

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mozobil 20 mg/ml Injektionslösung.

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 20 mg Plerixafor.

Jede Durchstechflasche enthält 24 mg Plerixafor in 1,2 ml Lösung.

### Sonstige Bestandteile:

Jeder ml enthält circa 5 mg (0,2 mmol) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare farblose bis blassgelbe Lösung mit einem pH-Wert von 6,0 - 7,5 und einer Osmolalität von 260 - 320 mOsm/kg.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Mozobil ist indiziert, in Kombination mit G-CSF, die Mobilisierung von hämatopoetischen Stammzellen in das periphere Blut zur Entnahme und anschließenden autologen Transplantation bei Patienten mit Lymphom und multiplem Myelom zu verbessern, die nicht ausreichend Stammzellen mobilisieren (siehe Abschnitt 4.2).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Mozobil-Therapie sollte von einem in Onkologie und/oder Hämatologie erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Das Mobilisierungs- und Aphereseverfahren sollte in Zusammenarbeit mit einem Onkologie-Hämatologie-Zentrum mit ausreichender Erfahrung in diesem Bereich durchgeführt werden, in dem die Überwachung von hämatopoetischen Progenitorzellen ordnungsgemäß erfolgen kann.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis Plerixafor ist 0,24 mg/kg Körpergewicht/Tag. Es sollte durch subkutane Injektion 6 bis 11 Stunden vor Einleitung jeder Apherese im Anschluss an eine 4-tägige Vorbehandlung mit Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) gegeben werden. In klinischen Studien wurde Mozobil häufig an 2 bis 4 (und bis zu 7) aufeinander folgenden Tagen angewendet.

Das zur Berechnung der Plerixafor-Dosis herangezogene Gewicht sollte innerhalb von 1 Woche vor der ersten Plerixafor-Dosis bestimmt werden. In klinischen Studien wurde die Plerixafor-Dosis nach dem Körpergewicht bei Patienten mit bis zu 175 % des Idealgewichts berechnet. Die Plerixafor-Dosierung und Behandlung von Patienten, deren Körpergewicht mehr als 175 % des Idealgewichts betrug, wurden nicht untersucht. Das Idealgewicht kann mit Hilfe der folgenden Gleichungen bestimmt werden:

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

Wegen der zunehmenden Exposition bei steigendem Körpergewicht sollte die Plerixafor-Dosis nicht mehr als 40 mg/Tag betragen.

### Empfohlene begleitende Arzneimittel

In den Zulassungsstudien für Mozobil, erhielten alle Patienten jeden Tag morgendliche Dosen von 10 µg/kg G-CSF an 4 aufeinander folgenden Tagen vor der ersten Plerixafor-Dosis und an jedem Morgen vor der Apherese.

### Besondere Populationen

#### *Patienten mit Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 20 - 50 ml/min sollte die Plerixafor-Dosis um ein Drittel auf 0,16 mg/kg/Tag (siehe Abschnitt 5.2) reduziert werden. Die klinischen Daten mit dieser Dosisanpassung sind unzureichend. Es liegen keine hinreichenden klinischen Erfahrungen vor, um alternative Dosierungsempfehlungen für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 20 ml/min oder für Hämodialyse-Patienten abzugeben.

Wegen der zunehmenden Exposition bei steigendem Körpergewicht sollte die Dosis nicht mehr als 27 mg/Tag betragen, wenn die Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min liegt.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Erfahrung bei pädiatrischen Patienten ist begrenzt. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mozobil bei pädiatrischen Patienten wurden nicht in kontrollierten klinischen Studien festgestellt.

#### *Ältere Patienten (> 65 Jahre alt)*

Dosisanpassungen sind bei älteren Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht notwendig. Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min wird empfohlen (siehe Abschnitt Niereninsuffizienz weiter oben). Im Allgemeinen ist bei der Dosisauswahl für ältere Patienten Vorsicht geboten, da die Häufigkeit einer verminderten Nierenfunktion mit fortschreitendem Alter steigt.

### Art der Anwendung

Zur subkutanen Injektion. Jede Durchstechflasche Mozobil ist ausschließlich für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Durchstechflaschen sollten vor der Anwendung visuell geprüft und nicht verwendet werden, wenn Partikel oder Verfärbungen festzustellen sind. Da Mozobil als sterile konservierungsstofffreie Formulierung geliefert wird, sollte beim Transfer des Inhalts der Durchstechflasche in eine geeignete Spritze für die subkutane Anwendung ein aseptisches Verfahren zum Einsatz kommen (siehe Abschnitt 6.3).

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Potenzial einer Tumorzellenmobilisierung bei Patienten mit Lymphom und multiplem Myelom

Der Effekt einer potenziellen Reinfusion von Tumorzellen wurde nicht angemessen untersucht.

Wenn Mozobil in Verbindung mit G-CSF zur Mobilisierung von hämatopoetischen Stammzellen bei Patienten mit Lymphom oder multiplem Myelom angewendet wird, können Tumorzellen aus dem Mark freigesetzt und anschließend mit dem Leukaphereseprodukt entnommen werden. Die klinische Relevanz des theoretischen Risikos einer Mobilisierung von Tumorzellen ist nicht vollständig geklärt. In klinischen Studien an Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom und multiplem Myelom wurde keine Mobilisierung von Tumorzellen bei Plerixafor beobachtet.

### Tumorzellenmobilisierung bei Leukämiepatienten

In einem Compassionate-Use-Programm wurden Mozobil und G-CSF bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie und Plasmazellenleukämie angewendet. In manchen Fällen erhöhte sich bei diesen Patienten die Anzahl der zirkulierenden Leukämiezellen. Bei einer Mobilisierung von hämatopoetischen Stammzellen kann Plerixafor eine Mobilisierung von leukämischen Zellen und eine anschließende Kontamination des Aphereseprodukts verursachen. Deswegen wird Plerixafor nicht empfohlen für die Mobilisierung und Gewinnung von hämatopoetischen Stammzellen bei Patienten mit Leukämie.

### Hämatologische Effekte

#### *Hyperleukozytose*

Die Gabe von Mozobil in Verbindung mit G-CSF erhöht die Zahl der zirkulierenden Leukozyten sowie die hämatopoetischen Stammzellenpopulationen. Während der Mozobil-Therapie sollten die Leukozytenzahlen überwacht werden. Die Anwendung von Mozobil bei Patienten mit Neutrophilenzahlen von über  $50 \times 10^9/l$  im peripheren Blut bedarf klinischer Abwägung.

#### *Thrombozytopenie*

Thrombozytopenie ist eine bekannte Komplikation der Apherese und wurde bei Patienten beobachtet, die Mozobil erhielten. Bei allen Patienten, die Mozobil erhalten und einer Apherese unterzogen werden, sollten die Thrombozytenzahlen überwacht werden.

### Allergische Reaktionen

Mozobil wurde gelegentlich mit potenziellen systemischen Reaktionen in Verbindung gebracht, die mit subkutanen Reaktionen in Zusammenhang stehen wie z. B. Urtikaria, periorbitale Schwellung, Dyspnoe oder Hypoxie (siehe Abschnitt 4.8). Die Symptome sprachen auf Behandlungen (z. B. Antihistamine, Kortikosteroide, Hydratation oder zusätzlicher Sauerstoff) an oder verschwanden spontan. Nach Marktzulassung wurden weltweit Fälle von anaphylaktischen Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock, berichtet. Wegen des Potenzials dieser Reaktionen sollten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

### Vasovagale Reaktionen

Vasovagale Reaktionen, orthostatische Hypotonie und/oder Synkope können nach subkutanen Injektionen auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Wegen des Potenzials dieser Reaktionen sollten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

### Vergrößerte Milz

In präklinischen Studien wurden höhere absolute und relative Milzgewichte in Zusammenhang mit einer extramedullären Hämatopoese nach der längeren (2 bis 4 Wochen) täglichen subkutanen Gabe von Plerixafor bei Ratten in Dosen beobachtet, die etwa 4 Mal höher als die empfohlene Dosis für den Menschen waren.

Die Wirkung von Plerixafor auf die Milzgröße bei Patienten wurde in klinischen Studien nicht besonders untersucht. Die Möglichkeit, dass Plerixafor zusammen mit G-CSF eine Vergrößerung der Milz verursacht, kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der sehr selten auftretenden Milzruptur nach der Gabe von G-CSF sollte bei Personen, die Mozobil in Verbindung mit G-CSF erhalten und über Schmerzen im linken Oberbauch und/oder im Schulterblatt oder in der Schulter klagen, die Integrität der Milz untersucht werden.

### Natrium

Mozobil enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. *In-vitro*-Tests haben gezeigt, dass Plerixafor nicht durch P450-CYP-Enzyme verstoffwechselt wird; P450-CYP-Enzyme wiederum werden nicht inhibiert oder induziert. Aus einer *in-vitro*-Studie geht hervor, dass Plerixafor kein Substrat oder Inhibitor von P-Glykoprotein ist.

In klinischen Studien an Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom hatte die Ergänzung von Rituximab zu einem Mobilisierungsregime aus Plerixafor und G-CSF keine Auswirkung auf die Sicherheit für die Patienten oder die CD34+-Zellen-Ausbeute.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Plerixafor bei Schwangeren vor. Der pharmakodynamische Wirkungsmechanismus von Plerixafor deutet darauf hin, dass bei einer Anwendung während der Schwangerschaft kongenitale Missbildungen hervorgerufen werden. In tierexperimentellen Studien hat sich eine Teratogenizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Mozobil sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, sofern nicht der klinische Zustand der Frau eine Behandlung mit Plerixafor erforderlich macht.

##### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Plerixafor in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Stillen sollte während der Behandlung mit Mozobil unterbrochen werden.

##### Fertilität

Die potenziellen Effekte von Plerixafor auf die männliche und weibliche Fruchtbarkeit sind nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3).

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Mozobil kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen. Bei einigen Patienten trafen Benommenheit, Müdigkeit oder vasovagale Reaktionen auf; deswegen ist beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Sicherheitsdaten für Mozobil in Verbindung mit G-CSF bei Onkologiepatienten mit Lymphom und multiplem Myelom wurden aus 2 plazebokontrollierten Phase-III-Studien (301 Patienten) und 10 unkontrollierten Phase-II-Studien (242 Patienten) zusammengetragen. Die Patienten wurden primär mit täglichen Dosen von 0,24 mg/kg Plerixafor in Form subkutaner Injektionen behandelt. Die Exposition gegenüber Plerixafor lag bei diesen Studien zwischen 1 und 7 aufeinander folgenden Tagen (Median = 2 Tage).

In den zwei Phase-III-Studien an Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom und multiplem Myelom (AMD3100-3101 bzw. AMD3100-3102) wurden insgesamt 301 Patienten in der Mozobil- und G-CSF-Gruppe und 292 Patienten in der G-CSF- und Plazebo-Gruppe behandelt. Die Patienten erhielten dabei jeden Tag morgendliche Dosen von G-CSF 10 µg/kg an 4 Tagen vor der ersten Plerixafor- oder Plazebo-Dosis und an jedem Morgen vor der Apherese. Nebenwirkungen, die häufiger bei Mozobil und G-CSF als bei dem Plazebo und G-CSF auftraten und die für  $\geq 1$  % der Patienten, die Mozobil während der hämatopoetischen Stammzellenmobilisierung und Apherese und vor der Chemotherapie/ablativen Behandlung als Vorbereitung auf die Transplantation erhielten, berichtet

wurden, sind in Tabelle 1 dargestellt. Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind nach der folgenden Konvention definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Für die Chemotherapie/ablative Behandlung als Vorbereitung auf die Transplantation bis 12 Monate nach der Transplantation wurden keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Nebenwirkungen zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

#### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

**Tabelle 1: Nebenwirkungen, die während der Mobilisierung und Apherese in Phase-III-Studien häufiger bei Mozobil als bei dem Plazebo auftraten und auf Mozobil zurückgeführt wurden**

<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Gelegentlich	Allergische Reaktionen* Anaphylaktische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt 4.4)**
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Häufig	Schlaflosigkeit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig	Benommenheit, Kopfschmerzen
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Durchfall, Übelkeit
Häufig	Erbrechen, Bauchschmerzen, Magenbeschwerden, Dyspepsie, Bauchblähung, Verstopfung, Flatulenz, Hypoästhesie oral, Mundtrockenheit
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig	Hyperhidrose, Erythem
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	
Häufig	Arthralgie, Muskelschmerzen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig	Reaktionen am Injektions- und Infusionsort
Häufig	Müdigkeit, Unwohlsein

Die genannte Häufigkeit für allergische Reaktionen basiert auf den in den onkologischen Studien beobachteten Nebenwirkungen (679 Patienten): Darin enthalten war eines oder mehrere der folgenden Ereignisse: Urtikaria (n = 2), periorbitale Schwellung (n = 2), Dyspnoe (n = 1) oder Hypoxie (n = 1). Diese Ereignisse waren allgemein leicht oder mäßig und traten innerhalb von etwa 30 min nach der Gabe von Mozobil auf.

\*\* Erfahrungen nach Zulassung

Ähnliche Nebenwirkungen wurden bei Patienten mit Lymphom und multiplem Myelom, die Mozobil in den kontrollierten Phase-III-Studien und unkontrollierten Studien einschließlich einer Phase-II-Studie über Mozobil als Monotherapie für die hämatopoetische Stammzellenmobilisierung erhielten, berichtet. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Onkologiepatienten aufgrund von Krankheit, Alter oder Geschlecht beobachtet.

### *Myokardinfarkt*

In klinischen Studien kam es bei 7 von 679 Onkologiepatienten nach der hämatopoetischen Stammzellenmobilisierung mit Plerixafor und G-CSF zu Myokardinfarkten. Alle Ereignisse traten frühestens 14 Tage nach der letzten Gabe von Mozobil auf. Außerdem erlitten 2 Onkologiepatientinnen in dem Compassionate-Use-Program nach der hämatopoetischen Stammzellenmobilisierung mit Plerixafor und G-CSF Myokardinfarkte. Eines dieser Ereignisse trat 4 Tage nach der letzten Anwendung von Mozobil auf. Das Fehlen einer zeitlichen Beziehung bei 8 von 9 Patienten zusammen mit dem Risikoprofil der Patienten mit Myokardinfarkten deutet nicht darauf hin, dass Mozobil ein unabhängiges Risiko von Myokardinfarkten bei Patienten, die auch G-CSF erhalten, mit sich bringt.

### *Hyperleukozytose*

In den Phase-III-Studien wurden Leukozytenzahlen von  $100 \times 10^9/l$  oder mehr am Tag vor bzw. an jedem Tag der Apherese bei 7 % der Patienten, die Mozobil erhielten, und bei 1 % der Patienten, die das Placebo bekamen, beobachtet. Komplikationen oder klinische Symptome von Leukostase wurden nicht beobachtet.

### *Vasovagale Reaktionen*

In klinischen Studien über Mozobil an Onkologiepatienten und an gesunden Probanden kam es bei weniger als 1 % der Teilnehmer zu vasovagalen Reaktionen (orthostatische Hypotonie und/oder Synkope) nach der subkutanen Anwendung von Plerixafor-Dosen  $\leq 0,24$  mg/kg. Diese Ereignisse traten mehrheitlich innerhalb von 1 Stunde nach der Gabe von Mozobil auf.

### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

In klinischen Studien über Mozobil bei Onkologiepatienten wurden seltene Fälle von schweren Ereignissen des Gastrointestinaltrakts einschließlich Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen berichtet.

### *Parästhesie*

Parästhesie ist häufig bei mehrfach vorbehandelten Onkologiepatienten zu beobachten, die sich dann einer autologen Transplantation unterziehen. In den placebokontrollierten Phase-III-Studien betrug die Häufigkeit von Parästhesie 20,6 % in der Plerixafor-Gruppe bzw. 21,2 % in der Placebo-Gruppe.

### *Ältere Patienten*

In den beiden placebokontrollierten klinischen Studien über Plerixafor waren 24 % der Patienten  $\geq 65$  Jahre alt. Bei diesen älteren Patienten wurden im Vergleich zu jüngeren keine bemerkenswerten Unterschiede in der Häufigkeit von Nebenwirkungen festgestellt.

## **4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Nach begrenzten Daten über Dosen oberhalb der empfohlenen Dosis bis zu 0,48 mg/kg kann sich die Häufigkeit von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, vasovagalen Reaktionen, orthostatischer Hypotonie und/oder Synkope erhöhen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Immunstimulanzien; ATC-Code: L03AX16

#### Wirkmechanismus

Plerixafor ist ein Bicyclamderivat und ein selektiver reaktiver Antagonist des CXCR4-Chemokinrezeptors und blockiert die Bindung seines kognaten Liganden, des Stromal Cell-derived Factor-1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ), auch bekannt als CXCL12. Man geht davon aus, dass eine Plerixafor-induzierte Leukozytose und Erhöhungen der Spiegel von zirkulierenden hämatopoetischen Progenitorzellen aus einer Trennung der CXCR4-Bindung an seinen kognatem Liganden hervorgehen, was zum Auftreten

von reifen und von pluripotenten Zellen im systemischen Kreislauf führt. CD34+-Zellen, die durch Plerixafor mobilisiert werden, sind funktional und transplantationsfähig mit Potenzial zur Langzeitpopulation.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In zwei randomisiert-kontrollierten Phase-III-Studien erhielten Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom oder multiplem Myelom an jedem Abend vor der Apherese Mozobil 0,24 mg/kg bzw. das Plazebo. Die Patienten bekamen jeden Tag morgendliche Dosen von G-CSF 10 µg/kg an 4 Tagen vor der ersten Plerixafor- oder Plazebo-Dosis und an jedem Morgen vor der Apherese. Optimale (5 oder  $6 \times 10^6$  Zellen/kg) und minimale ( $2 \times 10^6$  Zellen/kg) Anzahlen von CD34+-Zellen/kg innerhalb einer bestimmten Anzahl von Tagen sowie die primären Kombinationsendpunkte, zu denen die erfolgreiche Transplantation gehörte, sind in Tabelle 2 und 4 dargestellt; der Anteil der Patienten, die je Apheresetag optimale Anzahl von CD34+-Zellen erreichten, findet sich in Tabelle 3 und 5.

**Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse von Studie AMD3100-3101 - CD34+-Zellenmobilisierung bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom**

Endpunkt <sup>b</sup> zur Wirksamkeit	Mozobil und G-CSF (n = 150)	Plazebo und G-CSF (n = 148)	p-Wert <sup>a</sup>
Patienten, die $\geq 5 \times 10^6$ Zellen/kg in $\leq 4$ Apheresetagen und eine erfolgreiche Transplantation erreichten	86 (57,3 %)	28 (18,9 %)	< 0,001
Patienten, die $\geq 2 \times 10^6$ Zellen/kg in $\leq 4$ Apheresetagen und eine erfolgreiche Transplantation erreichten	126 (84,0 %)	64 (43,2 %)	< 0,001

<sup>a</sup>p-Wert berechnet anhand des Chi-Squared-Tests nach Pearson

<sup>b</sup>Statistisch signifikant mehr Patienten erreichten  $\geq 5 \times 10^6$  Zellen/kg in  $\leq 4$  Apheresetagen mit Mozobil und G-CSF (n=89; 59,3 %) als mit dem Plazebo und G-CSF (n=29; 19,6 %), p < 0,001; statistisch signifikant mehr Patienten erreichten  $\geq 2 \times 10^6$  Zellen/kg in  $\leq 4$  Apheresetagen mit Mozobil und G-CSF (n=130; 86,7 %) als mit dem Plazebo und G-CSF (n=70; 47,3 %), p < 0,001.

**Table 3: Studie AMD3100-3101 – Anteil von Patienten mit Nicht-Hodgkin-Lymphom, die  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+-Zellen/kg je Apheresetag erreichten**

Tage	Anteil <sup>a</sup> bei Mozobil und G-CSF (n=147 <sup>b</sup> )	Anteil <sup>a</sup> bei Plazebo und G-CSF (n=142 <sup>b</sup> )
1	27,9 %	4,2 %
2	49,1 %	14,2 %
3	57,7 %	21,6 %
4	65,6 %	24,2 %

<sup>a</sup>Prozentwerte ermittelt nach der Kaplan-Meier-Methode

<sup>b</sup>n beinhaltet alle Patienten mit mindestens einem Apheresetag

**Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse der Studie AMD3100-3102 – CD34+-Zellenmobilisierung bei Patienten mit multiplem Myelom**

Endpunkt <sup>b</sup> zur Wirksamkeit	Mozobil und G-CSF (n = 148)	Plazebo und G-CSF (n = 154)	p-Wert <sup>a</sup>
Patienten, die $\geq 6 \times 10^6$ Zellen/kg in $\leq 2$ Apheresetagen und eine erfolgreiche Transplantation erreichten	104 (70,3%)	53 (34,4%)	< 0,001

<sup>a</sup>p-Wert berechnet anhand der Cochran-Mantel-Haenszel-Statistik mit Blockbildung nach Thrombozytenzahl im Ausgangszustand



<sup>b</sup>Statistisch signifikant mehr Patienten erreichten  $\geq 6 \times 10^6$  Zellen/kg in  $\leq 2$  Apheresetagen mit Mozobil und G-CSF (n=106; 71,6 %) als mit dem Plazebo und G-CSF (n=53; 34,4 %),  $p < 0,001$ ; statistisch signifikant mehr Patienten erreichten  $\geq 6 \times 10^6$  Zellen/kg in  $\leq 4$  Apheresetagen mit Mozobil und G-CSF (n=112; 75,7 %) als mit dem Plazebo und G-CSF (n=79; 51,3 %),  $p < 0,001$ ; statistisch signifikant mehr Patienten erreichten  $\geq 2 \times 10^6$  Zellen/kg in  $\leq 4$  Apheresetagen mit Mozobil und G-CSF (n=141; 95,3 %) als mit dem Plazebo und G-CSF (n=136; 88,3 %),  $p = 0,031$ .

**Table 5: Studie AMD3100-3102 – Anteil von Patienten mit multiplem Myelom, die  $\geq 6 \times 10^6$  CD34+-Zellen/kg je Apheresetag erreichten**

Tage	Anteil <sup>a</sup> bei Mozobil und G-CSF (n=144 <sup>b</sup> )	Anteil <sup>a</sup> bei Plazebo und G-CSF (n=150 <sup>b</sup> )
1	54,2 %	17,3 %
2	77,9 %	35,3 %
3	86,8 %	48,9 %
4	86,8 %	55,9 %

<sup>a</sup>Prozentwerte ermittelt nach der Kaplan-Meier-Methode

<sup>b</sup>n beinhaltet alle Patienten, die mindestens einen Apheresetag erhalten haben

#### Rescue-Patienten

In der Studie AMD3100-3101 wurden 62 Patienten (10 in der Mozobil- + G-CSF-Gruppe und 52 in der Plazebo- + G-CSF-Gruppe), die keine ausreichenden Anzahlen von CD34+-Zellen mobilisierten und deswegen nicht mit der Transplantation fortfahren konnten, in ein offenes Rescue-Verfahren mit Mozobil und G-CSF aufgenommen. Von diesen Patienten mobilisierten 55% (34 von 62)  $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+-Zellen, die erfolgreich transplantiert wurden. In der Studie AMD3100-3102 wurden 7 Patienten (alle aus der Plazebo- + G-CSF-Gruppe) in das Rescue-Verfahren aufgenommen. Von diesen Patienten mobilisierten 100% (7 von 7)  $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+-Zellen, die erfolgreich transplantiert wurden.

Die Dosis hämatopoetischer Stammzellen, die für jede Transplantation verwendet wurde, bestimmte der Prüfer. Nicht alle gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen wurden notwendigerweise transplantiert. Bei den transplantierten Patienten in den Phase-III-Studien waren die mittlere Zeit bis zum Anwachsen (*engraftment*) der Neutrophilen (10 - 11 Tage), die mittlere Zeit zum Anwachsen (*engraftment*) der Thrombozyten (18 - 20 Tage) und die Stabilität der Transplantation bis zu 12 Monate im Anschluss an die Transplantation in den Mozobil- und Plazebo-Gruppen ähnlich.

Die Daten zur Mobilisierung und Transplantation aus unterstützenden Phase-II-Studien (Plerixafor 0,24 mg/kg dosiert am Abend oder Morgen vor der Apherese) bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom, Morbus Hodgkin oder multiplem Myelom stellten sich ähnlich wie diese Daten für die Phase-III-Studien dar.

In den plazebokontrollierten Studien wurde die Zunahme der CD34+-Zellen um ein Vielfaches im peripheren Blut (Zellen/ $\mu$ l) über den 24-Stunden-Zeitraum vom Tag vor der ersten Apherese bis genau vor der Bewertung der ersten Apherese (Tabelle 6) untersucht. In diesen 24 Stunden wurde die erste Dosis Plerixafor 0,24 mg/kg oder Plazebo 10 - 11 Stunden vor der Apherese gegeben.

**Tabelle 6: Zunahme der CD34+-Zellenzahl um ein Vielfaches im peripheren Blut nach der Gabe von Mozobil**

Studie	Mozobil und G-CSF		Plazebo und G-CSF	
	Median	Mittel (SD)	Median	Mittel (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)

### Pharmakodynamische Wirkungen

In pharmakodynamischen Studien an gesunden Probanden mit Plerixafor alleine wurde die Spitzenmobilisierung von CD34+-Zellen 6 bis 9 Stunden nach der Anwendung beobachtet. In pharmakodynamischen Studien an gesunden Probanden mit Plerixafor zusammen mit G-CSF unter Zugrundelegung desselben Dosisregimes wie bei Studien an Patienten wurde eine nachhaltige Erhöhung der CD34+-Zellen im peripheren Blut zwischen 4 und 18 Stunden nach der Anwendung von Plerixafor beobachtet, wobei die Spitzenreaktion zwischen 10 und 14 Stunden eintrat.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Mozobil eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit Kindern im Alter von 0 bis 1 Jahr mit Myelosuppression (verursacht durch eine Chemotherapie zur Behandlung von malignen Erkrankungen), die eine autogene periphere haematopoetische Transplantation von Blutstammzellen benötigen (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen), gewährt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Mozobil eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit Kindern im Alter von 1 bis 18 Jahren mit Myelosuppression (verursacht durch eine Chemotherapie zur Behandlung von malignen Erkrankungen), die eine autogene periphere haematopoetische Transplantation von Blutstammzellen benötigen (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen), gewährt.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik von Plerixafor wurde bei Patienten mit Lymphom und multiplem Myelom in der klinischen Dosis von 0,24 mg/kg nach einer Vorbehandlung mit G-CSF (10 µg/kg einmal täglich an 4 aufeinander folgenden Tagen) untersucht.

### Resorption

Plerixafor wird nach subkutaner Injektion rasch absorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen in etwa 30 - 60 Minuten ( $t_{max}$ ) erreicht werden. Nach der subkutanen Anwendung einer Dosis von 0,24 mg/kg bei Patienten nach einer 4-tägigen Vorbehandlung mit G-CSF beliefen sich die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) und systemische Exposition ( $AUC_{0-24}$ ) von Plerixafor auf  $887 \pm 217$  ng/ml bzw.  $4337 \pm 922$  ng·h/ml.

### Verteilung

Plerixafor ist mit bis zu 58 % mäßig an Humanplasmaproteine gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Plerixafor beim Menschen liegt bei 0,3 l/kg. Das zeigt, dass sich Plerixafor weitgehend, wenn auch nicht ausschließlich auf den extravaskulären Flüssigkeitsbereich beschränkt.

### Biotransformation

Plerixafor wird nicht *in vitro* mit Hilfe von Lebermikrosomen oder primären Hepatozyten des Menschen verstoffwechselt und weist *in vitro* keine inhibitorische Aktivität gegenüber den wesentlichen Arzneimittel verstoffwechselnden CYP450-Enzymen (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, und 3A4/5) auf. Bei *in-vitro*-Studien mit menschlichen Hepatozyten induziert Plerixafor keine CYP1A2-, CYP2B6- und CYP3A4-Enzyme. Diese Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Plerixafor ein geringes Potenzial für eine Beteiligung an P450-abhängigen Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln besitzt.

### Elimination

Die wesentliche Ausscheidungsroute von Plerixafor ist der Urin. Nach einer Dosis von 0,24 mg/kg bei gesunden Probanden mit normaler Nierenfunktion wurden etwa 70 % der Dosis in den ersten 24 Stunden nach der Anwendung unverändert im Urin ausgeschieden. Die Ausscheidungshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) im Plasma beträgt 3 - 5 Stunden. Aus einer mit MDCKII- und MDCKII-MDR1-Zellmodellen durchgeführte *in-vitro*-Studie geht hervor, dass Plerixafor kein Substrat oder Inhibitor von P-Glykoprotein ist.

### Besondere Populationen

#### *Patienten mit Niereninsuffizienz*

Nach einer Einzeldosis von 0,24 mg/kg Plerixafor verringerte sich die Clearance bei Teilnehmern mit unterschiedlichen Graden von Niereninsuffizienz und wurde positiv mit der Kreatinin-Clearance (KrCl) in Korrelation gesetzt. Die Mittelwerte für AUC<sub>0-24</sub> von Plerixafor bei Teilnehmern mit leichter (KrCl 51 - 80 ml/min), mäßiger (KrCl 31 - 50 ml/min) und schwerer (KrCl ≤ 30 ml/min) Niereninsuffizienz beliefen sich auf 5.410, 6.780 bzw. 6.990 ng·h/ml. Diese Werte waren höher als die Exposition, die bei gesunden Probanden mit normaler Nierenfunktion (5.070 ng·h/ml) beobachtet wurde. Niereninsuffizienz wirkte sich nicht auf C<sub>max</sub> aus.

#### *Geschlecht*

Eine populationsbezogene pharmakokinetische Analyse zeigte keine Auswirkung des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Plerixafor.

#### *Ältere Patienten*

Eine populationsbezogene pharmakokinetische Analyse zeigte keine Auswirkung des Alters auf die Pharmakokinetik von Plerixafor.

#### *Kinder und Jugendliche*

Es liegen begrenzte pharmakokinetische Daten für Kinder vor.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die Ergebnisse aus Studien an Ratten und Mäusen, die mit subkutan gegebenen Einzeldosen durchgeführt wurden, zeigten, dass Plerixafor vorübergehende, aber schwere neuromuskuläre Effekte (unkoordinierte Bewegung), sedativähnliche Effekte (Hypoaktivität), Dyspnoe, ventrale oder laterale Reklination und/oder Muskelkrämpfe herbeiführen kann. Zu den weiteren Effekten von Plerixafor, die in tierexperimentellen Studien mit wiederholter Dosis durchgängig beobachtet wurden, gehörten erhöhte Spiegel zirkulierender Leukozyten sowie eine erhöhte Ausscheidung im Urin von Calcium und Magnesium bei Ratten und Hunden, geringfügig höhere Milzgewichte bei Ratten sowie Durchfall und Tachykardie bei Hunden. Histopathologische Befunde von extramedullärer Hämatopoese wurden in der Leber und Milz von Ratten und/oder Hunden beobachtet. Einer oder mehrere dieser Befunden wurden üblicherweise bei systemischen Expositionen in der gleichen Größenordnung wie oder leicht höher als bei der klinischen Exposition des Menschen beobachtet.

Die *in-vitro*-Suche nach einer allgemeinen Rezeptoraktivität ergab, dass Plerixafor bei einer Konzentration (5 µg/ml), die um ein vielfaches höher als der systemische Höchstwert beim Menschen ist, eine mäßige bis starke Bindungsaffinität für eine Reihe verschiedener Rezeptoren zeigt, die in erster Linie auf den präsynaptischen Nervenenden im ZNS und/oder PNS (N-Typ Kalziumkanal, Kaliumkanal SK<sub>CA</sub>, Histamin H<sub>3</sub>, muskarinische Acetylcholin-Rezeptoren M<sub>1</sub> und M<sub>2</sub>, adrenerge Rezeptoren α<sub>1B</sub> und α<sub>2C</sub>, Neuropeptid-Rezeptoren Y/Y<sub>1</sub> und NMDA-Rezeptoren) liegen. Die klinische Relevanz dieser Erkenntnisse ist noch nicht bekannt.

Sicherheitspharmakologische Studien mit i.v. gegebenem Plerixafor bei Ratten zeigten atmungs- und herzsiedernde Effekte bei systemischen Expositionen, die leicht über der klinischen Exposition des Menschen lagen, wohingegen bei s.c. Gabe nur bei höheren systemischen Spiegeln respiratorische und kardiovaskuläre Effekte auftraten.

SDF-1α und CXCR4 spielen wesentliche Rollen in der embryo-fetalen Entwicklung. Plerixafor verursacht nachweislich höhere Resorptionen, verminderte Fetengewichte, eine verzögerte Skelettentwicklung und erhöhte fetale Abnormitäten bei Ratten und Kaninchen. Daten aus Tiermodellen deuten außerdem auf eine Modulation der fetalen Hämatopoese, Vaskularisierung und Zerebellumentwicklung durch SDF-1α und CXCR4 hin. Die systemische Exposition beim *No Observed Adverse Effect Level* für teratogene Effekte bei Ratten und Kaninchen lag in der gleichen Größenordnung wie oder war niedriger als bei therapeutischen Dosen bei Patienten. Dieses teratogene Potenzial ist wahrscheinlich auf seinen pharmakodynamischen Wirkungsmechanismus zurückzuführen.

In Studien über die Verteilung bei Ratten wurden zwei Wochen nach Einzeldosen oder 7 täglich wiederholten Dosen bei männlichen Tieren und 7 täglich wiederholten Dosen bei weiblichen Tieren Konzentrationen von radioaktiv markiertem Plerixafor in den Fortpflanzungsorganen (Hoden, Eierstöcke, Gebärmutter) festgestellt. Die Ausscheidung aus Gewebe erfolgte langsam. Die potenziellen Effekte von Plerixafor auf die männliche und weibliche Fruchtbarkeit sowie die postnatale Entwicklung wurden nicht in nicht klinischen Studien untersucht.

Karzinogenizitätsstudien mit Plerixafor wurden nicht durchgeführt. Plerixafor war in einer angemessenen Reihe von Gentoxizitätstests nicht gentoxisch.

Plerixafor hat das Tumorwachstum in *in-vivo*-Modellen von Non-Hodgkin-Lymphom, Glioblastom, Medulloblastom und akuter lymphoblastischer Leukämie bei intermittierender Dosis inhibiert. Nach einer fortlaufenden Gabe von Plerixafor über 28 Tage wurde eine Zunahme des Non-Hodgkin-Lymphomwachstums festgestellt. Angesichts der beabsichtigten kurzfristigen Dauer der Dosierung von Plerixafor beim Menschen wird das potenzielle Risiko in Verbindung mit diesem Effekt für gering gehalten.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid  
Salzsäure 36 % (pH-Einstellung)  
Natriumhydroxid, sofern benötigt (pH-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf Mozobil nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

Nach dem Öffnen

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

2ml-Durchstechflasche aus klarem Typ I Glas mit einem Stopfen aus Chlorbutyl-/Butylkautschuk und einem Aluminiumsiegel mit Flip-off-Schnappdeckel aus Kunststoff. Jede Durchstechflasche enthält 1,2 ml Lösung.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen .

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Niederlande.

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/537/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. Juli 2009

## **10. STAND DER INFORMATION**

02/2013

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**



## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mozobil 20 mg/ml Injektionslösung  
Plerixafor

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml enthält 20 mg Plerixafor.  
Jede Durchstechflasche enthält 24 mg Plerixafor in 1,2 ml Lösung.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Salzsäure 36% und Natriumhydroxid zur pH-Einstellung sowie Wasser für Injektionszwecke. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung  
1 Durchstechflasche  
24 mg/1,2 ml

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Subkutane Anwendung.  
Ausschließlich für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verbrauchte Lösung verwerfen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Genzyme Europe B.V.  
Gooimeer 10  
NL-1411 DD Naarden  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/537/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Der Begründung , keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Mozobil 20 mg/ml Injektionslösung  
Plerixafor  
Subkutane Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

24 mg/1,2 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Mozobil 20 mg/ml Injektionslösung Plerixafor

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Mozobil und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Mozobil beachten?
3. Wie ist Mozobil anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Mozobil aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Mozobil und wofür wird es angewendet?

Mozobil enthält den Wirkstoff Plerixafor, der ein Protein auf der Oberfläche von Stammzellen im Blut blockiert. Dieses Protein „bindet“ die Stammzellen des Blutes an das Knochenmark. Plerixafor verbessert die Freisetzung von Stammzellen in die Blutbahn (Mobilisierung). Die Stammzellen können dann mit einem Apheresegerät entnommen und anschließend bis zu Ihrer Transplantation tiefgefroren und gelagert werden.

Wenn die Mobilisierung unzureichend ist, soll Mozobil bei der Gewinnung von Stammzellen aus dem Blut für die Transplantation bei Patienten helfen, die unter Lymphom (einer Krebserkrankung, die die weißen Blutkörperchen befällt) und multiplem Myelom (einer Krebserkrankung, die Plasmazellen im Knochenmark befällt) leiden.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Mozobil beachten?

##### **Mozobil DARF NICHT angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen Plerixafor oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Informieren Sie Ihren Arzt:

- wenn Sie unter Herzproblemen leiden oder gelitten haben.
- wenn Sie unter Nierenproblemen leiden. Gegebenenfalls passt Ihr Arzt die Dosis an.
- wenn bei Ihnen hohe weiße Blutkörperchenzahlen vorliegen.
- wenn bei Ihnen niedrige Blutplättchenzahlen vorliegen.
- wenn Sie sich in der Vergangenheit beim Aufstehen oder Setzen der Ohnmacht nahe gefüllt haben, Ihnen schwindelig war oder Sie bei Injektionen in Ohnmacht gefallen sind.
- wenn Sie unter 18 Jahren sind. Die Auswirkungen von Mozobil auf Kinder und Jugendliche wurden nicht untersucht.

Gegebenenfalls führt Ihr Arzt **regelmäßige Blutuntersuchungen** durch, um Ihre Blutkörperchenzahl zu überwachen.

Es wird nicht empfohlen, Mozobil zur Mobilisierung von Stammzellen zu verwenden, wenn Sie unter Leukämie leiden (eine Krebserkrankung, die das Blut oder Knochenmark befällt).

#### **Anwendung von Mozobil zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

#### **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

Sie sollten Mozobil nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind, da keine Erfahrungen mit Mozobil bei Schwangeren vorliegen. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie schwanger sind oder sein könnten oder eine Schwangerschaft planen. Empfängnisverhütung wird empfohlen, wenn Sie im gebärfähigen Alter sind.

Sie sollten nicht stillen, wenn Sie Mozobil anwenden, da nicht bekannt ist, ob Mozobil in die Muttermilch übergeht.

#### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Mozobil kann Benommenheit und Müdigkeit verursachen. Deswegen sollten Sie sich nicht ans Steuer eines Fahrzeugs setzen, wenn Sie sich benommen, müde oder unwohl fühlen.

#### **Natriumgehalt**

Mozobil ist nahezu natriumfrei. Es enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis.

### **3. Wie ist Mozobil anzuwenden?**

Das Arzneimittel wird Ihnen von einem Arzt oder einer Krankenschwester injiziert.

#### **Sie erhalten erst G-CSF und dann wird Ihnen Mozobil gegeben**

Die Mobilisierung wird eingeleitet, indem Ihnen zunächst ein anderes Mittel namens G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) gegeben wird. G-CSF hilft dabei, dass Mozobil ordnungsgemäß in Ihrem Körper wirkt. Wenn Sie mehr über G-CSF wissen wollen, fragen Sie Ihren Arzt oder lesen Sie die zugehörige Packungsbeilage.

#### **Wie viel Mozobil wird angewendet?**

Die übliche Dosis ist 0,24 mg/kg Körpergewicht/Tag. Ihre Mozobil-Dosis richtet sich nach Ihrem Körpergewicht, das in der Woche, bevor Sie Ihre erste Dosis erhalten, bestimmt werden sollte. Wenn Sie unter mäßigen oder schweren Nierenproblemen leiden, wird Ihr Arzt die Dosis verringern.

#### **Wie wird Mozobil gegeben?**

Mozobil wird durch eine subkutane Injektion (unter die Haut) gegeben.

#### **Wann wird Mozobil erstmals gegeben?**

Sie erhalten Ihre erste Dosis Mozobil 6 bis 11 Stunden vor der Apherese (Gewinnung von Stammzellen aus Ihrem Blut).

#### **Wie lange wird Mozobil angewendet?**

Die Behandlung mit Mozobil dauert 2 bis 4 aufeinander folgende Tage (in manchen Fällen auch bis zu 7 Tage), bis genügend Stammzellen für Ihre Transplantation gewonnen wurden. In einigen Fällen können nicht genügend Stammzellen gewonnen werden. Dann wird der Versuch, Stammzellen zu gewinnen, abgebrochen.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

##### **Informieren Sie bitte Ihren Arzt umgehend, wenn**

- bei Ihnen kurz nach der Anwendung von Mozobil Hautausschlag, Schwellungen rund um die Augen, Kurzatmigkeit oder Sauerstoffmangel, Schwindelgefühl beim Stehen oder Sitzen, das Gefühl, der Ohnmacht nahe zu sein, oder Ohnmacht auftreten.
- Sie Schmerzen im linken Oberbauch oder an der Schulter Spitze haben.

##### **Sehr häufige Nebenwirkungen** (kann bei mehr als 1 von 10 Patienten auftreten)

- Durchfall, Übelkeit (Unwohlsein), Rötung oder Reizung am Injektionsort

##### **Häufige Nebenwirkungen** (kann bei bis zu 1 von 10 Patienten auftreten)

- Kopfschmerzen
- Benommenheit, Müdigkeit oder Unwohlsein
- Schlafstörungen
- Flatulenz, Verstopfung, Verdauungsstörungen, Erbrechen
- Magensymptome wie Schmerzen, Schwellung oder Beschwerden
- Mundtrockenheit, Taubheitsgefühl in der Mundregion
- Vermehrtes Schwitzen, allgemeine Rötung der Haut, Schmerzen in Gelenken, Muskeln und Knochen

##### **Gelegentliche Nebenwirkungen** (kann bei bis zu 1 von 100 Patienten auftreten)

- Allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Schwellungen rund um die Augen, Kurzatmigkeit
- Anaphylaktische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock

In seltenen Fällen können schwere Auswirkungen auf den Magen-Darm-Trakt auftreten (Durchfall, Erbrechen, Bauchschmerzen und Übelkeit).

##### **Herzanfälle**

In klinischen Studien litten Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren gelegentlich unter Herzanfällen, nachdem ihnen Mozobil und G-CSF gegeben wurden. Bitte informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie Beschwerden in der Brust haben.

##### **Kribbeln und Taubheitsgefühl**

Kribbeln und Taubheitsgefühl treten bei Patienten, die gegen Krebs behandelt werden, häufig auf. Etwa einer von fünf Patienten leidet unter diesen Erscheinungen. Allerdings scheinen sie nicht in größerer Häufigkeit aufzutreten, wenn Sie Mozobil anwenden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

#### 5. Wie ist Mozobil aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nach dem Öffnen der Durchstechflasche sollte Mozobil sofort verwendet werden.



Entsorgen Sie das Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Mozobil enthält**

- Der Wirkstoff ist Plerixafor. Jeder ml Injektionslösung enthält 20 mg Plerixafor. Jede Durchstechflasche enthält 24 mg Plerixafor in 1,2 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid, Salzsäure 36 % und Natriumhydroxid zur pH-Einstellung sowie Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie Mozobil aussieht und Inhalt der Packung**

Mozobil wird als klare farblose oder blassgelbe Injektionslösung in einer Durchstechflasche aus Glas mit einem latexfreien Gummistopfen geliefert. Jede Durchstechflasche enthält 1,2 ml Lösung.

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Niederlande.

### **Hersteller**

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Vereinigtes Königreich.

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

**България**  
sanofi-aventis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 9705300

**Magyarország**  
sanofi-aventis Zrt  
Tel: +36 1 505 0050

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

**Malta**  
Sanofi-Aventis Malta Ltd  
Tel: +356 21493022

**Danmark**  
sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Nederland**  
sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 182 557 755

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

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

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

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

**Ελλάδα/Κύπρος**  
sanofi-aventis AEBE (Ελλάδα)  
Τηλ: +30 210 900 1600

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

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

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

**France**  
Genzyme S.A.S.  
Tél: +33 (0) 825 825 863

**România**  
sanofi-aventis România S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

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

**Slovenija**  
sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 4800

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

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

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Suomi/Finland**  
sanofi-aventis Oy  
Puh/Tel: + 358 201 200 300

**Italia**  
Genzyme Srl  
Tel: +39 059 349 811

**Sverige**  
sanofi-aventis 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 505515

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im 08/2013**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.