

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 mit bekannter Wirkung:

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 Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*, G-CSF), die Mobilisierung von hämatopoetischen Stammzellen in das periphere Blut zur Entnahme und anschließenden autologen Transplantation bei erwachsenen 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.

Als Prädiktoren für eine schlechte Mobilisierung wurden identifiziert: Alter über 60 Jahre und/oder vorherige myelosuppressive Chemotherapie und/oder umfangreiche vorherige Chemotherapie und/oder ein Höchstwert an zirkulierenden Stammzellen von weniger als 20 Stammzellen/Mikroliter.

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 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 unter-

sucht. Das Idealgewicht kann mit Hilfe der folgenden Gleichungen bestimmt werden:

Männer (kg):

$$50 + 2,3 \times ((\text{Körpergröße (cm)} \times 0,394) - 60);$$

Frauen (kg):

$$45,5 + 2,3 \times ((\text{Körpergröße (cm)} \times 0,394) - 60).$$

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

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 Hämodialysepatienten 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 Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

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

Mozobil ist zur subkutanen Injektion bestimmt. Jede Durchstechflasche 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, konservierungsfreie 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 Vorichtsmaßnahmen 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 anaphylaktischen Schocks, berichtet. Wegen des Potenzials dieser Reaktionen sollten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Mozobil® 20 mg/ml Injektionslösung

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 Cytochrom-P450-(CYP450-)Enzyme verstoffwechselt wird; CYP450-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

Frauen im gebärfähigen Alter

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

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 klini-

sche Zustand der Frau eine Behandlung mit Plerixafor erforderlich macht.

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 traten Benommenheit, Müdigkeit oder vasovagale Reaktionen auf; deswegen ist beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Sicherheitsdaten für Mozobil in Verbindung mit G-CSF bei Onkologiepatienten mit Lymphom und multiplem Myelom wurden aus 2 placebokontrollierten 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 mit 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 Placebo-Gruppe behandelt. Die Patienten erhielten dabei jeden Tag morgendliche Dosen von G-CSF 10 µg/kg an 4 Tagen vor der ersten Plerixafor- oder Placebo-Dosis und an jedem Morgen vor der Apherese. Nebenwirkungen, die häufiger bei Mozobil und G-CSF als bei dem Placebo und G-CSF auftraten und die für ≥ 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.

Für die Chemotherapie/ablativen 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

Nebenwirkungen sind nach Systemorgan-klasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind nach der folgenden Konvention definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000) und sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1.

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

Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Allergische Reaktionen* Anaphylaktische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischen Schocks (siehe Abschnitt 4.4)**
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Schlaflosigkeit
Gelegentlich	Abnorme Träume, Alpträume
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Benommenheit, Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Durchfall, Übelkeit
Häufig	Erbrechen, Bauchschmerzen, Magenbeschwerden, Dyspepsie, Bauchblähung, Verstopfung, Flatulenz, orale Hypoästhesie, Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hyperhidrose, Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Arthralgie, Muskelskelettschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
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 hämatopoetischen Stammzellenmobilisierung erhielten, berichtet. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Onkologiepatienten aufgrund von Krankheit, Alter oder Geschlecht beobachtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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-Programm 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 ≥ 65 Jahre alt. Bei diesen älteren Patienten wurden im Vergleich zu jün-

geren keine bemerkenswerten Unterschiede in der Häufigkeit von Nebenwirkungen festgestellt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 A-1200 Wien
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at>

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 α (SDF-1 α), auch bekannt als CXCL12. Man geht davon aus, dass eine Plerixafor-induzierte Leukozytose und Erhöhungen der Spiegel von zirkulierenden hämatopoetischen Progeni-

torzellen aus einer Trennung der CXCR4-Bindung an seinen kognaten 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.

Pharmakodynamische Wirkungen

In pharmakodynamischen Studien an gesunden Probanden mit Plerixafor allein 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.

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 Placebo. Die Patienten bekamen jeden Tag morgendliche Dosen von G-CSF 10 μ g/kg an 4 Tagen vor der ersten Plerixafor- oder Placebo-Dosis und an jedem Morgen vor der Apherese. Optimale (5 oder 6×10^6 Zellen/kg) und minimale (2×10^6 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 unten und Tabelle 4 auf Seite 4 dargestellt; der Anteil der Patienten, die je Apheresetag die optimale Anzahl von CD34 $^{+}$ -Zellen erreichten, findet sich in Tabelle 3 und 5 auf Seite 4.

Rescue-Patienten

In der Studie AMD3100-3101 wurden 62 Patienten (10 in der Mozobil- + G-CSF-Gruppe und 52 in der Placebo- + 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

Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse von Studie AMD3100-3101 – CD34 $^{+}$ -Zellenmobilisierung bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom

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

^a p-Wert berechnet anhand des Chi-Squared-Tests nach Pearson.

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

Mozobil® 20 mg/ml Injektionslösung

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

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

^a Prozentwerte ermittelt nach der Kaplan-Meier-Methode.^b n beinhaltet alle Patienten mit mindestens einem Apheresetage.**Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse der Studie AMD3100-3102 – CD34⁺-Zellenmobilisierung bei Patienten mit multiplem Myelom**

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

^a p-Wert berechnet anhand der Cochran-Mantel-Haenszel-Statistik mit Blockbildung nach Thrombozytenzahl im Ausgangszustand.^b Statistisch signifikant mehr Patienten erreichten $\geq 6 \times 10^6$ Zellen/kg in ≤ 2 Apheresetagen mit Mozobil und G-CSF (n = 106; 71,6 %) als mit dem Placebo und G-CSF (n = 53; 34,4 %), p < 0,001; statistisch signifikant mehr Patienten erreichten $\geq 6 \times 10^6$ Zellen/kg in ≤ 4 Apheresetagen mit Mozobil und G-CSF (n = 112; 75,7 %) als mit dem Placebo und G-CSF (n = 79; 51,3 %), p < 0,001; statistisch signifikant mehr Patienten erreichen $\geq 2 \times 10^6$ Zellen/kg in ≤ 4 Apheresetagen mit Mozobil und G-CSF (n = 141; 95,3 %) als mit dem Placebo und G-CSF (n = 136; 88,3 %), p = 0,031.**Tabelle 5: Studie AMD3100-3102 – Anteil von Patienten mit multiplem Myelom, die $\geq 6 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg je Apheresetage erreichten**

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

^a Prozentwerte ermittelt nach der Kaplan-Meier-Methode.^b n beinhaltet alle Patienten, die mindestens einen Apheresetage erhalten haben.**Tabelle 6: Zunahme der CD34⁺-Zellenzahl um ein Vielfaches im peripheren Blut nach der Gabe von Mozobil**

Studie	Mozobil und G-CSF		Placebo 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)

erfolgreich transplantiert wurden. In der Studie AMD3100-3102 wurden 7 Patienten (alle aus der Placebo- + 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 Placebo-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 placebokontrollierten Studien wurde die Zunahme der CD34⁺-Zellen um ein Viel-

faches im peripheren Blut (Zellen/ μ 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 Placebo 10–11 Stunden vor der Apherese gegeben.

Siehe Tabelle 6.

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 autologe periphere hämatopoetische Transplantation von Blutstammzellen benötigen, gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

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 autologe periphere hämatopoetische Transplantation von Blutstammzellen benötigen, gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

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 μ g/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 ± 217 ng/ml bzw. 4.337 ± 922 ng·h/ml.

Verteilung

Plerixafor ist mit bis zu 58 % mäßig an Humanplasmaeiproteine 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 MDCKI- und MDCKII-MDR1-Zellmodellen durchgeführten *In-vitro*-Studie geht hervor, dass Plerixafor kein Substrat oder Inhibitor von P-Glykoprotein ist.

Besondere Populationen

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_{0-24} 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_{max} 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 pädiatrische Patienten 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 Befunde 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 zentralen Nervensystem (ZNS) und/oder peripheren Nervensystem (PNS) (N-Typ Kalziumkanal, Kaliumkanal SK_{CA} , Histamin H_3 , muskarinische Acetylcholin-Rezeptoren M_1 und M_2 , adrenerge Rezeptoren α_{1B} und α_{2C} , Neuropeptid-Rezeptoren Y/Y_1 und NMDA-Rezeptoren), liegen. Die klinische Relevanz dieser Erkenntnisse ist noch nicht bekannt.

Sicherheitspharmakologische Studien mit intravenös gegebenem Plerixafor bei Ratten zeigten atemungs- und herzsedierende Effekte bei systemischen Expositionen, die leicht über der klinischen Exposition des Menschen lagen, wohingegen bei subkutaner Gabe nur bei höheren systemischen Spiegeln respiratorische und kardiovaskuläre Effekte auftraten.

SDF-1 α und CXCR4 spielen wesentliche Rollen in der embryo-fetalen Entwicklung. Plerixafor verursacht nachweislich höhere Resorptionen, verminderte Fetengewichte, eine verzögerte Skelettentwicklung und erhöhte fetale Abnormalitäten bei Ratten und Kaninchen. Daten aus Tiermodellen deuten außerdem auf eine Modulation der fetalen Hämatopoese, Vaskularisierung und Zerebellumentwicklung durch SDF-1 α 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-tägig wiederholten Dosen bei männlichen Tieren und 7-tägig 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 (pH-Einstellung)
 Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel 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 dieses 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

2-ml-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

EU/1/09/537/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 31. Juli 2009
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 31. Juli 2014

10. STAND DER INFORMATION

März 2015

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

Mozobil® 20 mg/ml Injektionslösung

genzyme
A SANOFI COMPANY

VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland

Verschreibungspflichtig.

Österreich

Rezept- und apothekenpflichtig.

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:

Postfach 80 08 60
D-65908 Frankfurt am Main

Telefon: +49 (0)1 80 2 22 20 10*

Telefax: +49 (0)1 80 2 22 20 11*

E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Saturn Tower
Leonard-Bernstein-Straße 10
A-1220 Wien
Telefon: +43 1 80 185-0

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt