

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MOZOBİL 20 mg/ml enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon, 1,2 ml çözelti içinde 24 mg pleriksafor içermektedir.
Çözeltinin her 1 ml'si 20 mg pleriksafor içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Her bir flakonda;
Sodyum klorür 5,9 mg
Sodyum hidroksit (pH ayarı için) k.m.

Çözeltinin her 1 ml'si yaklaşık 5 mg (0,2 mmol) sodyum içermektedir.
Sodyum hakkında ilave bilgi için bölüm 4.4'e bakınız.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren flakon.

Berrak, renksiz ila açık sarı arası renkte çözelti; pH değeri 6-7,5 ve ozmolalitesi 260-320 mOsm/kg.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Otolog kök hücre transplantasyonu gerçekleştirmek istenen lenfoma ve multipl miyelom tanısı konmuş erişkin hastalarda,

- Sadece Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör (G-CSF) mobilizasyonunun yeterli olacağı öngörülen hastalarda en az 1 seri 10 mikrogram/kilogram gün dozunda G-CSF uygulaması ve en az 1 seri G-CSF ve kemoterapi uygulaması ile yeterli ($\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ hücre) kök hücre mobilizasyonu sağlanamayan hastalarda,
- Sadece G-CSF ile yeterli düzeyde kök hücre mobilizasyonu sağlanamayacağı öngörülen hastalarda en az 1 seri kemoterapi ve G-CSF uygulamasına rağmen yeterli ($\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ hücre) kök hücre mobilizasyonu sağlanamayan olgularda G-CSF ile kombine olarak endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

MOZOBİL tedavisi, onkoloji ve/veya hematoloji uzmanı olan bir hekim tarafından başlatılmalı ve yönetilmelidir. Mobilizasyon ve aferez prosedürleri, bu alanda geçerli deneyime sahip olan ve hematopoietik progenitör hücrelerin doğru biçimde izlenebileceği bir onkoloji-hematoloji merkeziyle işbirliği halinde gerçekleştirilmelidir.

60 yaş ve üzerinde olmak ve/veya daha önce miyelosüpresif kemoterapi görmek ve/veya daha önce kapsamlı kemoterapi görmek ve/veya dolaşımdaki en yüksek (doruk) kök hücre sayısının 20 kök hücre/mikrolitre'den düşük olması, düşük mobilizasyon belirteçleri olarak tanımlanmıştır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Subkütan enjeksiyon yoluyla önerilen günlük pleriksafor dozu aşağıdaki gibidir:

- Kilosu ≤ 83 kg olan hastalar için 20 mg sabit doz veya 0,24 mg/kg vücut ağırlığı (Bkz. Bölüm 5.2)
- Kilosu > 83 kg olan hastalar için 0,24 mg/kg vücut ağırlığı

4 günlük G-CSF ön tedavisinden sonra, her aferezin başlatılmasından 6 ila 11 saat önce subkütan enjeksiyon olarak uygulanmalıdır. Klinik çalışmalarda, MOZOBİL yaygın olarak art arda 2 ila 4 (ve 7 güne kadar) ardışık gün kullanılmıştır.

Pleriksafor dozunu hesaplamak için kullanılan ağırlık, ilk pleriksafor dozundan önceki 1 hafta içinde ölçülmelidir. Klinik çalışmalarda, pleriksafor dozu hastaların vücut ağırlığına göre, ideal vücut ağırlığının %175'ine kadar hesaplanmıştır. İdeal vücut ağırlığının %175'inden ağır olan hastaların pleriksafor dozu ve tedavisi araştırılmamıştır. İdeal vücut ağırlığı, aşağıdaki denklemlerle hesaplanabilir:

$$\begin{aligned} \text{Erkek (kg):} & \quad 50 + 2,3 \times ((\text{Boy (cm)} \times 0,394) - 60) \\ \text{Kadın (kg):} & \quad 45,5 + 2,3 \times ((\text{Boy (cm)} \times 0,394) - 60) \end{aligned}$$

Vücut ağırlığı arttıkça maruziyetin artmasına istinaden, pleriksafor dozu 40 mg/gün'ü geçmemelidir.

Ürünün maksimum 4 gün 0,24 mg/kg/gün dozda uygulanması gerekmektedir.

Birlikte kullanılması önerilen tıbbi ürünler

MOZOBİL kullanımını destekleyen pivotal klinik çalışmalarda, tüm hastalar ilk pleriksafor dozundan önce 4 gün art arda sabahları ve aferezden önce her sabah günlük 10 mikrogram/kilogram G-CSF dozu almıştır.

Uygulama şekli:

MOZOBİL subkütan enjeksiyon içindir. Her flakon tek kullanımlıktır.

Flakonlar uygulamadan önce görsel olarak kontrol edilmeli ve partikül madde ya da renk bozukluğu varsa kullanılmamalıdır. MOZOBİL steril, koruyucu içermeyen bir formülasyon olarak tedarik edildiğinden, flakonun içeriği subkütan uygulama için uygun bir enjektöre aktarılırken aseptik teknik kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 6.3).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klerensi 20-50 ml/dk olan hastaların pleriksafor dozu üçte bir oranda 0,16 mg/kg/güne düşürülmelidir (bkz. Bölüm 5.2). Bu doz ayarlamasıyla ilgili klinik veriler sınırlıdır. Kreatinin klerensi 20 ml/dk'dan düşük olan hastalar için alternatif pozoloji önerisi yapmak için veya hemodiyaliz alan hastalar için pozoloji önerisi yapmak için yeterli klinik deneyim elde edilememiştir.

