

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mozobil 20 mg/ml, ενέσιμο διάλυμα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml διαλύματος περιέχει 20 mg πλεριξαφόρης.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 24 mg πλεριξαφόρης σε 1,2 ml διαλύματος.

Εκδοχα με γνωστές δράσεις: Σε κάθε ml περιέχονται περίπου 5 mg (0,2 mmol) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές διάλυμα με άχρωμο έως απαλό κίτρινο χρώμα, με pH 6,0 έως 7,5 και με οσμωτικότητα 260 έως 320 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικοι ασθενείς

Το Mozobil ενδείκνυται σε συνδυασμό με τον παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) για την ενίσχυση της κινητοποίησης των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων στο περιφερικό αίμα, το οποίο εν συνεχεία συλλέγεται και χρησιμοποιείται για την αυτόλογη μεταμόσχευση σε ενήλικες ασθενείς με λέμφωμα ή πολλαπλό μυέλωμα, των οποίων τα κύτταρα δεν κινητοποιούνται επαρκώς (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικοί ασθενείς (1 έως κάτω των 18 ετών)

Το Mozobil ενδείκνυται σε συνδυασμό με τον G-CSF για την ενίσχυση της κινητοποίησης των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων στο περιφερικό αίμα, το οποίο εν συνεχεία συλλέγεται και χρησιμοποιείται για την αυτόλογη μεταμόσχευση σε παιδιά με λέμφωμα ή συμπαγείς κακοήθειες όγκους, είτε:

- προληπτικά, όταν ο αριθμός των κυκλοφορούντων αρχέγονων κυττάρων κατά την προβλεπόμενη ημέρα συλλογής, μετά από επαρκή κινητοποίηση με G-CSF (με ή χωρίς χημειοθεραπεία), αναμένεται να είναι ανεπαρκής όσον αφορά την επιθυμητή παραγωγή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, ή
- σε προηγούμενη αποτυχία συλλογής επαρκούς αριθμού αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων (βλ. παράγραφο 4.2).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας με Mozobil πρέπει να γίνεται από ιατρό πεπειραμένο στην ογκολογία ή/και την αιματολογία. Οι διαδικασίες κινητοποίησης και αφαίρεσης πρέπει να γίνονται σε συνεργασία με κάποιο ογκολογικό-αιματολογικό κέντρο με αποδεδειγμένη εμπειρία στο πεδίο αυτό, και στο οποίο πραγματοποιείται με ορθό τρόπο η παρακολούθηση των αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων.

Ηλικία άνω των 60 και/ή προηγούμενη μυελοκατασταλτική χημειοθεραπεία και/ή εκτεταμένη προηγούμενη χημειοθεραπεία και/ή μέγιστος αριθμός κυκλοφορούντων αρχέγονων αιμοποιητικών

κυττάρων μικρότερος από 20 αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα/μικρολίτρο, έχουν ταυτοποιηθεί ως προβλεπτικοί παράγοντες ανεπαρκούς κινητοποίησης.

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση της πλεριξαφόρης με υποδόρια ένεση (SC) είναι:

- 20 mg σταθερή δόση ή 0,24 mg/kg σωματικού βάρους για ασθενείς που ζυγίζουν ≤ 83 kg (βλ. παράγραφο 5.2)
- 0,24 mg/kg σωματικού βάρους για ασθενείς που ζυγίζουν >83 kg.

Παιδιατρικός πληθυσμός (1 έως κάτω των 18 ετών)

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση της πλεριξαφόρης με υποδόρια ένεση (SC) είναι:

- 0,24 mg/kg σωματικού βάρους (βλ. παράγραφο 5.1).

Κάθε φιαλίδιο πλεριξαφόρης παρέχει 1,2 ml υδατικού ενέσιμου διαλύματος πλεριξαφόρης 20 mg/ml που περιέχει 24 mg πλεριξαφόρης.

Το μέγεθος της σύριγγας με το οποίο θα πρέπει να αναρροφάται η πλεριξαφόρη θα πρέπει να επιλέγεται με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς.

Για ασθενείς χαμηλού σωματικού βάρους έως 45 kg, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σύριγγες του 1 ml που προορίζονται για χρήση σε βρέφη. Αυτός ο τύπος σύριγγας διαθέτει κύριες διαβαθμίσεις του 0,1 ml και δευτερεύουσες διαβαθμίσεις του 0,01 ml και, ως εκ τούτου, είναι κατάλληλος για τη χορήγηση πλεριξαφόρης στη δόση των 240 $\mu\text{g}/\text{kg}$, σε παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος τουλάχιστον 9 kg.

Για τους ασθενείς με σωματικό βάρος μεγαλύτερο των 45 kg, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σύριγγα του 1 ml ή των 2 ml με διαβαθμίσεις που επιτρέπουν τη μέτρηση όγκου έως 0,1 ml.

Πρέπει να χορηγείται με υποδόρια ένεση, 6 έως 11 ώρες πριν την έναρξη κάθε αφαίρεσης μετά από 4 ημέρες προκαταρκτικής αγωγής με G-CSF. Σε κλινικές δοκιμές, το Mozobil συνήθως χρησιμοποιούνταν για 2 έως 4 (και μέχρι 7) συνεχόμενες ημέρες.

Το σωματικό βάρος που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό της δόσης της πλεριξαφόρης πρέπει να λαμβάνεται 1 εβδομάδα πριν την πρώτη δόση πλεριξαφόρης. Σε κλινικές μελέτες, ο υπολογισμός της δόσης της πλεριξαφόρης με βάση το σωματικό βάρος έγινε σε ασθενείς που είχαν έως και το 175% του ιδανικού σωματικού βάρους. Δε διερευνήθηκε η δόση της πλεριξαφόρης και η αγωγή σε ασθενείς οι οποίοι ζύγισαν περισσότερο από το 175% του ιδανικού σωματικού βάρους. Το ιδανικό σωματικό βάρος προσδιορίζεται με τις παρακάτω εξισώσεις:

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

Λόγω της αυξανόμενης έκθεσης με την αύξηση του σωματικού βάρους, η δόση της πλεριξαφόρης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 40 mg/ημέρα.

Συνιστώμενα συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Στις βασικές κλινικές μελέτες για την υποστήριξη της χρήσης του Mozobil, όλοι οι ασθενείς λάμβαναν κάθε πρωί και για 4 συνεχόμενες ημέρες προτού τους χορηγηθεί η πρώτη δόση πλεριξαφόρης, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ G-CSF καθώς και κάθε πρωί πριν την αφαίρεση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Στους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 20-50 ml/min πρέπει να χορηγείται δόση πλεριξαφόρης μειωμένη κατά το ένα τρίτο έως 0,16 mg/kg/ημέρα (βλ. παράγραφο 5.2). Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα για τη συγκεκριμένη ρύθμιση δόσης. Δεν υπάρχει επαρκής κλινική εμπειρία για να δοθούν εναλλακτικές συστάσεις για τη δοσολογία σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <20 ml/min, καθώς και την συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς υπό αιμοδιύλιση.

Λόγω της αυξανόμενης έκθεσης με την αύξηση του σωματικού βάρους, η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 27 mg/ημέρα όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι μικρότερη από 50 ml/min.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Mozobil σε παιδιά (ηλικίας 1 έως κάτω των 18 ετών) μελετήθηκαν σε μία ανοικτή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη μελέτη (βλ. παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας >65 ετών)

Για τους ηλικιωμένους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, δεν είναι απαραίτητο να υπάρξουν τροποποιήσεις στη δοσολογία. Σε ηλικιωμένους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≤ 50 ml/min συνιστάται ρύθμιση της δοσολογίας (βλέπε Νεφρική δυσλειτουργία παραπάνω). Γενικά, η επιλογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να γίνεται προσεκτικά, λόγω της μεγαλύτερης συχνότητας ελαττωμένης νεφρικής λειτουργίας σε προχωρημένες ηλικίες.

