

ANHANG I

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES
ARZNEIMITTELS**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Plerixafor Accord 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.

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

Plerixafor Accord 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)

Plerixafor Accord 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 Plerixafor-Accord-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 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 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 Körpergewicht von mindestens 9 kg 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 Plerixafor 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:

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

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 Plerixafor 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 Plerixafor 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

Plerixafor Accord 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 Plerixafor Accord 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 Plerixafor 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 Plerixafor in Verbindung mit G-CSF nicht erhöht ist im Vergleich zu G-CSF allein.

Tumorzellenmobilisierung bei Leukämiepatienten

In einem Compassionate-Use-Programm wurden Plerixafor 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 Plerixafor in Verbindung mit G-CSF erhöht die Zahl der zirkulierenden Leukozyten sowie die hämatopoetischen Stammzellenpopulationen. Während der Plerixafor-Therapie sollten die Leukozytenzahlen überwacht werden. Die Anwendung von Plerixafor 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 Plerixafor erhalten. Bei allen Patienten, die Plerixafor erhalten und einer Apherese unterzogen werden, sollten die Thrombozytenzahlen überwacht werden.

Allergische Reaktionen

Plerixafor 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 Hämatopoiese 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 Plerixafor in Verbindung mit dem Wachstumsfaktor G-CSF berichtet. Bei Personen, die Plerixafor 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.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium 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-Glycoprotein 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). Plerixafor 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 Plerixafor 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

Plerixafor Accord hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. 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 Plerixafor in Verbindung mit G-CSF bei Onkologiepatienten mit Lymphom und multiplen 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 multiplen Myelom (AMD3100-3101 bzw. AMD3100-3102) wurden insgesamt 301 Patienten in der Plerixafor- 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 Plerixafor und G-CSF als bei dem Placebo und G-CSF auftraten und die für ≥ 1 % der Patienten, die Plerixafor 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 Plerixafor als bei dem Placebo auftraten und auf Plerixafor 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, Albträume
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 Unterhautgewebes	
Häufig	Hyperhidrose, Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
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 Plerixafor auf.

** Erfahrungen nach Zulassung.

Ähnliche Nebenwirkungen wurden bei Patienten mit Lymphom und multiplem Myelom, die Plerixafor in den kontrollierten Phase-III-Studien und unkontrollierten Studien einschließlich einer Phase-II- Studie über Plerixafor 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 Plerixafor 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 Plerixafor auf. Das Fehlen eines zeitlichen Zusammenhangs bei 8 von 9 Patienten verbunden mit dem Risikoprofil der Patienten mit Myokardinfarkten deutet nicht darauf hin, dass Plerixafor 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 Plerixafor 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 Plerixafor 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 $\leq 0,24 \text{ mg/kg}$. Diese Ereignisse traten mehrheitlich innerhalb von 1 Stunde nach der Gabe von Plerixafor auf.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

In klinischen Studien über Plerixafor 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 unverblindeten, multizentrischen, kontrollierten Studie (DFI 12860) wurden dreißig Patienten mit $0,24 \text{ mg/kg}$ Plerixafor 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 anzugeben.

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: Immunstimulanzen, Andere Immunstimulanzen, 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 Langzeitrepopulation.

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_{0-10h}) gegenüber der 0,24-mg/kg-Dosis (siehe Tabelle 2). Weiterhin zeigte die fixe 20-mg-Dosis gegenüber der körnergewichtsbasierten 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 ($83 \text{ kg} \times 0,24 \text{ mg/kg} = 19,92 \text{ mg}$).

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)

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 Plerixafor 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 10⁶ Zellen/kg) und minimale (2 x 10⁶ 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

Wirksamkeitsendpunkt ^b	Plerixafor und G-CSF (n = 150)	Placebo und G-CSF (n = 148)	p-Wert ^a
Patienten, die ≥ 5 x 10 ⁶ Zellen/kg in ≤ 4 Apheresetagen und eine erfolgreiche Transplantation erreichten	86 (57,3 %)	28 (18,9 %)	< 0,001
Patienten, die ≥ 2 x 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 ≥ 5 x 10⁶ Zellen/kg in ≤ 4 Apheresetagen mit Plerixafor 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 ≥ 2 x 10⁶ Zellen/kg in ≤ 4 Apheresetagen mit Plerixafor 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 ≥ 5 x 10⁶ CD34+-Zellen/kg je Apheresetag erreichten

Tag	Anteil ^a bei Plerixafor 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

Wirksamkeitsendpunkt ^b	Plerixafor und G-CSF (n = 148)	Placebo und G-CSF (n = 154)	p-Wert ^a
Patienten, die ≥ 6 x 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 ≥ 6 x 10⁶ Zellen/kg in ≤ 2 Apheresetagen mit Plerixafor 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 ≥ 6 x 10⁶ Zellen/kg in ≤ 4 Apheresetagen mit Plerixafor 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 Plerixafor 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

Tag	Anteil ^a bei Plerixafor 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.

Rescue-Patienten

In der Studie AMD3100-3101 wurden 62 Patienten (10 in der Plerixafor + 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 Plerixafor 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 Plerixafor- 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.

Tabelle 7: Zunahme der CD34+-Zellenzahl um ein Vielfaches im peripheren Blut nach der Gabe von Plerixafor

Studie	Plerixafor 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 Plerixafor 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 Plerixafor 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 Plerixafor plus Standardmobilisierung (G-CSF mit oder ohne Chemotherapie) oder wurden dem Kontroll-Arm (nur Standardmobilisierung) zugewiesen. Das mediane Alter lag im Plerixafor-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 Plerixafor-Arm gegenüber 35 Zellen/ μ l im Kontroll-Arm. Die primäre Analyse ergab, dass sich bei 80 % der Patienten im Plerixafor-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 Plerixafor-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 Arzneimittel verstoffwechselnden CYP450-Enzymen (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4/5) auf. Bei *In-vitro*-Studien mit menschlichen Hepatozyten induziert Plerixafor keine CYP1A2-, CYP2B6- und CYP3A4-Enzyme. Diese Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Plerixafor ein geringes Potenzial für eine Beteiligung an P450-abhängigen Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln besitzt.