Vücut ağırlığı arttıkça maruziyetin artmasına istinaden, kreatinin klerensi 50 ml/dk'dan düşükse, doz 27 mg/günü geçmemelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalar için herhangi bir doz önerisi bulunmamaktadır. Bu konuda yeterli klinik kanıt yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarla ilgili deneyim sınırlıdır. MOZOBİL'in 18 yaşından küçük çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği ispatlanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon (65 yaş üzeri hastalar):

Böbrek fonksiyonu normal olan yaşlı hastalar için doz ayarlaması gerekmez. Kreatinin klerensi 50 ml/dk veya daha düşük olan yaşlı hastalar için doz ayarlaması önerilir (bkz. yukarıdaki Böbrek yetmezliği). Genel olarak, ileri yaşlarda azalmış böbrek fonksiyonu sıklığında artış olduğundan, yaşlı hastaların dozu seçilirken dikkat edilmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine aşırı duyarlılık olması halinde kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Lenfoma ve multipl miyelom hastalarında tümör hücresi mobilizasyonu**

MOZOBİL lenfoma ve multipl miyelom hastalarında hematopoietik kök hücre mobilizasyonu için G-CSF ile birlikte kullanıldığında, tümör hücreleri kemik iliğinden salıverilerek lökaferez ürününe toplanabilir. Sonuçlar, tümör hücrelerinin mobilize olması durumunda, MOZOBİL'in G-CSF ile birlikte kullanılması sonrasında mobilize olan tümör hücresi sayısında tek başına G-CSF uygulaması ile karşılaştırıldığında artış olmadığını göstermiştir.

Lösemi hastalarında tümör hücresi mobilizasyonu

İnsani amaçlı ilaca erken erişim programlarının birinde, akut miyeloid lösemi ve plazma hücreli lösemi hastalarına MOZOBİL ve G-CSF uygulanmıştır. Bazı durumlarda, bu hastaların dolaşımdaki lösemi hücresi sayısında artış görülmüştür. Hematopoietik kök hücre mobilizasyonu amacıyla, pleriksafor lösemi hücrelerinin mobilizasyonuna ve buna bağlı olarak aferez ürününün kontaminasyonuna yol açabilir. Bu nedenle, pleriksaforun, lösemi hastalarında hematopoietik kök hücre mobilizasyonu ve hasadı amacıyla kullanımı önerilmez.

Hematolojik etkiler

Hiperlökositoz

MOZOBİL'in G-CSF ile birlikte uygulanması, dolaşımdaki hematopoietik kök hücre popülasyonunun yanısıra lökositleri de artırır. MOZOBİL uygulaması sırasında akyuvar sayısı izlenmelidir. Periferik kan nötrofil sayısı $50 \times 10^9/L$ üzerinde olan hastalara MOZOBİL uygulanırken klinik değerlendirme yapılmalıdır.

Trombositopeni

Trombositopeni, aferezin bilinen bir komplikasyonudur ve MOZOBİL alan hastalarda gözlenmiştir. MOZOBİL alan ve aferez tedavisi alan tüm hastaların trombosit sayısı izlenmelidir.

Alerjik reaksiyonlar

MOZOBİL, ürtiker, periorbital şişme, dispne ya da hipoksi gibi, subkütan enjeksiyona karşı yaygın olmayan potansiyel sistemik reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Semptomlar tedavilere yanıt vermiş (örn. antihistaminikler, kortikosteroidler, sıvı ya da oksijen desteği) ya da kendiliğinden düzelmiştir. Dünya çapında pazarlama sonrası deneyimde, anafilaktik şok dahil anafilaktik reaksiyon vakaları bildirilmiştir. Bu potansiyel reaksiyonlara karşı uygun önlemler alınmalıdır.

Vazovagal reaksiyonlar

Subkütan enjeksiyonlardan sonra ortostatik hipotansiyon ve/veya senkop gibi vazovagal reaksiyonlar gerçekleşebilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu potansiyel reaksiyonlara karşı uygun önlemler alınmalıdır.

Dalak üzerinde etki

Klinik öncesi çalışmalarda, sıçanlara, önerilen insan dozunun yaklaşık 4 katı dozlarda uzun süreli (2 ila 4 hafta) günlük pleriksafor subkütan uygulaması sonrasında, ekstremiteler hematopoezle ilişkilendirilmiş daha yüksek mutlak ve bağıl dalak ağırlıkları gözlemlenmiştir.

Pleriksafor'un hastalarda dalak ağırlığı üzerindeki etkisi klinik çalışmalarda özel olarak incelenmemiştir. MOZOBİL'in büyüme faktörü G-CSF ile birlikte uygulanmasını takiben, dalak büyümesi ve/veya ruptürü vakaları bildirilmiştir. G-CSF ile birlikte MOZOBİL alan ve sol üst karın ağrısı ve/veya kürek kemiği ya da omuz ağrısı bildiren bireylerin dalak bütünlüğü incelenmelidir.

