoto 24hodinového období byla první dávka plerixaforu 0,24 mg/kg nebo placebo podána 10–11 hodin před aferézou.

Tabulka 7. Znásobení počtu CD34+ buněk v periferní krvi po podání přípravku Mozobil

Studie	Přípravek Mozobil a G-CSF		Placebo a G-CSF	
	Medián	Průměr (SD)	Medián	Průměr (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)

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Mozobil u dětí ve věku 0 až 1 rok v případě myelosuprese způsobené chemoterapií při léčbě maligních onemocnění, které vyžadují autologní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Účinnost a bezpečnost přípravku Mozobil byly hodnoceny v otevřené, multicentrické, kontrolované studii u pediatrických pacientů se solidními tumory (včetně neuroblastomu, sarkomu, Ewingova sarkomu) nebo lymfomu, kteří byli způsobilí pro autologní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (DFI12860). Pacienti s leukémií, u kterých přetrvává vysoké procento postižení kostní dřeně před mobilizací, nebo kteří dříve podstoupili transplantaci kmenových buněk, byli vyloučeni.

45 pediatrických pacientů (od 1 roku do 18 let) bylo randomizováno v poměru 2:1 k léčbě přípravkem Mozobil v dávce 0,24 mg/kg plus standardní mobilizace (G-CSF s nebo bez chemoterapie) vs. kontrola (samotná standardní mobilizace). Medián věku byl 5,3 let (min:max 1:18) v rameni s přípravkem Mozobil vs. 4,7 let (min:max 1:17) v kontrolním rameni.

Do léčebného ramene s plerixaforem byl randomizován pouze jeden pacient mladší 2 let. Došlo k nerovnováze mezi léčebnými rameny v počtu CD34+ buněk v periferní krvi v den před první aferézou (tj. před podáním plerixaforu), s méně cirkulujícími CD34+ buňkami v periferní krvi v rameni s plerixaforem. Medián výchozího počtu CD34+ buněk v periferní krvi byl 15 buněk/ μ l v rameni s přípravkem Mozobil vs. 35 buněk/ μ l v kontrolním rameni. Primární analýza ukázala, že u 80 % pacientů v rameni s přípravkem Mozobil došlo od rána dne předcházejícího první plánované aferézy do rána před aferézou minimálně ke zdvojnásobení počtu CD34+ buněk v periferní krvi vs. 28,6 % pacientů v kontrolním rameni ($p=0,0019$). Medián zvýšení počtu CD34+ buněk v periferní krvi od výchozího stavu do dne aferézy byl 3,2násobný v rameni s přípravkem Mozobil vs. 1,4násobný v kontrolním rameni.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika plerixaforu byla hodnocena u pacientů s lymfomem a mnohočetným myelomem v klinickém dávkování 0,24 mg/kg po předchozí přípravě G-CSF (10 μ g/kg jednou denně po dobu 4 po sobě jdoucích dnů).

Absorpce

Plerixafor se po subkutánní injekci rychle vstřebává a vrcholové koncentrace dosahuje přibližně za 30 – 60 minut (t_{max}). Po subkutánním podání dávky 0,24 mg/kg u pacientů, kteří byli připraveni 4denní léčbou G-CSF, byla maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) plerixaforu 887 ± 217 ng/ml a systémová expozice (AUC_{0-24}) 4337 ± 922 ng.hr/ml.

Distribuce

Plerixafor se váže na proteiny lidské plazmy se střední intenzitou, přibližně z 58 %. Zjevný distribuční objem plerixaforu u lidí je 0,3 l/kg, což prokazuje, že plerixafor je z velké části distribuován, nikoliv však výhradně, v extravaskulární tekutině.

Biotransformace

Plerixafor se při testech *in vitro* za použití lidských jaterních mikrozomů nebo lidských primárních hepatocytů nemetabolizuje a nevykazuje inhibiční aktivitu *in vitro* vůči hlavním enzymům metabolizujícím léky v systému CYP450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4/5). Ve studiích na lidských hepatocytech *in vitro* plerixafor nezpůsobil indukci enzymů CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4. Tato zjištění ukazují, že plerixafor má nízký potenciál vyvolání lékových interakcí závislých na enzymu P450.

Eliminace

Hlavní cesta eliminace plerixaforu je vylučování do moči. Po dávce 0,24 mg/kg u zdravých dobrovolníků s normální funkcí ledvin bylo přibližně 70 % této dávky vyloučeno v nezměněné formě do moči během prvních 24 hodin po podání. Vylučovací poločas ($t_{1/2}$) v plazmě je 3 – 5 hodin. Plerixafor nepůsobil jako substrát nebo inhibitor P-glykoproteinu ve studiích *in vitro* s buněčnými modely MDCKII a MDCKII-MDR1.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Po jednorázovém podání 0,24 mg/kg plerixaforu byla u osob s různým stupněm poškození ledvin snížena clearance a pozitivně korelovala s clearance kreatininu (CrCl). Průměrné hodnoty AUC₀₋₂₄ plerixaforu u osob s mírnou (CrCl 51–80 ml/min), středně závažnou (CrCl 31–50 ml/min) a závažnou (CrCl ≤ 30 ml/min) dysfunkcí ledvin bylo postupně 5410, 6780 a 6990 ng.hr/ml, což bylo více než expozice zjištěná u zdravých dobrovolníků s normální funkcí ledvin (5070 ng.hr/ml). Dysfunkce ledvin neměla vliv na C_{max}.

Pohlaví

Populační farmakokinetická analýza neprokázala žádný vliv pohlaví na farmakokinetiku plerixaforu.

Starší pacienti

Populační farmakokinetická analýza neprokázala žádný vliv věku na farmakokinetiku plerixaforu.

Pediatrická populace

Farmakokinetika plerixaforu byla hodnocena u 48 pediatrických pacientů (od 1 roku do 18 let) se solidními tumory v subkutánních dávkách 0,16; 0,24 a 0,32 mg/kg standardní mobilizací (G-CSF s nebo bez chemoterapie). Na základě populačního farmakokinetického modelování a podobně jako u dospělých vedlo dávkování založené na µg/kg u pediatrických pacientů ke zvýšení expozice plerixaforu s rostoucí tělesnou hmotností. Ve stejném na tělesné hmotnosti založeném dávkovacím režimu 240 µg/kg, byla průměrná expozice plerixaforu (AUC_{0-24h}) nižší u pediatrických pacientů ve věku od 2 to <6 let (1 410 ng.h/ml), od 6 do <12 let (2 318 ng.h/ml) a od 12 do <18 let (2 981 ng.h/ml) než u dospělých (4 337 ng.h/ml). Mobilizace počtu CD34+ buněk v periferní krvi však byla pozorována ve fázi 2 studie. Na základě populačního farmakokinetického modelování byly průměrné expozice plerixaforu (AUC_{0-24h}) u pediatrických pacientů ve věku od 2 to <6 let (1 905 ng.h/ml), od 6 to <12 let (3 063 ng.h/ml), a od 12 to <18 years (4 015 ng.h/ml) v dávce 320 µg/kg blíže expozici u dospělých pacientů užívajících 240 µg/kg. Mobilizace počtu CD34+ buněk v periferní krvi však byla pozorována ve fázi 2 studie.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Výsledky studií jednorázového subkutánního podání u laboratorních potkanů a myši prokázalo, že plerixafor může navodit přechodné, avšak závažné neuromuskulární účinky (nekoordinované pohyby), sedativní účinky (hypoaktivita), dušnost, ležení na boku či břicho a/nebo svalové křeče. Mezi další účinky plerixaforu pravidelně hlášené ve zvířecích studiích s opakovaným podáním léku byly zvýšená koncentrace bílých krvinek v periferní krvi a zvýšené vylučování vápníku a hořčiku do moči u laboratorních potkanů a psů, mírně zvýšená hmotnost sleziny u potkanů a průjmy a tachykardie u psů. Histopatologické nálezy extramedulární hematopoézy byly pozorovány v játrech a slezině potkanů a/nebo psů. Jeden nebo více z těchto nálezů byl obvykle zjištěn při systémové expozici stejného nebo mírně vyššího rozsahu, než je klinická expozice u lidí.

