

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mozobil 20 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de soluție conține plerixafor 20 mg.

Fiecare flacon conține plerixafor 24 mg în 1,2 ml soluție.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare ml conține aproximativ 5 mg (0,2 mmol) de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede, incoloră spre galben deschis, cu un pH de 6,0-7,5 și osmolalitate de 260-320 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pacienți adulți

Mozobil este indicat în asociere cu factorul de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) pentru creșterea mobilizării de celule stem hematopoietice în sângele periferic pentru recoltarea în vederea transplantului autolog ulterior la pacienții adulți cu limfom sau mielom multiplu ai căror celule se mobilizează greu (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 an și mai puțin de 18 ani)

Mozobil este indicat în asociere cu G-CSF pentru creșterea mobilizării de celule stem hematopoietice în sângele periferic, pentru recoltarea în vederea transplantului autolog ulterior la copii cu limfom malign sau tumori solide maligne, fie:

- preventiv, dacă se anticipează că numărul de celule stem circulante din ziua planificată pentru recoltare, după mobilizarea corespunzătoare cu G-CSF (cu sau fără chimioterapie) este insuficient din perspectiva producției de celule stem hematopoietice, fie
- la pacienți cu eșec la recoltarea unei cantități suficiente de celule stem hematopoietice în antecedente (vezi pct. 4.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Mozobil trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în oncologie și/sau hematologie. Procedurile de mobilizare și de afereză trebuie efectuate în colaborare cu un centru de oncologie-hematologie cu experiență relevantă în acest domeniu și în care monitorizarea celulelor hematopoietice precursore poate fi efectuată în mod corect.

Vârsta peste 60 ani și/sau chimioterapia mielosupresoare anterioară și/sau chimioterapia anterioară semnificativă și/sau un număr maxim de celule stem circulante sub 20 de celule stem/microlitru au fost identificați ca factori predictivi ai mobilizării slabe.

Doze

Adulți

Doza zilnică recomandată de plerixafor administrată prin injecție subcutanată (s.c.) este:

- 20 mg în doză fixă sau 0,24 mg/kg de greutate corporală la pacienții cu greutatea corporală ≤ 83 kg (vezi pct. 5.2).
- 0,24 mg/kg de greutate corporală la pacienții cu greutatea corporală > 83 kg.

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 an și mai puțin de 18 ani)

Doza zilnică recomandată de plerixafor administrat prin injecție subcutanată (s.c.) este:

- 0,24 mg/kg de greutate corporală (vezi pct. 5.1).

Fiecare flacon de plerixafor conține un volum de 1,2 ml cu plerixafor 20 mg/ml soluție apoasă pentru administrare injectabilă, incluzând plerixafor 24 mg.

Plerixafor trebuie extras cu ajutorul unei seringi cu un anumit calibru, selectat în funcție de greutatea corporală a pacientului.

În cazul pacienților cu greutate corporală mai mică de 45 kg pot fi utilizate seringi de 1 ml pentru sugari. Acest tip de seringă are gradații mari pentru 0,1 ml și gradații mici pentru 0,01 ml, ca urmare această seringă este adecvată pentru administrarea plerixafor, în doză de 240 μ g/kg, la copii cu greutate corporală de minimum 9 kg.

Pentru pacienți cu greutatea corporală peste 45 kg poate fi utilizată o seringă de 1 ml sau de 2 ml, cu gradații care permit măsurarea unui volum de 0,1 ml.

Aceasta trebuie administrată prin injecție subcutanată cu 6-11 ore înainte de inițierea fiecărei afereze, după administrarea G-CSF în prealabil, timp de 4 zile. În studiile clinice, Mozobil a fost utilizat, de obicei, timp de 2-4 (și până la 7) zile consecutive.

Greutatea utilizată pentru calcularea dozei de plerixafor trebuie măsurată în cursul săptămânii anterioare administrării primei doze de plerixafor. În studiile clinice, doza de plerixafor a fost calculată pe baza greutății corporale în cazul pacienților cu până la 175% din greutatea corporală ideală. Nu au fost efectuate studii cu privire la doza de plerixafor și tratamentul pacienților care depășesc 175% din greutatea corporală ideală. Greutatea corporală ideală poate fi determinată prin următoarele ecuații:

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

Având în vedere creșterea expunerii odată cu creșterea greutății corporale, doza de plerixafor nu trebuie să depășească 40 mg pe zi.

Medicamente recomandate în asociere

În studiile clinice pivot care susțin utilizarea de Mozobil, tuturor pacienților li s-au administrat doze matinale zilnice de 10 μ g/kg G-CSF timp de 4 zile consecutive înainte de prima doză de plerixafor și în fiecare dimineață înainte de afereză.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Pacienților cu clearance al creatininei de 20-50 ml/min trebuie să li se reducă doza de plerixafor cu o treime, până la 0,16 mg/kg și zi (vezi pct. 5.2). Datele clinice cu privire la această ajustare a dozei sunt limitate. Nu există suficientă experiență clinică pentru a face recomandări alternative de doze pentru pacienții cu clearance al creatininei < 20 ml/min și nici pentru a face recomandări de doze pentru pacienții supuși hemodializei.

Având în vedere creșterea expunerii odată cu creșterea greutății corporale, doza nu trebuie să depășească 27 mg pe zi în cazul în care clearance-ul creatininei este sub 50 ml/min.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Mozobil la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 an și mai puțin de 18 ani) au fost stabilite în cadrul unui studiu multicentric, deschis, controlat (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2).

Pacienți vârstnici (>65 ani)

Nu sunt necesare modificări ale dozei la pacienții vârstnici cu funcție renală normală. Se recomandă ajustarea dozei la pacienții vârstnici cu clearance al creatininei ≤ 50 ml/min (vezi paragraful Insuficiență renală, mai sus). În general, este necesară prudență în selectarea dozei pentru pacienții vârstnici, deoarece sunt mult mai frecvente cazurile de scădere a funcției renale odată cu înaintarea în vârstă.

Mod de administrare

Mozobil se administrează prin injectare subcutanată. Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări.

Flacoanele trebuie verificate vizual înainte de administrare și nu trebuie utilizate dacă prezintă particule sau modificări de culoare. Deoarece Mozobil este disponibil sub formă sterilă, fără conservanți, trebuie respectată tehnica aseptică în momentul transferării conținutului flaconului într-o seringă adecvată pentru administrare subcutanată (vezi pct. 6.3).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Mobilizarea celulelor tumorale la pacienții cu limfom și mielom multiplu

Atunci când Mozobil este utilizat în asociere cu G-CSF pentru mobilizarea celulelor stem hematopoietice la pacienți cu limfom sau mielom multiplu, pot fi eliberate celule tumorale din măduvă și ulterior recoltate în produsul de leucafereză. Rezultatele au demonstrat că, în cazul mobilizării celulelor tumorale, numărul de celule tumorale mobilizate nu este crescut la administrarea Mozobil asociat cu G-CSF comparativ cu G-CSF în monoterapie.

Mobilizarea celulelor tumorale la pacienți cu leucemie

În cadrul unui program de tip „compassionate use” (tratament de ultimă instanță), Mozobil și G-CSF au fost administrate la pacienți cu leucemie mieloidă acută și leucemie plasmocitară. În anumite cazuri, acești pacienți au prezentat o creștere a numărului de celule leucemice circulante. Administrat în scopul mobilizării celulelor stem hematopoietice, plerixaforul poate determina mobilizarea celulelor leucemice și contaminarea ulterioară a produsului de afereză. Prin urmare, plerixaforul nu este recomandat pentru mobilizarea și recoltarea celulelor stem hematopoietice la pacienții cu leucemie.

Efecte hematologice

Hiperleucocitoză

Administrarea de Mozobil în asociere cu G-CSF crește numărul de leucocite circulante, precum și populațiile de celule stem hematopoietice. În timpul tratamentului cu Mozobil, trebuie monitorizat numărul leucocitelor din sânge. Administrarea de Mozobil la pacienți al căror număr de neutrofile din sângele periferic depășește $50 \times 10^9/l$ trebuie efectuată pe baza evaluării clinice.

Trombocitopenie

Trombocitopenia este o complicație cunoscută a aferezei și a fost observată la pacienții tratați cu Mozobil. Numărul de trombocite trebuie monitorizat la toți pacienții tratați cu Mozobil și supuși aferezei.

Reacții alergice

Mozobil a fost mai puțin frecvent asociat cu reacții sistemice posibile legate de administrarea injectabilă subcutanată, cum sunt urticarie, edem periorbital, dispnee sau hipoxie (vezi pct. 4.8). Simptomele au răspuns la tratament (de exemplu cu antihistaminice, corticosteroizi, hidratare sau oxigen suplimentar) ori s-au remis spontan. Din experiența după punerea pe piață, la nivel mondial au fost raportate cazuri de reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic. Trebuie luate măsuri de precauție adecvate din cauza riscului de apariție a acestor reacții.

Reacții vasovagale

După administrarea injectabilă subcutanată este posibil să apară reacții vasovagale, hipotensiune arterială ortostatică și/sau sincopă (vezi pct. 4.8). Trebuie luate măsuri de precauție adecvate din cauza riscului de apariție a acestor reacții.

Efect asupra splinei

În studiile preclinice, după administrarea subcutanată zilnică prelungită (2-4 săptămâni) a plerixaforului la șobolan, în doze de aproximativ 4 ori mai mari decât doza recomandată la om, au fost observate valori crescute ale greutății absolute și relative a splinei, asociate cu hematopoieza extramedulară.

Efectul plerixaforului asupra dimensiunii splinei nu a fost evaluat la pacienți, în mod specific, în cadrul studiilor clinice. După administrarea Mozobil în asociere cu factor de creștere G-CSF au fost raportate cazuri de splenomegalie și/sau ruptură splenică. Persoanele tratate cu Mozobil în asociere cu G-CSF, care raportează dureri abdominale în cadranul superior stâng și/sau dureri scapulare sau în umăr trebuie evaluate din perspectiva integrității splinei.

Sodiu

Mozobil conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile. Testele *in vitro* au arătat faptul că plerixaforul nu a fost metabolizat de enzimele CYP P450 și nici nu a exercitat un efect inhibitor sau inductor asupra enzimelor CYP P450. În cadrul unui studiu *in vitro*, plerixaforul nu s-a comportat ca substrat sau inhibitor al glicoproteinei P.

În studiile clinice la pacienți cu limfom non-Hodgkin, asocierea rituximabului la o schemă de tratament de mobilizare cu plerixafor și G-CSF nu a exercitat niciun efect asupra siguranței pacienților sau a producției de celule CD34+.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului.

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea plerixaforului la femeile gravide.

Mecanismul de acțiune farmacodinamic sugerează faptul că plerixaforul determină malformații congenitale atunci când este administrat în timpul sarcinii. Studiile la animale au evidențiat efecte teratogene (vezi pct. 5.3). Mozobil nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu plerixafor.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă plerixaforul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Mozobil.

Fertilitatea

Nu se cunosc efectele plerixaforului asupra fertilității la bărbat și la femeie (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Mozobil poate influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Unii pacienți au prezentat amețeli, fatigabilitate sau reacții vasovagale; prin urmare, se recomandă prudență în conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Datele privind siguranța administrării Mozobil în asociere cu G-CSF la pacienții cu limfom și mielom multiplu au fost obținute din două studii de faza III controlate cu placebo (301 pacienți) și 10 studii de faza II necontrolate (242 de pacienți). Pacienții au fost tratați, în principal, cu plerixafor în doze zilnice de 0,24 mg/kg, administrate injectabil subcutanat. În aceste studii, expunerea la plerixafor a fost cuprinsă între 1 și 7 zile consecutive (mediana = 2 zile).

În cele două studii de faza III efectuate la pacienți cu limfom non-Hodgkin și mielom multiplu (AMD3100-3101 și, respectiv, AMD3100-3102), au fost tratați în total 301 pacienți în grupul cu Mozobil și G-CSF și 292 de pacienți în grupul cu placebo și G-CSF. Pacienților li s-au administrat doze zilnice matinale de 10 µg/kg G-CSF, timp de 4 zile înainte de prima doză de plerixafor sau placebo și în fiecare dimineață înainte de afereză. Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse care au apărut mai frecvent în cazul Mozobil și G-CSF decât în cazul placebo și G-CSF și au fost raportate ca fiind asociate cu administrarea tratamentului la $\geq 1\%$ din pacienții tratați cu Mozobil, în timpul mobilizării de celule stem hematopoietice și aferezei și înainte de chimioterapie/tratament ablativ în pregătirea pentru transplant.

Începând cu chimioterapia/tratamentul ablativ, efectuate pentru pregătirea transplantului, și până la 12 luni post-transplant, nu au fost observate diferențe semnificative în incidența reacțiilor adverse între grupurile de tratament.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate după clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1. Reacții adverse care au apărut mai frecvent cu Mozobil decât cu placebo și au fost considerate ca fiind asociate cu administrarea Mozobil în timpul mobilizării și aferezei în studiile de faza III

Tulburări hematologice și limfatice	
Cu frecvență necunoscută	Splenomegalie, ruptură splenică (vezi pct. 4.4)**
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente	Reacții alergice* Reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic (vezi pct. 4.4) **
Tulburări psihice	
Frecvente	Insomnie
Mai puțin frecvente	Vise anormale, coșmaruri
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Amețeală, cefalee
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Diaree, greață
Frecvente	Vărsături, durere abdominală, disconfort gastric, dispepsie, distensie abdominală, constipație, flatulență, hipoestezie orală, xerostomie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Hiperhidroză, eritem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Artralgie, durere musculo-scheletică
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Reacții la nivelul locului de administrare a injecției și al perfuziei
Frecvente	Fatigabilitate, indispoziție

* Frecvența reacțiilor alergice prezentate se bazează pe reacțiile adverse care au apărut în studiile oncologice (679 de pacienți). Evenimentele au inclus una sau mai multe dintre următoarele: urticarie (n = 2), edem periorbital (n = 2), dispnee (n = 1) sau hipoxie (n = 1). Aceste evenimente au fost, în general, ușoare sau moderate și au apărut în decurs de aproximativ 30 de minute de la administrarea de Mozobil.

** Din experiența după punerea pe piață

S-au raportat reacții adverse similare la pacienții cu limfom și mielom multiplu cărora li s-a administrat Mozobil în studiile controlate de faza III și în studiile necontrolate, inclusiv un studiu de faza II efectuat cu Mozobil în monoterapie pentru mobilizarea de celule stem hematopoietice. Nu au fost observate diferențe semnificative din perspectiva incidenței reacțiilor adverse pentru pacienții oncologici în funcție de afecțiune, vârstă sau sex.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infarct miocardic

În studiile clinice, 7 din 679 de pacienți oncologici au suferit infarct miocardic după mobilizarea celulelor stem hematopoietice cu plerixafor și G-CSF. Toate evenimentele au apărut la cel puțin 14 zile de la ultima administrare de Mozobil. În plus, doi pacienți oncologici de sex feminin din programul de tip „compassionate use” (tratament de ultimă instanță) au suferit infarct miocardic după mobilizarea celulelor stem hematopoietice cu plerixafor și G-CSF. Unul dintre aceste evenimente a apărut la 4 zile după ultima administrare a Mozobil. Lipsa de relație temporală la 8 din 9 pacienți, împreună cu profilul de risc al pacienților cu infarct miocardic, nu sugerează că Mozobil conferă un risc independent de infarct miocardic la pacienții cărora li s-a administrat și G-CSF.

Hiperleucocitoză

În ziua anterioară aferezei sau în oricare dintre zilele cu afereză, la 7% din pacienții tratați cu Mozobil și la 1% din pacienții cărora li s-a administrat placebo în studiile de faza III a fost observat un număr de leucocite de $100 \times 10^9/l$ sau mai mare. Nu au fost observate complicații sau simptome clinice de leucostază.

Reacții vasovagale

În studiile clinice efectuate cu Mozobil la voluntari sănătoși și la pacienți oncologici, mai puțin de 1% din subiecți au prezentat reacții vasovagale (hipotensiune arterială ortostatică și/sau sincopă) după administrarea subcutanată a dozelor de plerixafor $\leq 0,24$ mg/kg. Majoritatea acestor evenimente au apărut în decurs de o oră de la administrarea de Mozobil.

Tulburări gastro-intestinale

În studiile clinice efectuate cu Mozobil la pacienți oncologici, au existat cazuri rare de evenimente gastro-intestinale severe, inclusiv diaree, greață, vărsături și durere abdominală.

Parestezie

Parestezia este observată frecvent la pacienții oncologici supuși transplantului autolog după intervenții multiple asupra bolii. În studiile placebo-controlate, de faza III, incidența paresteziei a fost de 20,6% în grupul cu plerixafor și, respectiv, de 21,2% în grupul cu placebo.

Pacienți vârstnici

În cele două studii clinice placebo-controlate cu plerixafor, 24% din pacienți au avut vârsta ≥ 65 de ani. Nu a fost observată o diferență semnificativă din perspectiva incidenței reacțiilor adverse la pacienții vârstnici comparativ cu cei mai tineri.

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu multicentric, deschis, controlat (DFI 12860) s-a administrat Mozobil 0.24 mg/kg la treizeci de pacienți (vezi pct. 5.1).

În acest studiu efectuat la copii și adolescenți, profilul de siguranță a fost similar cu acela întâlnit la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj. Pe baza datelor limitate, la doze peste doza recomandată și până la 0,48 mg/kg, frecvența tulburărilor gastro-intestinale, a reacțiilor vasovagale, hipotensiunii arteriale ortostatice și/sau a sincopelor poate fi mai mare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte imunostimulante; codul ATC: L03AX16

Mecanism de acțiune

Plerixaforul este un derivat al biciclamului, un antagonist reversibil selectiv al receptorului pentru chimiokine CXCR4, și blochează atașarea ligandului său analog, factorul-1 α derivat din celulele stromale (*stromal cell-derived factor-1 α* - SDF-1 α), cunoscut și sub denumirea de CXCL12. Se consideră că leucocitoza indusă de plerixafor și creșterile valorilor celulelor hematopoietice precursorare circulante rezultă din afectarea atașării CXCR4 de ligandul său analog, ceea ce determină apariția de celule mature și pluripotente în circulația sistemică. Celulele CD34+ mobilizate de plerixafor sunt funcționale și capabile de grefare, cu capacitate de repopulare pe termen lung.