Sodyum

MOZOBİL her dozunda 1mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında sodyum içermez.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir. *In vitro* testlerde, pleriksafor'un P450 CYP enzimleri tarafından metabolize edilmediği ve P450 CYP enzimlerini inhibe etmediği ve indüklediği görülmüştür. Pleriksafor bir *in vitro* çalışmada P-glikoproteininin substratı ya da inhibitörü gibi davranmamıştır.

Non-Hodgkin lenfoma hastaları üzerinde gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, pleriksafor ve G-CSF mobilizasyon dozajına rituksimab eklendiğinde, hastaların güvenliliği ya da CD34+ hücre verimi etkilenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların tedavi sırasında etkili doğum kontrol yöntemi kullanması gerekmektedir.

Gebelik dönemi

MOZOBİL'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunabilir.

Pleriksafor'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Farmakodinamik etki mekanizmasına göre, pleriksaforun gebelik sırasında kullanıldığında konjenital malformasyonlara neden olduğu öne sürülmüştür. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar teratojenisitesinin bulunduğu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

MOZOBİL gerekli olmadıkça (kadının klinik durumu pleriksafor kullanılmasını gerektirmiyorsa) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Pleriksaforun insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Anne sütü ile beslenen bebek veya çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. MOZOBİL tedavisi sırasında emzirmeye devam edilmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Pleriksaforun erkek ve kadın fertilitesi üzerindeki etkisi bilinmemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MOZOBİL araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilir. Bazı hastalar baş dönmesi, halsizlik ya da vazovagal reaksiyonlar yaşamıştır; bu nedenle, araç ve makine kullanırken dikkat edilmesi önerilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Onkolojik lenfoma ve multipl miyelom hastalarında G-CSF ile birlikte kullanılan MOZOBİL ile ilgili güvenlik verileri, 2 adet plasebo kontrollü Faz 3 çalışmasından (301 hasta) ve 10 adet kontrolsüz Faz 2 çalışmasından (242 hasta) elde edilmiştir. Hastalar ağırlıklı olarak subkütan enjeksiyon yoluyla günlük 0,24 mg/kg pleriksafor dozuyla tedavi edilmiştir. Bu çalışmalardaki pleriksafor maruziyeti art arda 1 ila 7 gün arasındadır (ortanca = 2 gün).

Non-Hodgkin lenfoma ve multipl miyelom hastaları üzerinde gerçekleştirilen iki adet Faz 3 çalışmasında (sırasıyla AMD3100-3101 ve AMD3100-3102), toplam 301 hasta MOZOBİL ve G-CSF grubunda, 292 hasta ise plasebo ve G-CSF grubunda tedavi edilmiştir. Hastalara

ilk pleriksafor ya da plasebo dozundan önce 4 gün boyunca ve afarezden önce her gün, sabahları günlük G-CSF 10 mikrogram/kilogram dozu verilmiştir. Tablo 1'de, hematopoietik kök hücre mobilizasyonu ve aferez sırasında ve transplantasyon hazırlığında kemoterapi/ablatif tedavi öncesi MOZOBİL ve G-CSF grubunda plasebo ve G-CSF grubuna göre daha sık gerçekleşen ve MOZOBİL alan hastaların $\geq 1\%$ 'iyle ilgili olduğu bildirilen advers reaksiyonlar gösterilmektedir.

Transplantasyon hazırlığı olarak kemoterapi/ablatif tedaviden transplantasyondan sonraki 12. aya kadar, tedavi grupları arasında advers reaksiyon insidansları açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.

Advers reaksiyonların tablosu listesi

Advers reaksiyonlar Sistem Organ Sınıfına ve sıklığa göre listelenmiştir. Sıklıklar şu düzende tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilere göre tahmin edilemiyor).

Tablo 1. Faz 3 çalışmalarında mobilizasyon ve aferez sırasında plaseboya göre MOZOBİL ile daha sık gerçekleşen ve MOZOBİL ile ilişkili olduğu düşünülen advers reaksiyonlar

| | |
|--|--|
| Kan ve Lenf sistemi hastalıkları | |
| Bilinmiyor | Splenomegali, splenik ruptür (Bkz. Bölüm 4.4)** |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları | |
| Yaygın olmayan | Alerjik reaksiyon* Anafilaktik şok dahil anafilaktik reaksiyonlar (bkz. Bölüm 4.4)** |
| Psikiyatrik hastalıklar | |
| Yaygın | Uykusuzluk |
| Yaygın olmayan | Anormal rüyalar, kabuslar |
| Sinir sistemi hastalıkları | |
| Yaygın | Baş dönmesi (sersemlik hali), baş ağrısı |
| Gastrointestinal hastalıklar | |
| Çok yaygın | Diyare, bulantı |
| Yaygın | Kusma, karın ağrısı, karında rahatsızlık hissi, dispepsi, karında şişkinlik, konstipasyon, gaz, oral hipoestezi, ağız kuruluğu |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları | |
| Yaygın | Hiperhidroz, eritem |
| Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları | |
| Yaygın | Artralji, kas-iskelet ağrısı |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | |
| Çok yaygın | Enjeksiyon ve infüzyon bölgesi reaksiyonları |
| Yaygın | Yorgunluk, Halsizlik |

* Listelenen alerjik reaksiyonların sıklığı, onkoloji çalışmalarında ortaya çıkan advers reaksiyonlara dayanmaktadır (679 hasta). Bir ya da birden fazla gözlenen durumlar: ürtiker (n=2), periorbital şişme (n=2), dispne (n=1) ve hipoksi (n=1). Bu olayların şiddeti genellikle hafif ya da orta derecedir ve MOZOBİL uygulamasından yaklaşık 30 dakika sonra ortaya çıkmıştır.

** Pazarlama sonrası deneyime göre.

Hematopoietik kök hücre mobilizasyonu için monoterapi olarak MOZOBİL kullanılan bir Faz 2 çalışması dahil kontrollü Faz 3 çalışmaları ve kontrolsüz çalışmalarda MOZOBİL alan lenfoma ve multipl miyelom hastalarında bildirilen advers reaksiyonlar benzerdir. Hastalık, yaş veya cinsiyet açısından onkoloji hastalarında gözlemlenen advers reaksiyon insidansında anlamlı bir fark yoktur.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Miyokart infarktüsü

Klinik çalışmalarda, 679 onkoloji hastasının 7'si, pleriksafor ve G-CSF ile hematopoietik kök hücre mobilizasyonu sonrası miyokart infarktüsü yaşamıştır. Tüm olaylar son MOZOBİL uygulamasından en az 14 gün sonra gerçekleşmiştir. Ayrıca, insani amaçla ilaca erken erişim programındaki iki kadın onkoloji hastası, pleriksafor ve G-CSF ile hematopoietik kök hücre mobilizasyonu sonrası miyokart infarktüsü yaşamıştır. Bu olayların biri son MOZOBİL uygulamasından 4 gün sonra gerçekleşmiştir. Miyokart infarktüsü olan hastaların risk profiliyle eşleştirilen 9 hastanın 8'inde zamansal ilişki olmaması, G-CSF alan hastalarda miyokart infarktüsüne yönelik bağımsız bir riske neden olduğunu göstermemektedir.

Hiperlökositoz

Faz 3 çalışmalarında MOZOBİL alan hastaların %7'sinde ve plasebo alan hastaların %1'inde, aferezden önceki gün ya da aferez sırasında herhangi bir gün, $100 \times 10^9/L$ ya da daha yüksek akyuvar sayısı gözlenmiştir. Komplikasyon ya da lökostazla ilgili klinik semptom görülmemiştir.

Vazovagal reaksiyonlar

MOZOBİL, onkoloji ve sağlıklı gönüllü klinik çalışmalarında, 0,24 mg/kg ya da daha yüksek pleriksafor dozunun subkütan uygulanmasından sonra, deneklerin %1'inden azında vazovagal reaksiyonlar (ortostatik hipotansiyon ve/veya senkop) görülmüştür. Bu olayların büyük çoğunluğu MOZOBİL uygulamasından sonraki 1 saat içinde gerçekleşmiştir.

Gastrointestinal hastalıklar

Onkoloji hastaları üzerinde MOZOBİL'le gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, diyare, bulantı, kusma ve karın ağrısı dahil, seyrek olarak şiddetli gastrointestinal olaylar bildirilmiştir.

Parestezi

Multipl hastalık müdahalelerinden sonra otolog transplantasyon geçiren onkoloji hastalarında yaygın olarak parestezi gözlenmektedir. Plasebo kontrollü Faz 3 çalışmalarında, parestezi insidansı pleriksafor ve plasebo gruplarında sırasıyla %20,6 ve %21,2'dir.

Yaşlı hastalar

Pleriksaforla gerçekleştirilen iki adet plasebo kontrollü klinik çalışmada, hastaların %24'ü ≥ 65 yaşındadır. Bu yaşlı hastalar gençlerle karşılaştırıldığında, advers reaksiyon insidansı açısından belirgin bir fark görülmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı vakası bildirilmemiştir. Önerilen dozun üzerinde ve 0,48 mg/kg'a kadar olan dozlarda elde edilen sınırlı veriye göre, gastrointestinal hastalık, vazovagal reaksiyonlar, ortostatik hipotansiyon ve/veya senkop sıklığı daha yüksek olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer immünoestimulanlar

ATC kodu: L03AX16

Etki mekanizması

Pleriksafor bir bisiklam türevidir. Pleriksafor CXCR4 kemokin reseptörünün seçici geri-dönüşlü (reversibl) bir antagonistidir ve aynı türden ligandı olan, stromal hücre türevi faktör-1 α 'nın (SDF-1 α), diğer adıyla CXCL12'nin, bağlanmasını bloke etmektedir. Pleriksafor kaynaklı lökositöz ve dolaşımdaki hematopoietik progenitör hücre düzeylerinin artışıının nedeninin, CRCL4'ün aynı türden ligandına bağlanmasının sekteye uğraması ve bunun sonucunda sistemik dolaşımda hem olgun hem de pluripotent hücrelerin ortaya çıkması olduğu düşünülmektedir. Pleriksafor tarafından mobilize edilen CD34+ hücreleri işlevseldir ve uzun erimli repopülasyon kapasitesiyle greft yapılabilir.

Farmakodinamik etkiler

Yalnızca pleriksaforla sağlıklı gönüllüler üzerinde gerçekleştirilen farmakodinamik çalışmalarda, CD34+ hücrelerinin en yüksek mobilizasyonu, uygulamadan 6 ila 9 saat sonra görülmüştür. Hastalara verilen dozlarla aynı doz rejiminde pleriksafor ve G-CSF uygulanan sağlıklı gönüllülerdeki farmakodinamik çalışmalarda, 10 ila 14 saat arasında en yüksek yanıt ile birlikte pleriksafor uygulamasından 4 ila 18 saat sonra periferik kandaki CD34+ sayısında sürekli bir artış görülmüştür.

Klinik etkililik ve güvenlilik

İki adet Faz 3 randomize kontrollü çalışmada, Non-Hodgkin lenfoma veya multipl miyelom hastalarına, aferezden önce her akşam MOZOBİL 0,24 mg/kg ya da plasebo verilmiştir. İlk pleriksafor ya da plasebo dozundan önce 4 gün ve aferezden önce her gün hastalara sabahları günlük 10 mikrogram/kilogram G-CSF verilmiştir. Tablo 2 ve 4'te, verildiği gün içindeki optimum (5 ya da 6×10^6 hücre/kg) ve minimum (2×10^6 hücre/kg) CD34+ hücre/kg sayıları ve başarılı greft yapma ile birleştirilen primer birleşik sonlanım noktaları, Tablo 3 ve 5'te ise, aferez gününe kadar optimum CD34+ hücre/kg sayısına ulaşan hastaların oranı sunulmaktadır.

Tablo 2. AMD3100-3101 Çalışmasının etkililik sonuçları – Non-Hodgkin lenfoma hastalarında CD34+ hücre mobilizasyonu

| Etkililik sonlanım noktası ^b | MOZOBİL ve G-CSF (n=150) | Plasebo ve G-CSF (n=148) | p değeri ^a |
|---|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| ≤4 aferez gününde ≥5x10 ⁶ hücre/kg'a ulaşan ve başarılı greft yapılan hastalar | 86 (%57,3) | 28 (%18,9) | <0,001 |
| ≤4 aferez gününde ≥2x10 ⁶ hücre/kg'a ulaşan ve başarılı greft yapılan hastalar | 126 (%84) | 64 (%43,2) | <0,001 |

^a Pearson Ki-Kare testi kullanılarak hesaplanan p değeri

^b MOZOBİL ve G-CSF alan hastalardan istatistiksel açıdan anlamlı daha çok sayıda hasta (n=89; %59,3) plasebo ve G-CSF'ye göre (n=29; %19,6) ≤4 aferez gününde ≥5x10⁶ hücre/kg'a ulaşmıştır, p<0,001; MOZOBİL ve G-CSF alan hastalardan istatistiksel açıdan anlamlı daha çok sayıda hasta (n=130; %86,7) plasebo ve G-CSF'e göre (n=70; %47,3) ≤4 aferez gününde ≥2x10⁶ hücre/kg'a ulaşmıştır, p<0,001.

Tablo 3. AMD3100-3101 Çalışması – Non-Hodgkin lenfoma hastalarında aferez gününe kadar ≥5x10⁶ CD34+ hücre/kg'a ulaşan hastaların oranı

| Gün | MOZOBİL ve G-CSF'deki Oran ^a (n=147 ^b) | Plasebo ve G-CSF'deki Oran ^a (n=142 ^b) |
|-----|---|---|
| 1 | %27,9 | %4,2 |
| 2 | %49,1 | %14,2 |
| 3 | %57,7 | %21,6 |
| 4 | %65,6 | %24,2 |

^a Kaplan Meier yöntemine göre belirlenen yüzdelere

^b n, en az bir gün aferez alan tüm hastaları içermektedir

Tablo 4. AMD3100-3102 Çalışması etkililik sonuçları – Multipl miyelom hastalarında CD34+ hücresi mobilizasyonu

| Etkililik sonlanım noktası ^b | MOZOBİL ve G-CSF (n=148) | Plasebo ve G-CSF (n=154) | p değeri ^a |
|---|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| ≤2 aferez gününde ≥6x10 ⁶ hücre/kg'a ulaşan ve başarılı greft yapılan hastalar | 104 (%70,3) | 53 (%34,4) | <0,001 |

^a p değeri başlangıçtaki trombosit sayısına göre bloke edilen Cochran-Mantel-Haenszel istatistiği kullanılarak hesaplanmıştır.

^b MOZOBİL ve G-CSF alan hastalardan istatistiksel açıdan anlamlı daha çok sayıda hasta (n=106; %71,6) plasebo ve G-CSF'ye göre (n=53; %34,4) ≤2 aferez gününde ≥6x10⁶ hücre/kg'a ulaşmıştır, p<0,001; MOZOBİL ve G-CSF alan hastalardan istatistiksel açıdan anlamlı daha çok sayıda hasta (n=112; %75,7) plasebo ve G-CSF'ye göre (n=79; %51,3) ≤4 aferez gününde ≥6x10⁶ hücre/kg'a ulaşmıştır, p<0,001; MOZOBİL ve G-CSF alan hastalardan istatistiksel açıdan anlamlı daha çok sayıda hasta (n=141; %95,3) plasebo ve G-CSF'ye göre (n=136; %88,3) ≤4 aferez gününde ≥2x10⁶ hücre/kg'a ulaşmıştır, p=0,031.

Tablo 5. AMD 3100-3102 Çalışması – Multipl miyelom hastalarında aferez gününe kadar ≥6x10⁶ CD34+ hücre/kg'a ulaşan hastaların oranı

| Gün | MOZOBİL ve G-CSF'deki | Plasebo ve G-CSF'deki |
|-----|-----------------------|-----------------------|
|-----|-----------------------|-----------------------|

| | Oran^a (n=144^b) | Oran^a (n=150^b) |
|----------|---|---|
| 1 | %54,2 | %17,3 |
| 2 | %77,9 | %35,3 |
| 3 | %86,8 | %48,9 |
| 4 | %86,8 | %55,9 |

^a Kaplan Meier yöntemine göre belirlenen yüzdeler

^b n, en az bir gün aferez alan tüm hastaları içermektedir

Kurtarma hastaları

AMD3100-3101 çalışmasında, yeterli CD34+ hücresi mobilize edemeyen ve bu yüzden transplantasyon yapılamayan 62 hasta (MOZOBİL + G-CSF grubunda 10, plasebo + G-CSF grubunda 52), MOZOBİL ve G-CSF ile gerçekleştirilen açık etiketli bir Kurtarma prosedürüne alınmıştır. Bu hastaların %55'i (62 hastanın 34'ü) $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ hücresi mobilize etmiş ve başarıyla greft yapılmıştır. AMD3100-3102 çalışmasında, 7 hasta (tümü plasebo + G-CSF grubu) Kurtarma prosedürüne alınmıştır. Bu hastaların %100'ü (7 hastanın 7'si) $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ hücresi mobilize etmiş ve başarıyla greft yapılmıştır.

Her bir nakilde kullanılan hematopoietik kök hücre dozu araştırmacı tarafından belirlenmiş ve toplanan hematopoietik kök hücrelerin tümünün nakledilmesi şart olmamıştır. Faz 3 çalışmalarında transplantasyon yapılan hastalar için, nötrofil greftine kadar geçen medyan süre (10-11 gün), trombosit greftine kadar geçen medyan süre (18-20 gün) ve transplantasyon sonrası 12 aya kadar greft dayanıklılığı, MOZOBİL ve plasebo gruplarında benzerdir.

Non-Hodgkin lenfoma, Hodgkin hastalığı veya multipl miyelom hastalarında gerçekleştirilen destekleyici Faz 2 çalışmalarından (aferezden önceki akşam ya da sabah verilen pleriksaför 0,24 mg/kg) elde edilen mobilizasyon ve greft verileri, Faz 3 çalışmalarından elde edilen verilere benzerdir.

Plasebo kontrollü çalışmalarda, ilk aferezden önceki günden ilk aferezden hemen öncesine kadar geçen 24 saatlik sürede periferik kandaki CD34+ hücresi sayısındaki (hücre/mikrolitre) kaç kat arttığı incelenmiştir (Tablo 6). Bu 24 saatlik sürede, aferezden 10-11 saat önce 0,24 mg/kg ilk pleriksaför dozu ya da plasebo uygulanmıştır.

Tablo 6. MOZOBİL uygulamasından sonra periferik kandaki CD34+ hücre sayısı kat artışı

| Çalışma | MOZOBİL ve G-CSF | | Plasebo ve G-CSF | |
|--------------|------------------|---------------|------------------|---------------|
| | Ortanca | Ortalama (SS) | Ortanca | Ortalama (SS) |
| AMD3100-3101 | 5 | 6,1 (5,4) | 1,4 | 1,9 (1,5) |
| AMD3100-3102 | 4,8 | 6,4 (6,8) | 1,7 | 2,4 (7,3) |

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Kurumu, otolog hematopoietik kök hücre transplantasyonu gerektirdiği için, malign hastalıkların tedavisi için kemoterapi nedeniyle ortaya çıkan miyelosüpresyon olan 0 ila 1 yaş arasındaki çocuklarda MOZOBİL kullanımıyla ilgili çalışma sonuçlarının sunulması yükümlülüğüne ilişkin muafiyet tanımıştır (pediyatrik kullanımla ilgili bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

Avrupa İlaç Kurumu, otolog hematopoietik kök hücre transplantasyonu gerektirdiği için, malign hastalıkların tedavisi için kemoterapi nedeniyle ortaya çıkan miyelosüpresyon olan 1 ila 18 yaşları arasındaki çocuklarda MOZOBİL kullanımıyla ilgili çalışma sonuçlarının sunulması yükümlülüğüne ilişkin erteleme kararı vermiştir (pediyatrik kullanımla ilgili bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Pleriksaforun farmakokinetiği, lenfoma ve multipl miyelom hastalarında G-CSF (4 gün art arda günde bir kere 10 mikrogram/kilogram) ön tedavisinden sonra 0,24 mg/kg klinik düzeyinde incelenmiştir.

Pleriksaforun 0,24 mg/kg baz ve sabit (20 mg) dozlarını takiben farmakokinetik ve farmakodinamiğini karşılaştırmak için, yetişkin Non-Hodgkin lenfoma hastalarının (N= 61) 0,24 mg/kg veya 20 mg pleriksafor ile tedavi edildiği bir klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışma, kilosu 70 kg veya altında olan hastalarda gerçekleştirilmiştir (medyan: 63,7 kg, min: 34,2 kg, maks: 70 kg). Sabit 20 mg doz, 0,24 mg/kg doza göre 1,43 kat daha fazla maruziyet (EAA_{0-10s}) göstermiştir (Tablo 7). Aynı zamanda sabit 20 mg doz, mg/kg baz doza göre $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg'lık hedefe ulaşmada numerik olarak daha yüksek bir yanıt oranı göstermiştir (lokal lab. verisine dayanarak %5,2 [%60,0'a karşı % 54,8] ve merkez lab. verisine dayanarak %11,7 [%63,3'e karşı %51,6]). Her iki tedavi grubunda da $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg'a ulaşmadaki medyan zaman 3 gün olmuştur ve gruplar arasında güvenilirlik profili benzerdir. 83 kg'lık vücut ağırlığı, sabit dozdan ağırlık bazlı dozlamaya geçiş hastalarında sonlandırma noktası olarak seçilmiştir (83 kg x 0,24 mg = 19,92 mg/kg).

Tablo 7. Sabit ve ağırlık bazlı rejimlerin sistemik maruziyet (EAA_{0-10s}) karşılaştırması

| Rejim | Geometrik Ortalama (EAA) |
|--------------------|--------------------------|
| Sabit 20 mg (n=30) | 3991,2 |
| 0,24 mg/kg (n=31) | 2792,7 |
| Oran (%90 GA) | 1,43 (1,32; 1,54) |

GA: Güven aralığı

Emilim:

Pleriksafor subkütan enjeksiyondan sonra hızla absorbe edilmekte ve maksimum konsantrasyonlara yaklaşık 30-60 dakikada (t_{max}) ulaşmaktadır. 4 günlük G-CSF ön tedavisinin ardından hastalara subkütan 0,24 mg/kg doz uygulamasından sonra, pleriksafor'un maksimum plazma konsantrasyonu (C_{max}) ve sistemik maruziyeti (AUC_{0-24}) sırasıyla 887 ± 217 ng/mL ve 4.337 ± 922 ng·sa/mL'dir.

Dağılım:

Pleriksafor insan plazma proteinlerine %58 oranına kadar orta derecede bağlanmaktadır. İnsanlarda pleriksaforun görünen dağılım hacmi 0,3 L/kg'dır ve pleriksafor'un yalnız bununla sınırlı olmasa da büyük oranda ekstravasküler sıvı alanına bağlı olduğunu göstermektedir.

Biyotransformasyon:

Pleriksafor, insan karaciğer mikrozomları veya insan primer hepatositleri kullanılarak *in vitro* olarak metabolize edilmez ve majör ilaç metabolize edici CYP450 enzimlerine karşı (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4/5) *in vitro* inhibisyon aktivitesi göstermez. İnsan hepatositleriyle gerçekleştirilen *in vitro* çalışmalarda, pleriksafor CYP1A2, CYP2B6, ve CYP3A4 enzimlerini indüklememektedir. Bu bulgular, pleriksafor'un P450'ye bağımlı ilaç-ilaç etkileşimlerinde rol oynama potansiyelinin düşük olduğuna işaret etmektedir.

Eliminasyon:

Pleriksaforun majör eliminasyon yolu idrarlardır. Normal böbrek fonksiyonu olan sağlıklı gönüllülere 0,24 mg/kg doz uygulandıktan sonra, dozun yaklaşık %70'i uygulamadan sonraki ilk 24 saat içinde değişmemiş olarak idrar yoluyla atılmıştır. Plazmadaki eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 3-5 saattir. Pleriksafor, MDCKII ve MDCKII-MDR1 hücre modelleriyle gerçekleştirilen bir *in vitro* çalışmada P-glikoprotein substratı ya da inhibitörü gibi davranmamıştır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

0,24 mg/kg pleriksafor tek dozundan sonra, farklı böbrek yetmezliği düzeylerindeki deneklerde klerens düşmüştür ve kreatinin klerensiyle (CrCl) pozitif korelasyon mevcuttur. Hafif (CrCl 51-80 ml/dk), orta (CrCl 31-50 ml/dk) ve şiddetli (CrCl \leq 30 ml/dk) böbrek yetmezliği olan deneklerde pleriksaforun ortalama EAA₀₋₂₄ değerleri, sırasıyla 5.410, 6.780, ve 6.990 ng.sa/ml'dir ve bunlar böbrek fonksiyonu normal olan sağlıklı deneklerde görülen maruziyetten (5.070 ng.sa/ml) daha yüksektir. Böbrek yetmezliğinin C_{max} üzerinde etkisi olmamıştır.

Cinsiyet:

Popülasyon farmakokinetik analizinde, cinsiyetin pleriksafor'un farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Geriatrik popülasyon:

Popülasyon farmakokinetik analizinde, yaşın pleriksafor'un farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarla ilgili sınırlı farmakokinetik veri bulunmaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlar ve fareler üzerinde tek subkütan dozla gerçekleştirilen çalışmalardan elde edilen sonuçlar, pleriksaforun geçici ama şiddetli nöromusküler etkilere (koordinasyonsuz hareketler), sedatif benzeri etkilere (hipoaktivite), dispneye, karın üstü ya da yan yatma ve/veya kas spazmlarına neden olabildiğini göstermiştir. Pleriksafor'un hayvanlarda gerçekleştirilen yinelenen doz çalışmalarında tutarlı olarak görülen diğer etkileri, sıçanlar ve köpeklerde dolaşımdaki akyuvar sayısında artış, idrarda kalsiyum ve magnezyum atılmasında artış, sıçanlarda dalak ağırlığında hafif bir artış, ve köpeklerde diyare ve taşikardidir. Sıçanlar ve/veya köpeklerin karaciğer ve dalaklarında, ekstramedüller

hematopoieze yönelik histopatolojik bulgular görülmüştür. İnsan klinik maruziyetine göre aynı büyüklükte ya da biraz daha yüksek sistemik maruziyetlerde çoğunlukla bu bulgulardan biri ya da birden fazlası görülmüştür.

Bir *in vitro* genel reseptör etkinliği taramasında, maksimum insan sistemik düzeyinden birkaç kat daha yüksek olan bir konsantrasyonda (5 mikrogram/mililitre), pleriksaforun çoğunlukla santral sinir sistemindeki (SSS) ve/veya periferik sinir sistemindeki (PSS) presinaptik sinir uçlarında bulunan farklı reseptörlere orta ya da şiddetli bağlanma afinitesi olduğu görülmüştür (N-tipi kalsiyum kanalı, potasyum kanalı SK_{CA}, histamin H₃, asetilkolin muskarinik M₁ ve M₂, adrenerjik α_{1B} ve α_{2C}, nöropeptit Y/Y¹ ve glutamat NMDA poliamin reseptörleri). Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

Sıçanlara intravenöz yoldan uygulanan pleriksafor ile gerçekleştirilen güvenlik farmakolojisi çalışmalarında, insan klinik maruziyetinden biraz yüksek sistemik maruziyetlerde solunum ve kardiyak baskılayıcı etkiler görülmüştür; subkütan uygulamada ise, yalnızca daha yüksek sistemik düzeylerde solunum ve kardiyovasküler etkiler ortaya çıkmıştır.

SDF-1α ve CXCR4, embriyofötal gelişimde majör rol oynamaktadır. Pleriksafor'un sıçanlar ve tavşanlarda tekrar emilimde artışa, fötüs ağırlığında azalmaya, iskelet gelişimi geriliğine ve fötüs anomalilerinde artışa neden olduğu görülmüştür. Hayvan modellerinden elde edilen veriler ayrıca SDF-1α ve CXCR4 ile fötüs hematopoiezde modülasyon, vaskülarizasyon ve serebellar gelişime işaret etmektedir. Sıçanlar ve tavşanlarda teratojenik etkiler için Advers Etki Gözlenmeyen Düzeydeki sistemik maruziyet, hastalardaki terapötik dozlarda görülenle aynı büyüklüktedir ya da daha düşüktür. Bu teratojenik potansiyelin nedeni büyük olasılıkla farmakodinamik etki mekanizmasıdır.

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen dağılım çalışmalarında, radyoaktif işaretli pleriksafor konsantrasyonları, erkeklerde tek doz uygulamasından iki hafta sonra ya da 7 gün yinelenen doz uygulamasından sonra, dişilerde ise 7 günlük yinelenen doz uygulamasından sonra, üreme organlarında (testisler, yumurtalıklar, rahim) tespit edilmiştir. Dokulardan eliminasyon hızı düşüktür.

Pleriksafor'un erkek ve dişi fertilitesi ve postnatal gelişim üzerindeki potansiyel etkileri klinik dışı çalışmalarda incelenmemiştir.

Pleriksaforla karsinogenesis çalışması gerçekleştirilmemiştir. Yeterli miktardaki genotoksisite çalışmasında pleriksafor'un genotoksik olmadığı görülmüştür.

Pleriksafor aralıklı olarak uygulandığında *in vivo* Non-Hodgkin lenfoma, gliyoblastom, medulloblastom ve akut lenfoblastik lösemi modellerinde tümör büyümesini inhibe etmiştir.

28 gün boyunca devamlı pleriksafor uygulamasından sonra Non-Hodgkin lenfoma büyümesinde artış kaydedilmiştir. Bu etkiyle ilgili potansiyel riskin, insanlarda amaçlanan kısa süreli pleriksafor uygulaması için düşük olması beklenmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Konsantre hidroklorik asit (pH ayarlaması)
Sodyum hidroksit (pH ayarlaması)
Enjeksiyonluk su
Azot

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışması yapılmadığı için, bu tıbbi ürünün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmaması gerekmektedir.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon

24 ay

Açıldıktan sonra

Mikrobiyolojik açıdan, ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanım sırasında saklama süreleri ve kullanımdan önceki saklama koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Klorobütül/bütül kauçuk tıpa ve plastik geçme kapaklı alüminyum contası olan 2 ml şeffaf tip I cam flakon. Her bir flakon 1,2 ml çözelti içermektedir.

Ambalaj boyutu 1 flakon.

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. No:193 Levent
34394 Şişli-İstanbul
Tel: 0 212 339 10 00
Faks: 0 212 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI

2017/360

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.05.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