Výsledky studie zaměřené na stanovení rozsahu dávek u nedospělých jedinců miniaturních prasat a stanovení rozsahu a závěrečná studie u mláďat potkanů byly podobné těm, které byly pozorovány u dospělých myši, potkanů a psů.

Rozmezí expozice ve studii u mláďat potkanů při maximální tolerované dávce (MTD) bylo ≥18násobné ve srovnání s nejvyšší klinickou pediatrickou dávkou u dětí do 18 let věku.

Sledování všeobecné aktivity receptorů *in vitro* ukázalo, že plerixafor, při koncentraci (5 µg/ml) o několik stupňů vyšší, než je maximální systémová hladina u lidí, prokázal střední nebo silnou

vazebnou afinitu pro několik různých receptorů převážně umístěných na presynaptických nervových zakončeních v centrální nervové soustavě (CNS) a/nebo periferní nervové soustavě (PNS) (kalciový kanál typu N, kanál draslíku SK_{CA}, histamin H₃, acetylcholin muskarinový M₁ a M₂, adrenergní α_{1B} a α_{2C}, neuropeptid Y/Y₁ a glutamát NMDA polyaminové receptory). Klinický význam těchto nálezů není známý.

Bezpečnostní farmakologické studie s plerixaforem, podávaným intravenózně u laboratorních potkanů, prokázaly útlum dechu a srdeční činnosti při systémové expozici mírně vyšší, než je klinická expozice u lidí, zatímco při subkutánním podání byly zjištěny respirační a kardiovaskulární účinky pouze při vyšší systémové expozici.

SDF-1α a CXCR4 hrají důležitou roli v embryonálním a fetálním vývoji. Plerixafor prokazatelně zvyšuje resorpci, snižuje hmotnost fétu, způsobuje retardaci vývoje kostry a zvýšený výskyt fetálních abnormalit u laboratorních potkanů a králíků. Údaje ze zvířecích modelů také ukazují na modulaci fetální hematopoézy, vaskularizace a vývoje mozečku v důsledku ovlivnění SDF-1α a CXCR4.

Systémová expozice na hladině bez zaznamenaných teratogenních účinků u laboratorních potkanů a králíků byla stejného rozsahu nebo nižší, než jsou terapeutické dávky u lidských pacientů. Tento teratogenní potenciál je patrně způsoben farmakodynamickým mechanismem účinku.

V distribučních studiích u laboratorních potkanů byla koncentrace plerixaforu značeného radioizotopem zachycena v reprodukčních orgánech (varlata, vaječníky, děloha) dva týdny po jednorázovém nebo po 7 opakovaných každodenních dávkách u samců a po 7 denních opakovaných dávkách u samic. Rychlost eliminace z těchto tkání byla pomalá.

Potenciální účinky plerixaforu na mužskou fertilitu a postnatální vývoj nebyly hodnoceny v neklinických studiích.

Studie kancerogenity plerixaforu nebyly provedeny. V příslušné baterii genotoxických testů neprokázal plerixafor genotoxické účinky.

V modelech ne-Hodgkinova lymfomu, glioblastomu, meduloblastomu a akutní lymfoblastické leukémie při intermitentním podání v modelech *in vivo* plerixafor inhiboval růst nádoru. Zvýšení růstu ne-Hodgkinovského lymfomu bylo zaznamenáno po kontinuálním podávání plerixaforu po dobu 28 dnů. Potenciální riziko spojené s tímto účinkem je podle předpokladu nízké díky předpokládané krátkodobé léčbě plerixaforem u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

Koncentrovaná kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky.

Po otevření

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička o objemu 2 ml z čirého skla třídy I s chlorobutylovou/butylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhovacím víčkem. Jedna injekční lahvička obsahuje 1,2 ml roztoku.

Velikost balení je 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/09/537/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. července 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 11. dubna 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Dále je třeba aktualizovaný RMP předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je třeba je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KARTON****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Mozobil 20 mg/ml injekční roztok
plerixaforum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jeden ml obsahuje plerixaforum 20 mg.
Jedna injekční lahvička obsahuje plerixaforum 24 mg v 1,2 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: chlorid sodný; koncentrovaná kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný pro úpravu pH a voda pro injekci. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok
1 injekční lahvička
24 mg/1,2 ml

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.
Určeno pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý roztok je nutné zlikvidovat.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/09/537/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Mozobil 20 mg/ml injekční roztok
plerixaforum
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

24 mg/1,2 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Mozobil 20 mg/ml injekční roztok plerixaforum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Mozobil a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Mozobil používat
3. Jak se přípravek Mozobil používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Mozobil uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Mozobil a k čemu se používá

Přípravek Mozobil obsahuje léčivou látku plerixafor, která blokuje bílkovinu na povrchu krevních kmenových buněk. Tato bílkovina „přivazuje“ krevní kmenové buňky v kostní dřeni. Plerixafor zlepšuje uvolňování kmenových buněk do krevního řečiště (mobilizace). Kmenové buňky lze poté odebrat přístrojem, který odděluje složky krve (přístroj pro aferézu) a následně je zmrazit a uchovat až do Vaší transplantace.

Pokud se mobilizace nedaří, přípravek Mozobil pomáhá při odběru krevních kmenových buněk, jejich uchování a opětovém navrácení (transplantaci)

- u dospělých pacientů s lymfomem (nádorové onemocnění bílých krvinek) nebo mnohočetným myelomem (nádorové onemocnění, které postihuje plazmatické buňky v kostní dřeni),
- u dětí od 1 roku do 18 let věku s lymfomem nebo solidními nádory.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Mozobil používat

Nepoužívejte přípravek Mozobil

- pokud jste alergický(á) na plerixafor nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Poradte se s lékařem dříve, než začnete používat přípravek Mozobil.

Oznamte svému lékaři:

- Pokud máte, nebo jste měl(a) jakékoli problémy se srdcem.
- Pokud máte problémy s ledvinami. Váš lékař může upravit dávkování léku.
- Pokud máte vysoký počet bílých krvinek.
- Pokud máte nízký počet krevních destiček.
- Pokud jste v minulosti měl(a) mdloby nebo točení hlavy ve stoje nebo vsedě nebo jste v minulosti po injekci omdlel(a).

Váš lékař může provádět **pravidelné krevní testy** k monitorování počtu krvinek.

Použití přípravku Mozobil pro mobilizaci kmenových buněk se nedoporučuje, pokud máte leukémii (nádorové onemocnění krve nebo kostní dřeně).

Další léčivé přípravky a přípravek Mozobil

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, nesmíte přípravek Mozobil používat, neboť nejsou k dispozici zkušenosti s použitím přípravku Mozobil u těhotných žen. Je velmi důležité, abyste lékaři oznámila, pokud jste těhotná nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná nebo plánujete otěhotnět. Pokud jste žena, která může otěhotnět, doporučuje se užívání antikoncepce.

Při používání přípravku Mozobil nesmíte kojit, protože není známo, zda je přípravek Mozobil vylučován do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Mozobil může způsobit závratě a únavu. Proto neříd'te dopravní prostředek, pokud se Vám točí hlava, cítíte se unaveni nebo se necítíte dobře.

Přípravek Mozobil obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Mozobil používá

Lék Vám bude injekčně podávat lékař nebo zdravotní sestra.

Nejprve dostanete G-CSF a poté Vám bude podán přípravek Mozobil

Mobilizace se zahajuje nejprve podáním dalšího léku nazývaného G-CSF (faktor stimulující granulocytární kolonie). G-CSF pomůže přípravku Mozobil ke správné funkci ve Vašem těle. Pokud chcete vědět více o G-CSF, zeptejte se svého lékaře a pročtěte si příslušné příbalové informace.

