

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

Erwachsene Patienten

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 oder multiplem Myelom zu verbessern, die nicht ausreichend Stammzellen mobilisieren (siehe Abschnitt 4.2).

Pädiatrische Patienten (im Alter von 1 bis unter 18 Jahren)

Mozobil ist indiziert, in Kombination mit G-CSF, die Mobilisierung von hämatopoetischen Stammzellen in das periphere Blut zur Entnahme und anschließenden autologen Transplantation bei Kindern mit Lymphom oder soliden malignen Tumoren zu verbessern, entweder:

- präventiv, wenn davon auszugehen ist, dass nach adäquater Mobilisierung mit G-CSF (mit oder ohne Chemotherapie) hinsichtlich der gewünschten Ausbeute an hämatopoetischen Stammzellen die Anzahl zirkulierender Stammzellen am prognostizierten Tag der Entnahme nicht ausreichen wird, oder
- wenn bereits zuvor nicht ausreichend hämatopoetische Stammzellen entnommen werden konnten (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

Erwachsene

Die empfohlene tägliche Dosis Plerixafor als subkutane Injektion (s. c.) ist:

- Fixe 20-mg-Dosis oder 0,24 mg/kg Körpergewicht für Patienten, die ≤ 83 kg wiegen (siehe Abschnitt 5.2),
- 0,24 mg/kg Körpergewicht für Patienten, die > 83 kg wiegen.

Pädiatrische Patienten (im Alter von 1 bis unter 18 Jahren)

Die empfohlene tägliche Dosis Plerixafor als subkutane Injektion (s. c.) ist:

- 0,24 mg/kg Körpergewicht (siehe Abschnitt 5.1).

Der Inhalt jeder Plerixafor-Durchstechflasche beträgt 1,2 ml einer wässrigen Injektionslösung mit 20 mg/ml Plerixafor, was 24 mg Plerixafor entspricht.

Plerixafor ist mit einer Spritze aufzuziehen, deren Größe entsprechend dem Patientengewicht zu wählen ist.

Bei Patienten mit einem niedrigen Körpergewicht von bis zu 45 kg können 1-ml-Spritzen zur Anwendung bei Säuglingen verwendet werden. Dieser Spritzentyp ist mit Markierungen in 0,1-ml-Schritten und Zwischenmarkierungen in 0,01-ml-Schritten versehen und daher für die Verabreichung von Plerixafor in einer Dosis von 240 µg/kg bei pädiatrischen Patienten mit einem Mindestgewicht von 9 kg Körpergewicht geeignet. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 45 kg kann eine 1-ml- oder 2-ml-Spritze mit Markierungen, die das Abmessen des Volumens in 0,1-ml-Schritten ermöglichen, verwendet werden.

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 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:

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:

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 Patientengruppen

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 Sicherheit und Wirksamkeit von Mozobil bei Kindern (im Alter von 1 bis unter 18 Jahren) wurde in einer unverblindeten, multi-zentrischen, kontrollierten Studie untersucht (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2).

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

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, 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

Tumorzellenmobilisierung bei Patienten mit Lymphom und multiplem Myelom

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.

Befunde zeigen, dass im Falle einer Tumorzellenmobilisierung die Anzahl der mobilisierten Tumorzellen unter Mozobil in Verbindung mit G-CSF nicht erhöht ist im Vergleich zu G-CSF allein.

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 der subkutanen Injektion 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.

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.

Auswirkungen auf die 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 gesondert untersucht. Es wurden Fälle von Vergrößerung der Milz und/oder Milzriss nach der Gabe von Mozobil in Verbindung

mit dem Wachstumsfaktor G-CSF berichtet. 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, sollte 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 Anwendung 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 Teratogenität 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.

Stillzeit

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

Fertilität

Die Auswirkungen 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 beiden 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 10 µg/kg G-CSF 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 $\geq 1\%$ 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 auf Seite 3 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 Auflistung der Nebenwirkungen

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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3.