Efecte farmacodinamice

În studiile farmacodinamice efectuate la voluntari sănătoși cu plerixafor în monoterapie, mobilizarea maximă de celule CD34+ a fost observată la 6 ore până la 9 ore după administrare. În studiile farmacodinamice efectuate la voluntari sănătoși cu plerixafor în asociere cu G-CSF, administrate în scheme de tratament identice cu cele ale pacienților din studii, a fost observată o creștere susținută a numărului de celule CD34+ din sângele periferic la 4 ore până la 18 ore după administrarea plerixaforului, cu un răspuns maxim între 10 ore și 14 ore.

La pacienții cu NHL (N=61) care au urmat tratament cu plerixafor în doză de 0,24 mg/kg sau 20 mg a fost efectuat un studiu, în scopul de a compara profilul farmacocinetic și farmacodinamic al plerixaforului după administrarea dozei de 0,24 mg/kg greutate corporală și a dozei fixe (20 mg). Studiul s-a desfășurat la pacienți cu greutatea corporală de 70 kg sau mai puțin (valoarea mediană: 63,7 kg, greutatea corporală minimă: 34,2 kg, greutatea corporală maximă: 70 kg). S-a demonstrat că doza fixă de 20 mg a fost asociată cu o expunere de 1,43 ori mai mare ($ASC_{0-10 \text{ ore}}$) comparativ cu doza de 0,24 mg/kg (Tabelul 2). Doza fixă de 20 mg a determinat, de asemenea, o rată de răspuns numeric superioară (5,2% [60,0% vs 54,8%]) pe baza datelor laboratorului local și 11,7% [63,3% vs 51,6%] pe baza datelor laboratorului central) în ceea ce privește obținerea valorilor țintă de $\geq 5 \times 10^6$ limfocite T CD34+/kg comparativ cu doza calculată în mg/kg de greutate corporală. Valoarea mediană a intervalului de timp până la obținerea valorii țintă de $\geq 5 \times 10^6$ limfocite T CD34+/kg a fost de 3 zile în cazul ambelor grupuri de tratament, iar profilul de siguranță a fost similar între grupurile de tratament. Greutatea corporală de 83 kg a fost selectată ca valoarea limită în cazul pacienților la care s-a efectuat tranziția de la doza fixă la doza calculată în funcție de greutatea corporală ($83 \text{ kg} \times 0,24 \text{ mg} = 19,92 \text{ mg/kg}$).

Tabelul 2. Comparație între schemele de administrare cu doză fixă și schemele de administrare cu doză calculată în funcție de greutatea corporală din perspectiva expunerii sistemice ($ASC_{0-10 \text{ ore}}$)

Schemă de administrare	Valoarea medie geometrică a ASC
Doză fixă 20 mg (n=30)	3991,2
0,24 mg/kg (n=31)	2792,7
Indice (ÎI 90%)	1,43 (1,32;1,54)

Eficacitate și siguranță clinică

În două studii controlate, randomizate, de faza III, pacienților cu limfom non-Hodgkin sau cu mielom multiplu li s-a administrat Mozobil 0,24 mg/kg sau placebo în fiecare seară înainte de afereză. Pacienților li s-au administrat doze zilnice matinale de 10 µg/kg G-CSF timp de 4 zile înainte de prima doză de plerixafor sau placebo și în fiecare dimineață înainte de afereză. Tabelele 3 și 5 prezintă valorile optime (5 sau 6×10^6 celule/kg) și minime (2×10^6 celule/kg) ale numărului de celule CD34+/kg în cursul unui număr dat de zile, precum și criteriile finale principale compuse de evaluare a eficacității, care au inclus grefarea reușită; tabelele 4 și 6 prezintă proporția pacienților care au atins numărul optim de celule CD34+/kg până în ziua aferezei.

Tabelul 3. Rezultatele privind eficacitatea din studiul AMD3100-3101 – mobilizare de celule CD34+ la pacienții cu limfom non-Hodgkin

Criteriu final de eficacitate ^b	Mozobil și G-CSF (n = 150)	Placebo și G-CSF (n = 148)	valoare p ^a
Pacienți care au atins $\geq 5 \times 10^6$ celule/kg în ≤ 4 zile de afereză și grefarea reușită	86 (57,3%)	28 (18,9%)	<0,001
Pacienți care au atins $\geq 2 \times 10^6$ celule/kg în ≤ 4 zile de afereză și grefarea reușită	126 (84,0%)	64 (43,2%)	<0,001

^a Valoarea p calculată prin testul Pearson chi-pătrat

^b Din punct de vedere statistic, un număr semnificativ mai mare de pacienți au atins $\geq 5 \times 10^6$ celule/kg în ≤ 4 zile de afereză cu Mozobil și G-CSF (n=89; 59,3%) decât cu placebo și G-CSF (n=29; 19,6%), p <0,001; din punct de vedere statistic, un număr semnificativ mai mare de pacienți au atins $\geq 2 \times 10^6$ celule/kg în ≤ 4 zile de afereză cu Mozobil și G-CSF (n=130; 86,7%) decât cu placebo și G-CSF (n=70; 47,3%), p <0,001.

Tabelul 4. Studiul AMD3100-3101 – Proporția pacienților cu limfom non-Hodgkin care au atins $\geq 5 \times 10^6$ celule CD34+/kg până în ziua aferezei

Zile	Proporția ^a în grupul Mozobil și G-CSF (n=147 ^b)	Proporția ^a în grupul placebo și 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 Procente determinate prin metoda Kaplan Meier

^b n include toți pacienții la care s-a efectuat afereză cel puțin o zi

Tabelul 5. Rezultatele privind eficacitatea din studiul AMD3100-3102 – mobilizarea celulelor CD34+ la pacienții cu mielom multiplu

Criteriu final de evaluare a eficacității ^b	Mozobil și G-CSF (n = 148)	Placebo și G-CSF (n = 154)	valoare p ^a
Pacienți care au atins $\geq 6 \times 10^6$ celule/kg în ≤ 2 zile de afereză și grefarea reușită	104 (70,3%)	53 (34,4%)	<0,001

^a Valoarea p este calculată cu ajutorul metodei statistice Cochran-Mantel-Haenszel ajustat în funcție de numărul de trombocite la momentul inițial

^b Din punct de vedere statistic, un număr semnificativ mai mare de pacienți au atins $\geq 6 \times 10^6$ celule/kg în ≤ 2 zile de afereză cu Mozobil și G-CSF (n=106; 71,6%) decât cu placebo și G-CSF (n=53; 34,4%), p <0,001; din punct de vedere statistic, un număr semnificativ mai mare de pacienți au atins $\geq 6 \times 10^6$ celule/kg în ≤ 4 zile de afereză cu Mozobil și G-CSF (n=112; 75,7%) decât cu placebo și G-CSF (n=79; 51,3%), p <0,001; din punct de vedere statistic, un număr semnificativ mai mare de pacienți au atins $\geq 2 \times 10^6$ celule/kg în ≤ 4 zile de afereză cu Mozobil și G-CSF (n=141; 95,3%) decât cu placebo și G-CSF (n=136; 88,3%), p=0,031.

Tabelul 6. Studiul AMD3100-3102 – Proportia pacienților care au atins $\geq 6 \times 10^6$ celule CD34+/kg până în ziua aferezei la pacienții cu mielom multiplu

Zile	Proportia ^a în grupul Mozobil și G-CSF (n=144 ^b)	Proportia ^a în grupul placebo și 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 Procente determinate prin metoda Kaplan Meier

^b n include toți pacienții la care s-a efectuat afereză cel puțin o zi

Pacienți pentru procedura de salvare

În studiul AMD3100-3101, 62 de pacienți (10 din grupul Mozobil + G-CSF și 52 din grupul placebo + G-CSF) la care nu s-a putut mobiliza un număr suficient de celule CD34+ și care, astfel, nu au putut continua cu transplantul, au intrat într-o Procedură de salvare cu tratament deschis cu Mozobil și G-CSF. Din acești pacienți, 55% (34 din 62) au mobilizat $\geq 2 \times 10^6$ /kg de celule CD34+ și au avut o grefare reușită. În studiul AMD3100-3102, 7 pacienți (toți din grupul placebo + G-CSF) au intrat în Procedura de salvare. Din acești pacienți, 100% (7 din 7) au mobilizat $\geq 2 \times 10^6$ /kg de celule CD34+ și au avut o grefare reușită.

Doza de celule stem hematopoietice utilizată pentru fiecare transplant a fost determinată de investigator și nu toate celulele stem hematopoietice recoltate au fost în mod necesar transplantate. Pentru pacienții cu transplant din studiile de faza III, valoarea mediană a intervalului de timp până la grefarea neutrofilelor (10-11 zile), valoarea mediană a intervalului de timp până la grefarea trombocitelor (18-20 zile) și durabilitatea grefei până la 12 luni după transplant au fost similare în cadrul grupurilor Mozobil și placebo.

Datele despre mobilizare și grefare din studiile de susținere de faza II (plerixafor 0,24 mg/kg administrat în seara sau dimineața anterioară aferezei) la pacienții cu limfom non-Hodgkin, boală Hodgkin sau mielom multiplu au fost similare cu datele din studiile de faza III.

În studiile placebo-controlate, a fost evaluată creșterea numărului de celule CD34+ din sângele periferic (celule/ μ l) în decurs de 24 de ore, din ziua anterioară primei afereze, până înainte de prima afereză (Tabelul 7). În timpul acestei perioade de 24 de ore, a fost administrată prima doză de plerixafor 0,24 mg/kg sau de placebo cu 10-11 ore înainte de afereză.

Tabelul 7. Creșterea numărului de celule CD34+ din sângele periferic după administrarea de Mozobil

Studiu	Mozobil și G-CSF		Placebo și G-CSF	
	Valoare mediană	Medie (DS)	Valoare mediană	Medie (DS)
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)

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Mozobil la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 1 an în mielosupresia determinată de chimioterapia efectuată pentru tratamentul afecțiunilor maligne, care necesită un transplant autolog de celule stem hematopoietice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Eficacitatea și siguranța Mozobil au fost evaluate în cadrul unui studiu multicentric, deschis, controlat, la copii și adolescenți cu tumori solide (incluzând neuroblastom, sarcom, sarcom Ewing) sau limfom, care au fost eligibili pentru transplant autolog de celule stem hematopoietice (DFI12860).

Au fost excluși pacienții cu leucemie, cu grad ridicat procentual de interesare medulară persistentă înainte de mobilizarea celulară sau cu transplant de celule stem în antecedente.

Un număr de 45 de copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 an și mai puțin de 18 ani) au fost randomizați, în proporție de 2:1, la tratamentul cu Mozobil 0,24 mg/kg în asociere cu mobilizarea standard (G-CSF plus sau minus chimioterapie) *versus* tratamentul de control (exclusiv mobilizare standard). Vârsta mediană a fost 5,3 ani (minimă: maximă 1:18) în brațul de tratament cu Mozobil *versus* 4,7 ani (minimă: maximă 1:17) în brațul cu tratament de control.

În brațul de tratament cu plerixafor a fost randomizat doar un pacient cu vârsta sub 2 ani.

În ziua precedentă primei afereze (adică înainte de administrarea plerixafor) a existat un dezechilibru între brațele de tratament din perspectiva numărului de limfocite CD34 + din sângele periferic, în condițiile unui număr mai mic de limfocite CD34 + circulante în brațul de tratament cu plerixafor. Valoarea mediană a numărului de limfocite CD34 + circulante la momentul inițial a fost de 15 celule/μl în brațul de tratament cu Mozobil comparativ cu 35 celule/μl în brațul cu tratament de control. Analiza primară a datelor a arătat că 80% dintre pacienții incluși în brațul de tratament cu Mozobil au prezentat cel puțin o dublare a numărului de limfocite CD34 + circulante, observată din dimineața zilei care a precedat ziua planificată pentru prima afereză și până în dimineața care a precedat afereza, comparativ cu 28,6% dintre pacienții incluși în brațul cu tratament de control ($p = 0,0019$). Creșterea mediană a numărului de limfocite CD34 + circulante de la momentul inițial până la ziua aferezei a fost de 3,2 ori în brațul de tratament cu Mozobil față de 1,4 ori în brațul cu tratament de control.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale plerixaforului au fost evaluate la pacienții cu limfom și mielom multiplu la doza administrată clinic de 0,24 mg/kg, după administrarea în prealabil a G-CSF (10 μg/kg o dată pe zi, timp de 4 zile consecutive).

Absorbție

Plerixaforul este absorbit rapid după administrarea injectabilă subcutanată, atingând concentrația plasmatică maximă în aproximativ 30-60 de minute (t_{max}). După administrarea subcutanată a unei doze de 0,24 mg/kg la pacienții cărora li s-a administrat în prealabil G-CSF timp de 4 zile, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) și expunerea sistemică (ASC_{0-24}) pentru plerixafor au fost de 887 ± 217 ng/ml și, respectiv, de 4337 ± 922 ng•oră/ml.

Distribuție

Plerixaforul se leagă moderat de proteinele plasmatice umane, în proporție de până la 58%. La om, volumul aparent de distribuție al plerixaforului este de 0,3 l/kg, ceea ce demonstrează faptul că plerixaforul se distribuie în mare parte în spațiul lichidian extravascular, dar nu se limitează la acesta.

Metabolizare

In vitro, plerixaforul nu este metabolizat la nivelul microzomilor hepatici umani sau hepatocitelor primare umane și nu prezintă activitate inhibitorie *in vitro* asupra principalelor izoenzime CYP450, care au rol în metabolizarea medicamentelor (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4/5). În studii *in vitro* cu hepatocite umane, plerixaforul nu are efect inductor asupra enzimelor CYP1A2, CYP2B6 și CYP3A4. Aceste constatări sugerează că plerixaforul are un potențial mic de implicare în interacțiunile medicamentoase dependente de citocromul P450.

Eliminare

Calea principală de eliminare pentru plerixafor este cea urinară. După administrarea unei doze de 0,24 mg/kg la voluntari sănătoși cu funcție renală normală, aproximativ 70% din doză a fost excretată nemodificată în urină în primele 24 de ore de la administrare. Timpul de înjumătățire ($t_{1/2}$) plasmatică prin eliminare este de 3-5 ore. Plerixaforul nu s-a comportat ca substrat sau inhibitor al glicoproteinei P într-un studiu *in vitro* pe modele de celule MDCKII și MDCKII-MDR1.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

După o singură doză de 0,24 mg/kg de plerixafor, clearance-ul a fost redus la subiecții cu diferite grade de insuficiență renală și a fost corelat în mod pozitiv cu clearance-ul creatininei (ClCr). Valorile medii ale ASC₀₋₂₄ pentru plerixafor la subiecții cu insuficiență renală ușoară (ClCr 51-80 ml/min), moderată (ClCr 31-50 ml/min) și severă (ClCr ≤30 ml/min) au fost de 5410, 6780 și, respectiv, de 6990 ng•oră/ml, valori care sunt mai mari decât expunerea observată la subiecții sănătoși, cu funcție renală normală (5070 ng•oră/ml). Insuficiența renală nu a avut niciun efect asupra C_{max}.

Sex

O analiză privind farmacocinetica în cadrul populației nu a evidențiat efecte în funcție de sex asupra proprietăților farmacocinetice ale plerixaforului.

Vârșnici

O analiză privind farmacocinetica în cadrul populației nu a evidențiat efecte în funcție de vârstă asupra proprietăților farmacocinetice ale plerixaforului.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica plerixaforului a fost evaluată la 48 de copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 an și mai puțin de 18 ani) cu tumori solide, în condițiile administrării unor doze subcutanate de 0,16, 0,24 și 0,32 mg/kg în asociere cu mobilizare standard (G-CSF plus sau minus chimioterapie). Pe baza modelului farmacocinetic populațional și în mod similar cu adulții, administrarea dozelor calculate în funcție de greutatea corporală (μg/kg) determină creșterea expunerii la plerixafor pe măsură ce crește greutatea corporală la copii și adolescenți. La aceeași schemă de administrare bazată pe greutatea corporală, de 240 μg/kg, expunerea medie la plerixafor (ASC_{0-24 ore}) este mai mică la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și <6 ani (1410 ng•oră/ml), între 6 ani și <12 ani (2318 ng•oră/ml) și între 12 ani și <18 ani (2981 ng•oră/ml) decât la adulți (4337 ng•oră/ml). Din perspectiva modelului farmacocinetic populațional, valorile medii ale expunerii la plerixafor (ASC_{0-24 ore}) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și <6 ani (1905 ng•oră/ml), între 6 ani și <12 ani (3063 ng•oră/ml) și între 12 ani și <18 ani (4015 ng•oră/ml) cărora li s-a administrat doza de 320 μg/kg sunt mai apropiate de expunerea observată la adulții cărora li s-a administrat 240 μg/kg. Cu toate acestea, în stadiul 2 al studiului s-a observat mobilizarea numărului de limfocite CD34 + circulante.

5.3 Date preclinice de siguranță

Rezultatele studiilor cu administrare subcutanată în doză unică la șobolan și șoarece au arătat că plerixaforul poate induce efecte neuromusculare trecătoare, dar severe (mișcare necoordonată), efecte similare cu cele ale sedativelor (hipoactivitate), dispnee, clinostatism ventral sau lateral și/sau spasme musculare. Efectele suplimentare ale plerixaforului, observate în mod constant în studiile cu doze repetate la animale, au cuprins numărul crescut de celule albe circulante și excreția urinară crescută de calciu și magneziu la șobolan și câine, o greutate a splinei puțin mai mare la șobolan și diaree și tahicardie la câine. La nivelul ficatului și splinei șobolanului și/sau câinelui, au fost evidențiate rezultate histopatologice privind hematopoieza extramedulară. Una sau mai multe dintre aceste rezultate au fost observate, de obicei, la expuneri sistemice de același ordin de mărime sau puțin mai mari decât în cazul expunerilor clinice la om.

Rezultatele studiului de stabilire a dozelor, efectuat la porci miniaturali tineri, precum și rezultatele studiilor de stabilire a dozelor și ale studiilor de confirmare la șobolani tineri au fost similare cu cele observate la șoareci, șobolani și câini adulți.

Marjele de expunere în studiul efectuat la șobolanul tânăr, în condițiile dozei maxime tolerate (DMT) au fost de ≥ 18 ori mai mari comparativ cu doza maximă din perspectivă clinică pediatrică la copii cu vârsta de până la 18 ani.

Monitorizarea *in vitro* a activității generale a receptorilor a evidențiat faptul că plerixaforul, la o concentrație (5 μg/ml) de câteva ori mai mare decât concentrația plasmatică maximă la om, are o afinitate moderată sau puternică de atașare pentru un număr de receptori diferiți, localizați predominant la nivelul terminațiilor nervoase presinaptice din sistemul nervos central (SNC) și/sau

sistemul nervos periferic (SNP) (receptori ai canalelor de calciu de tip N, ai canalelor de potasiu SK_{CA}, histaminici H₃, muscarinici acetilcolinici M₁ și M₂, adrenergici α_{1B} și α_{2C}, neuropeptidici Y/Y₁ și NMDA poliaminici ai glutamatului). Relevanța clinică a acestor rezultate nu este cunoscută. Studiile farmacologice pentru evaluarea siguranței plerixaforului administrat intravenos la șobolan au arătat efecte de deprimare respiratorie și cardiacă la expuneri sistemice cu puțin mai mari decât în cazul expunerilor clinice la om, în timp ce administrarea subcutanată a produs efecte respiratorii și cardiovasculare numai la valori sistemice mai mari.

SDF-1α și CXCR4 joacă un rol major în dezvoltarea embrio-fetală. S-a demonstrat că plerixaforul determină resorbție crescută, greutate fetală redusă, dezvoltare scheletică întârziată și creșterea anomaliilor fetale la șobolan și iepure. Datele provenite de la modelele animale sugerează și modularea hematopoiezei fetale, a vascularizației și dezvoltării structurilor cerebeloase de către SDF-1α și CXCR4. Expunerea sistemică la doza la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) pentru determinarea efectelor teratogene la șobolan și iepure a avut aceeași valoare sau mai mică față de cea constatată pentru dozele terapeutice la pacienți. Acest potențial teratogen este cauzat, probabil, de mecanismul său de acțiune farmacodinamic.

În studiile privind distribuția, efectuate la șobolan, au fost detectate concentrații de plerixafor marcat radioactiv în organele de reproducere (testicule, ovare, uter) la două săptămâni după o doză unică sau după 7 zile de doze repetate la masculi și după 7 zile de doze repetate la femele. Viteza de eliminare din țesuturi a fost lentă.

Efectele potențiale ale plerixaforului asupra fertilității la mascul și a dezvoltării post-natale nu au fost evaluate în studii nonclinice.

Nu au fost efectuate studii privind potențialul carcinogen al plerixaforului. Plerixaforul nu a fost genotoxic într-o serie adecvată de teste de genotoxicitate.

Plerixaforul a inhibat creșterea tumorală la modelele *in vivo* de limfom non-Hodgkin, glioblastom, meduloblastom și leucemie limfoblastică acută în cazul administrării intermitente. A fost observată o sporire a creșterii limfomului non-Hodgkin după administrarea continuă de plerixafor timp de 28 de zile. Riscul potențial asociat cu acest efect este așteptat să fie mic pentru durata scurtă avută în vedere pentru administrarea plerixaforului la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

Acid clorhidric concentrat (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

După deschidere

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă de tip I a 2 ml, prevăzut cu dop din cauciuc clorobutilic/butilic și sigiliu din aluminiu cu capac din plastic detașabil. Fiecare flacon conține 1,2 ml de soluție.

Mărimea ambalajului este de un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Olanda

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/537/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 31 iulie 2009
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 11 aprilie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Mozobil 20 mg/ml soluție injectabilă
Plerixafor

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare ml conține plerixafor 20 mg.
Fiecare flacon conține plerixafor 24 mg în 1,2 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: clorură de sodiu, acid clorhidric (concentrat) și hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului și apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
1 flacon
24 mg/1,2 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Utilizare subcutanată
Numai pentru utilizare unică

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice cantitate de soluție neutilizată trebuie aruncată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Olanda

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/537/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Mozobil 20 mg/ml soluție injectabilă
Plerixafor
Utilizare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

24 mg/1,2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Mozobil 20 mg/ml soluție injectabilă plerixafor

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Mozobil și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Mozobil
3. Cum să utilizați Mozobil
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Mozobil
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Mozobil și pentru ce se utilizează

Mozobil conține substanța activă plerixafor, care blochează o proteină de la suprafața celulelor stem sanguine. Această proteină „leagă” celulele stem sanguine de măduva osoasă. Plerixaforul crește eliberarea de celule stem în fluxul sanguin (mobilizare). Celulele stem pot fi apoi recoltate cu un dispozitiv care separă constituenții sângelui (dispozitiv de afereză) și, după aceea, înghețate și păstrate până la transplant.

