

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mozobil 20 mg/ml oplossing voor injectie.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat 20 mg plerixafor.  
Elke flacon bevat 24 mg plerixafor in 1,2 ml oplossing.

### Hulpstof met bekend effect:

Elke ml bevat ongeveer 5 mg (0,2 mmol) natrium.  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing, met een pH van 6,0-7,5 en een osmolaliteit van 260-320 mOsm/kg.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Volwassenen

Mozobil is, in combinatie met *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF), geïndiceerd voor het stimuleren van de mobilisatie van hematopoëtische stamcellen naar het perifere bloed, ten einde deze te verzamelen en vervolgens te gebruiken voor autologe transplantatie bij volwassen patiënten met een lymfoom of multipel myeloom waarbij hematopoëtische stamcellen niet goed zijn te mobiliseren (zie rubriek 4.2).

#### Pediatrische patiënten (1 tot 18 jaar)

Mozobil is, in combinatie met G-CSF, geïndiceerd voor het stimuleren van de mobilisatie van hematopoëtische stamcellen naar het perifere bloed, teneinde deze te verzamelen en vervolgens te gebruiken voor autologe transplantatie bij pediatrische patiënten met lymfoom of solide maligne tumoren, te weten:

- preventief, wanneer verwacht wordt dat de circulerende stamcellen op de voorspelde dag van oogsten na adequate mobilisatie met G-CSF (met of zonder chemotherapie) te weinig zijn met betrekking tot de gewenste opbrengst aan hematopoëtische stamcellen, of
- degenen bij wie het eerder niet is gelukt voldoende hematopoëtische stamcellen te oogsten (zie rubriek 4.2).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Een behandeling met Mozobil dient te worden geïnitieerd en te worden begeleid door een arts met ervaring op het gebied van oncologie en/of hematologie. De procedures voor mobilisatie en aferese dienen te worden uitgevoerd in samenwerking met een hematologisch-oncologisch centrum met acceptabele ervaring op dit gebied, en waar hematopoëtische progenitorcellen op de juiste wijze kunnen worden gemonitord.

Een leeftijd boven de 60 jaar en/of voorafgaande myelosuppressieve chemotherapie en/of uitgebreide voorafgaande chemotherapie en/of een piekwaarde van circulerende stamcellen van minder dan 20 stamcellen/microliter werden geïdentificeerd als voorspellers van een slechte mobilisatie.

## Dosering

### Volwassenen

De aanbevolen dagelijkse dosis plerixafor voor subcutane injectie is:

- 20 mg vaste dosis of 0,24 mg/kg lichaamsgewicht voor patiënten met een gewicht  $\leq$  83 kg (zie rubriek 5.2).
- 0,24 mg/kg lichaamsgewicht voor patiënten met een gewicht  $>$ 83 kg.

### Pediatrische patiënten (1 tot 18 jaar)

De aanbevolen dagelijkse dosis plerixafor voor subcutane injectie is:

- 0,24 mg/kg lichaamsgewicht (zie rubriek 5.1).

Elke flacon plerixafor is gevuld om 1,2 ml van 20 mg/ml plerixafor-oplossing voor injectie af te leveren welke 24 mg plerixafor bevat.

Plerixafor dient opgetrokken te worden in een spuit waarvan de grootte is geselecteerd op basis van het gewicht van de patiënt.

Voor patiënten met een laag gewicht, tot aan 45 kg lichaamsgewicht, kunnen 1ml-spuiten gebruikt worden voor gebruik bij jonge kinderen. Dit type spuit heeft een grote gradaties per 0,1 ml en kleine gradaties per 0,01 ml en is daardoor geschikt voor het toedienen van plerixafor in een dosis van 240  $\mu$ g/kg aan kinderen met ten minste 9 kg lichaamsgewicht.

Voor patiënten met een gewicht van meer dan 45 kg, kan een 1ml- of 2ml-spuit gebruikt worden met graderingen waarbij een toediening van 0,1 ml afgemeten kan worden.

Plerixafor dient 6 tot 11 uur vóór aanvang van elke aferese te worden toegediend door middel van een subcutane injectie, na een voorbehandeling van 4 dagen met G-CSF. Bij klinische onderzoeken werd Mozobil meestal gedurende 2 tot 4 (en tot maximaal 7) opeenvolgende dagen gebruikt.

Het lichaamsgewicht waarop de dosis plerixafor wordt afgestemd, dient binnen één week vóór toediening van de eerste dosis plerixafor te zijn gemeten. Bij klinische onderzoeken is de dosis plerixafor bepaald aan de hand van het lichaamsgewicht bij patiënten met een gewicht dat maximaal 175% van het ideale lichaamsgewicht bedroeg. Bij patiënten met een gewicht dat meer dan 175% van het ideale lichaamsgewicht bedraagt, zijn de dosis en behandeling met plerixafor niet onderzocht. Het ideale lichaamsgewicht kan met de onderstaande vergelijkingen worden berekend:

$$\begin{array}{ll} \text{man (kg):} & 50 + 2,3 \times ((\text{lengte (cm)} \times 0,394) - 60) \\ \text{vrouw (kg):} & 45,5 + 2,3 \times ((\text{lengte (cm)} \times 0,394) - 60) \end{array}$$

Bij een hoger gewicht neemt de blootstelling aan plerixafor toe, maar de dosis mag niet meer dan 40 mg/dag bedragen.

### Aanbevolen en gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen

In de voornaamste klinische onderzoeken met Mozobil kregen alle patiënten elke ochtend een dosis van 10  $\mu$ g/kg G-CSF gedurende 4 opeenvolgende dagen voorafgaand aan de eerste dosis plerixafor, en elke ochtend voorafgaand aan de aferese.

### Speciale populaties

#### Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met creatinineklaring 20-50 ml/min dient de dosis plerixafor met een derde te worden verlaagd tot 0,16 mg/kg/dag (zie rubriek 5.2) Er zijn weinig klinische gegevens bekend over deze dosisaanpassing. Er is onvoldoende klinische ervaring opgedaan om aanbevelingen te kunnen doen met betrekking tot een aangepaste dosering voor patiënten met een creatinineklaring van  $<$  20 ml/min, net zo min als voor patiënten bij wie hemodialyse wordt toegepast.

Bij een hoger lichaamsgewicht neemt de blootstelling aan plerixafor toe, maar de dosis mag niet meer dan 27 mg/dag bedragen als de creatinineklaring lager is dan 50 ml/min.

### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Mozobil bij kinderen (1 tot 18 jaar) zijn bestudeerd in een open label multicenter gecontroleerde studie (zie rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2).

#### *Ouderen (> 65 jaar oud)*

Dosisaanpassingen zijn niet noodzakelijk bij ouderen met een normale nierfunctie. Bij ouderen met een creatinineklaring van  $\leq 50$  ml/min wordt een dosisaanpassing wel aanbevolen (zie Nierinsufficiëntie hierboven). Over het algemeen dient de dosering voor ouderen zorgvuldig te worden bepaald, aangezien bij ouderen vaker sprake is van een verminderde nierfunctie.

#### Wijze van toediening

Mozobil is voor subcutane injectie. Elke flacon I is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Flacons dienen vóór toediening zorgvuldig te worden bekeken en als de vloeistof deeltjes bevat of verkleurd is, mag de flacon niet worden gebruikt. Aangezien Mozobil wordt geleverd als een steriele formulering zonder conserveringsmiddelen, dient een aseptische techniek te worden gebruikt wanneer de inhoud van de flacon in een geschikte injectiespuit wordt overgebracht voor subcutane toediening (zie rubriek 6.3).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Mobilisatie van tumorcellen bij patiënten met een lymfoom of multipel myeloom

Als Mozobil in combinatie met G-CSF wordt gebruikt voor de mobilisatie van hematopoëtische stamcellen bij patiënten met een lymfoom of multipel myeloom, is het mogelijk dat tumorcellen vrijkomen uit het beenmerg en vervolgens terechtkomen in het product van de leukaferese. Resultaten hebben aangetoond dat bij het mobiliseren van tumorcellen, het aantal gemobiliseerde tumorcellen niet verhoogd is bij het gebruik van Mozobil plus G-CSF in vergelijking met gebruik van G-CSF alleen.

#### Mobilisatie van tumorcellen bij patiënten met leukemie

In het kader van een 'compassionate use'-programma is Mozobil en G-CSF toegediend aan patiënten met acute myeloïde leukemie en plasmacelleukemie. In sommige gevallen was er bij deze patiënten sprake van een toename van het aantal circulerende leukemiecellen. Als plerixafor wordt gebruikt voor de mobilisatie van hematopoëtische stamcellen, kunnen er leukemiecellen worden gemobiliseerd die het product van de aferese vervolgens contamineren. Het gebruik van plerixafor voor de mobilisatie en het verzamelen van hematopoëtische stamcellen wordt daarom afgeraden bij patiënten met leukemie.

#### Hematologische effecten

##### *Hyperleukocytose*

Toediening van Mozobil in combinatie met G-CSF zorgt naast een toename van hematopoëtische stamcelpopulaties voor een toename van het aantal circulerende leukocyten. Het aantal witte bloedcellen dient gedurende een behandeling met Mozobil voortdurend te worden gecontroleerd. Er dient een klinische afweging te worden gemaakt als Mozobil wordt toegediend aan patiënten bij wie het aantal neutrofiële granulocyten in het perifere bloed meer dan  $50 \times 10^9/l$  bedraagt.

##### *Trombocytopenie*

Trombocytopenie is een bekende complicatie van aferese en is geconstateerd bij patiënten die met Mozobil werden behandeld. Het aantal bloedplaatjes dient regelmatig te worden gecontroleerd bij patiënten die met Mozobil worden behandeld en aferese ondergaan.

#### Allergische reacties

Het gebruik van Mozobil is soms in verband gebracht met aan subcutane injectie gerelateerde systemische reacties zoals urticaria, periorbitale zwelling, dyspneu of hypoxie (zie rubriek 4.8). De symptomen konden goed worden behandeld (bijv. met antihistaminica, corticosteroiden, hydratatie of toediening van extra zuurstof) of ze verdwenen vanzelf. Gevallen van anafylactische reacties, met

inbegrip van anafylactische shock, zijn gemeld uit wereldwijde postmarketingervaring. Gezien het risico op dergelijke reacties dienen er geschikte voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

#### Vasovagale reacties

Vasovagale reacties, orthostatische hypotensie en/of syncope kunnen optreden na subcutane injecties (zie rubriek 4.8). Gezien het risico op dergelijke reacties dienen er geschikte voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

#### Effect op de milt

Bij preklinische onderzoeken werd een hoger absoluut en relatief gewicht van de milt waargenomen, gerelateerd aan extramedullaire hematopoëse, na langdurige (2 tot 4 weken) dagelijkse subcutane toediening van plerixafor bij ratten in doseringen die ongeveer 4 keer zo hoog waren als de aanbevolen dosis voor mensen.

Het effect van plerixafor op de omvang van de milt bij patiënten is niet speciaal onderzocht in klinische onderzoeken. Er zijn gevallen gemeld van vergroting en/of ruptuur van de milt als gevolg van toediening van Mozobil in combinatie met groeifactor G-CSF. De milt dient te worden onderzocht bij personen die worden behandeld met Mozobil in combinatie met G-CSF en die melden dat ze links in de bovenbuik en/of in de schouderbladen of de schouders pijn hebben.

#### Natrium

Mozobil bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is dus nagenoeg 'natriumvrij'.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Uit *in vitro*-onderzoek is gebleken dat plerixafor niet wordt gemetaboliseerd door P450 CYP-enzymen en dat het deze enzymen ook niet remt of stimuleert. Plerixafor werkte tijdens een *in vitro*-onderzoek niet als substraat of remmer van P-glycoproteïne.

Bij klinische onderzoeken met patiënten met een non-hodgkinlymfoom had toevoeging van rituximab aan een behandeling met plerixafor en G-CSF geen effect op de patiëntveiligheid of de opbrengst van CD34+-cellen.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling.

#### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkt aantal gegevens over het gebruik van plerixafor bij zwangere vrouwen. Op basis van het farmacodynamische werkingsmechanisme, is het aannemelijk dat plerixafor congenitale misvormingen veroorzaakt als het tijdens de zwangerschap wordt toegediend. Onderzoeken met dieren hebben teratogeniciteit uitgewezen (zie rubriek 5.3). Mozobil dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij een behandeling met plerixafor noodzakelijk is vanwege de klinische toestand van de vrouw.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of plerixafor/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico's voor een kind dat borstvoeding krijgt, kunnen niet worden uitgesloten. Het geven van borstvoeding moet daarom worden onderbroken gedurende een behandeling met Mozobil.

#### Vruchtbaarheid

De effecten van plerixafor op de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen zijn niet bekend (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Mozobil zou de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden. Sommige patiënten kregen last van duizeligheid, vermoeidheid of vasovagale reacties. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het rijden en het bedienen van machines.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Uit 2 placebogecontroleerde fase III-onderzoeken (301 patiënten) en 10 ongecontroleerde fase II-onderzoeken (242 patiënten) zijn veiligheidsgegevens verkregen over het gebruik van Mozobil in combinatie met G-CSF bij kankerpatiënten met een lymfoom of multipel myeloom. Patiënten werden in eerste instantie behandeld met een dagelijkse dosis van 0,24 mg/kg plerixafor, toegediend door middel van een subcutane injectie. De blootstelling aan plerixafor varieerde bij deze onderzoeken van 1 tot 7 opeenvolgende dagen (mediaan = 2 dagen).