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.

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

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 Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt	Splenomegalie, Milzriss (siehe Abschnitt 4.4)**
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 Minuten nach der Gabe von Mozobil auf.

** Erfahrungen nach Zulassung.

in dem Compassionate-Use-Programm nach der hämatopoetischen Stammzellmobilisierung mit Plerixafor und G-CSF Myokardinfarkte. Eines dieser Ereignisse trat 4 Tage nach der letzten Anwendung von Mozobil auf. Das Fehlen eines zeitlichen Zusammenhangs bei 8 von 9 Patienten verbunden 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 Leukozytose wurden nicht beobachtet.

Vasovagale Reaktionen

In klinischen Studien über Mozobil bei 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 jüngeren keine bemerkenswerten Unterschiede in der Häufigkeit von Nebenwirkungen festgestellt.

Kinder und Jugendliche

In einer unverbändeten, multizentrischen, kontrollierten Studie (DFI 12860) wurden dreißig Patienten mit 0,24 mg/kg Mozobil behandelt (siehe Abschnitt 5.1).

Das Sicherheitsprofil in dieser pädiatrischen Studie entsprach dem von Erwachsenen.

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 reversibler 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 Progenitorzellen 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.

Tabelle 2: Vergleich der systemischen Exposition (AUC_{0-10h}) zwischen fixem und gewichtsbasiertem Dosierschema

Dosierschema	Geometrischer Mittelwert der AUC
Fixe 20-mg-Dosis (n = 30)	3.991,2
0,24 mg/kg (n = 31)	2.792,7
Verhältnis (90 %-CI)	1,43 (1,32; 1,54)

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse der Studie AMD3100-3101 – CD34⁺-Zellenmobilisierung bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom

Wirksamkeitseindpunkt ^b	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.

Tabelle 4: Studie AMD3100-3101 – Anteil der Patienten mit Nicht-Hodgkin-Lymphom, die $\geq 5 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg je Apheresetag 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 Apheresetag.

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse der Studie AMD3100-3102 – CD34⁺-Zellenmobilisierung bei Patienten mit multiplem Myelom

Wirksamkeitseindpunkt ^b	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 erreichten $\geq 2 \times 10^6$ 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 6: Studie AMD3100-3102 – Anteil der Patienten mit multiplem Myelom, die $\geq 6 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg je Apheresetag 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 Apheresetag erhalten haben.

Um die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Plerixafor nach gewichtsbasierter (0,24 mg/kg) und fixer (20 mg) Dosierung vergleichen zu können, wurde eine Studie bei erwachsenen Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom durchgeführt (n = 61), die entweder mit 0,24 mg/kg oder 20 mg Plerixafor behandelt wurden. Die Studie wurde mit Patienten durchgeführt, die ≤ 70 kg wogen (Median: 63,7 kg, min. 34,2 kg, max. 70 kg). Die fixe 20-mg-Dosis zeigte eine 1,43-fach höhere Exposition (AUC_{0-10h}) gegenüber der 0,24-mg/kg-Dosis (siehe Tabelle 2). Weiterhin zeigte die fixe 20-mg-Dosis gegenüber der körpergewichtsbasierten Dosierung eine numerisch höhere Ansprechrate (5,2% [60,0% vs. 54,8%] basierend auf Daten des örtlichen Labors und 11,7% [63,3% vs. 51,6%] basierend auf Daten des Zentrallabors) beim Erreichen des Zielwertes von $\geq 5 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg. Die mediane Zeit bis zum Erreichen von $\geq 5 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg betrug für beide Behandlungsgruppen 3 Tage, das Sicherheitsprofil beider Gruppen war vergleichbar. Als Grenzwert für den Wechsel von der fixen zur gewichtsbasierten Dosierung wurde ein Körpergewicht von 83 kg ausgewählt (83 kg \times 0,24 mg/kg = 19,92 mg).

Siehe Tabelle 2.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In zwei randomisierten, 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 10 μ g/kg G-CSF an 4 Tagen vor der ersten Plerixafor- oder Placebo-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 3 und 5 dargestellt; der Anteil der Patienten, die je Apheresetag die optimale Anzahl von CD34⁺-Zellen erreichten, findet sich in Tabelle 4 und 6.

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 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

Tabelle 7: 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)

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 Vielfaches 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 7) untersucht. Während dieser 24 Stunden wurde die erste Dosis Plerixafor 0,24 mg/kg oder Placebo 10–11 Stunden vor der Apherese gegeben.

Siehe Tabelle 7.

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 bez. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Mozobil wurde in einer unverbändeten, multizentrischen, kontrollierten Studie bei pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren (einschließlich Neuroblastom, Sarkom, Ewing-Sarkom) oder Lymphom untersucht, die für eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet waren (DFI12860). Patienten mit Leukämie, anhaltender umfangreicher Knochenmarkbeteiligung vor der Mobilisierung oder einer bereits erfolgten Stammzelltransplantation wurden ausgeschlossen.

Fünfundvierzig pädiatrische Patienten (im Alter von 1 bis unter 18 Jahren) wurden im Verhältnis von 2 : 1 randomisiert und erhielten 0,24 mg/kg Mozobil plus Standardmobilisierung (G-CSF mit oder ohne Chemotherapie) oder wurden dem Kontroll-Arm (nur Standardmobilisierung) zugeteilt. Das mediane Alter lag im Mozobil-Arm bei 5,3 Jahren (min : max = 1 : 18), im Kontroll-Arm bei 4,7 Jahren (min : max = 1 : 17).

Nur ein Patient unter 2 Jahren wurde in den Plerixafor-Behandlungsarm randomisiert. Am

Tag vor der ersten Apherese (d. h. vor der Verabreichung von Plerixafor) gab es ein Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Anzahl der CD34⁺-Zellen im peripheren Blut mit weniger zirkulierenden CD34⁺-Zellen im peripheren Blut im Plerixafor-Arm. Zur Baseline lag die mediane Anzahl der CD34⁺-Zellen im peripheren Blut bei 15 Zellen/ μ l im Mozobil-Arm gegenüber 35 Zellen/ μ l im Kontroll-Arm. Die primäre Analyse ergab, dass sich bei 80 % der Patienten im Mozobil-Arm die Anzahl der CD34⁺-Zellen im peripheren Blut zwischen dem Morgen des Tages vor der ersten geplanten Apherese bis zum Morgen vor der Apherese mindestens verdoppelte, während dies nur bei 28,6 % der Patienten im Kontroll-Arm ($p = 0,0019$) zu beobachten war. Die Anzahl der CD34⁺-Zellen im peripheren Blut stieg von der Baseline bis zum Tag der Apherese im Median um das 3,2-Fache im Mozobil-Arm an, während sie im Kontroll-Arm um das 1,4-Fache anstieg.

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 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 arzneimittelverstoffwechselnden 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 durchgeführten *In-vitro*-Studie geht hervor, dass Plerixafor kein Substrat oder Inhibitor von P-Glykoprotein ist.

Besondere Patientengruppen

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 der AUC_{0-24} von Plerixafor bei Teilnehmern mit leichter (KrCl 51–80 ml/min), mäßiger (KrCl 31–50 ml/min) und schwerer (KrCl \leq 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

Die Pharmakokinetik von Plerixafor wurde bei 48 pädiatrischen Patienten (im Alter von 1 bis unter 18 Jahren) mit soliden Tumoren nach subkutan verabreichten Dosen von 0,16, 0,24 und 0,32 mg/kg mit Standardmobilisierung (G-CSF mit oder ohne Chemotherapie) untersucht. Basierend auf dem Modell zur Populations-Pharmakokinetik führte die μ g/kg-basierte Dosierung ähnlich wie bei Erwachsenen bei zunehmendem Körpergewicht der pädiatrischen Patienten zum Anstieg in der Exposition gegenüber Plerixafor. Beim gleichen gewichtsbasierten Dosierungsschema von 240 μ g/kg ist die mittlere Exposition gegenüber Plerixafor ($AUC_{0-24 h}$) bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren (1.410 ng·h/ml), 6 bis < 12 Jahren (2.318 ng·h/ml) und 12 bis < 18 Jahren (2.981 ng·h/ml) geringer als bei Erwachsenen (4.337 ng·h/ml). Basierend auf dem Modell zur Populations-Pharmakokinetik liegen die mittleren Expositionen gegenüber Plerixafor ($AUC_{0-24 h}$) bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren (1.905 ng·h/ml), 6 bis < 12 Jahren (3.063 ng·h/ml) und 12 bis < 18 Jahren (4.015 ng·h/ml) bei der Dosis von 320 μ g/kg näher an der Exposition bei Erwachsenen, die 240 μ g/kg erhalten. Die Mobilisierung der CD34⁺-Zellen in das periphere Blut wurde allerdings in Abschnitt 2 der Studie beobachtet.

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 Auswirkungen (unkoordinierte Bewegung), sedativähnliche Wirkungen (Hypoaktivität), Dyspnoe, ventrale oder laterale Reklination und/oder Muskelkrämpfe herbeiführen kann. Zu den weiteren Auswirkungen von Plerixafor, die in tierexperimentellen Studien mit wiederholter Dosis durchgängig beobachtet wurden, gehörten erhöhte Spiegel zirkulierender Leukozyten sowie eine erhöhte Ausscheidung von Calcium und Magnesium im Urin bei Ratten und Hunden, geringfügig höhere Milzgewichte bei Ratten sowie Durchfall und Tachykardie bei Hunden. Histopathologische Befunde 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 Ergebnisse der Dosisfindungsstudie bei juvenilen Minischweinen und der Dosisfindungsstudie und Abschlussstudie bei juvenilen Ratten waren vergleichbar mit denen bei erwachsenen Mäusen, Ratten und Hunden. In der Studie mit juvenilen Ratten waren bei der maximal tolerierten Dosis (MTD) die Expositionsbereiche ≥ 18 -fach höher als bei der höchsten klinischen pädiatrischen Dosis bei Kindern im Alter bis zu 18 Jahren.

Eine *In-vitro*-Untersuchung nach einer allgemeinen Rezeptoraktivität ergab, dass Plerixafor bei einer Konzentration (5 $\mu\text{g/ml}$), 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 H₃, muskarinische Acetylcholin-Rezeptoren M₁ und M₂, adrenerge Rezeptoren α_{1B} und α_{2C} , Neuropeptid-Rezeptoren Y/Y₁ und NMDA-Rezeptoren) liegen. Die klinische Relevanz dieser Erkenntnisse ist noch nicht bekannt.

Sicherheitspharmakologische Studien mit intravenös gegebenem Plerixafor bei Ratten zeigten atmungs- und herzsiedernde Wirkungen bei systemischen Expositionen, die leicht über der klinischen Exposition des Menschen lagen, wohingegen bei subkutaner Gabe nur bei höheren systemischen Spiegeln respiratorische und kardiovaskuläre Wirkungen 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 Wirkmechanismus zurückzuführen.

In Verteilungsstudien bei Ratten wurden zwei Wochen nach Einzeldosen oder 7-täglichen wiederholten Dosen bei männlichen Tieren und 7-täglichen 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 Auswirkungen von Plerixafor auf die männliche 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 Genotoxizitätstests nicht genotoxisch.

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 dieser Wirkung 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

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
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:
11. April 2014

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

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

11. VERKAUFABGRENZUNG

Deutschland
Verschreibungspflichtig.

Österreich
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

12. KONTAKTDATEN

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: 0800 52 52 010
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Turm A, 29. OG
Wienerbergstraße 11
A-1100 Wien
Telefon: +43 1 80 185-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt