

## **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 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  $\leq 83$  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 Sprizentyp 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  $\mu$ g/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 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  $\mu$ g/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, multizentrischen, 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  $\leq 50$  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/ablative Behandlung als Vorbereitung auf die Transplantation erhielten, berichtet wurden, sind in Tabelle 1 dargestellt.

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 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).

**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**

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Nicht bekannt	Splenomegalie, Milzriss (siehe Abschnitt 4.4)**
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Gelegentlich	Allergische Reaktionen* Anaphylaktische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischen Schocks (siehe Abschnitt 4.4)**

<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Häufig	Schlaflosigkeit
Gelegentlich	Abnorme Träume, Albträume
<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, orale Hypoästhesie, Mundtrockenheit
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig	Hyperhidrose, Erythem
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Häufig	Arthralgie, Muskelskelettschmerzen
<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 Minuten 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.

#### 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 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 Leukostase 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  $\geq 65$  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 unverblindeten, 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **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 $\alpha$  (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 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.

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<sub>0-10h</sub>) gegenüber der 0,24-mg/kg-Dosis (siehe Tabelle 2). Weiterhin zeigte die fixe 20-mg-Dosis gegenüber der körperrgewichtsbasierten 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 x 0,24 mg/kg = 19,92 mg).

**Tabelle 2: Vergleich der systemischen Exposition (AUC<sub>0-10h</sub>) 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)

### 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 µg/kg G-CSF an 4 Tagen vor der ersten Plerixafor- oder Placebo-Dosis und an jedem Morgen vor der Apherese. Optimale (5 oder 6 x 10<sup>6</sup> Zellen/kg) und minimale (2 x 10<sup>6</sup> 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.

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

Wirksamkeitseindpunkt <sup>b</sup>	Mozobil und G-CSF (n = 150)	Placebo 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 Placebo 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 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 <sup>a</sup> bei Mozobil und G-CSF (n = 147 <sup>b</sup> )	Anteil <sup>a</sup> bei Placebo 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 5: Wirksamkeitsergebnisse der Studie AMD3100-3102 – CD34+-Zellenmobilisierung bei Patienten mit multiplem Myelom**

Wirksamkeitsendpunkt <sup>b</sup>	Mozobil und G-CSF (n = 148)	Placebo 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 Placebo 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 Placebo 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 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 <sup>a</sup> bei Mozobil und G-CSF (n = 144 <sup>b</sup> )	Anteil <sup>a</sup> bei Placebo 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 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 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/ $\mu$ 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.

**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)

#### 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 unverblindeten, 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/ $\mu$ l im Mozobil-Arm gegenüber 35 Zellen/ $\mu$ 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 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.  $4.337 \pm 922$  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 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 µg/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 µg/kg ist die mittlere Exposition gegenüber Plerixafor ( $AUC_{0-24h}$ ) 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 ( $AUC_{0-24h}$ ) 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 µg/kg näher an der Exposition bei Erwachsenen, die 240 µg/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  $\geq$  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 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  $\alpha_{1B}$  und  $\alpha_{2C}$ , 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 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 $\alpha$  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-1 $\alpha$  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-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 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 Gentoxizitätstests 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**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- 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 FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

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

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

## **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**

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 DER ANWENDUNG**

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

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH 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**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/09/537/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

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

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART 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. Siehe Abschnitt 4.

#### **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 Gerät, welches die Blutbestandteile voneinander trennt (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 Sammlung, Aufbewahrung und Wiedereinführung (Transplantation) bei Patienten helfen,

- bei Erwachsenen, die unter Lymphom (einer Krebserkrankung, die die weißen Blutkörperchen befällt) oder multiplem Myelom (einer Krebserkrankung, die Plasmazellen im Knochenmark befällt) leiden.
- bei Kindern im Alter von 1 bis unter 18 Jahren mit Lymphom oder soliden Tumoren.

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

##### **Mozobil darf nicht angewendet werden,**

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

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

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Mozobil bei Ihnen angewendet wird.

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.

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 und Stillzeit**

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 Fähigkeit zum 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.

#### **Mozobil enthält Natrium.**

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

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

Das Arzneimittel wird Ihnen von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal injiziert.

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

Die Mobilisierung wird eingeleitet, indem Ihnen zunächst ein anderes Arzneimittel 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 und lesen Sie die zugehörige Packungsbeilage.

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

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt entweder 20 mg (fixe Dosis) oder 0,24 mg/kg Körpergewicht/Tag.

Die empfohlene Dosis für Kinder im Alter von 1 bis unter 18 Jahren beträgt 0,24 mg/kg Körpergewicht/Tag.

Ihre 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 6 bis 11 Stunden vor der Apherese (Gewinnung von Stammzellen aus Ihrem Blut).

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

Die Behandlung 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 linken Schulter haben.

##### **Sehr häufige Nebenwirkungen** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Durchfall, Übelkeit (Unwohlsein), Rötung oder Reizung an der Injektionsstelle
- Niedrige Anzahl roter Blutkörperchen in Labortests (Anämie bei Kindern)

##### **Häufige Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- 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 bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Schwellungen rund um die Augen, Kurzatmigkeit
- Anaphylaktische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischen Schocks
- Abnorme Träume, Alpträume

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.

Sie können auch eine Erhöhung der Anzahl der weißen Blutkörperchen (Leukozytose) in Blutuntersuchungen aufweisen.

##### **Meldung von Nebenwirkungen**

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. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#)

anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Mozobil aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Durchstechflasche nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nach dem Öffnen der Durchstechflasche sollte Mozobil sofort verwendet werden.

Entsorgen Sie 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**

Sanofi B.V.,  
Paasheuvelweg 25,  
1105 BP Amsterdam,  
Niederlande

### **Hersteller**

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

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

**България**  
Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**  
Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

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

**Deutschland**  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**  
Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**  
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 1600

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

**France**  
Sanofi Winthrop Industrie  
Tél : 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**  
Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

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

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

**Italia**  
Sanofi S.r.l.  
Tel: 800536389

**Lietuva**  
Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

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

**Malta**  
Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**  
Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

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

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

**Polska**  
Sanofi Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 280 00 00

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

**România**  
Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**  
Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**  
Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

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

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

**Latvija**  
Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Κύπρος**  
C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .**

**Weitere Informationsquellen**

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