In de twee fase III-onderzoeken met patiënten met een non-hodgkinlymfoom of multipel myeloom (respectievelijk AMD3100-3101 en AMD3100-3102) werden in totaal 301 patiënten met Mozobil en G-CSF behandeld en 292 met een placebo en G-CSF. Patiënten kregen elke ochtend gedurende 4 dagen vóór de eerste dosis plerixafor of een placebo, en elke ochtend voorafgaand aan de aferese een dosis G-CSF van 10 µg/kg. In tabel 1 staan alle bijwerkingen vermeld die vaker optraden bij het gebruik van Mozobil en G-CSF dan bij een placebo en G-CSF, en waarvan bij  $\geq 1\%$  van de patiënten die met Mozobil werden behandeld werd gerapporteerd dat ze gerelateerd waren aan het gebruik van Mozobil. Ze traden op tijdens de mobilisatie van hematopoëtische stamcellen en aferese en voorafgaand aan chemotherapie/ablatieve behandeling ter voorbereiding op de transplantatie. Vanaf chemotherapie/ablatieve behandeling ter voorbereiding op de transplantatie tot 12 maanden na de transplantatie werden er voor alle behandelingsgroepen geen significante verschillen waargenomen in de incidentie van bijwerkingen.

### Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentie is gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 1. Bijwerkingen die vaker optraden bij gebruik van Mozobil dan een placebo en die naar men aannam waren gerelateerd aan het gebruik van Mozobil tijdens mobilisatie en aferese in fase III-onderzoeken**

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Niet bekend	Splenomegalie, miltruptuur (zie rubriek 4.4.) **
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Soms	Allergische reacties* Anafylactische reacties, met inbegrip van anafylactische shock (zie rubriek 4.4)**
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak	Insomnia
Soms	Abnormale dromen, nachtmerries
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Duizeligheid, hoofdpijn
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Diarree, misselijkheid
Vaak	Braken, buikpijn, last van de maag, dyspepsie, gezwollen buik, constipatie, flatulentie, orale hypo-esthesie, droge mond
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak	Hyperhidrose, erytheem
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	
Vaak	Artralgie, pijn in het skeletspierstelsel
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Reacties op de injectie- en infusieplaats
Vaak	Vermoeidheid, malaise

\* De frequentie van de genoemde allergische reacties is gebaseerd op bijwerkingen die optraden in de oncologische onderzoeken (679 patiënten). De voorvallen omvatten een of meer van de onderstaande aandoeningen: urticaria (n = 2), periorbitale zwelling (n = 2), dyspneu (n = 1) of hypoxie (n = 1). Deze voorvallen waren over het algemeen licht tot matig van ernst en traden binnen ongeveer 30 minuten na toediening van Mozobil op.

\*\* Uit postmarketingervaring

Bij patiënten met een lymfoom of multipel myeloom die met Mozobil werden behandeld in het kader van de gecontroleerde fase III-onderzoeken en ongecontroleerde onderzoeken, waaronder een fase II-onderzoek naar Mozobil als monotherapie voor de mobilisatie van hematopoëtische stamcellen, traden vergelijkbare bijwerkingen op. Er werden geen significante verschillen waargenomen in de incidentie van bijwerkingen bij kankerpatiënten op basis van ziekte, leeftijd of geslacht.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Myocardinfarct*

In klinische onderzoeken trad bij 7 van de 679 kankerpatiënten een myocardinfarct op na mobilisatie van hematopoëtische stamcellen door middel van plerixafor en G-CSF. Alle voorvallen vonden ten minste 14 dagen na de laatste toediening van Mozobil plaats. Daarnaast trad bij twee vrouwelijke kankerpatiënten die deelnamen aan het ‘compassionate use’-programma een myocardinfarct op na mobilisatie van hematopoëtische stamcellen door middel van plerixafor en G-CSF. Eén van deze vrouwen kreeg 4 dagen na toediening van de laatste dosis Mozobil een myocardinfarct. Gezien het feit dat er bij 8 van de 9 patiënten geen sprake was van een temporeel verband en gezien het risicoprofiel van patiënten die een myocardinfarct kregen, wordt er niet vanuit gegaan dat het gebruik van Mozobil een onafhankelijk risico op een myocardinfarct met zich meebrengt voor patiënten die ook met G-CSF worden behandeld.

#### *Hyperleukocytose*

Bij 7% van de patiënten die met Mozobil werden behandeld en bij 1% van de patiënten die een placebo kregen in het kader van de fase III-onderzoeken bedroeg het aantal witte bloedcellen  $100 \times 10^9/l$  of meer op de dag vóór de aferese of op enige dag tijdens de aferese. Er werden geen complicaties of klinische symptomen van leukostase waargenomen.

#### *Vasovagale reacties*

In klinische onderzoeken met Mozobil onder kankerpatiënten en gezonde vrijwilligers trad bij minder dan 1% van de deelnemers een vasovagale reactie op (orthostatische hypotensie en/of syncope) na subcutane toediening van plerixafor in doses van  $\leq 0,24$  mg/kg. Het merendeel van deze reacties trad op binnen één uur na toediening van Mozobil.

#### *Maagdarmsstelselaandoeningen*

In klinische onderzoeken met Mozobil onder kankerpatiënten werden zelden gevallen gerapporteerd van ernstige bijwerkingen op het gebied van maagdarmsstelselaandoeningen, waaronder diarree, misselijkheid, braken en buikpijn.

#### *Paresthesie*

Paresthesie wordt vaak waargenomen bij kankerpatiënten die na meerdere behandelingen te hebben gehad een autologe transplantatie ondergaan. In de placebogecontroleerde fase III-onderzoeken bedroeg de incidentie van paresthesie respectievelijk 20,6% en 21,2% in de plerixafor- en de placebogroep.

#### *Ouderen*

24% van de patiënten die deelnamen aan de twee placebogecontroleerde klinische onderzoeken met plerixafor was 65 jaar of ouder. Er werden geen noemenswaardige verschillen waargenomen in de incidentie van bijwerkingen bij deze ouderen in vergelijking met de jongere patiënten.

#### *Pediatrische patiënten*

Dertig patiënten werden behandeld met 0,24 mg/kg lichaamsgewicht Mozobil in een open label, multicenter gecontroleerde studie (DFI 12860) (zie rubriek 5.1). Het veiligheidsprofiel in deze pediatrie studie was consistent met wat was waargenomen bij volwassenen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd. Op basis van beperkte gegevens over doses boven de aanbevolen dosis en tot maximaal 0,48 mg/kg, is het mogelijk dat maagdarmsstelselaandoeningen, vasovagale reacties, orthostatische hypotensie en/of syncope vaker optreden.



## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige immunostimulantia, ATC-code: L03AX16

#### Werkingsmechanisme

Plerixafor is een bicyclamderivaat, een selectieve reversibele antagonist van de CXCR4-chemokinereceptor, en blokkeert de binding van zijn verwante ligand SDF-1 $\alpha$  (stromal cell-derived factor-1 $\alpha$ ), ook wel CXCL12 genoemd. Men gaat ervan uit dat door plerixafor veroorzaakte leukocytose en een toename van het aantal hematopoëtische progenitorcellen het gevolg zijn van een verstoring van de binding van CXCR4 aan zijn verwante ligand, waardoor er zowel volwassen als pluripotente cellen in de systemische circulatie voorkomen. CD34+-cellen die door plerixafor zijn gemobiliseerd zijn functioneel en in staat tot engraftment met langdurige hematopoëtische repopulatie.

#### Farmacodynamische effecten

Bij farmacodynamische onderzoeken met gezonde vrijwilligers die alleen met plerixafor werden behandeld, werd tussen 6 en 9 uur na toediening van plerixafor een piek in de mobilisatie van CD34+-cellen waargenomen. Bij farmacodynamische onderzoeken met gezonde vrijwilligers die met plerixafor in combinatie met G-CSF werden behandeld, volgens hetzelfde doseringsschema als bij onderzoeken met patiënten, werd tussen 4 en 18 uur na toediening van plerixafor een blijvende stijging van het aantal CD34+-cellen in het perifere bloed waargenomen, waarbij de piekrespons tussen 10 en 14 uur na toediening optrad.

Om de farmacokinetiek en farmacodynamiek van plerixafor te vergelijken na op 0,24 mg/kg gebaseerde en vaste (20 mg) doses, werd een studie uitgevoerd bij volwassenen met NHL (N=61) die werden behandeld met 0,24 mg/kg of 20 mg plerixafor. De studie werd uitgevoerd bij patiënten die 70 kg of minder wogen (mediaan: 63,7 kg, min: 34,2 kg, max: 70 kg). De vaste 20mg-dosis toonde een 1,43-voudige hogere blootstelling ( $AUC_{0-10h}$ ) dan de 0,24 mg/kg dosis (tabel 2). De vaste 20mg-dosis toonde tevens een numerieke hoger responspercentage (5,2% [60,0% vs. 54,8%] gebaseerd op lokale laboratoriumwaarden en 11,7% [63,3% vs. 51,6%] gebaseerd op centrale laboratoriumwaarden) in het bereiken van de beoogde waarde van  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+ cellen/kg dan de op mg/kg gebaseerde dosis. De mediane tijd om  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+ cellen/kg te bereiken was 3 dagen voor beide behandelgroepen en het veiligheidsprofiel tussen de twee groepen was vergelijkbaar. Een lichaamsgewicht van 83 kg was geselecteerd als 'cut off'-punt om patiënten om te zetten van vaste dosis naar gewichtafhankelijke toediening (83 kg x 0,24 mg = 19,92 mg/kg).

**Tabel 2. Vergelijking van systemische blootstelling ( $AUC_{0-10u}$ ) tussen vaste en gewichtafhankelijke regimes**

Regime	Geometrische gemiddelde AUC
Vast 20 mg (n=30)	3991,2
0,24 mg/kg (n=31)	2792,7
Ratio (90% BI)	1,43 (1,32, 1,54)

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In twee gerandomiseerde, gecontroleerde fase III-onderzoeken kregen patiënten met een non-hodgkinlymfoom of multipel myeloom elke avond voorafgaand aan de aferese een dosis Mozobil van 0,24 mg/kg of een placebo toegediend. Patiënten kregen gedurende 4 dagen vóór de eerste dosis plerixafor of een placebo, en elke ochtend voorafgaand aan de aferese een dosis G-CSF van 10  $\mu$ g/kg. Optimale (5 of 6 x  $10^6$  cellen/kg) en minimale (2 x  $10^6$  cellen/kg) aantallen CD34+-cellen/kg binnen een bepaald aantal dagen, evenals de primaire samengestelde eindpunten, die succesvolle engraftment omvatten, zijn weergegeven in tabel 3 en 5. Het percentage patiënten per aferesedag bij wie het aantal CD34+-cellen/kg optimaal was, is weergegeven in tabel 4 en 6.

**Tabel 3. Werkzaamheidsresultaten voor onderzoek AMD3100-3101 – Mobilisatie van CD34+-cellen bij patiënten met een non-hodgkinlymfoom**

Werkzaamheidseindpunt <sup>b</sup>	Mozobil en G-CSF (n = 150)	Placebo en G-CSF (n = 148)	p-waarde <sup>a</sup>
Patiënten bij wie het aantal CD34+-cellen $\geq 5 \times 10^6$ cellen/kg bedroeg in $\leq 4$ aferesedagen en de engraftment succesvol was	86 (57,3%)	28 (18,9%)	< 0,001
Patiënten bij wie het aantal CD34+-cellen $\geq 2 \times 10^6$ cellen/kg bedroeg in $\leq 4$ aferesedagen en de engraftment succesvol was	126 (84,0%)	64 (43,2%)	< 0,001

<sup>a</sup> De p-waarde werd berekend op basis van de Chikwadraattoets van Pearson.

<sup>b</sup> Er waren statistisch gezien significant meer patiënten bij wie het aantal CD34+-cellen  $\geq 5 \times 10^6$  cellen/kg bedroeg in  $\leq 4$  aferesedagen in de groep die met Mozobil en G-CSF was behandeld (n=89; 59,3%), dan in de groep die met een placebo en G-CSF was behandeld (n=29; 19,6%), p < 0,001. Er waren statistisch significant meer patiënten bij wie het aantal CD34+-cellen  $\geq 2 \times 10^6$  cellen/kg bedroeg in  $\leq 4$  aferesedagen in de groep die met Mozobil en G-CSF was behandeld (n=130; 86,7%), dan in de groep die met een placebo en G-CSF was behandeld (n=70; 47,3%), p < 0,001.

**Tabel 4. Onderzoek AMD3100-3101 – Percentage patiënten met een non-hodgkinlymfoom bij wie het aantal CD34+-cellen  $\geq 5 \times 10^6$  cellen/kg bedroeg per aferesedag**

Dagen	Percentage <sup>a</sup> voor Mozobil en G-CSF (n=147 <sup>b</sup> )	Percentage <sup>a</sup> voor placebo en G-CSF (n=147 <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> Percentage berekend met behulp van de Kaplan-Meier-methode.

<sup>b</sup> n omvat alle patiënten die ten minste één aferesedag hebben gehad.

**Tabel 5. Werkzaamheidsresultaten voor onderzoek AMD3100-3102 – Mobilisatie van CD34+-cellen bij patiënten met multipel myeloom**

Werkzaamheidseindpunt <sup>b</sup>	Mozobil en G-CSF (n = 148)	Placebo en G-CSF (n = 154)	p-waarde <sup>a</sup>
Patiënt bij wie het aantal CD34+-cellen $\geq 6 \times 10^6$ cellen/kg bedroeg in $\leq 2$ aferesedagen en de engraftment succesvol was	104 (70,3%)	53 (34,4%)	< 0,001

<sup>a</sup> De p-waarde werd berekend met behulp van de Cochran-Mantel-Haenszel-test met blokkering op basis van het aantal bloedplaatjes in de uitgangssituatie.

<sup>b</sup> Er waren statistisch gezien significant meer patiënten bij wie het aantal CD34+-cellen  $\geq 6 \times 10^6$  cellen/kg bedroeg in  $\leq 2$  aferesedagen in de groep die met Mozobil en G-CSF was behandeld (n=106; 71,6%), dan in de groep die met een placebo en G-CSF was behandeld (n=53; 34,4%), p < 0,001. Er waren statistisch significant meer patiënten bij wie het aantal CD34+-cellen  $\geq 6 \times 10^6$  cellen/kg bedroeg in  $\leq 4$  aferesedagen in de groep die met Mozobil en G-CSF was behandeld (n=112; 75,7%), dan in de groep die met een placebo en G-CSF was behandeld (n=79; 51,3%), p < 0,001. Er waren statistisch gezien significant meer patiënten bij wie het aantal CD34+-cellen  $\geq 2 \times 10^6$  cellen/kg bedroeg in  $\leq 4$  aferesedagen in de groep die met Mozobil en G-CSF was behandeld (n=141; 95,3%), dan in de groep die met een placebo en G-CSF was behandeld (n=136; 88,3%), p=0,031.

**Tabel 6. Onderzoek AMD3100-3102 – Percentage patiënten met multipel myeloom bij wie het aantal CD34+-cellen  $\geq 6 \times 10^6$  cellen/kg bedroeg per aferesedag**

Dagen	Percentage <sup>a</sup>	Percentage <sup>a</sup>
-------	-------------------------	-------------------------

	voor Mozobil en G-CSF (n=144 <sup>b</sup> )	voor placebo en G-CSF (n=150 <sup>b</sup> )
<b>1</b>	54,2%	17,3%
<b>2</b>	77,9%	35,3%
<b>3</b>	86,8%	48,9%
<b>4</b>	86,8%	55,9%

<sup>a</sup> Percentage berekend met behulp van de Kaplan-Meier-methode.

<sup>b</sup> n omvat alle patiënten die ten minste één aferesedag hebben gehad.

### *Rescuepatiënten*

62 patiënten (10 patiënten kregen Mozobil + G-CSF en 52 een placebo + G-CSF) die deelnamen aan onderzoek AMD3100-3101 en bij wie onvoldoende CD34+-cellen konden worden gemobiliseerd waardoor er geen transplantatie kon worden uitgevoerd, ondergingen een open-label rescuebehandeling met Mozobil en G-CSF. Bij 55% (34 van de 62) van deze patiënten werden  $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$  CD34+-cellen gemobiliseerd en was engraftment succesvol. Zeven patiënten die deelnamen aan onderzoek AMD3100-3102 (zij kregen allemaal een placebo + G-CSF) ondergingen eveneens de rescue-behandeling. Bij 100% (7 van de 7) van deze patiënten werden  $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$  CD34+-cellen gemobiliseerd en was engraftment succesvol.

De onderzoeker bepaalde de hoeveelheid hematopoëtische stamcellen die voor elke transplantatie werd gebruikt. Niet alle verzamelde cellen werden per definitie getransplanteerd. Voor getransplanteerde patiënten die deelnamen aan de fase III-onderzoeken was de mediane tijd tot het engraftment van neutrofiële granulocyten (10-11 dagen), de mediane tijd tot het aanslaan van bloedplaatjes (18-20 dagen) en de duurzaamheid van het transplantaat (maximaal 12 maanden na de transplantatie) vergelijkbaar voor de Mozobil- en de placebogroep.

Mobilisatie- en engraftmentgegevens uit ondersteunende fase II-onderzoeken (plerixafor 0,24 mg/kg, toegediend op de avond of ochtend vóór de aferese) onder patiënten met een non-hodgkinlymfoom, de ziekte van Hodgkin of multipel myeloom waren vergelijkbaar met de gegevens uit de fase III-onderzoeken.

Bij de placebogecontroleerde onderzoeken werd de toename (in veelvouden) van het aantal CD34+-cellen in het perifere bloed (cellen/ $\mu\text{l}$ ) onderzocht gedurende de periode van 24 uur vanaf de dag voorafgaand aan de eerste aferese tot vlak voor de eerste aferese (**tabel 7**). Gedurende deze periode van 24 uur werd de eerste dosis plerixafor van 0,24 mg/kg of een placebo 10-11 uur voorafgaand aan de aferese toegediend.

**Tabel 7. Toename (in veelvouden) van het aantal CD34+-cellen na toediening van Mozobil**

Onderzoek	Mozobil en G-CSF		Placebo en G-CSF	
	Mediaan	Gemiddeld (SD)	Mediaan	Gemiddeld (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)

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Mozobil bij kinderen tussen 0 en 1 jaar met myelosuppressie veroorzaakt door chemotherapie ter behandeling van kwaadaardige stoornissen, waarvoor een autologe hematopoëtische stamceltransplantatie nodig is (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

De werkzaamheid en veiligheid van Mozobil zijn geëvalueerd in een open label, multicenter gecontroleerde studie bij pediatrische patiënten met solide tumoren (inclusief neuroblastoom, sarcoom, Ewing-sarcoom) of lymfoom die in aanmerking kwamen voor autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (DFI12860). Patiënten met leukemie, persistent hoge percentage aantasting van het beenmerg voorafgaand aan mobilisatie of eerdere stamceltransplantatie werden geëxcludeerd. Vijfenveertig pediatrische patiënten (1 tot 18 jaar) werden gerandomiseerd, 2:1, naar 0,24 mg/kg Mozobil plus standaard mobilisatie (G-CSF met of zonder chemotherapie) versus controle (alleen standaard mobilisatie). De mediane leeftijd was 5,3 jaar (min: max 1:18) in de Mozobil-arm versus 4,7 jaar (min: max 1:17) in de controlearm.

Maar één patiënt jonger dan 2 jaar oud werd gerandomiseerd naar de plerixaforarm. Er was een disbalans tussen de behandelarmen wat betreft de CD34+ aantallen in perifere bloed op de dag voor de eerste aferese (d.w.z. voor toediening van plerixafor), met minder circulerende PB CD34+ in de plerixaforarm. De mediane PB CD34+ celtelling bij baseline was 15 cellen/ $\mu$ l in de Mozobilarm versus 35 cellen/ $\mu$ l in de controle arm. De eerste analyse toonde aan dat bij 80% van patiënten in de Mozobilarm sprake was van ten minste een verdubbeling van de PB CD34+ telling, waargenomen vanaf de ochtend van de dag voorafgaand aan de eerste geplande aferese, tot aan de ochtend voor de aferese, versus 28,6% van de patiënten in de controle arm ( $p=0,0019$ ). De mediane toename in PB CD34+ celtelling van baseline tot de dag van de aferese was 3,2-voudig in de Mozobilarm versus 1,4-voudig in de controlearm.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetiek van plerixafor is onderzocht bij patiënten met een lymfoom of multipel myeloom in de klinische dosering van 0,24 mg/kg na een voorbehandeling met G-CSF (10  $\mu$ g/kg eenmaal daags gedurende 4 achtereenvolgende dagen).

### Absorptie

Plerixafor wordt snel opgenomen na subcutane injectie, en piekconcentraties worden binnen ongeveer 30-60 minuten ( $t_{max}$ ) bereikt. Na subcutane toediening van een dosis van 0,24 mg/kg, na een voorbehandeling van 4 dagen met G-CSF, waren de maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) en systemische blootstelling ( $AUC_{0-24}$ ) van plerixafor respectievelijk  $887 \pm 217$  ng/ml en  $4337 \pm 922$  ng.uur/ml.

### Distributie

Plerixafor is in redelijke mate gebonden aan plasma-eiwitten tot maximaal 58%. Het schijnbare distributievolume van plerixafor bij mensen bedraagt 0,3 l/kg, waaruit blijkt dat plerixafor grotendeels, maar niet uitsluitend, beperkt blijft tot het extravasculaire vloeistofcompartiment.

### Biotransformatie

Plerixafor wordt *in vitro* niet gemetaboliseerd bij gebruik van menselijke levermicrosomen of menselijke primaire hepatocyten. Het vertoont *in vitro* ook geen remmende werking op de belangrijkste CYP450-enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van geneesmiddelen (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, en 3A4/5). Uit *in vitro*-onderzoeken met menselijke hepatocyten is gebleken dat plerixafor geen inducerend effect heeft op de CYP1A2-, CYP2B6- en CYP3A4-enzymen. Deze bevindingen doen vermoeden dat plerixafor geen belangrijke rol speelt in P450-afhankelijke interacties tussen geneesmiddelen.

### Eliminatie

Plerixafor wordt hoofdzakelijk met de urine uitgescheiden. Na toediening van een dosis van 0,24 mg/kg bij gezonde vrijwilligers met een normale nierfunctie werd ongeveer 70% van de dosis in de eerste 24 uur na toediening onveranderd met de urine uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) in plasma bedroeg 3-5 uur. Plerixafor werkte tijdens een *in vitro*-onderzoek niet als substraat of remmer van P-glycoproteïne bij MDCKII- en MDCKII-MDR1-celmodellen.

### Speciale populaties

#### *Nierinsufficiëntie*

Na toediening van een enkele dosis van 0,24 mg/kg plerixafor nam de klaring af bij proefpersonen met nierinsufficiëntie van wisselende ernst. Er was een positieve correlatie met de creatinineklaring (CrCl). De gemiddelde AUC<sub>0-24</sub>-waarden van plerixafor bij proefpersonen met milde (CrCl 51-80 ml/min), matige (CrCl 31-50 ml/min) en ernstige (CrCl  $\leq$  30 ml/min) nierinsufficiëntie waren respectievelijk 5410, 6780 en 6990 ng.uur/ml. Deze waarden lagen hoger dan de waargenomen blootstelling bij gezonde proefpersonen met een normale nierfunctie (5070 ng.uur/ml). Nierinsufficiëntie had geen invloed op C<sub>max</sub>.

#### *Geslacht*

Uit een farmacokinetische populatieanalyse bleek dat het geslacht niet van invloed is op de farmacokinetiek van plerixafor.

#### *Ouderen*

Uit een farmacokinetische populatieanalyse bleek dat leeftijd niet van invloed is op de farmacokinetiek van plerixafor.

#### *Pediatrische patiënten*

De farmacokinetiek van plerixafor werden geëvalueerd bij 48 pediatrie patiënten (1 tot 18 jaar) met solide tumoren bij subcutane doses van 0,16, 0,24 en 0,32mg/kg met standaard mobilisatie (G-CSF met of zonder chemotherapie). Gebaseerd op populatie farmacokinetische modellering en vergelijkbaar met volwassenen, resulteerde een op  $\mu$ g/kg gebaseerde dosering in een toename van de blootstelling aan plerixafor met toenemend lichaamsgewicht bij pediatrie patiënten. Bij hetzelfde gewichtafhankelijke doseringsregime van 240  $\mu$ g/kg is de gemiddelde blootstelling aan plerixafor (AUC<sub>0-24uur</sub>) lager bij pediatrie patiënten in de leeftijd 2 tot < 6 jaar (1410 ng.uur/ml), 6 tot < 12 jaar (2318 ng.uur/ml), en 12 tot < 18 jaar (2981 ng.uur/ml) dan bij volwassenen (4337 ng.uur/ml). Gebaseerd op populatie farmacokinetische modellering ligt de gemiddelde blootstelling aan plerixafor (AUC<sub>0-24uur</sub>) bij pediatrie patiënten in de leeftijd 2 tot < 6 jaar (1905 ng.uur/ml), 6 tot < 12 jaar (3063 ng.uur/ml), en 12 tot < 18 jaar (4015 ng.uur/ml) bij een dosis van 320  $\mu$ g/kg dicht bij de blootstelling van volwassenen die 240  $\mu$ g/kg ontvingen.

Echter, mobilisatie van de PB CD34+ telling werd waargenomen in fase 2 van de trial.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Uit onderzoeken met ratten en muizen die een enkele dosis plerixafor subcutaan kregen toegediend bleek dat plerixafor neuromusculaire effecten van weliswaar voorbijgaande, maar ernstige aard (ongecoördineerde bewegingen), sedatieve effecten (hypoactiviteit), dyspneu, buik- of zijligging en/of spierspasmen kan veroorzaken. Overige bijwerkingen die herhaaldelijk werden gerapporteerd in onderzoeken met dieren die meerdere doses kregen toegediend waren o.a. een toename van het aantal circulerende witte bloedcellen, een toename van de uitscheiding van calcium en magnesium met de urine bij ratten en honden, een lichte toename van het gewicht van de milt bij ratten, en diarree en tachycardie bij honden. Histopathologische bevindingen van extramedullaire hematopoëse werden waargenomen in de lever en milt van ratten en/of honden. Een of meerdere van deze bevindingen werden meestal waargenomen bij vergelijkbare of enigszins hogere systemische blootstellingen dan de klinische blootstelling bij mensen.

De resultaten van het 'dose-range-finding' onderzoek bij juveniele minivarkens en de 'range finding' en definitieve onderzoeken bij juveniele ratten waren vergelijkbaar met die waargenomen bij volwassen muizen, ratten en honden. De blootstellingsmarges in het onderzoek met juveniele ratten bij de maximaal verdragen dosis (MTD) waren  $\geq 18$ -voudig vergeleken met de hoogste klinische pediatrie dosis bij kinderen tot 18 jaar.

Een screening van algemene receptor-activiteit *in vitro* heeft aangetoond dat plerixafor bij een concentratie van 5  $\mu\text{g/ml}$ , een aantal malen hoger dan het maximale niveau in het menselijk systeem, redelijke of sterke bindingsaffiniteit heeft voor verschillende receptoren, voornamelijk in pre-synaptische zenuwuiteinden in het centraal zenuwstelsel (CZS) en/of het perifeer zenuwstelsel (PZS) (calciumkanaal type N, kaliumkanaal SK<sub>CA</sub> en receptoren voor histamine H<sub>3</sub>, acetylcholine/muscarine M<sub>1</sub> en M<sub>2</sub>, adrenergisch  $\alpha_{1B}$  en  $\alpha_{2C}$ , neuropeptide Y/Y<sub>1</sub> en glutamaat NMDA polyamine receptors). De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Veiligheidsonderzoeken naar de farmacologie van intraveneus toegediend plerixafor bij ratten wees uit dat er bij systemische blootstellingen die enigszins boven de klinische blootstelling bij mensen lagen, ademhalings- en hartproblemen ontstaan. Na subcutane toediening ontstonden respiratoire en cardiovasculaire effecten alleen bij hogere systemische concentraties.

SDF-1 $\alpha$  en CXCR4 spelen een belangrijke rol bij de embryonale/foetale ontwikkeling. Er is gebleken dat plerixafor kan zorgen voor een toename van de resorptie, afname van het gewicht van de foetus, achtergebleven skeletontwikkeling en een toename van foetale afwijkingen bij ratten en konijnen. Gegevens van diermodellen duiden ook op modulatie van foetale hematopoëse, vascularisatie en cerebellaire ontwikkeling door SDF-1 $\alpha$  en CXCR4. De systemische blootstelling op NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) voor teratogeniciteit bij ratten en konijnen was even groot of lager in vergelijking met de waarden voor therapeutische doses bij patiënten. Deze teratogene werking is waarschijnlijk toe te schrijven aan het farmacodynamische werkingsmechanisme van plerixafor.

In distributieonderzoeken met ratten werden twee weken na eenmalige toediening of dagelijkse toediening gedurende 7 dagen bij mannelijke ratten en twee weken na dagelijkse toediening gedurende 7 dagen bij vrouwelijke ratten concentraties radiogelabeld plerixafor aangetroffen in de voortplantingsorganen (testikels, eierstokken, baarmoeder). De eliminatiesnelheid uit weefsel was laag.

De mogelijke effecten van plerixafor op mannelijke vruchtbaarheid en postnatale ontwikkeling zijn niet onderzocht in niet-klinische onderzoeken.

In *in vivo*-modellen van een non-hodgkinlymfoom, glioblastoma multiforme, medulloblastoom en acute lymfatische leukemie remde plerixafor de tumorgroei wanneer het intermitterend werd gedoseerd. Na voortdurende toediening van plerixafor gedurende 28 dagen werd een toename van de groei van non-hodgkinlymfomen waargenomen. Men gaat ervan uit dat het mogelijke risico dat dit effect met zich meebrengt klein is, gezien de voorziene korte duur van de behandeling met plerixafor bij mensen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Zoutzuur, geconcentreerd (pH-aanpassing)  
Natriumhydroxide (pH-aanpassing)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopende flacon

3 jaar.

#### Na openen

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en de omstandigheden vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Flacons van helder type I-glas met een inhoud van 2 ml en een stop van chloorbutyl/butylrubber en een aluminium verzegeling met een plastic 'flip-off'-dop. Elke flacon bevat 1,2 ml oplossing.

Eén flacon per verpakking.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nederland.

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/09/537/001

## **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 juli 2009

Datum van laatste verlenging: 11 april 2014

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**



## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Genzyme Ireland Ltd.  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Ierland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

### **• Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

### **• Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Mozobil 20 mg/ml oplossing voor injectie  
Plerixafor

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Elke ml bevat 20 mg plerixafor.  
Elke flacon bevat 24 mg plerixafor in 1,2 ml oplossing.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: natriumchloride, zoutzuur (geconcentreerd) en natriumhydroxide voor pH-aanpassing en water voor injecties. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie.  
1 flacon  
24 mg/1,2 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor subcutaan gebruik.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Eventueel resterende oplossing dient te worden weggegooid.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Nederland

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/09/537/001

**13. BATCHNUMMER**

Partij:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van Braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG**

Mozobil 20 mg/ml oplossing voor injectie  
Plerixafor  
Voor subcutaan gebruik.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Partij:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

24 mg/1,2 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Mozobil 20 mg/ml oplossing voor injectie** plerixafor

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Mozobil en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Mozobil en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Mozobil bevat het werkzame bestanddeel plerixafor dat een eiwit op het oppervlak van bloedstamcellen remt. Dit eiwit 'bindt' bloedstamcellen aan het beenmerg. Plerixafor stimuleert het vrijkomen van stamcellen die vervolgens in de bloedbaan terechtkomen (mobilisatie). De stamcellen kunnen daarna worden verzameld met behulp van een apparaat dat bloedcomponenten van elkaar scheidt (aferece-apparaat), worden ingevroren en bewaard totdat de transplantatie bij u plaatsvindt.

Als de mobilisatie niet goed lukt, wordt Mozobil gebruikt om bloedstamcellen bij de patiënt te helpen verzamelen, te bewaren en om terug toe te dienen (transplantatie),

- bij volwassenen met een lymfoom (een vorm van kanker van de witte bloedcellen) of multipel myeloom (een vorm van kanker van plasmacellen in het beenmerg);
- bij kinderen van 1-18 jaar met lymfoom of vaste (solide) tumoren.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt

- als u hartproblemen heeft of gehad heeft.
- als u nierproblemen heeft. Uw arts past de dosis eventueel aan.
- als het aantal witte bloedcellen bij u erg hoog is.
- als het aantal bloedplaatjes bij u erg laag is.
- als u bij het opstaan of gaan zitten snel last hebt van duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd, of als u wel eens bent flauwgevallen toen u een injectie kreeg.

Uw arts neemt eventueel **regelmatig een bloedtest** af om uw bloedbeeld te controleren.

Het gebruik van Mozobil voor de mobilisatie van stamcellen wordt afgeraden als u leukemie (een vorm van kanker van het bloed of het beenmerg) hebt.



### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Mozobil nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

U mag Mozobil niet gebruiken als u zwanger bent, want er is geen ervaring met het gebruik van Mozobil bij zwangere vrouwen. Het is belangrijk dat u uw arts inlicht als u zwanger bent, denkt dat u zwanger bent of als u van plan bent om zwanger te worden. Het gebruik van contraceptie wordt aanbevolen als u in staat bent om kinderen te krijgen.

U mag geen borstvoeding geven als u Mozobil gebruikt, aangezien niet bekend is of Mozobil in moedermelk wordt uitgescheiden.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Mozobil kan duizeligheid en vermoeidheid veroorzaken. U kunt daarom beter niet rijden als u zich duizelig, moe of niet goed voelt.

### **Mozobil bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, het is nagenoeg “natriumvrij”.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Uw geneesmiddel wordt door een arts of een verpleegkundige geïnjecteerd.

### **U krijgt eerst G-CSF en daarna Mozobil toegediend**

De mobilisatie wordt op gang gebracht door u eerst een ander geneesmiddel met de naam G-CSF toe te dienen (granulocyte-colony stimulating factor). G-CSF is een ondersteunend middel dat ervoor zorgt dat Mozobil goed werkt in uw lichaam. Als u meer wilt weten over G-CSF, raadpleeg dan uw arts en lees de bijbehorende bijsluiter.

### **Hoeveel Mozobil krijg ik toegediend?**

De aanbevolen dosis plerixafor voor volwassenen is of 20 mg (vaste dosis) of 0,24 mg/kg lichaamsgewicht/dag.

De aanbevolen dosis voor kinderen van 1 tot 18 jaar is 0,24 mg/kg lichaamsgewicht/dag.

Welke dosis u krijgt, hangt af van uw lichaamsgewicht. U wordt de week voordat u uw eerste dosis krijgt toegediend gewogen. Als u matige of ernstige nierproblemen hebt, zal uw arts de dosis verlagen.

### **Hoe wordt Mozobil toegediend?**

Mozobil wordt door middel van een subcutane (onderhuidse) injectie toegediend.

### **Wanneer krijg ik de eerste dosis Mozobil?**

U krijgt uw eerste dosis 6 tot 11 uur voorafgaand aan de aferese (verzamen van uw bloedstamcellen).

### **Hoe lang word ik met Mozobil behandeld?**

De behandeling duurt 2 tot 4 opeenvolgende dagen (in sommige gevallen tot maximaal 7 dagen), totdat er voldoende stamcellen zijn verzameld voor uw transplantatie. In enkele gevallen zouden er onvoldoende stamcellen kunnen worden verzameld en worden de pogingen gestaakt.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Licht uw arts onmiddellijk in als**

- u kort na toediening van Mozobil last krijgt van huiduitslag, zwellingen rondom uw ogen, kortademigheid of zuurstofgebrek, een licht gevoel in uw hoofd als u opstaat of gaat zitten, duizeligheid of flauwvallen.
- u links in uw bovenbuik of in uw linker schouder pijn krijgt.

### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (bij meer dan 1 op 10 personen)

- diarree, misselijkheid, roodheid of irritatie op de injectieplaats.
- lage aantallen rode bloedcellen, waargenomen door laboratoriumonderzoek (bloedarmoede bij kinderen).

### **Vaak voorkomende bijwerkingen** (bij maximaal 1 op 10 personen)

- hoofdpijn
- duizeligheid, zich moe of niet goed voelen
- slaapproblemen
- winderigheid (flatulentie), verstopping (obstipatie), verstoorde spijsvertering (indigestie), braken
- maagproblemen zoals pijn, zwelling of een onaangenaam gevoel
- droge mond, verdoofd gevoel rond de mond
- zweten, gegeneraliseerde roodheid van de huid, gewrichtspijn, pijn in spieren en botten.

### **Bijwerkingen die soms voorkomen** (bij maximaal 1 op 100 personen)

- allergische reacties zoals huiduitslag, zwellingen rond de ogen, kortademigheid
- ernstige, levensbedreigende allergische reacties (anafylactische reacties), met inbegrip van anafylactische shock (sterke daling van de bloeddruk, bleekheid, onrust, zwakke, snelle pols, klamme huid en verminderd bewustzijn als gevolg van een plotselinge, sterke vaatverwijding).
- abnormale dromen, nachtmerries.

In zeldzame gevallen zijn bijwerkingen op het gebied van het maagdarmstelsel ernstig (diarree, braken, buikpijn en misselijkheid).

### **Hartaanvallen**

Enkele patiënten met een verhoogd risico op een hartaanval die deelnamen aan een klinisch onderzoek kregen na toediening van Mozobil en G-CSF een hartaanval. Licht uw arts onmiddellijk in als u last krijgt van een onaangenaam gevoel op de borst.

### **Tintelingen en een verdoofd gevoel**

Tintelingen en een verdoofd gevoel komen vaak voor bij patiënten die voor kanker worden behandeld. Ongeveer één op de vijf patiënten had hier last van. Deze bijwerkingen lijken echter niet vaker voor te komen bij gebruik van Mozobil.

Bij bloedonderzoek kan ook blijken dat u een verhoogd aantal witte bloedcellen heeft (leukocytose).

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de flacon.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Na openen van de flacon dient Mozobil onmiddellijk te worden gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is plerixafor. Elke ml oplossing voor injectie bevat 20 mg plerixafor. Elke flacon bevat 24 mg plerixafor in 1,2 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, zoutzuur (geconcentreerd) en natriumhydroxide voor pH-aanpassing en water voor injecties.

### **Hoe ziet Mozobil eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Mozobil wordt geleverd als een heldere, kleurloze of lichtgele oplossing voor injectie in een glazen flacon met een latexvrije rubberen stop. Elke flacon bevat 1,2 ml oplossing.

Elke verpakking bevat 1 flacon.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nederland.

### **Fabrikant**

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

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

**Ελλάδα**  
sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 1600

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

**France**  
sanofi-aventis France  
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**  
Genzyme Europe 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-aventis 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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).