Τρόπος χορήγησης

Το Mozobil χορηγείται με υποδόρια ένεση. Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Τα φιαλίδια πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά πριν τη χορήγηση και να μην χρησιμοποιούνται εάν υπάρχει σωματιδιακό υλικό ή αποχρωματισμός. Επειδή το Mozobil διατίθεται ως στείρο σκεύασμα χωρίς συντηρητικά, η μεταφορά του περιεχομένου του φιαλιδίου στην κατάλληλη σύριγγα ώστε να χορηγηθεί υποδόρια, πρέπει να γίνεται με άσηπτη τεχνική (βλέπε παράγραφο 6.3).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κινητοποίηση καρκινικών κυττάρων σε ασθενείς με λέμφωμα και πολλαπλό μυέλωμα.

Όταν το Mozobil χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τον G-CSF για την κινητοποίηση των αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων σε ασθενείς με λέμφωμα ή πολλαπλό μυέλωμα, μπορεί να απελευθερωθούν καρκινικά κύτταρα από τον μυελό των οστών και να συγκεντρωθούν στο προϊόν της λευκαφαίρεσης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, σε περίπτωση κινητοποίησης των καρκινικών κυττάρων, ο αριθμός των καρκινικών κυττάρων που κινητοποιήθηκαν δεν αυξάνεται με το Mozobil και G-CSF σε σύγκριση με το G-CSF μόνο.

Κινητοποίηση καρκινικών κυττάρων σε λευχαιμικούς ασθενείς

Σε πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης, χορηγήθηκε Mozobil και G-CSF σε ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία και λευχαιμία πλασματοκυττάρων. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν αύξηση στον αριθμό των ελεύθερων λευχαιμικών κυττάρων. Για τους σκοπούς της κινητοποίησης των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων, η περιζαφόρη μπορεί να προκαλέσει κινητοποίηση των λευχαιμικών κυττάρων και εν συνεχεία επιμόλυνση του προϊόντος της αφαίρεσης. Συνεπώς, η περιζαφόρη δε συνιστάται για την κινητοποίηση και τη συλλογή αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων σε ασθενείς με λευχαιμία.

Αιματολογικές επιδράσεις

Υπερλευκοκυττάρωση

Η χορήγηση του Mozobil σε συνδυασμό με τον G-CSF αυξάνει τα ελεύθερα λευκοκύτταρα αλλά και τον πληθυσμό των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Mozobil πρέπει να παρακολουθείται ο αριθμός των λευκοκυττάρων. Η χορήγηση του Mozobil σε ασθενείς με αριθμό ουδετερόφιλων στο περιφερικό αίμα μεγαλύτερο από $50 \times 10^9/L$, πρέπει να γίνεται κατόπιν κλινικής εκτίμησης.

Θρομβοπενία

Η θρομβοπενία είναι μια γνωστή επιπλοκή της αφαίρεσης και έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το Mozobil. Σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν το Mozobil και υποβάλλονται σε αφαίρεση, πρέπει ο αριθμός των αιμοπεταλίων να βρίσκεται υπό παρακολούθηση.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Το Mozobil σχετίζεται όχι συχνά με πιθανές συστηματικές αντιδράσεις από την υποδόρια ένεση, όπως κνησμός, περικογχικό οίδημα, δύσπνοια ή υποξία (βλέπε παράγραφο 4.8). Τα συμπτώματα ανταποκρίθηκαν σε θεραπείες (π.χ. αντιισταμινικά, κορτικοστεροειδή, ενυδάτωση ή συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου) ή υποχώρησαν αυτόματα. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην παγκόσμια αγορά έχουν αναφερθεί περιστατικά αναφυλακτικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας. Λόγω της πιθανής εμφάνισης αυτών των αντιδράσεων, πρέπει να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις.

Αγγειοπνευμονογαστρικές αντιδράσεις

Μετά τις υποδόριες ενέσεις μπορεί να εμφανιστούν αγγειοπνευμονογαστρικές αντιδράσεις, ορθοστατική υπόταση ή/και συγκοπή (βλ. παράγραφο 4.8). Λόγω της πιθανής εμφάνισης αυτών των αντιδράσεων, πρέπει να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις.

Επίδραση στο σπλήνα

Σε προκλινικές μελέτες σε αρουραίους, παρατηρήθηκε ότι το απόλυτο και σχετικό βάρος του σπλήνα που σχετίζονταν με την εξωμυελική αιμοποίηση, ήταν υψηλότερα μετά την παρατεταμένη (2 έως 4 εβδομάδες) υποδόρια χορήγηση της περιζαφόρης σε καθημερινή βάση και 4πλάσια περίπου δόση από τη συνιστώμενη για τον άνθρωπο δόση.

Στις κλινικές μελέτες, δεν έγινε ειδική αξιολόγηση της επίδρασης της περιζαφόρης στο μέγεθος του σπλήνα των ασθενών. Περιπτώσεις διόγκωσης ή/και ρήξης του σπλήνα έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση του Mozobil σε συνδυασμό με αυξητικό παράγοντα G-CSF. Άτομα που λαμβάνουν το Mozobil σε συνδυασμό με τον G-CSF και τα οποία αναφέρουν πόνο στο άνω αριστερό τεταρτημόριο της κοιλίας ή/και στην ωμοπλάτη ή τον ώμο, πρέπει να εξετάζονται ως προς την ακεραιότητα του σπλήνα.

Νάτριο

Το Mozobil περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. *In vitro* εξετάσεις έδειξαν ότι η περιζαφόρη δεν μεταβολίστηκε από τα ένζυμα του CYP P450, δεν προκάλεσε αναστολή ή επαγωγή των ενζύμων του CYP P450. Η περιζαφόρη δεν έδρασε ως υπόστρωμα ή αναστολέας της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης σε μια *in vitro* μελέτη.

Σε κλινικές μελέτες ασθενών με μη Hodgkin λέμφωμα, η προσθήκη της ριτουξιμάβης (rituximab) σε αγωγή κινητοποίησης με περιζαφόρη και G-CSF, δεν είχε αντίκτυπο στην ασφάλεια του ασθενή ή την παραγωγή κυττάρων CD34+.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της περιζαφόρης σε έγκυες γυναίκες.

Με βάση το φαρμακοδυναμικό μηχανισμό δράσης, έχει προταθεί ότι η πλεριξαφόρη προκαλεί συγγενείς δυσπλασίες όταν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Από μελέτες σε ζώα έχει διαπιστωθεί τερατογένεση (βλ. παράγραφο 5.3). Το Mozobil δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί αγωγή με πλεριξαφόρη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η πλεριξαφόρη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για κάποιο βρέφος που θηλάζει. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Mozobil.

Γονιμότητα

Οι επιδράσεις της πλεριξαφόρης στην ανδρική και στη γυναικεία γονιμότητα δεν είναι γνωστές (βλ. παράγραφο 5.3)

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Mozobil μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ορισμένοι ασθενείς έχουν παρουσιάσει ζάλη, κόπωση ή αγγειοπνευμονογαστρικές αντιδράσεις, συνεπώς συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Τα δεδομένα ασφαλείας για το Mozobil σε συνδυασμό με τον G-CSF σε ογκολογικούς ασθενείς με λέμφωμα και πολλαπλό μυέλωμα αποκτήθηκαν από 2 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες Φάσης III (301 ασθενείς) και 10 μη ελεγχόμενες μελέτες Φάσης II (242 ασθενείς). Οι ασθενείς αρχικά υποβλήθηκαν σε αγωγή με καθημερινές δόσεις των 0,24 mg/kg πλεριξαφόρης, οι οποίες χορηγούνταν με υποδόριες ενέσεις. Στις συγκεκριμένες μελέτες, η έκθεση στην πλεριξαφόρη κυμαίνονταν από 1 έως 7 συνεχόμενες ημέρες (διάμεση τιμή = 2 ημέρες).

Στις δύο μελέτες της Φάσης III στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς που έπασχαν από μη Hodgkin λέμφωμα και πολλαπλό μυέλωμα (AMD3100-3101 και AMD3100-3102, αντιστοίχως), 301 συνολικά ασθενείς υποβλήθηκαν σε αγωγή στην ομάδα των G-CSF και Mozobil και 292 ασθενείς υποβλήθηκαν σε αγωγή στην ομάδα των G-CSF και εικονικού φαρμάκου. Κάθε πρωί και επί 4 ημέρες, στους ασθενείς χορηγούνταν δόση 10 µg/kg του G-CSF προτού λάβουν την πρώτη δόση της πλεριξαφόρης ή του εικονικού φαρμάκου αλλά και κάθε πρωί πριν την αφαίρεση. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρουσιάζονταν συχνότερα με το Mozobil και το G-CSF σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και το G-CSF και αναφέρθηκε ότι σχετιζόνταν με $\geq 1\%$ των ασθενών που λάμβαναν Mozobil, κατά τη διάρκεια της κινητοποίησης των αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων και αφαίρεσης και πριν τη χημειοθεραπεία/θεραπεία ανάπλασης στην προετοιμασία για μεταμόσχευση.

Από τη χημειοθεραπεία/θεραπεία ανάπλασης για την προετοιμασία της μεταμόσχευσης αλλά και καθ' όλη τη διάρκεια των 12 μηνών μετά τη μεταμόσχευση, στις ομάδες αγωγής δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην επίπτωση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται βάσει της Κατηγορίας Οργανικού Συστήματος (System Organ Class) και της συχνότητας. Οι συχνότητες καθορίζονται σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν συχνότερα με το Mozobil παρά με το εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της κινητοποίησης και της αφαίρεσης σε μελέτες Φάσης III και οι οποίες θεωρήθηκαν ότι σχετίζονται με το Mozobil

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Μη γνωστές	Σπληνομεγαλία, ρήξη σπληνός (βλ. παράγραφο 4.4)**
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Όχι συχνές	Αλλεργική αντίδραση* Αναφυλακτικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας (βλ. παράγραφο 4.4)**
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές	Αϋπνία
Όχι συχνές	Ανώμαλα όνειρα, εφιάλτες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Ζάλη, κεφαλαλγία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές	Διάρροια, ναυτία
Συχνές	Έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσφορία του στομάχου, δυσπεψία, διάταση κοιλίας, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, υπαισθησία στόματος, ξηροστομία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Υπερίδρωση, ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	Αρθραλγία, μυοσκελετικό άλγος
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	Αντιδράσεις στο σημείο ένεσης και έγχυσης
Συχνές	Κόπωση, αίσθημα κακουχίας

* Η συχνότητα των παρουσιάζομενων αλλεργικών αντιδράσεων βασίζεται στις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που εκδηλώθηκαν στις ογκολογικές μελέτες (679 ασθενείς). Στα συμβάντα περιλαμβάνονται ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: κνησμός (n = 2), περικογχικό οίδημα (n = 2), δύσπνοια (n = 1) ή υποξία (n = 1). Αυτά τα συμβάντα ήταν γενικά ήπια ή μέτρια και παρουσιάστηκαν εντός 30 περίπου λεπτών από τη χορήγηση του Mozobil.

**Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με λέμφωμα και πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι έλαβαν Mozobil σε ελεγχόμενες μελέτες Φάσης III και μη ελεγχόμενες μελέτες, συμπεριλαμβανομένης μιας μελέτης Φάσης II του Mozobil ως μονοθεραπεία για την κινητοποίηση των αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων, ήταν παρόμοιες. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις επιπτώσεις των ανεπιθύμητων ενεργειών σε ογκολογικούς ασθενείς, με βάση τη νόσο, την ηλικία ή το φύλο.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Έμφραγμα του μυοκαρδίου

Σε κλινικές μελέτες, μετά την κινητοποίηση των αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων με περιζαφόρη και G-CSF, 7 από τους 679 ογκολογικούς ασθενείς υπέστησαν έμφραγμα του μυοκαρδίου. Όλα τα συμβάντα παρουσιάστηκαν 14 τουλάχιστον ημέρες μετά τη χορήγηση του Mozobil. Επιπλέον, δύο γυναίκες ογκολογικοί ασθενείς που συμμετείχαν στο πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης υπέστησαν έμφραγμα του μυοκαρδίου μετά την κινητοποίηση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων με περιζαφόρη και G-CSF. Ένα από αυτά τα συμβάντα παρουσιάστηκε 4 ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση του Mozobil. Η έλλειψη χρονικής σχέσης στους 8 από τους 9 ασθενείς που συνδυάστηκε με το προφίλ κινδύνου των ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου, δεν υποδηλώνει ότι το Mozobil συνιστά κάποιον ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς που επίσης λαμβάνουν G-CSF.

Υπερλευκοκυττάρωση

Στο 7% των ασθενών που λάμβαναν Mozobil και στο 1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο σε μελέτες Φάσης III, την ημέρα πριν την αφαίρεση ή οποιαδήποτε ημέρα αφαίρεσης, οι αριθμοί των λευκών αιμοσφαιρίων ήταν $100 \times 10^9/L$ ή μεγαλύτεροι. Δεν παρατηρήθηκαν επιπλοκές ή κλινικά συμπτώματα λευκόστασης.

Αγγειοπνευμονογαστρικές (vasovagal) αντιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες του Mozobil με ογκολογικούς και υγιείς εθελοντές, το ποσοστό των ατόμων που παρουσίασε αγγειοπνευμονογαστρικές αντιδράσεις (ορθοστατική υπόταση ή/και συγκοπή) μετά την υποδόρια χορήγηση δόσεων περιζαφόρης $\leq 0,24$ mg/kg, ήταν μικρότερο του 1%. Η πλειοψηφία των συγκεκριμένων συμβάντων εμφανίστηκε εντός 1 ώρας από τη χορήγηση του Mozobil.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Σε κλινικές μελέτες του Mozobil σε ογκολογικούς ασθενείς, οι αναφορές σοβαρών γαστρεντερικών συμβάντων, συμπεριλαμβανομένης της διάρροιας, της ναυτίας, του έμετου και του κοιλιακού άλγους, ήταν σπάνιες.

Παραισθησία

Παραισθησία παρατηρείται συχνά σε ογκολογικούς ασθενείς που υποβάλλονταν σε αυτόλογη μεταμόσχευση μετά από επεμβάσεις πολλαπλών νοσημάτων. Στις ελεγχόμενες από εικονικό φάρμακο μελέτες Φάσης III, η επίπτωση των παραισθησιών ήταν 20,6% και 21,2% στις ομάδες της περιζαφόρης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Στις δύο ελεγχόμενες από εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες της περιζαφόρης, το 24% των ασθενών ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών. Στους ηλικιωμένους ασθενείς δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες διαφορές στην επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συγκρίνονταν με ασθενείς μικρότερης ηλικίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τριάντα ασθενείς έλαβαν θεραπεία με 0,24 mg/kg Mozobil σε μία ανοικτή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη μελέτη (DFI 12860) (βλ. παράγραφο 5.1). Το προφίλ ασφάλειας σε αυτή τη παιδιατρική μελέτη ήταν σε συμφωνία με το προφίλ που έχει παρατηρηθεί σε ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περιθαλψής να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας. Βάσει περιορισμένων δεδομένων με δόσεις μεγαλύτερες από την προτεινόμενη δόση και έως 0,48 mg/kg, η συχνότητα των διαταραχών του γαστρεντερικού, των παρασυμπαθητικοτονικών αντιδράσεων, της ορθοστατικής υπότασης ή/και της συγκοπής ίσως ήταν μεγαλύτερη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα ανοσοδιεγερτικά, κωδικός ATC: L03AX16

Μηχανισμός δράσης

Η περιζαφόρη (plerixafor) είναι ένα δικυκλαμικό παράγωγο, το οποίο είναι ένας εκλεκτικός, αναστρέψιμος ανταγωνιστής του υποδοχέα της χημειοκίνης CXCR4 που αποκλείει τη δέσμευση του συγγενή συνδέτη, τον παράγοντα SDF-1α από κύτταρα στρώματος, γνωστό και ως CXCL12. Η επαγόμενη από την περιζαφόρη λευκοκυττάρωση και η άνοδος του επιπέδου των ελεύθερων προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα της διακοπής δέσμευσης του CXCR4 στο συγγενικό της συνδέτη, οδηγώντας στην εμφάνιση στη συστηματική κυκλοφορία τόσο ώριμων όσο και πολυδύναμων κυττάρων. Τα κινητοποιημένα από την περιζαφόρη CD34+ κύτταρα,

είναι λειτουργικά και ικανά να μεταμοσχεύονται με μακροχρόνια ικανότητα αποκατάστασης του πληθυσμού.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε φαρμακοδυναμικές μελέτες σε υγιείς εθελοντές με τη χορήγηση μόνο της πλεριξαφόρης, η μέγιστη κινητοποίηση των κυττάρων CD34+ παρατηρήθηκε στις 6 έως 9 ώρες μετά τη χορήγηση. Σε φαρμακοδυναμικές μελέτες σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε πλεριξαφόρη σε συνδυασμό με G-CSF, ακολουθώντας ένα πανομοιότυπο δοσολογικό σχήμα με εκείνο από μελέτες σε ασθενείς, παρατηρήθηκε μια παρατεταμένη άνοδος στον αριθμό των CD34+ του περιφερικού αίματος από τις 4 έως τις 18 ώρες μετά τη χορήγηση της πλεριξαφόρης, με μέγιστη απόκριση μεταξύ 10 και 14 ωρών.

Για τη σύγκριση της φαρμακοκινητικής και της φαρμακοδυναμικής της πλεριξαφόρης μετά από χορήγηση βασισμένης στο σωματικό βάρος δόσης 0,24 mg/kg και σταθερής δόσης (20 mg), διεξήχθη μία μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με NHL (N=61) οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 0,24 mg/kg ή 20 mg πλεριξαφόρης. Η μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς με σωματικό βάρος 70 kg ή μικρότερο (διάμεσο σωματικό βάρος: 63,7 kg, ελάχιστο σωματικό βάρος: 34,2 kg, μέγιστο σωματικό βάρος: 70 kg). Η σταθερή δόση των 20 mg οδήγησε σε 1,43 φορές μεγαλύτερη έκθεση (AUC_{0-10h}) σε σύγκριση με τη δόση των 0,24 mg/kg (Πίνακας 2). Επίσης, η σταθερή δόση των 20 mg οδήγησε σε αριθμητικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης (5,2% [60,0% έναντι 54,8%] με βάση τα δεδομένα του τοπικού εργαστηρίου και 11,7% [63,3% έναντι 51,6%] με βάση τα δεδομένα του κεντρικού εργαστηρίου) ως προς την επίτευξη του στόχου που ήταν $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ κύτταρα/kg σε σύγκριση με τη δόση σε mg/kg. Ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ κυττάρων /kg ήταν 3 ημέρες και για τις δύο ομάδες θεραπείας και το προφίλ ασφάλειας μεταξύ των δύο ομάδων ήταν παρόμοιο. Ως οριακή τιμή σωματικού βάρους για τη μετάβαση των ασθενών από τη σταθερή δόση στη βασισμένη στο σωματικό βάρος δόση επιλέχθηκαν τα 83 kg ($83 \text{ kg} \times 0,24 \text{ mg} = 19,92 \text{ mg/kg}$).

Πίνακας 2. Συγκρίσεις της συστηματικής έκθεσης (AUC_{0-10h}) μεταξύ των σχημάτων σταθερής δόσης και βασισμένης στο σωματικό βάρος δόσης

Σχήμα	Γεωμετρική μέση τιμή AUC
Σταθερή δόση 20 mg (n=30)	3991,2
0,24 mg/kg (n=31)	2792,7
Αναλογία (90% CI)	1,43 (1,32,1,54)

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε δύο τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες μελέτες Φάσης III, ασθενείς που έπασχαν από μη Hodgkin λέμφωμα ή πολλαπλό μυέλωμα, έλαβαν 0,24 mg/kg Mozobil ή εικονικού φαρμάκου κάθε απόγευμα πριν την αφαίρεση. Οι ασθενείς έλαβαν κάθε πρωί επί 4 ημέρες δόση 10 μg/kg του G-CSF προτού λάβουν την πρώτη δόση της πλεριξαφόρης ή του εικονικού φαρμάκου αλλά και κάθε πρωί πριν την αφαίρεση. Οι βέλτιστοι ($5 \text{ ή } 6 \times 10^6$ κύτταρα/kg) και οι ελάχιστοι (2×10^6 κύτταρα/kg) αριθμοί των CD34+ κυττάρων/kg σε ένα δεδομένο αριθμό ημερών, όπως και τα κύρια σύνθετα τελικά σημεία τα οποία ενσωματώνονταν στην επιτυχή μεταμόσχευση, παρουσιάζονται στους Πίνακες 3 και 5. Η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν τους βέλτιστους αριθμούς των CD34+ κυττάρων/kg με βάση την ημέρα αφαίρεσης, παρουσιάζονται στους Πίνακες 4 και 6.

Πίνακας 3. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας της μελέτης AMD3100-3101 - κινητοποίηση CD34+ κυττάρων σε ασθενείς που έπασχαν από μη Hodgkin λέμφωμα

Τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ^β	Mozobil και G-CSF (n=150)	Εικονικό φάρμακο και G-CSF (n=148)	τιμή p ^α
Ασθενείς που πέτυχαν $\geq 5 \times 10^6$ κύτταρα/kg σε ≤ 4 ημέρες αφαίρεσης και επιτυχή μεταμόσχευση	86 (57,3%)	28 (18,9%)	<0,001
Ασθενείς που πέτυχαν $\geq 2 \times 10^6$ κύτταρα/kg σε ≤ 4 ημέρες αφαίρεσης και επιτυχή μεταμόσχευση	126 (84,0%)	64 (43,2%)	<0,001

^α τιμή p υπολογισμένη με το τεστ χ^2 του Pearson

^β Στατιστικά σημαντικά περισσότεροι ασθενείς πέτυχαν $\geq 5 \times 10^6$ κύτταρα/kg σε ≤ 4 ημέρες αφαίρεσης με Mozobil και G-CSF (n=89, 59,3%) σε σχέση με το Εικονικό φάρμακο και το G-CSF (n=29, 19,6%), p<0,001, στατιστικά σημαντικά περισσότεροι ασθενείς πέτυχαν $\geq 2 \times 10^6$ κύτταρα/kg σε ≤ 4 ημέρες αφαίρεσης με Mozobil και G-CSF (n=130, 86,7%) σε σχέση με το Εικονικό φάρμακο και το G-CSF (n=70, 47,3%), p<0,001.

Πίνακας 4. Μελέτη AMD3100-3101 – Αναλογία ασθενών που πέτυχαν $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ κύτταρα/kg με βάση την ημέρα αφαίρεσης σε ασθενείς που έπασχαν από μη Hodgkin λέμφωμα

Ημέρες	Αναλογία ^α σε Mozobil και G-CSF (n=147 ^β)	Αναλογία ^α σε Εικονικό φάρμακο και G-CSF (n=142 ^β)
1	27,9%	4,2%
2	49,1%	14,2%
3	57,7%	21,6%
4	65,6%	24,2%

^α Ποσοστά προσδιορισμένα με τη μέθοδο Kaplan Meier

^β το n περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μια τουλάχιστον ημέρα αφαίρεσης

Πίνακας 5. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας της μελέτης AMD3100-3102 – κινητοποίηση κυττάρων CD34+ σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα

Τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ^β	Mozobil και G-CSF (n=148)	Εικονικό φάρμακο και G-CSF (n=154)	τιμή p ^α
Ασθενείς που πέτυχαν $\geq 6 \times 10^6$ κύτταρα/kg σε ≤ 2 ημέρες αφαίρεσης και επιτυχή μεταμόσχευση	104 (70,3%)	53 (34,4%)	<0,001

^α τιμή p υπολογισμένη με τη στατιστική Cochran-Mantel-Haenszel ομαδοποιημένη βάσει της γραμμής βάσης του αριθμού αιμοπεταλίων

^β Στατιστικά σημαντικά περισσότεροι ασθενείς πέτυχαν $\geq 6 \times 10^6$ κύτταρα/kg σε ≤ 2 ημέρες αφαίρεσης με Mozobil και G-CSF (n=106, 71,6%) σε σχέση με το Εικονικό φάρμακο και το G-CSF (n=53, 34,4%), p<0,001, στατιστικά σημαντικά περισσότεροι ασθενείς πέτυχαν $\geq 6 \times 10^6$ κύτταρα/kg σε ≤ 4 ημέρες αφαίρεσης με Mozobil και G-CSF (n=112, 75,7%) σε σχέση με το Εικονικό φάρμακο και το G-CSF (n=79, 51,3%), p<0,001, στατιστικά σημαντικά περισσότεροι ασθενείς πέτυχαν $\geq 2 \times 10^6$ κύτταρα/kg σε ≤ 4 ημέρες αφαίρεσης με Mozobil και G-CSF (n=141, 95,3%) σε σχέση με το Εικονικό φάρμακο και το G-CSF (n=136, 88,3%), p=0,031.

Πίνακας 6. Μελέτη AMD3100-3102 – Αναλογία ασθενών που πέτυχαν $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ κύτταρα/kg με βάση την ημέρα αφαίρεσης σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα

Ημέρες	Αναλογία ^α σε Mozobil και G-CSF (n=144 ^β)	Αναλογία ^α σε Εικονικό φάρμακο και G-CSF (n=150 ^β)
1	54,2%	17,3%
2	77,9%	35,3%
3	86,8%	48,9%
4	86,8%	55,9%

^a Ποσοστά προσδιορισμένα με τη μέθοδο Kaplan Meier

^β το n περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς υποβλήθηκαν σε μια τουλάχιστον ημέρα αφαίρεσης

Ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση (rescue patients)

Στην μελέτη AMD3100-3101, 62 ασθενείς (10 στην ομάδα του Mozobil + G-CSF και 52 στην ομάδα του Εικονικό φάρμακο +G-CSF), οι οποίοι δεν μπορούσαν να κινητοποιήσουν επαρκείς αριθμούς κυττάρων CD34+ και συνεπώς δεν μπορούσαν να προχωρήσουν σε μεταμόσχευση, συμμετείχαν σε μια ανοικτού σχεδιασμού διαδικασία Διάσωσης (Rescue) με Mozobil και G-CSF. Από τους ασθενείς αυτούς, το 55% (οι 34 από τους 62) κινητοποίησαν $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ κύτταρα και είχαν επιτυχή μεταμόσχευση. Στη μελέτη AMD3100-3102, στη διαδικασία Διάσωσης συμμετείχαν 7 ασθενείς (όλοι από την ομάδα του Εικονικό φάρμακο + G-CSF). Από τους ασθενείς, αυτούς, το 100% (7 από τους 7) κινητοποίησαν $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ κύτταρα και είχαν επιτυχή μεταμόσχευση.

Ο ερευνητής προσδιόρισε τη δόση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε μεταμόσχευση ενώ δεν ήταν απαραίτητο να μεταμοσχευθούν όλα τα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα που συλλέχθηκαν. Για τους μεταμοσχευμένους ασθενείς των μελετών της Φάσης III, ο μέσος χρόνος μεταμόσχευσης ουδετεροφίλων (10-11 ημέρες), ο μέσος χρόνος μεταμόσχευσης αιμοπεταλίων (18-20 ημέρες) και η ανθεκτικότητα του μοσχεύματος έως 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση ήταν παρόμοιες σε όλες τις ομάδες του Mozobil και του Εικονικό φάρμακο.

Τα στοιχεία κινητοποίησης και μεταμόσχευσης από μελέτες υποστήριξης Φάσης II (0,24 mg/kg περιζυμωμένο χορηγούμενο το απόγευμα ή το πρωί πριν την αφαίρεση) σε ασθενείς που έπασχαν από μη Hodgkin λέμφωμα, νόσο του Hodgkin ή πολλαπλό μυέλωμα ήταν παρόμοια με τα στοιχεία των μελετών της Φάσης III.

Στις ελεγχόμενες με Εικονικό φάρμακο μελέτες, αξιολογήθηκε η πολλαπλάσια αύξηση του αριθμού των κυττάρων CD34+ του περιφερικού αίματος (κύτταρα/μl) σε μια περίοδο 24 ωρών από την ημέρα πριν την πρώτη αφαίρεση έως μόλις πριν την πρώτη αφαίρεση (Πίνακας 7). Κατά τη διάρκεια της 24ωρης περιόδου, η πρώτη δόση των 0,24 mg/kg περιζυμωμένου ή του Εικονικό φάρμακο χορηγήθηκε 10 έως 11 ώρες πριν την αφαίρεση.

Πίνακας 7. Πολλαπλάσια αύξηση στον αριθμό των κυττάρων CD34+ του περιφερικού αίματος μετά τη χορήγηση του Mozobil

Μελέτη	Mozobil και G-CSF		Εικονικό φάρμακο και G-CSF	
	Διάμεση τιμή	Μέσος όρος (SD)	Διάμεση τιμή	Μέσος όρος (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)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Mozobil σε παιδιά ηλικίας 0 έως 1 ετών σε μυελοκαταστολή που προκαλείται από χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση κακοηθών διαταραχών, η οποία απαιτεί μεταμόσχευση αυτόλογων αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Mozobil αξιολογήθηκαν σε μία ανοικτή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με συμπαγείς όγκους (συμπεριλαμβανομένων του νευροβλαστώματος, του σαρκώματος και του σαρκώματος Ewing) ή λέμφωμα, οι οποίοι ήταν κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (DFI12860). Αποκλείστηκαν οι ασθενείς με λευχαιμία, εμμένον υψηλό ποσοστό συμμετοχής του μυελού των οστών πριν από την κινητοποίηση ή προηγούμενη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων.

Σαράντα πέντε παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 1 έως κάτω των 18 ετών) τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 στο σκέλος χρήσης Mozobil στη δόση των 0,24 mg/kg σε συνδυασμό με καθιερωμένο σχήμα κινητοποίησης (G-CSF με ή χωρίς χημειοθεραπεία) έναντι του σκέλους ελέγχου (καθιερωμένο σχήμα

κινητοποίησης μόνο). Η διάμεση ηλικία ήταν 5,3 έτη (ελάχιστη: μέγιστη 1:18) στο σκέλος του Mozobil έναντι 4,7 ετών (ελάχιστη: μέγιστη 1:17) στο σκέλος ελέγχου. Μόνο ένας ασθενής ηλικίας κάτω των 2 ετών τυχαιοποιήθηκε στο σκέλος θεραπείας με πλεριξαφόρη. Υπήρχε ανομοιογένεια μεταξύ των σκελών θεραπείας ως προς τον αριθμό των CD34+ κυττάρων στο περιφερικό αίμα την ημέρα πριν από την πρώτη αφαίρεση (δηλ., πριν από τη χορήγηση της πλεριξαφόρης), με μικρότερο αριθμό κυκλοφορούντων CD34+ κυττάρων στο περιφερικό αίμα στο σκέλος της πλεριξαφόρης. Ο διάμεσος αριθμός CD34+ κυττάρων στο περιφερικό αίμα κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 15 κύτταρα/μl στο σκέλος του Mozobil έναντι 35 κυττάρων/μl στο σκέλος ελέγχου. Η κύρια ανάλυση έδειξε ότι 80% των ασθενών στο σκέλος του Mozobil εμφάνισαν τουλάχιστον διπλασιασμό του αριθμού των CD34+ κυττάρων στο περιφερικό αίμα, ο οποίος παρατηρήθηκε από το πρωί της προηγούμενης της πρώτης προγραμματισμένης αφαίρεσης έως το πρωί πριν από την αφαίρεση, έναντι 28,6 % των ασθενών στο σκέλος ελέγχου ($p=0,0019$). Η διάμεση αύξηση του αριθμού των CD34+ κυττάρων στο περιφερικό αίμα από την έναρξη της μελέτης έως την ημέρα της αφαίρεσης ήταν 3,2 φορές στο σκέλος του Mozobil έναντι 1,4 φορές στο σκέλος ελέγχου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της πλεριξαφόρης αξιολογήθηκε σε ασθενείς που έπασχαν από λέμφωμα και πολλαπλό μυέλωμα, στο επίπεδο της κλινικής δόσης των 0,24 mg/kg μετά από προκαταρκτική αγωγή με G-CSF (10 μg/kg άπαξ ημερησίως για 4 συνεχόμενες ημέρες).

Απορρόφηση

Η πλεριξαφόρη απορροφάται ταχέως μετά την υποδόρια ένεση, επιτυγχάνοντας τη μέγιστη συγκέντρωση σε 30 έως 60 περίπου λεπτά (t_{max}). Μετά την υποδόρια χορήγηση της δόσης των 0,24 mg/kg σε ασθενείς που προηγουμένως ακολουθούσαν αγωγή με G-CSF επί 4 ημέρες, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) και η συστηματική έκθεση (AUC_{0-24}) της πλεριξαφόρης ήταν 887 ± 217 ng/ml και 4.337 ± 922 ng·hr/ml, αντίστοιχα.

Κατανομή

Η δέσμευση της πλεριξαφόρης στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι μέτρια και φθάνει έως το 58%. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής της πλεριξαφόρης στον άνθρωπο είναι 0,3 l/kg, γεγονός που αποκαλύπτει ότι η πλεριξαφόρη συγκεντρώνεται σε ένα μεγάλο ποσοστό στο χώρο του εξωκυττάρου υγρού, χωρίς να περιορίζεται μόνο σε αυτόν.

Βιομετασχηματισμός

Η πλεριξαφόρη δε μεταβολίζεται *in vitro* με τη χρήση μικροσωματίων από ανθρώπινο ήπαρ ή ανθρώπινα πρωτογενή ηπατοκύτταρα, ενώ δεν παρουσιάζει ανασταλτική δράση *in vitro* στα βασικά ένζυμα CYP450 μεταβολισμού του φαρμάκου (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, και 3A4/5). Σε *in vitro* μελέτες με ανθρώπινα ηπατοκύτταρα, η πλεριξαφόρη δεν επάγει τα ένζυμα CYP1A2, CYP2B6 και CYP3A4. Τα συγκεκριμένα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η πλεριξαφόρη διαθέτει χαμηλό δυναμικό συμμετοχής σε αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-με-φάρμακο οι οποίες είναι εξαρτώμενες από το P450.

Αποβολή

Η κύρια οδός αποβολής της πλεριξαφόρης είναι τα ούρα. Μετά τη χορήγηση δόσης 0,24 mg/kg σε υγιείς εθελοντές με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, το 70% περίπου της δόσης απεκκρίθηκε αναλλοίωτο στα ούρα κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών μετά τη χορήγηση. Ο χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) στο πλάσμα είναι 3 έως 5 ώρες. Η πλεριξαφόρη δεν έδρασε ως υπόστρωμα ή αναστολέας της P-γλυκοπρωτεΐνης σε μια *in vitro* μελέτη με κυτταρικά μοντέλα MDCKII και MDCKII-MDR1.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Μετά από εφάπαξ δόση 0,24 mg/kg πλεριξαφόρης, η κάθαρση ήταν μειωμένη σε άτομα με διαφόρων βαθμίδων νεφρική δυσλειτουργία και συσχετιζόνταν θετικά με την κάθαρση κρεατινίνης (CrCl). Μέσες τιμές της AUC_{0-24} της πλεριξαφόρης σε άτομα με ήπια (CrCl 51-80 ml/min), μέτρια (CrCl 31-50 ml/min) και σοβαρή (CrCl ≤ 30 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία ήταν 5.410, 6.780 και 6.990 ng·hr/ml, αντίστοιχα, οι οποίες ήταν υψηλότερες από την έκθεση που παρατηρήθηκε σε υγιή

άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (5.070 ng·hr/ml). Η νεφρική δυσλειτουργία δεν είχε καμία επίδραση στη C_{max} .

Φύλο

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού δεν έδειξε καμία επίδραση του φύλου στη φαρμακοκινητική της περιζαφόρης.

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού δεν έδειξε καμία επίδραση της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της περιζαφόρης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της περιζαφόρης αξιολογήθηκε σε 48 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 1 έως κάτω των 18 ετών) με συμπαγείς όγκους σε υποδόριες δόσεις των 0,16, 0,24 και 0,32 mg/kg με καθιερωμένο σχήμα κινητοποίησης (G-CSF με ή χωρίς χημειοθεραπεία). Βάσει μοντέλου φαρμακοκινητικής πληθυσμού και σε αναλογία με ότι έχει παρατηρηθεί στους ενήλικες, η βασισμένη σε mg/kg δοσολογία οδηγεί σε αύξηση της έκθεσης στην περιζαφόρη αυξανόμενου του σωματικού βάρους στους παιδιατρικούς ασθενείς. Στο ίδιο, βασισμένο στο σωματικό βάρος δοσολογικό σχήμα των 240 mg/kg, η μέση έκθεση στην περιζαφόρη (AUC_{0-24h}) είναι χαμηλότερη στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως <6 ετών (1.410 ng.h/mL), 6 έως <12 ετών (2.318 ng.h/mL) και 12 έως <18 ετών (2.981 ng.h/mL) σε σύγκριση με τους ενήλικες (4337 ng.h/mL). Βάσει μοντέλου φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η μέση έκθεση στην περιζαφόρη (AUC_{0-24h}) σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως <6 ετών (1.905 ng.h/mL), 6 έως <12 ετών (3.063 ng.h/mL) και 12 έως <18 ετών (4.015 ng.h/mL) με τη δόση των 320 mg/kg είναι πλησιέστερη στην έκθεση στους ενήλικες που λαμβάνουν 240 mg/kg. Ωστόσο, κινητοποίηση του αριθμού των CD34+ κυττάρων στο περιφερικό αίμα παρατηρήθηκε στο στάδιο 2 της μελέτης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα αποτελέσματα από μελέτες με τη χορήγηση εφάπαξ υποδόριων δόσεων σε αρουραίους και ποντικούς έδειξαν ότι η περιζαφόρη μπορεί να επάγει παροδικές αλλά σοβαρές νευρομυϊκές επιδράσεις (μη συντονισμένες κινήσεις), αναισθητική επίδραση (υποδραστηριότητα), δύσπνοια, κοιλιακή ή πλευρική ανάκλιση ή/και μυϊκούς σπασμούς. Σε ζωικές μελέτες με επαναλαμβανόμενες δόσεις, σημειώνονταν συνεχώς επιπλέον επιδράσεις της περιζαφόρης, συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων επιπέδων ελεύθερων λευκών αιμοσφαιρίων και αυξημένης απέκκρισης ασβεστίου και μαγνησίου από τα ούρα, σε αρουραίους και σκύλους, ελαφρώς βαρύτερους σπλήνες σε αρουραίους, καθώς επίσης διάρροια και ταχυκαρδία σε σκύλους. Στο ήπαρ και τον σπλήνα αρουραίων ή/και σκύλων παρατηρήθηκαν ιστοπαθολογικά ευρήματα εξωμυελικής αιμοποίησης. Συνήθως, ένα ή περισσότερα από τα παραπάνω ευρήματα που παρατηρήθηκαν στις συστηματικές εκθέσεις της ίδιας σειράς μεγέθους ή ελαφρώς υψηλότερη σε σχέση με την κλινική έκθεση του ανθρώπου.

Τα αποτελέσματα από τη μελέτη καθορισμού του εύρους δόσεων σε νεαρά χοιρίδια μικρού μεγέθους και από τις μελέτες καθορισμού του εύρους και τις οριστικές μελέτες σε αρουραίους νεαρής ηλικίας ήταν παρόμοια με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε ενήλικα ποντίκια, αρουραίους και σκύλους. Τα όρια της έκθεσης στη μελέτη στους αρουραίους νεαρής ηλικίας με τη μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) ήταν ≥ 18 φορές υψηλότερα από ότι με τη μέγιστη κλινική παιδιατρική δόση σε παιδιά ηλικίας έως 18 ετών.

Ένας γενικός έλεγχος δραστηριότητας υποδοχέων *in vitro* έδειξε ότι η περιζαφόρη, σε συγκέντρωση (5 mg/ml) πολλαπλάσια του μέγιστου ανθρώπινου συστημικού επιπέδου, έχει μέτρια ή ισχυρή συγγένεια σύνδεσης για ορισμένους διαφορετικούς υποδοχείς που βρίσκονται κυρίως σε προσυναπτικές νευρικές απολήξεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) ή/και στο περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ) (υποδοχείς διαύλων ασβεστίου τύπου N, υποδοχείς διαύλων καλίου SK_{CA} , υποδοχείς ισταμίνης H_3 , μουσκαρινικοί υποδοχείς της ακετυλοχολίνης M_1 και M_2 , αδρενεργικοί υποδοχείς α_1B και α_2C , υποδοχείς νευροπεπτιδίου Y/Y₁ και γλουταμικοί υποδοχείς NMDA πολυαμίνης).

Η κλινική συσχέτιση αυτών των ευρημάτων δεν είναι γνωστή.

Μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας με ενδοφλεβίως χορηγούμενη πλεριξαφόρη σε αρουραίους, αποκάλυψαν κατασταλτική δράση στο αναπνευστικό και το καρδιακό σύστημα σε συστηματικές εκθέσεις λίγο πάνω από την κλινική έκθεση του ανθρώπου, ενώ η υποδόρια χορήγηση προκάλεσε αναπνευστικές και καρδιαγγειακές επιδράσεις μόνο σε υψηλότερα συστηματικά επίπεδα.

Τα SDF-1α και CXCR4 διαδραματίζουν σημαντικούς ρόλους στην εμβρυϊκή ανάπτυξη. Η πλεριξαφόρη διαπιστώθηκε ότι προκαλεί αυξημένες απορροφήσεις, μείωση του βάρους των εμβρύων, καθυστερημένη ανάπτυξη του σκελετού και αυξημένες εμβρυϊκές βλάβες στους αρουραίους και τα κουνέλια. Επίσης, δεδομένα από ζωικά μοντέλα υποδηλώνουν τροποποίηση της αιμοποίησης των εμβρύων, της αγγείωσης και της ανάπτυξης της παρεγκεφαλίδας από τους SDF-1α και CXCR4. Η συστηματική έκθεση αρουραίων και κουνελιών στο Επίπεδο στο οποίο δεν Παρατηρείται Καμία Ανεπιθύμητη Ενέργεια (No Observed Adverse Effect Level) για τυχόν τερατογόνο δράση ήταν του ίδιου μεγέθους ή χαμηλότερη με τη θεραπευτική δοσολογία των ασθενών. Η συγκεκριμένη τερατογόνος δυνατότητα είναι πιθανόν να οφείλεται στο φαρμακοδυναμικό μηχανισμό δράσης. Σε μελέτες κατανομής σε αρουραίους, δύο εβδομάδες μετά από τη χορήγηση εφάπαξ δόσεως ή επαναλαμβανόμενων δόσεων επί 7 ημέρες σε αρσενικά και μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις επί 7 ημέρες σε θηλυκά, ανιχνεύθηκαν συγκεντρώσεις ραδιοσημασμένης πλεριξαφόρης σε αναπαραγωγικά όργανα (όρχεις, ωοθήκες, μήτρα). Η ταχύτητα αποβολής από τους ιστούς ήταν μικρή. Οι πιθανές δράσεις της πλεριξαφόρης στη γονιμότητα των ανδρών και στη μεταγεννητική ανάπτυξη δεν αξιολογήθηκαν με μη κλινικές μελέτες.

Η πλεριξαφόρη, όταν χορηγούνταν σε διαλείπουσες δόσεις, ανέστειλε την ανάπτυξη όγκων σε *in vivo* μοντέλα μη Hodgkin λεμφώματος, γλοιοβλαστώματος, μυελοβλαστώματος και οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας. Μετά από συνεχή χορήγηση πλεριξαφόρης επί 28 ημέρες, παρατηρήθηκε μια αύξηση στην ανάπτυξη του μη Hodgkin λεμφώματος. Ο πιθανός κίνδυνος που σχετίζεται με τη συγκεκριμένη επίδραση αναμένεται να είναι μικρός για την επιδιωκόμενη βραχυχρόνια διάρκεια χορήγησης της πλεριξαφόρης στον άνθρωπο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο
Υδροχλωρικό οξύ, πυκνό (για τη ρύθμιση του pH)
Υδροξείδιο του νατρίου (για τη ρύθμιση του pH)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Σφραγισμένο φιαλίδιο
3 χρόνια.

Μετά το άνοιγμα

Από μικροβιολογικής απόψεως, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης εν χρήσει και οι συνθήκες αποθήκευσης πριν τη χρήση, είναι ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαυγές γυαλί τύπου I των 2 ml με λαστιχένιο πάμα χλωροβουτυλο/βουτυλίου και αλουμινένιο σφράγισμα μαζί με πλαστικό καπάκι τύπου flip-off. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1,2 ml διαλύματος.

Το μέγεθος της συσκευασίας είναι 1 φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Ολλανδία.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/537/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 31 Ιουλίου 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 11 Απριλίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill, Suffolk
CB9 8PU
Ηνωμένο Βασίλειο

ή

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο Άρθρο 107γ παράγραφος 7 της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2. της Άδειας Κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων·
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mozobil 20 mg/ml ενέσιμο διάλυμα
Πλεριξαφόρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε ml περιέχει 20 mg πλεριξαφόρης.
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 24 mg πλεριξαφόρης σε 1,2 ml διαλύματος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: νάτριο χλωριούχο, υδροχλωρικό οξύ (πυκνό) και νατρίου υδροξειδίου για τη ρύθμιση του pH και ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο
24 mg/1,2 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Υποδόρια χρήση.
Για μία μόνο χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Οποιαδήποτε ποσότητα μη χρησιμοποιηθέντος διαλύματος πρέπει να απορρίπτεται.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/537/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Mozobil 20 mg/ml ενέσιμο διάλυμα
Πλεριξαφόρη
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

24 mg/1,2 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Mozobil 20 mg/ml ενέσιμο διάλυμα πλεριξαφόρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Mozobil και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Mozobil
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Mozobil
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Mozobil
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Mozobil και ποια είναι η χρήση του

Το Mozobil περιέχει τη δραστική ουσία πλεριξαφόρη, η οποία αποκλείει μια πρωτεΐνη στην επιφάνεια των αρχέγονων κυττάρων του αίματος. Η πρωτεΐνη αυτή «δένει» τα βλαστοκύτταρα του αίματος στο μυελό των οστών. Η πλεριξαφόρη βελτιώνει την απελευθέρωση των αρχέγονων κυττάρων στην κυκλοφορία του αίματος (κινητοποίηση). Εν συνεχεία τα βλαστοκύτταρα συλλέγονται με κάποιο μηχάνημα που διαχωρίζει τα συστατικά του αίματος (μηχάνημα αφαίρεσης) και ακολούθως καταψύχονται και φυλάσσονται έως ότου να σας μεταμοσχευθούν.

Αν η κινητοποίηση είναι ανεπαρκής, το Mozobil χρησιμοποιείται για να βοηθήσει στη συλλογή αρχέγονων κυττάρων του αίματος από τον ασθενή, ώστε να συλλεχθούν, αποθηκευτούν και επανεισαχθούν (μεταμοσχευθούν)

- Σε ενήλικες ασθενείς με λέμφωμα (ένας καρκίνος των λευκών αιμοσφαιρίων) ή πολλαπλό μυέλωμα (ένας καρκίνος που επηρεάζει τα πλασματοκύτταρα στο μυελό των οστών).
- Σε παιδιά ηλικίας 1 έως κάτω των 18 ετών με λέμφωμα ή συμπαγείς όγκους.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Mozobil

Μην χρησιμοποιήσετε το Mozobil

- σε περίπτωση αλλεργίας στην πλεριξαφόρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού χρησιμοποιήσετε το Mozobil.

Ενημερώστε τον γιατρό σας:

- εάν έχετε ή είχατε οποιοδήποτε πρόβλημα με την καρδιά σας.
- εάν έχετε πρόβλημα με τους νεφρούς σας. Ο γιατρός σας μπορεί να ρυθμίσει τη δοσολογία.
- εάν έχετε υψηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων.
- εάν έχετε χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων.
- εάν έχετε ιστορικό με τάσεις λιποθυμίας ή ζάλης όταν σηκώνεστε ή κάθεστε ή έχετε λιποθυμήσει προτού σας γίνει κάποια ένεση.

Ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιεί **τακτικά εξετάσεις αίματος** ώστε να παρακολουθεί τον αριθμό των κυττάρων του αίματός σας.

Δε συνιστάται η χρήση του Mozobil για την κινητοποίηση βλαστοκυττάρων εάν πάσχετε από λευχαιμία (ένας καρκίνος του αίματος ή του μυελού των οστών).

Άλλα φάρμακα και Mozobil

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε το Mozobil εάν είστε έγκυος, αφού δεν υπάρχει καμία εμπειρία με το Mozobil σε έγκυες γυναίκες. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν είστε, πιστεύετε ότι είστε ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Εάν είστε σε αναπαραγωγική ηλικία, συνιστάται να χρησιμοποιείτε κάποια μέθοδο αντισύλληψης.

Εάν χρησιμοποιείτε το Mozobil δεν πρέπει να θηλάζετε, καθότι δεν είναι γνωστό εάν το Mozobil απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Mozobil μπορεί να προκαλέσει ζάλη και κόπωση. Συνεπώς πρέπει να αποφεύγετε την οδήγηση εάν αισθάνεστε ζάλη, κούραση ή αδιαθεσία.

Το Mozobil περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Mozobil

Το φάρμακο θα σας χορηγηθεί με ένεση από κάποιον γιατρό ή νοσηλεύτη.

Πρώτα θα σας χορηγηθεί ο G-CSF και εν συνεχεία θα σας χορηγηθεί το Mozobil

Η κινητοποίηση θα ξεκινήσει, χορηγώντας σας αρχικά κάποιο άλλο φάρμακο που αποκαλείται G-CSF (παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων). Ο G-CSF θα βοηθήσει το Mozobil να λειτουργήσει σωστά στο σώμα σας. Εάν θέλετε να μάθετε περισσότερα σχετικά με τον G-CSF, ρωτήστε τον γιατρό σας και διαβάστε το αντίστοιχο φύλλο οδηγιών.

Πόσο Mozobil χορηγείται;

Η συνιστώμενη δόση στους ενήλικες είναι είτε 20 mg (σταθερή δόση) ή 0,24 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα.

Η συνιστώμενη δόση στα παιδιά ηλικίας 1 έως 18 ετών είναι 0,24 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα.

Η δόση σας εξαρτάται από το σωματικό σας βάρος, το οποίο πρέπει να μετρηθεί την εβδομάδα προτού λάβετε την πρώτη σας δόση. Εάν έχετε μέτρια ή σοβαρά προβλήματα με τους νεφρούς σας, ο γιατρός σας θα μειώσει τη δόση.

Με ποιον τρόπο χορηγείται το Mozobil;

Το Mozobil χορηγείται με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα σας).

Πότε χορηγείται η πρώτη δόση του Mozobil;

Η πρώτη δόση θα σας χορηγηθεί 6 έως 11 ώρες πριν την αφαίρεση (τη συλλογή των αρχέγονων κυττάρων του αίματος).

Για πόσο χρόνο χορηγείται το Mozobil;

Η αγωγή διαρκεί 2 έως 4 συνεχόμενες ημέρες (σε ορισμένες περιπτώσεις έως 7 ημέρες), έως ότου συλλεχθεί ικανοποιητικός αριθμός αρχέγονων κυττάρων για τη μεταμόσχευσή σας. Σε μερικές περιπτώσεις είναι πιθανόν να μην συλλεχθούν αρκετά βλαστοκύτταρα και η προσπάθεια συλλογής να διακοπεί.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας εάν

- λίγο μετά τη λήψη του Mozobil παρουσιάσετε εξάνθημα, οίδημα γύρω από τα μάτια, βραχύπνοια ή έλλειψη οξυγόνου, αίσθημα ζάλης όταν είστε όρθιος ή όταν κάθεστε, λιποθυμική τάση ή λιποθυμία
- έχετε πόνο στο άνω αριστερό τεταρτημόριο της κοιλίας (στομάχι) ή στον αριστερό ώμο σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- διάρροια, ναυτία (τάση για έμετο), ερυθρότητα ή ερεθισμός στο σημείο της ένεσης.
- χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων με εργαστηριακή εξέταση (αναιμία σε παιδιά)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος
- ζάλη, αίσθημα κόπωσης ή αδιαθεσίας
- δυσκολία στον ύπνο
- μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, έμετος
- στομαχικά συμπτώματα όπως πόνος, πρήξιμο ή δυσφορία
- ξηροστομία, μούδιασμα γύρω από το στόμα
- εφίδρωση, γενικευμένη ερυθρότητα στο δέρμα, πόνοι στις αρθρώσεις, πόνοι στους μύες και τα οστά.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- αλλεργικές αντιδράσεις όπως δερματικά εξανθήματα, οίδημα γύρω από τα μάτια, βραχύπνοια
- αναφυλακτικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας
- ανώμαλα όνειρα, εφιάλτες.

Σπανίως, οι γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές (διάρροια, έμετος, πόνος στο στομάχι και ναυτία).

Καρδιακή προσβολή

Σε κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιακή προσβολή, παρουσίασαν όχι συχνά καρδιακές προσβολές μετά τη χορήγηση του Mozobil και του G-CSF. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας εάν αισθανθείτε δυσφορία στο θώρακα.

Καρφίτσες, βελόνες και μούδιασμα

Οι καρφίτσες, οι βελόνες και οι αιμωδίες είναι συχνές σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγωγή για καρκίνο. Σχεδόν ένας στους πέντε ασθενείς υποφέρουν από αυτά τα αισθήματα. Ωστόσο, οι ενέργειες αυτές δεν φαίνεται να εμφανίζονται συχνότερα όταν χρησιμοποιείτε το Mozobil.

Μπορείτε επίσης να έχετε μια αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων (λευκοκυττάρωση), στις εξετάσεις αίματος.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω **του εθνικού**

συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Mozobil

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο φιαλίδιο.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φάρμακο αυτό.

Μετά το άνοιγμα του φιαλιδίου, το Mozobil πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Mozobil

- Η δραστική ουσία είναι η πλεριξαφόρη. Κάθε ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 20 mg πλεριξαφόρης. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 24 mg πλεριξαφόρης σε 1,2 ml διαλύματος.
- Τα άλλα συστατικά είναι νάτριο χλωριούχο, υδροχλωρικό οξύ (πυκνό) και νατρίου υδροξειδίου για τη ρύθμιση του pH και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Mozobil και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Mozobil είναι ένα διαυγές και άχρωμο ή ελαφρώς κιτρινωπό ενέσιμο διάλυμα που διατίθεται σε ένα γυάλινο φιαλίδιο μαζί με λαστιχένιο πώμα χωρίς λατέξ. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1,2 ml διαλύματος.

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Ολλανδία.

Παραγωγός

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Ηνωμένο Βασίλειο

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

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

България
SANOFI BULGARIA EOOD
Тел: +359 2 9705300

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 6 273 488

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
sanofi-aventis France
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 4035 600

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.p.A.
Tel: +800536389

Lietuva
UAB SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel. +370 5 275 5224

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

Malta
Sanofi S.p.A.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Genzyme Europe 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
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 4800

Slovenská republika
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

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

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 1483 505515845 372 7101

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.