Jaké množství přípravku Mozobil se podává?

Doporučená dávka u dospělých je buď 20 mg (fixní dávka) nebo 0,24 mg/kg tělesné hmotnosti/den. Doporučená dávka u dětí od 1 roku do méně než 18 let věku je 0,24 mg/kg tělesné hmotnosti/den.

Dávka přípravku bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti, kterou je nutné určit týden před podáním první dávky. Pokud máte středně těžké nebo těžké onemocnění ledvin, lékař dávkování léku sníží.

Jak se přípravek Mozobil podává?

Přípravek Mozobil se podává subkutánní injekcí (vpich pod kůži).

Kdy se přípravek Mozobil podává poprvé?

První dávku dostanete 6 až 11 hodin před aferézou (odběr krevních kmenových buněk).

Jak dlouho se přípravek Mozobil podává?

Léčba trvá 2 až 4 po sobě jdoucí dny (v některých případech až 7 dní), dokud není odebráno dostatečné množství kmenových buněk pro transplantaci. V některých případech nelze odebrat dostatečné množství kmenových buněk, a proto bude pokus o jejich odběr ukončen.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Prosíme, okamžitě informujte svého lékaře v následujících případech:

- krátce po podání přípravku Mozobil se u Vás objeví vyrážka, otoky kolem očí, dušnost nebo pocit nedostatku vzduchu, pocit točení hlavy ve stoje nebo vsedě, pocit na omdlení nebo mdloby
- pokud máte bolesti v levém podžebří (na břiše) nebo v levém rameni

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10)

- průjem, nauzea (pocit na zvracení), zarudnutí nebo podráždění v místě vpichu injekce
- nízký počet červených krvinek zjištěný laboratorním testem (anémie u dětí)

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10)

- bolesti hlavy
- točení hlavy, pocit únavy nebo pocit, že nejste ve své kůži
- potíže s usínáním
- nadýmání, zácpa, říhání, zvracení
- potíže se žaludkem jako je bolest, otok nebo tlak
- sucho v ústech, necitlivost kolem úst
- pocení, celkové zrudnutí kůže, bolesti kloubů, bolesti svalů a kostí

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100)

- alergické reakce jako je kožní vyrážka, otoky kolem očí, dušnost
- anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku
- abnormální sny, noční můry

Vzácně mohou být gastrointestinální nežádoucí účinky závažné (průjem, zvracení, bolesti břicha a pocit na zvracení).

Infarkt myokardu

U pacientů s rizikovými faktory infarktu myokardu se v klinických studiích méně často vyskytl infarkt myokardu po podání přípravku Mozobil a G-CSF. Pokud máte nepříjemný pocit na hrudi, okamžitě o tom informujte svého lékaře.

Brnění a necitlivost

Pocit brnění a necitlivosti jsou u pacientů léčených pro nádorové a zhoubné nádorové onemocnění běžné. Tyto potíže udává přibližně 1 z 5 pacientů. Tyto účinky se však při použití přípravku Mozobil nevyskytují nijak častěji.

V krevních testech můžete mít zvýšený počet bílých krvinek (leukocytóza).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Mozobil uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na kartonu a injekční lahvičce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Po otevření injekční lahvičky má být přípravek Mozobil okamžitě spotřebován.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Lékárník zlikviduje léky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Mozobil obsahuje

- Léčivou látkou je plerixaforum. Jeden ml injekčního roztoku obsahuje plerixaforum 20 mg. Jedna injekční lahvička obsahuje plerixaforum 24 mg v 1,2 ml roztoku.
- Pomocnými látkami jsou chlorid sodný, koncentrovaná kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný pro úpravu pH a voda pro injekci.

Jak přípravek Mozobil vypadá a co obsahuje toto balení

Mozobil se dodává jako čirý, bezbarvý nebo slabě žlutý injekční roztok ve skleněné injekční lahvičce s nelatexovou pryžovou zátkou. Jedna injekční lahvička obsahuje 1,2 ml roztoku.

Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**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 România S.R.L.
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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.