Dacă mobilizarea este slabă, Mozobil este utilizat pentru a ajuta la recoltarea de celule stem sanguine de la pacient, pentru recoltarea, păstrarea și reintroducerea acestora (transplant)

- la adulți cu limfom (un cancer al celulelor albe din sânge) sau mielom multiplu (un cancer care afectează celulele plasmatică din măduva osoasă).
- la copii cu vârsta cuprinsă între 1 an și mai puțin de 18 ani, cu limfom sau tumori solide.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Mozobil

Nu utilizați Mozobil

- dacă sunteți alergic la plerixafor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Mozobil, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă aveți sau ați avut probleme cu inima.
- dacă aveți probleme cu rinichii. Medicul dumneavoastră vă poate modifica doza.
- dacă aveți un număr mare de celule albe ale sângelui.
- dacă aveți un număr mic de plachete.
- dacă aveți un istoric de stări de slăbiciune sau amețală când vă ridicați sau stați în picioare sau ați mai leșinat în momentul injecțiilor.

Medicul dumneavoastră vă poate efectua **teste sanguine regulate** pentru a monitoriza numărul de celule sanguine.

Utilizarea Mozobil pentru mobilizarea celulelor stem nu este recomandată dacă aveți leucemie (un cancer al sângelui sau al măduvei osoase).

Mozobil împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Nu trebuie să utilizați Mozobil dacă sunteți gravidă, deoarece nu există experiență referitoare la administrarea Mozobil la femeile gravide. Este important să spuneți medicului dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau dacă intenționați să rămâneți gravidă. Se recomandă folosirea unei măsuri de contracepție dacă sunteți la vârsta la care puteți avea copii.

Nu trebuie să alăptați dacă utilizați Mozobil, deoarece nu se cunoaște dacă Mozobil se excretă în laptele uman.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Mozobil poate provoca amețea și oboseală. Prin urmare, nu trebuie să conduceți vehicule dacă vă simțiți amețit, obosit sau vă simțiți rău.

Mozobil conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Mozobil

Medicamentul vă va fi injectat de către un medic sau o asistentă medicală.

Vi se va administra mai întâi G-CSF, apoi vi se va administra Mozobil

Mobilizarea se va începe prin administrarea mai întâi a unui alt medicament, denumit G-CSF (factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite). G-CSF va ajuta Mozobil să acționeze în mod adecvat în organismul dumneavoastră. Dacă doriți să aflați mai multe despre G-CSF, întrebați-l pe medicul dumneavoastră și citiți prospectul corespunzător.

Ce cantitate de Mozobil se administrează?

Doza recomandată de plerixafor pentru adulți este fie 20 mg (doză fixă), fie 0,24 mg/kg de greutate corporală și zi. Doza recomandată pentru copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 1 an și mai puțin de 18 ani este 0,24 mg/kg de greutate corporală/zi.

Doza dumneavoastră va depinde de greutatea corporală, care trebuie măsurată în săptămâna dinainte de a vi se administra prima doză. Dacă aveți probleme moderate sau severe cu rinichii, medicul dumneavoastră vă va reduce doza.

Cum este administrat Mozobil?

Mozobil este administrat prin injecție subcutanată (sub piele).

Când este Mozobil administrat prima dată?

Vi se va administra prima doză cu 6 până la 11 ore înainte de afereză (recoltarea de celule stem sanguine).

Cât timp va fi administrat Mozobil?

Tratamentul durează între 2 zile și 4 zile consecutive (în anumite cazuri, până la 7 zile), până când vi se recoltează suficiente celule stem pentru transplant. În unele cazuri, este posibil să nu se recolteze suficiente celule stem, iar încercarea de recoltare va fi oprită.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă

- la scurt timp după administrarea de Mozobil prezentați erupție trecătoare pe piele, umflarea zonei din jurul ochilor, senzație de lipsă de aer sau lipsă de oxigen, senzație de amețală când vă ridicați sau stați în picioare, senzație de leșin sau leșin
- aveți o durere în partea superioară stângă a abdomenului (burta) sau în umărul stâng.

Reacții adverse foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane)

- diaree, greață (senzație de rău), înroșire sau iritație la nivelul locului injecției
- număr mic de celule roșii din sânge, potrivit testului de laborator (anemie la copii și adolescenți)

Reacții adverse frecvente (pot apărea până la 1 din 10 persoane)

- durere de cap
- amețală, senzație de oboseală sau stare de rău
- dificultate de a dormi
- flatulență, constipație, indigestie, vărsături
- simptome la nivelul stomacului, cum sunt durere, balonare sau disconfort
- gură uscată, amorțeală în jurul gurii
- transpirație, înroșire generalizată a pielii, dureri articulare, dureri la nivelul mușchilor și oaselor.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot apărea până la 1 din 100 de persoane)

- reacții alergice, cum sunt erupție trecătoare pe piele, umflare a zonei din jurul ochilor, senzație de lipsă de aer
- reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic
- vise anormale, coșmaruri.

Rar, reacțiile adverse gastro-intestinale pot fi severe (diaree, vărsături, durere de stomac și greață).

Infarct miocardic

În studiile clinice, pacienții cu factori de risc pentru infarct miocardic au suferit mai puțin frecvent infarct după administrarea de Mozobil și G-CSF. Vă rugăm să vă informați imediat medicul dacă aveți un disconfort la nivelul pieptului.

Furnicături și amorțeală

Furnicăturile și amorțeala sunt frecvente la pacienții tratați pentru cancer. Aproximativ unu din cinci pacienți prezintă aceste senzații. Cu toate acestea, aceste reacții nu par să apară mai frecvent când utilizați Mozobil.

De asemenea, la testele sanguine puteți avea o creștere a numărului de celule albe din sânge (leucocitoză).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Mozobil

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Mozobil trebuie utilizat imediat după deschiderea flaconului.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Farmacistul va arunca medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Mozobil

- Substanța activă este plerixaforul. Fiecare ml de soluție injectabilă conține plerixafor 20 mg. Fiecare flacon conține plerixafor 24 mg în 1,2 ml soluție.
- Celelalte componente sunt clorură de sodiu, acid clorhidric (concentrat) și hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Mozobil și conținutul ambalajului

Mozobil este disponibil sub formă de soluție injectabilă limpede, incoloră sau galben deschis, într-un flacon din sticlă cu dop din cauciuc fără latex. Fiecare flacon conține 1,2 ml soluție.

Fiecare ambalaj conține un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Olanda

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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

Nederland

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.
+800 536 389

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Κύπρος

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

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.