Elimination

Die wesentliche Ausscheidungsroute von Plerixafor ist der Urin. Nach einer Dosis von 0,24 mg/kg bei gesunden Probanden mit normaler Nierenfunktion wurden etwa 70 % der Dosis in den ersten 24 Stunden nach der Anwendung unverändert im Urin ausgeschieden. Die Ausscheidungshalbwertszeit ($t_{1/2}$) im Plasma beträgt 3–5 Stunden. Aus einer mit MDCKII- und MDCKII-MDR1-Zellmodellen durchgeführten *In-vitro*-Studie geht hervor, dass Plerixafor kein Substrat oder Inhibitor von P-Glycoprotein 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 AUC₀₋₂₄ von Plerixafor bei Teilnehmern mit leichter (KrCl 51–80 ml/min), mäßiger (KrCl 31–50 ml/min) und schwerer (KrCl ≤ 30 ml/min) Niereninsuffizienz beliefen sich auf 5.410, 6.780 bzw. 6.990 ng·h/ml. Diese Werte waren höher als die Exposition, die bei gesunden Probanden mit normaler Nierenfunktion (5.070 ng·h/ml) beobachtet wurde. Niereninsuffizienz wirkte sich nicht auf C_{max} aus.

Geschlecht

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Pharmkokinetik 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 Prädiktive 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 µg/ml), die um ein Vielfaches höher als der systemische Höchstwert beim Menschen ist, eine mäßige bis starke Bindungssaffinität 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 herzsedierende 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-1α 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-1α und CXCR4 hin. Die systemische Exposition beim *No Observed Adverse Effect Level* für teratogene Effekte bei Ratten und Kaninchen lag in der gleichen Größenordnung wie oder war niedriger als bei therapeutischen Dosen bei Patienten. Dieses teratogene Potenzial ist wahrscheinlich auf seinen pharmakodynamischen 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 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 % (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur 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

24 Monate.

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 Chlorbutylkautschuk und Aluminiumsiegel mit Flip-off-Schnappdeckel aus mattblauem PP-Kunststoff. Jede Durchstechflasche enthält 1,2 ml Lösung.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Ausschließlich für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6^a Planta
08039 Barcelona
Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1701/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Dezember 2022.

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Łódzkie
Polen

oder

Laboratori Fundació Dau
Calle de la Lletra C, 12-14
Polígon Industrial Zona Franca
08040 Barcelona
Spanien

oder

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Niederlande

oder

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

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 [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in 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) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

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

- Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) 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).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Plerixafor Accord 20 mg/ml Injektionslösung

Plerixafor

2. WIRKSTOFF

Jeder ml enthält 20 mg Plerixafor.

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Natriumchlorid, Salzsäure 36% und Natriumhydroxid 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

Ausschließlich für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Packungsbeilage beachten.

Zur subkutanen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6^a Planta
08039 Barcelona
Spanien

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/22/1701/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**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

Plerixafor Accord 20 mg/ml Injektionslösung

Plerixafor

Zur subkutanen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

24 mg/1,2 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Plerixafor Accord 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 oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.
Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Plerixafor Accord und wofür wird es angewendet?

Plerixafor Accord 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 Plerixafor Accord 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 Plerixafor Accord beachten?

Plerixafor Accord 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 oder Apotheker, bevor Plerixafor Accord 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, Plerixafor Accord zur Mobilisierung von Stammzellen zu verwenden, wenn Sie unter Leukämie leiden (eine Krebserkrankung, die das Blut oder Knochenmark befällt).

Anwendung von Plerixafor Accord 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 Plerixafor Accord nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind, da keine Erfahrungen mit Plerixafor Accord 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 Plerixafor Accord anwenden, da nicht bekannt ist, ob Plerixafor Accord in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Plerixafor Accord enthält Natrium.

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

3. Wie ist Plerixafor Accord anzuwenden?

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

Sie erhalten zuerst G-CSF und dann wird Ihnen Plerixafor Accord 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 Plerixafor Accord 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 Plerixafor Accord 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 Plerixafor Accord gegeben?

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

Wann wird Plerixafor Accord erstmals gegeben?

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

Wie lange wird Plerixafor Accord 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 Plerixafor 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, Albträume

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 Plerixafor Accord 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 Plerixafor Accord 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. 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 Plerixafor Accord aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett bzw. der Durchstechflasche nach „verwendbar bis“ oder „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum entspricht dem letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nach dem Öffnen der Durchstechflasche sollte Plerixafor Accord 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 Plerixafor Accord 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 sowie Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 „Plerixafor Accord enthält Natrium“).

Wie Plerixafor Accord aussieht und Inhalt der Packung

Plerixafor Accord wird als klare, farblose oder blassgelbe Injektionslösung in einer Durchstechflasche aus Glas mit einem Gummistopfen und Aluminiumsiegel mit Flip-off-Schnappdeckel aus mattblauem PP-Kunststoff geliefert. Jede Durchstechflasche enthält 1,2 ml Lösung.

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6^a Planta
08039 Barcelona
Spanien

Hersteller

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomierska 50,

95-200 Pabianice,
Polen

oder

Laboratori Fundació Dau
Calle de la Lletra C, 12-14
Polígon Industrial Zona Franca
08040 Barcelona
Spanien

oder

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Niederlande

oder

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .