

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Plerixafor Vivanta 20 mg/ml injektioneste, liuos.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 20 mg pleriksaforia.

Yksi injektiopullo sisältää 24 mg pleriksaforia 1,2 millilitrassa liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos, jonka pH on 6,0–7,5 ja osmolaliteetti 260–320 mOsm/kg.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Aikuispotilaat

Plerixafor Vivanta on tarkoitettu annettavaksi yhdessä granulosyyttikasvutekijän (G-CSF) kanssa hematopoeettisten kantasolujen mobilisoimiseksi ääreisverenkiertoon verenottoa ja sen jälkeistä autologista kantasolujensiirtoa varten aikuispotilaille, joilla on lymfooma tai multippeli myelooma ja joiden kantasolut mobilisoituvat huonosti (ks. kohta 4.2).

#### Pediatriset potilaat (vähintään 1- ja alle 18-vuotiaat)

Plerixafor Vivanta on tarkoitettu annettavaksi yhdessä G-CSF:n kanssa hematopoeettisten kantasolujen mobilisoimiseksi ääreisverenkiertoon verenottoa ja sen jälkeistä autologista kantasolujensiirtoa varten lapsille, joilla on lymfooma tai kiinteä pahanlaatuinen kasvain:

- joko ennakoivana hoitona, kun verenkierron kantasolumäärän odotetaan asianmukaisen G-CSF-mobilisaation (yhdistettynä kemoterapiaan tai ilman kemoterapiaa) jälkeen olevan ennakoituna verenottopäivänä riittämätön suhteessa toivottuun hematopoeettisten kantasolujen saantoon
- tai kun aiemmalla kerralla ei ole onnistuttu keräämään riittävä määrä hematopoeettisia kantasoluja (ks. kohta 4.2).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Plerixafor Vivanta-hoito tulee antaa syöpä- ja/tai veritauteihin perehtyneen lääkärin valvonnassa. Mobilisaatio- ja afereesitoimenpiteet tulee tehdä yhteistyössä syöpä- ja veritauteihin erikoistuneen yksikön kanssa, jossa on asianmukainen tämän alan kokemus ja jossa hematopoeettisten esisolujen seuranta voidaan tehdä asianmukaisesti.

Yli 60 vuoden ikä ja/tai aiempi myelosuppressiivinen kemoterapia ja/tai aiempi laajamittainen kemoterapia ja/tai verenkierron kantasolumäärän huippulukema alle 20 kantasolua/mikrolitra ennustavat huonoa mobilisaatiota.

#### Annostus Aikuiset

Suosittelu päivittäinen pleriksaforiannos ihonalaisena injektiona (s.c.) on:

- 20 mg kiinteä annos tai 0,24 mg/kg (kehon painokilo) potilaille, jotka painavat ≤ 83 kg (ks. kohta 5.2)
- 0,24 mg/kg (kehon painokilo) potilaille, jotka painavat > 83 kg.

#### Pediatriset (vähintään 1- ja alle 18-vuotiaat)

Suositteltu päivittäinen pleriksaforiannos ihonalaisena injektiona (s.c.) on:

- 0,24 mg/kg (kehon painokilo) (ks. kohta 5.1).

Yksi pleriksafori-injektio-pullo sisältää 1,2 ml vesipitoista injektio-oliosta, jonka pleriksaforipitoisuus on 20 mg/ml ja joka sisältää 24 mg pleriksaforia.

Pleriksafori on vedettävä ruiskuun, jonka koko valitaan potilaan painon mukaan.

Pienipainoisille, enintään 45 kg painaville potilaille voidaan käyttää imeväisikäisille potilaille tarkoitettuja 1 ml:n ruiskuja. Tämän tyyppisen ruiskun mitta-asteikossa on pitkät viivat 0,1 ml:n välein ja lyhyet viivat 0,01 ml:n välein, joten se soveltuu 240 µg/kg:n pleriksaforiannoksen antamiseen vähintään 9 kg painaville pediatrisille potilaille.

Yli 45 kg painaville potilaille voidaan käyttää 1 ml:n tai 2 ml:n ruiskua, jonka mitta-asteikko sallii 0,1 ml:n tilavuuden mittaamisen.

Lääke annetaan injektiona ihon alle 6–11 tuntia ennen kunkin afereesin aloittamista, jota on edeltänyt 4 vuorokauden esihoito G-CSF:llä. Kliinissä tutkimuksissa pleriksaforia on yleensä käytetty 2–4 (korkeintaan 7) peräkkäistä päivää.

Pleriksaforiannoksen laskemiseen käytettävä potilaan paino on mitattava ensimmäistä pleriksaforiannosta edeltävän viikon kuluessa.

Kliinissä tutkimuksissa pleriksaforiannosta laskettaessa on käytetty potilaan painoa korkeintaan 175 %:iin asti ihannepainosta. Yli 175 % ihannepainostaan painavien potilaiden pleriksaforiannosta ja hoitoa ei ole tutkittu. Ihannepaino voidaan määrittää seuraavien kaavojen avulla:

$$\text{miehet (kg): } 50 + 2,3 \times ((\text{pituus (cm)} \times 0,394) - 60); \text{ naiset (kg): } 45,5 + 2,3 \times ((\text{pituus (cm)} \times 0,394) - 60).$$

Potilaan altistus lääkeaineelle suurenee painon lisääntyessä. Pleriksaforiannos ei saa kuitenkaan ylittää 40 mg/vrk.

#### Suosittavat samanaikaisesti otettavat lääkevalmisteet

Pleriksaforin käyttöä koskevista avaintutkimuksista kaikki potilaat saivat G-CSF:tä annoksin 10 µg/kg neljänä peräkkäisenä aamuna ennen ensimmäistä pleriksaforiannosta ja joka aamu ennen afereesia.

#### Erityisryhmät

##### Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaan kreatiniiniin puhdistuma on 20–50 ml/min, on pleriksaforin annosta pienennettävä kolmanneksella annokseen 0,16 mg/kg/vrk (ks. kohta 5.2). Tästä annosmuutoksesta on rajoitetusti kliinisiä tietoja. Kliinistä kokemusta ei ole riittävästi annossuositusten antamiseksi potilaille, joiden kreatiniiniin puhdistuma on < 20 ml/min, tai hemodialyysipotilaille.

Koska potilaan altistus kasvaa painon lisääntyessä, annos ei saa ylittää 27 mg/vrk, jos kreatiniiniin puhdistuma on alle 50 ml/min.

##### Pediatriset potilaat

Pleriksaforin turvallisuutta ja tehoa vähintään 1- ja alle 18-vuotiailla lapsilla tutkittiin avoimessa, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2).

### *Iäkkäät potilaat (> 65-vuotiaat)*

Annosmuutokset eivät ole tarpeen iäkkäillä potilailla, joilla on normaali munuaistoiminta. Annosmuutosta suositellaan iäkkäille potilaille, joiden kreatiniinin puhdistuma on  $\leq 50$  ml/min (ks. kohta Munuaisten vajaatoiminta edellä). Ylipäänsä haettaessa sopivaa annosta iäkkäille potilaille on noudatettava varovaisuutta, sillä munuaistoiminnan heikkenemisen esiintyvyys kasvaa iäkkäillä potilailla.

### Antotapa

Pleriksafor annetaan ihon alle. Kukin injektiopullo on kertakäyttöinen. Injektiopullot on tarkistettava silmämääräisesti ennen lääkkeen antoa, eikä lääkettä saa käyttää, jos liuoksessa näkyy hiukkasia tai värjäntymiä. Koska pleriksafor toimitetaan steriilinä ja säilöntäaineettomana, on noudatettava aseptista tekniikkaa, kun injektiopullon sisältö siirretään sopivaan ruiskuun ihonalaista antoa varten (ks. kohta 6.3).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Syöpäsolujen mobilisoituminen lymfoomaa tai multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla

Kun pleriksatoria annetaan samanaikaisesti G-CSF:n kanssa hematopoeettisten kantasolujen mobilisoimiseksi lymfoomaa tai multippelia myeloomaa sairastaville potilaille, syöpäsoluja voi vapautua luuytimestä, ja ne voivat joutua kerätyiksi leukafereesituotteeseen. Tulokset osoittivat, että jos syöpäsolut mobilisoituvat, mobilisoituneiden syöpäsolujen määrä ei ole suurempi käytettäessä pleriksafor-valmistetta samanaikaisesti G-CSF:n kanssa verrattuna G-CSF:n käyttöön yksinään.

### Syöpäsolujen mobilisaatio leukemiapotilailla

Compassionate use -ohjelmassa (erityisluvallinen käyttökokeilu) pleriksatoria ja G-CSF:ää on annettu akuuttia myelooista leukemiaa ja plasmakompleksia sairastaville potilaille. Joissakin tapauksissa näiden potilaiden kiertävien leukemiasolujen määrä on jopa lisääntynyt. Kun pleriksatoria käytetään hematopoeettisten kantasolujen mobilisoimiseen, se voi aiheuttaa myös leukemiasolujen mobilisoitumisen ja sen seurauksena afereesituotteen kontaminoitumisen. Siksi pleriksatoria ei suositella leukemiapotilaille hematopoeettisten kantasolujen mobilisaatioon ja keräämiseen.

### Hematologiset vaikutukset

#### *Hyperleukosytoosi*

Pleriksaforin anto yhdessä G-CSF:n kanssa lisää sekä kiertävien leukosyyttien määrää että hematopoeettista kantasolukkoa. Pleriksafor-hoidon aikana on veren valkosolumäärää seurattava. Kliinistä harkintaa on käytettävä, jos pleriksatoria annetaan potilaille, joiden perifeerisen veren neutrofiilimäärä on yli  $50 \times 10^9/l$ .

#### *Trombosytopenia*

Trombosytopenia tunnetaan afereesin komplikaationa, ja sitä on havaittu pleriksatoria saavilla potilailla. Verihiutalemäärää on seurattava kaikilla pleriksatoria saavilla afereesipotilailla.

### Allergiset reaktiot

Pleriksatoriin on harvoin yhdistetty mahdollisia systeemisiä reaktioita, jotka liittyvät valmisteen antoon ihon alle, kuten nokkosrokko, periorbitaalinen turvotus, hengenahdistus tai hypoksia (ks. kohta 4.8). Oireet ovat vastanneet hoidolle (esim. antihistamiinien, kortikosteroidien, nesteytyksen tai lisähapen anto) tai hävinneet itsestään. Anafylaktisia reaktioita, kuten anafylaktista sokkia, on ilmoitettu maailmanlaajuisesti myyntiin tulon jälkeen. Asianmukaisia varotoimia on noudatettava näiden reaktioiden varalta.

### Vasovagaaliset reaktiot

Vasovagaalisia reaktioita, ortostaattista hypotensiota ja/tai pyörtymistä voi esiintyä ihon alle annettujen injektioiden jälkeen (ks. kohta 4.8). Asianmukaisia varotoimia on noudatettava näiden reaktioiden varalta.

### Vaikutus pernaan

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin että pernan sekä absoluuttinen että suhteellinen paino suureni, mikä liittyi ekstramedullaariseen hematopoiesiin, kun rotille annettiin pitkään (2–4 viikkoa) päivittäinen ihonalainen pleriksaforiannos, joka oli noin nelinkertainen verrattuna suositeltuun ihmisen annokseen.

Pleriksaforin vaikutusta potilaiden pernan kokoon ei ole erityisesti tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Pernal suurentumis-/repeytymistapauksia on raportoitu sen jälkeen, kun pleriksafori-valmistetta on annettu yhdessä G-CSF-kasvutekijän kanssa. Pleriksaforia ja G-CSF:ää saavan potilaan pernan tilaa on seurattava, jos hän valittaa vatsan vasemman yläneljänneksen ja/tai lapaluun tai olkapään kipua.

### Natrium

Plerixafor Vivanta sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohti eli se on olennaisesti natriumiton.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. *In vitro* -testit osoittivat, että pleriksafori ei metaboloitu P450 CYP -entsyymien vaikutuksesta, eikä se estä eikä indusoi P450 CYP -entsyymejä. Pleriksafori ei toiminut P-glykoproteiinin substraattina tai inhibiittorina *in vitro* -tutkimuksessa.

Non-Hodgkin-lymfoomaa sairastaville potilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa rituksimabin lisääminen mobilisaatiohoito-ohjelmaan pleriksaforin ja G-CSF:n lisäksi ei vaikuttanut potilasturvallisuuteen eikä CD34+-solusaaliiseen.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

### Raskaus

Raskaana olevien naisten pleriksaforin käytöstä ei ole riittävästi tietoa.

Pleriksaforin farmakodynaamisen toimintamekanismin perusteella pleriksafori saattaa aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia, jos sitä annetaan raskauden aikana. Eläinkokeissa pleriksafori on ollut teratogeeninen (ks. kohta 5.3). Pleriksaforia ei tule käyttää raskauden aikana, ellei potilaan kliininen tila edellytä pleriksaforihoitoa.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö pleriksafori äidinmaitoon. Riskiä imeväisellä ei voida sulkea pois. Imetys tulee keskeyttää pleriksafori-hoidon ajaksi.

### Hedelmällisyys

Pleriksaforin vaikutuksia miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei tunneta (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Pleriksafori saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Joillakin potilailla on ollut huimausta, väsymystä tai vasovagaalisia reaktioita; siksi varovaisuus ajettaessa tai koneita käytettäessä on suositeltavaa.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Pleriksaforin ja G-CSF:n samanaikaista käyttöä koskevat turvallisuustiedot lymfoomaa tai multippelia myeloomaa sairastavilla syöpäpotilailla perustuvat kahteen lumelääkekontrolloituun, III vaiheen tutkimukseen (301 potilasta) ja 10 kontrolloimattomaan II vaiheen tutkimukseen (242 potilasta). Potilaita hoidettiin ensisijaisesti pleriksaforilla, jota annettiin päivittäin injektiona ihon alle annoksella 0,24 mg/kg. Pleriksaforialtistus kesti näissä tutkimuksissa 1–7 peräkkäistä päivää (mediaani = 2 päivää).

Non-Hodgkin-lymfoomaa (tutkimus AMD3100-3101) tai multippelia myeloomaa (tutkimus AMD3100-3102) sairastaville potilaille tehdyssä kahdessa III vaiheen tutkimuksessa 301 potilasta sai pleriksafor- ja G-CSF -hoitoa ja 292 potilasta sai lumelääkettä ja G-CSF-hoitoa. Potilaat saivat aamuisin 10 µg/kg suuruisen annoksen G-CSF:ää 4 päivän ajan ennen ensimmäistä pleriksafori- tai lumelääkeannosta sekä jokaisena aamuna ennen afereesia. Taulukossa 1 on esitetty ne haittavaikutukset, joita ilmaantui useammin pleriksaforia ja G-CSF:ää saaneille kuin lumelääkettä ja G-CSF:ää saaneille ja joita oli  $\geq 1\%$ :lla pleriksaforia saaneista potilaista. Pleriksaforia annettiin sekä hematopoeettisten kantasolujen mobilisaation ja afereesin aikana että ennen solunsalpaaja- tai ablaatiohoitoa kantasolusiirron valmisteluvaiheessa.

Merkittäviä eroja haittavaikutusten esiintymisessä eri hoitoryhmien välillä ei havaittu kantasolusiirron valmisteluvaiheen solunsalpaaja- tai ablaatiohoidosta aina ajankohtaan 12 kuukautta kantasolusiirron jälkeen.

### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokituksen ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyydet on määritetty seuraavan käytännön mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

**Taulukko 1. III vaiheen tutkimuksissa ilmenneet haittavaikutukset, joita esiintyi useammin potilailla, jotka käyttivät pleriksafor-valmistetta kuin lumelääkettä ja joiden katsottiin liittyneen mobilisaation ja afereesin aikana annettuun pleriksaforiin**

<b>Veri ja imukudos</b>	
Tuntematon	Splenomegalia, pernan repeytyminen (ks. kohta 4.4)**
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Melko harvinainen	Allerginen reaktio* Anafylaktiset reaktiot, kuten anafylaktinen sokki (ks. kohta 4.4)**
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Yleinen	Unettomuus
Melko harvinainen	Poikkeavat unet, painajaisunet
<b>Hermosto</b>	
Yleinen	Huimaus, päänsärky
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	

Hyvin yleinen	Ripuli, pahoinvointi
Yleinen	Oksentelu, vatsakipu, vatsavaivat, dyspepsia, vatsan turpoaminen, ummetus, ilmavaivat, suun heikentynyt tunto, suun kuivuus
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Yleinen	Hyperhidroosi, eryteema
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Yleinen	Nivelkipu, TULE-kipu
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Hyvin yleinen	Injektio- ja infuusiokohdan reaktiot
Yleinen	Väsymys, huonovointisuus

\* Esitettyjen allergisten reaktioiden esiintyvyys perustuu haittavaikutuksiin, joita ilmeni onkologiatutkimuksissa (679 potilasta). Tapahtumat sisälsivät yhden tai useamman seuraavista: urtikaria (n = 2), periorbitaalinen turvotus (n = 2), hengenahdistus (n = 1) tai hypoksia (n = 1). Nämä tapahtumat olivat yleensä lieviä tai keskivaikkeitä, ja ne ilmenivät noin 30 minuutin kuluessa pleriksaforin annosta.

\*\*Markkinoille tulon jälkeen havaittuja

Haittavaikutukset olivat samankaltaisia lymfoomaa ja multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat pleriksaforia kontrolloiduissa III vaiheen tutkimuksissa ja kontrolloimattomissa tutkimuksissa, mukaan lukien II vaiheen tutkimus (pleriksaforia annettiin monoterapiana hematopoeettisten kantasolujen mobilisaatioon). Haittavaikutusten esiintyvyydessä ei havaittu merkittäviä eroja syöpäpotilailla sairauden, iän eikä sukupuolen mukaan.

#### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

##### *Sydäninfarkti*

Kliinisissä tutkimuksissa 7 syöpäpotilasta 679:stä sai sydäninfarktin, kun hematopoeettisten kantasolujen mobilisaatioon oli käytetty pleriksaforia ja G-CSF:ää. Kaikki tapahtumat ilmenivät aikaisintaan 14 vuorokauden kuluttua viimeisestä pleriksafor-annoksesta. Lisäksi compassionate use -ohjelmassa kaksi naispuolista syöpäpotilasta sai sydäninfarktin sen jälkeen, kun hematopoeettisten kantasolujen mobilisaatioon oli käytetty pleriksaforia ja G-CSF:ää. Toinen näistä tapahtumista ilmeni 4 vuorokauden kuluttua viimeisestä pleriksafor-annoksesta. Ajallisen suhteen puuttuminen kahdeksalla potilaalla yhdeksästä sekä potilaiden riskiprofiili saada sydäninfarkti eivät viittaa siihen, että pleriksaforiin liittyisi riippumatonta sydäninfarktirisikää potilailla, jotka saavat myös G-CSF:ää.

##### *Hyperleukosytoosi*

III vaiheen tutkimuksissa 7 %:lla pleriksafor-valmistetta ja 1 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista havaittiin päivää ennen afereesia tai afereesipäivänä vähintään  $100 \times 10^9/l$  arvoiset valkosolumäärät veressä. Leukostaasiin liittyviä komplikaatioita tai kliinisiä oireita ei havaittu.

##### *Vasovagaaliset reaktiot*

Syöpäpotilailla ja terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä pleriksaforin kliinisissä tutkimuksissa alle 1 %:lla tutkittavista esiintyi vasovagaalisia reaktioita (ortostaattinen hypotensio ja/tai pyörtyminen) ihon alle annetun pleriksaforiannoksen ( $\leq 0,24$  mg/kg) jälkeen. Suurin osa näistä tapahtumista ilmeni tunnin kuluessa pleriksaforin antamisesta.

### *Ruoansulatuselimistö*

Syöpäpotilaille tehdyissä pleriksaforin kliinisissä tutkimuksissa on harvoin raportoitu vaikeita ruoansulatuselimistön tapahtumia, kuten ripulia, pahoinvointia, oksentelua ja vatsakipua.

### *Parestesia*

Parestesiat ovat yleisiä syöpäpotilailla, joille on tehty autologinen kantasolujensiirto useiden hoitojen jälkeen. Lumekontrolloiduissa III vaiheen tutkimuksissa parestesioiden esiintyvyys oli 20,6 % pleriksaforiryhmässä ja 21,2 % lumelääkeryhmässä.

### *Iäkkäät potilaat*

Kahdessa pleriksaforin lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa  $\geq 65$ -vuotiaita potilaita oli 24 %. Haittavaikutusten esiintyvyydessä ei havaittu merkittäviä eroja iäkkäiden ja nuorempien potilaiden välillä.

### *Pediatriset potilaat*

30 potilasta sai pleriksafor-valmistetta annoksella 0,24 mg/kg avoimessa kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (DFI 12860) (ks. kohta 5.1).

Tässä pediatrisessa tutkimuksessa todettu turvallisuusprofiili vastasi aikuisilla todettua.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu. Suositeltua annosta suuremmista ja korkeintaan 0,48 mg/kg suuruisista annoksista saatujen rajallisten tietojen perusteella ruoansulatushäiriöiden, vasovagaalisten reaktioiden, ortostaattisen hypotension ja/tai pyörtymisen esiintyvyys voi olla suurempi.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut immunostimulantit; ATC-koodi: L03AX16

#### Vaikutusmekanismi

Pleriksafori on bisyklaamijohdos. Se on selektiivinen ja reversiibeli CXCR4-kemokiinireseptorin salpaaja. Se salpaa siihen kuuluvan ligandin, stroomasoluperäisen tekijä-1 $\alpha$ :n (SDF-1 $\alpha$ ), sitoutumisen; tämä tekijä tunnetaan myös nimellä CXCL12. Pleriksaforin indusoiman leukosytoosin ja kiertävien hematopoieettisten progenitorisolujen määrän lisääntymisen katsotaan johtuvan CXCR4:n ja siihen kuuluvan ligandin sidoksen katkeamisesta, mikä saa aikaan sen, että sekä kypsät että pluripotentit solut ilmaantuvat verenkiertoon. Pleriksaforin mobilisoimat CD34+-solut ovat toiminnallisia ja ne tarttuvat vastaanottavan potilaan luuytimeen, jossa niiden repopuloiva kyky säilyy pitkään.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Farmakodynaamisissa tutkimuksissa, joissa tutkittiin pelkästään pleriksaforia saaneita terveitä vapaaehtoisia henkilöitä, CD34+-solujen mobilisaation huippu havaittiin 6–9 tuntia lääkkeen annon

jälkeen. Farmakodynaamisissa tutkimuksissa, joissa terveille vapaaehtoisille henkilöille annettiin pleriksaforia yhdessä G-CSF:n kanssa samoin annoksin kuin potilastutkimuksissa, verisolujen CD34+solumäärän pysyvä nousu havaittiin 4–18 tunnin kuluttua pleriksaforin annosta ja huippuvaste 10–14 tunnin kuluttua.

Pleriksaforiannoksen 0,24 mg/kg ja kiinteän (20 mg) annoksen farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan vertaamiseksi tehtiin kliininen tutkimus aikuispotilailla, joilla oli non-Hodgkinlymfooma (NHL) (N = 61), ja jotka saivat pleriksaforihoitoa joko 0,24 mg/kg tai 20 mg. Tutkimukseen otettiin potilaita, jotka painoivat 70 kg tai vähemmän (mediaani: 63,7 kg, pienin paino: 34,2 kg, suurin paino: 70 kg). Kiinteällä 20 mg:n annoksella todettiin 1,43 kertaa suurempi altistus (AUC<sub>0-10h</sub>) kuin annoksella 0,24 mg/kg (taulukko 2). Kiinteällä 20 mg:n annoksella todettiin myös numeerisesti suurempi vasteen saaneiden osuus (5,2 % [60,0 % vs. 54,8 %] paikallisen laboratorion tietojen perusteella ja 11,7 % [63,3 % vs. 51,6 %] keskuslaboratorion tietojen perusteella) tavoitearvon  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+-solua/kg saavuttamisessa kuin mg/kg-perusteisella annoksella. Mediaaniaika arvon  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+-solua/kg saavuttamiseen oli 3 vuorokautta kummassakin hoitoryhmässä, ja turvallisuusprofiilit olivat ryhmissä samanlaiset. Kehon paino 83 kg valittiin raja-arvoksi, josta lähtien potilaat siirrettiin kiinteästä annostuksesta kehon painoon perustuvaan annostukseen (83 kg x 0,24 mg = 19,92 mg/kg).

**Taulukko 2. Systeeminen altistus (AUC<sub>0-10h</sub>) kiinteän ja painoon perustuvan annostusohjelman vertailussa**

Annostusohjelma	Geometrinen keskiarvo AUC
Kiinteä 20 mg (n = 30)	3 991,2
0,24 mg/kg (n = 31)	2 792,7
Suhde (90 %:n luottamusväli)	1,43 (1,32; 1,54)

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Kahdessa satunnaistetussa III vaiheen tutkimuksessa non-Hodgkin-lymfoomaa tai multippelia myeloomaa sairastavat potilaat saivat pleriksaforia 0,24 mg/kg tai lumelääkettä iltaisin ennen afereesia. Potilaat saivat aamuisin G-CSF:ää annoksella 10 µg/kg neljänä päivänä ennen ensimmäistä pleriksafori- tai lumelääkeannosta ja joka aamu ennen afereesia. Taulukoissa 3 ja 5 on esitetty optimi- (5 tai 6 x 10<sup>6</sup> solua/kg) ja minimi- (2 x 10<sup>6</sup> solua/kg) CD34+ -solumäärät (solua/kg) määrättyinä päivinä sekä primaariset yhdistetyt tulosmuuttujat, joihin sisältyy onnistunut siirteen tarttuminen. Taulukot 4 ja 6 esittävät niiden potilaiden osuuden, jotka saavuttivat optimaalisen CD34+-solumäärän (solua/kg) afereesipäivään mennessä.

**Taulukko 3. AMD3100-3101-tutkimuksen tehokkuustulokset – CD34+-solujen mobilisaatio non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavilla potilailla**

Tehomuuttuja <sup>b</sup>	Pleriksafor ja G-CSF (n=150)	Lumelääke ja G-CSF (n=148)	p-arvo <sup>a</sup>
Potilaat, jotka saavuttivat määrän $\geq 5 \times 10^6$ solua/kg $\leq 4$ afereesipäivänä ja joilla luuydinsiirre tarttui	86 (57,3 %)	28 (18,9 %)	< 0,001
Potilaat, jotka saavuttivat määrän $\geq 2 \times 10^6$ solua/kg $\leq 4$ afereesipäivänä ja joilla luuydinsiirre tarttui	126 (84,0 %)	64 (43,2 %)	< 0,001

<sup>a</sup>p-arvo laskettu Pearsonin khiin neliö -testillä



<sup>b</sup>Tilastollisesti merkitsevästi useampi potilas saavutti määrän  $\geq 5 \times 10^6$  solua/kg  $\leq 4$  afereesipäivänä pleriksafor- ja G-CSF-hoidossa (n=89; 59,3 %) kuin lumelääke- ja G-CSF-hoidossa (n=29; 19,6 %),  $p < 0,001$ ; tilastollisesti merkitsevästi useampi potilas saavutti määrän  $\geq 2 \times 10^6$  solua/kg  $\leq 4$  afereesipäivänä pleriksafor- ja G-CSF-hoidossa (n=130; 86,7 %) kuin lumelääke- ja G-CSF-hoidossa (n=70; 47,3 %),  $p < 0,001$ .

**Taulukko 4. AMD3100-3101-tutkimus – Niiden non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavien potilaiden osuus, jotka saavuttivat määrän  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+-solua/kg afereesipäivään mennessä**

Päivät	Osuus <sup>a</sup> Pleriksafor- ja G-CSF -hoitoa saaneista (n=147 <sup>b</sup> )	Osuus <sup>a</sup> lumelääke- ja G-CSF -hoitoa saaneista (n=142 <sup>b</sup> )
1	27,9 %	4,2 %
2	49,1 %	14,2 %
3	57,7 %	21,6 %
4	65,6 %	24,2 %

<sup>a</sup> Prosentit määritetty Kaplan-Meierin menetelmällä

<sup>b</sup> n sisältää kaikki potilaat, joille tehtiin afereesi ainakin yhtenä päivänä

**Taulukko 5. AMD3100-3102-tutkimuksen tehokkuustulokset – CD34+-solujen mobilisaatio multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla**

Tehomuuttuja <sup>b</sup>	Pleriksafor ja G-CSF (n=148)	Lumelääke ja G-CSF (n=154)	p-arvo <sup>a</sup>
Potilaat, jotka saavuttivat määrän $\geq 6 \times 10^6$ solua/kg $\leq 2$ afereesipäivänä ja joilla luuydinsiirre tarttui	104 (70,3 %)	53 (34,4 %)	< 0,001

<sup>a</sup> p-arvo laskettiin Cochran-Mantel-Haenszelin tilastollisen testin mukaan perustason verihutalemäärällä jaksotettuna <sup>b</sup> Tilastollisesti merkitsevästi useampi potilas saavutti määrän  $\geq 6 \times 10^6$  solua/kg  $\leq 2$  afereesipäivänä pleriksafor- ja G-CSF hoidossa (n=106; 71,6 %) kuin lumelääke- ja G-CSF -hoidossa (n=53; 34,4 %),  $p < 0,001$ ; tilastollisesti merkitsevästi useampi potilas saavutti määrän  $\geq 6 \times 10^6$  solua/kg  $\leq 4$  afereesipäivänä pleriksafor- ja G-CSF -hoidossa (n=112; 75,7 %) kuin lumelääke- ja G-CSF -hoidossa (n=79; 51,3 %),  $p < 0,001$ ; tilastollisesti merkitsevästi useampi potilas saavutti määrän  $\geq 2 \times 10^6$  solua/kg  $\leq 4$  afereesipäivänä pleriksafor- ja G-CSF -hoidossa (n=141; 95,3 %) kuin lumelääke- ja G-CSF -hoidossa (n=136; 88,3 %),  $p=0,031$ .

**Taulukko 6. AMD3100-3102-tutkimus – Niiden multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden osuus, jotka saavuttivat määrän  $\geq 6 \times 10^6$  CD34+-solua/kg afereesipäivään mennessä**

Päivät	Osuus <sup>a</sup> Pleriksafor- ja G-CSF -hoitoa saaneista (n=144 <sup>b</sup> )	Osuus <sup>a</sup> lumelääke- ja G-CSF -hoitoa saaneista (n=150 <sup>b</sup> )
1	54,2 %	17,3 %
2	77,9 %	35,3 %
3	86,8 %	48,9 %

4	86,8 %	55,9 %
---	--------	--------

<sup>a</sup> Prosentit määritetty Kaplan-Meierin menetelmällä

<sup>b</sup> n sisältää kaikki potilaat, joille tehtiin afereesi ainakin yhtenä päivänä

#### *Hoidolle riittämättömästi vastanneet potilaat*

AMD3100-3101-tutkimuksessa 62 potilasta (10 oli pleriksafor- ja G-CSF -ryhmässä ja 52 lumelääke- ja G-CSF -ryhmässä), joiden CD34+-solut eivät mobilisoituneet riittävästi ja joille ei sen vuoksi voitu tehdä siirtoa, osallistui avoimeen pleriksafor- ja G-CSF -hoitomenettelyyn. Näistä potilaista 55 %:lla (34 potilasta 62:sta) CD34+-solut mobilisoituivat  $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$  ja siirre tarttui. AMD3100-3102-tutkimuksessa 7 potilasta (joista kaikki lumelääke- ja G-CSF -ryhmässä) osallistui avoimeen hoitomenettelyyn. Näistä potilaista 100 %:lla (7 potilasta 7:stä) CD34+-solut mobilisoituivat  $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$  ja siirre tarttui.

Tutkimuslääkäri määritti kuhunkin siirtoon käytettävän hematopoeettisten kantasoluannoksen, eikä kaikkia kerättyjä hematopoeettisia kantasoluja välttämättä siirretty. III vaiheen tutkimuksissa sekä pleriksafor- että lumelääkeryhmissä olleilla siirtopotilailla oli samankaltaiset neutrofiililuvun palautumisen mediaaniajat (10–11 vuorokautta) ja verihiutaleluvun palautumisen mediaaniajat (18–20 vuorokautta) sekä samankaltainen siirteen kestävyys 12 kuukautta siirron jälkeen.

II vaiheen tutkimusten tiedot (pleriksaforia annettiin 0,24 mg/kg joko iltaisin tai aamuisin ennen afereesia) mobilisaatiosta ja siirteen tarttumisesta non-Hodgkin-lymfoomaa, Hodgkinin tautia ja multippelia myelomaa sairastavilla potilailla vastasivat III vaiheen tutkimusten tietoja.

Lumekontrolloidussa tutkimuksissa arvioitiin verisolujen CD34+-solumäärän (solua/ $\mu\text{l}$ ) kertautumista 24 tunnin aikana ensimmäistä afereesia edeltävästä päivästä aikaan juuri ennen ensimmäistä afereesia (taulukko 7). Tämän 24 tunnin aikajakson aikana ensimmäinen pleriksaforiannos 0,24 mg/kg tai lumelääkeannos annettiin 10–11 tuntia ennen afereesia.

**Taulukko 7. Verisolujen CD34+-solumäärän kertautuminen pleriksaforin annon jälkeen**

Tutkimus	Pleriksafor ja G-CSF		Lumelääke ja G-CSF	
	Mediaani	Keskiarvo (keskihajonta)	Mediaani	Keskiarvo (keskihajonta)
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)

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset pleriksaforin käytöstä sellaisten 0–1-vuotiaiden lasten hoidossa, jotka saavat hoitoa pahanlaatuisten häiriöiden hoitamiseksi annetun solusalpaajahoidon aiheuttamaan myelosuppressioon, mikä vaati autologista hematopoeettisten kantasolujen siirtoa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä peditristen potilaiden hoidossa).

Pleriksafor-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui peditristä potilaita, joilla oli kiinteitä kasvaimia (mukaan lukien neuroblastooma, sarkooma ja Ewingin sarkooma) tai lymfooma ja jotka soveltuivat saamaan autologisen hematopoeettisen kantasolusiirron (DFI12860). Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat,

joilla oli leukemia tai pysyvästi luuytimeen prosentuaalisesti laajalti levinnyt sairaus ennen mobilisaatiota tai joille oli tehty aiemmin kantasolusiirto.

45 pediatriasta potilasta (vähintään 1- ja alle 18-vuotiaita) satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan 0,24 mg/kg pleriksafor-valmistetta ja lisäksi tavanomainen mobilisaatiohoito (G-CSF yhdistettynä kemoterapiaan tai ilman kemoterapiaa) tai vertailuhoitoa (vain tavanomainen mobilisaatiohoito). Mediaani-ikä oli pleriksafor-hoitohaarassa 5,3 vuotta (nuorin:1, vanhin: 18) ja vertailuhoitohaarassa 4,7 vuotta (nuorin:1, vanhin: 17).

Vain yksi alle 2-vuotias potilas satunnaistettiin pleriksaforihoitohaaraan. Ensimmäistä afereesipäivää edeltävän päivän (eli pleriksaforin antoa edeltävän päivän) ääreisverenkierron CD34+-solumäärät olivat epätasapainossa hoitohaarojen välillä siten, että ääreisverenkierron CD34+-solumäärät olivat pienemmät pleriksaforihoitohaarassa. Ääreisverenkierron CD34+-solumäärien mediaani lähtötilanteessa oli 15 solua/ $\mu$ l pleriksafor-hoitohaarassa ja 35 solua/ $\mu$ l vertailuhoitohaarassa. Primaarianalyysi osoitti, että ääreisverenkierron CD34+-solumäärä vähintään kaksinkertaistui ensimmäistä suunniteltua afereesia edeltävän päivän aamun ja afereesia edeltävän aamun välisenä aikana 80 %:lla pleriksafor-hoitohaaran potilaista ja 28,6 %:lla ( $p = 0,0019$ ) vertailuhoitohaaran potilaista. Ääreisverenkierron CD34+-solumäärien mediaani suureni lähtötilanteesta afereesipäivään pleriksafor-hoitohaarassa 3,2-kertaiseksi ja vertailuhoitohaarassa 1,4-kertaiseksi.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Pleriksaforin farmakokinetiikkaa on tutkittu G-CSF-esihoidon jälkeen (10  $\mu$ g/kg kerran päivässä 4 peräkkäisen päivän ajan) lymfoomaa ja multipelaa myeloomaa sairastavilla potilailla, joiden hoitoannos oli 0,24 mg/kg.

### Imeytyminen

Pleriksafori imeytyy nopeasti ihon alle annetun injektion jälkeen. Sen huippupitoisuus saavutetaan noin 30–60 minuutissa ( $t_{max}$ ). Kun potilaille annettiin pleriksafori-injektio ihon alle annoksella 0,24 mg/kg neljän päivän G-CSF-esihoidon jälkeen, pleriksaforin maksimipitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) oli  $887 \pm 217$  ng/ml ja systeeminen altistus (pitoisuuspinta-ala eli  $AUC_{0-24}$ ) oli  $4\,337 \pm 922$  ng·hr/ml.

### Jakautuminen

Pleriksafori sitoutuu jossain määrin ihmisp lasman proteiineihin, enintään 58-prosenttisesti. Pleriksaforin näennäinen jakautumistilavuus ihmisessä on 0,3 l/kg, mikä osoittaa että pleriksafori sijaitsee pääosin, joskaan ei täysin, suoniston ulkoisessa tilassa.

### Biotransformaatio

Pleriksafori ei metaboloitu *in vitro* ihmisen maksan mikrosomien eikä primaaristen maksasolujen välityksellä, eikä sillä ole tärkeimpien lääkeaineita metaboloivien CYP450-entsyymien (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4/5) toimintaa estävää vaikutusta *in vitro*. Ihmisen maksasoluja koskevissa *in vitro* -tutkimuksissa pleriksafori ei indusoinut CYP1A2-, CYP2B6- eikä CYP3A4entsyymejä. Nämä löydökset viittaavat siihen, että pleriksaforiin liittyy vain pieni lääkeyhteisvaikutusten mahdollisuus p450-entsyymijärjestelmän kautta.

### Eliminaatio

Pleriksaforin tärkein eliminaatioreitti on virtsa. Kun terveille vapaaehtoisille henkilöille, joilla on normaali munuaistoiminta, annettiin pleriksaforia 0,24 mg/kg, noin 70 % annoksesta erittyi muuttumattomana virtsaan ensimmäisen 24 tunnin aikana lääkkeen annosta. Eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) plasmasta on 3–5 tuntia. Pleriksafori ei toiminut P-glykoproteiinin substraattina tai inhibiittorina *in vitro* -tutkimuksessa, jossa käytettiin MDCKII- ja MDCKII-MDR1-solumalleja.

## Erytisryhmät

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kun eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville tutkimuspotilaille annettiin kerta-annos pleriksaforia 0,24 mg/kg, puhdistuma pieneni ja se korreloi positiivisesti kreatiniinin puhdistuman kanssa. Pleriksaforin pitoisuuspinta-alan keskiarvot lievää (Krea-Cl 151–80 ml/min), keskivaiketta (Krea-Cl 31–50 ml/min) tai vaikeaa (Krea-Cl ≤ 30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimuspotilailla olivat vastaavasti 5 410, 6 780 ja 6 990 ng·hr/ml. Nämä altistusta mittaavat arvot olivat korkeampia kuin terveillä vapaaehtoisilla, joilla on normaali munuaistoiminta (5 070 ng·hr/ml). Munuaisten vajaatoiminnalla ei ollut vaikutusta C<sub>max</sub>-arvoon.

### *Sukupuoli*

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan sukupuoli ei vaikuta pleriksaforin farmakokinetiikkaan.

### *Iäkkäät*

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan ikä ei vaikuta pleriksaforin farmakokinetiikkaan.

### *Pediatriset potilaat*

Pleriksaforin farmakokinetiikkaa arvioitiin 48 pediatrisella potilaalla (vähintään 1- ja alle 18-vuotiailla), joilla oli kiinteitä kasvaimia ja joille annettiin ihon alle 0,16, 0,24 ja 0,32 mg/kg:n annoksia yhdessä tavanomaisen mobilisaatiohoidon kanssa (G-CSF yhdistettynä kemoterapiaan tai ilman kemoterapiaa). Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella ja samoin kuin aikuisilla, µg/kg-perusteinen annostus johtaa pediatrisilla potilailla pleriksaforialtistuksen suurenemiseen painon lisääntyessä. Samalla painoon perustuvalla 240 µg/kg:n annostuksella keskimääräinen pleriksaforialtistus (AUC<sub>0-24h</sub>) on pienempi 2 – < 6-vuotiailla (1 410 ng·h/ml), 6 – < 12-vuotiailla (2 318 ng·h/ml) ja 12 – < 18-vuotiailla (2 981 ng·h/ml) pediatrisilla potilailla kuin aikuisilla (4 337 ng·h/ml). Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella keskimääräiset pleriksaforialtistukset (AUC<sub>0-24h</sub>) 320 µg/kg:n annostuksella ovat 2 – < 6-vuotiailla (1 905 ng·h/mL), 6 – < 12-vuotiailla (3 063 ng·h/ml) ja 12 – < 18-vuotiailla (4 015 ng·h/ml) pediatrisilla potilailla lähempänä altistusta aikuisilla, joilla annostus on 240 µg/kg. Ääreisverenkierron CD34+-solumäärän mobilisaatiota kuitenkin havaittiin tutkimuksen vaiheessa 2.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Tulokset rotilla ja hiirillä tehdyistä tutkimuksista, joissa pleriksaforia annettiin kerta-annoksena ihon alle, osoittavat, että pleriksafori voi aiheuttaa ohimeneviä mutta vakavia neuromuskulaarisia vaikutuksia (kömpelyys), sedatiivisia vaikutuksia (hypoaktiivisuus), hengenahdistusta, vatsallaan tai kyljellään makaamista ja/tai lihaskouristuksia. Pleriksaforin muita vaikutuksia, joita havaittiin jatkuvan altistuksen eläinkokeissa, olivat mm. kiertävien valkosolujen määrän suureneminen ja suurentunut kalsiumin ja magnesiumin erityys virtsaan rotilla ja koirilla, pernan painon lievä suureneminen rotilla sekä ripuli ja takykardia koirilla. Rotilla ja/tai koirilla havaittiin histologisessa tutkimuksessa ekstramedullaarista hematopoiesia maksassa ja pernassa. Vähintään yksi näistä löydöksistä ilmeni, kun systeeminen altistus on sama tai hieman suurempi kuin ihmisten hoitoaltistus.

Nuorilla minisioilla tehdyn annosmääritystutkimuksen ja nuorilla rotilla tehtyjen

annosmääritystutkimuksen ja varsinaisen tutkimuksen tulokset olivat samankaltaisia kuin täysikasvuissa hiirillä, rotilla ja koirilla saadut havainnot.

Nuorilla rotilla tehdyssä tutkimuksessa altistusmarginaalit suurimmalla siedetyllä annoksella olivat ≥ 18-kertaisia verrattuna suurimpaan enintään 18-vuotiaille lapsille annettavaan kliiniseen pediatriseen annokseen.

*In vitro* -tutkimus yleisestä reseptoriaktiiviteettiselonnasta osoitti, että moninkertaisesti ihmisen systeemistä enimmäistasoa korkeammalla pitoisuudella (5 µg/ml) pleriksaforilla on kohtalainen tai voimakas sitova vaikutus lukuisiin eri reseptoreihin, jotka sijaitsevat pääasiassa presynaptisissa hermopääteissä keskushermostossa ja/tai perifeerisessä hermostossa (N-tyypin kalsiumkanava, kaliumkanava SK<sub>CA</sub>, histamiini H<sub>3</sub>, asetylekoliinimuskariini M<sub>1</sub> ja M<sub>2</sub>, adrenerginen α<sub>1B</sub> ja α<sub>2C</sub>,

neuropeptidi Y/Y<sub>1</sub> ja glutamaatti-NMDA-polyamiinireseptorit). Näiden löydösten kliininen merkitys on tuntematon.

Farmakologista turvallisuutta koskeissa tutkimuksissa, jossa pleriksaforia annettiin rotille laskimoon, ilmeni hengitystä ja sydäntä lamaavia vaikutuksia, kun systeemiset altistukset olivat hieman suurempia kuin ihmisen altistus terapeuttisilla annoksilla, mutta anto ihon alle aiheutti haittatahtumia hengitykseen ja sydämeen vasta kun systeemisen altistuksen taso oli korkea.

SDF-1 $\alpha$  ja CXCR4 ovat tärkeitä alkion/sikiön kehitykselle. Pleriksaforin lisää sikiöresorptiota ja aiheuttaa sikiön painon pienentymistä, hidastunutta luuston kehitystä ja sikiövaurioiden lisääntymistä rotilla ja kaneilla. Eläinmalleista saadut tiedot viittaavat myös siihen, että SDF-1 $\alpha$  ja CXCR4 muuttavat sikiön hematopoiesin, vaskularisaation ja pikkuaivojen kehitystä. Teratogeeniset vaikutukset rotille ja kaneille, kun systeeminen altistus oli vaikuttamattomalla tasolla (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL), olivat samansuuruisia tai vähempiä kuin ihmisillä havaituilla hoitoannoksilla. Tämä teratogeenisuus johtuu todennäköisesti lääkeaineen farmakodynaamisesta vaikutustavasta.

Rotille tehdyissä jakautumistutkimuksissa, joissa käytettiin radioaktiivisesti merkittyä pleriksaforia, lääkeainepitoisuuksia havaittiin sukupuolielimissä (kivekset, munasarjat, kohtu) kerta-annoksen tai 7 vuorokauden toistuvan annoksen jälkeen koirilla ja 7 vuorokauden toistuvan annoksen jälkeen naarailla. Eliminaatio kudoksista oli hidasta.

Pleriksaforin mahdollisia vaikutuksia miesten hedelmällisyyteen ja synnytyksen jälkeiseen kehitykseen ei ole arvioitu nonkliinisissä tutkimuksissa.

Pleriksaforilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. Pleriksafori ei ollut genotoksinen asianmukaisen laajassa genotoksisuustestien sarjassa.

Pleriksafori esti tuumorien kasvua non-Hodgkin-lymfooman, glioblastooman, medulloblastooman ja akuutin lymfoblastileukemian *in vivo* -malleissa, kun pleriksaforia annettiin jaksoittain. Non-Hodgkinlymfooman kasvun lisääntymistä ilmeni, kun pleriksaforia annettiin jatkuvasti 28 päivän ajan. Tähän vaikutukseen liittyvä riski lienee pieni, sillä ihmisille tarkoitettu pleriksaforihoito on lyhyt.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Kloorivetyhappo (pH:n säätö)  
Natriumhydroksidi (pH:n säätö)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

Avaamaton injektio pullo

2 vuotta.

Avaamisen jälkeen

Mikrobiologisesta näkökulmasta katsoen tuote tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25°C.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Lasinen injektiopullo, jossa on klooributyyli-kumitulppa ja alumiinisinetti sekä muovinen nostokorkki.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo 1,2 ml liuosta.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Vivanta Generics s.r.o.  
Trtinová 260/1, Čakovice  
196 00 Praha 9  
Tšekki

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

39805

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.03.2023

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Plerixafor Vivanta 20 mg/ ml injektionsvätska, lösning.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 20 mg plerixafor.

Varje injektionsflaska innehåller 24 mg plerixafor i 1,2 ml lösning.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös till svagt gul lösning med ett pH-värde på 6,0-7,5 och osmolalitet på 260 - 320 mOsm/kg.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Vuxna patienter

Plerixafor Vivanta är indicerat i kombination med granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF) för att förbättra mobilisering av hematopoetiska stamceller till perifert blod, inför autolog transplantation hos vuxna patienter med lymfom eller multipelt myelom vars celler är svåra att mobilisera (se avsnitt 4.2).

#### Pedriatiska patienter (1 år till yngre än 18 år)

Plerixafor Vivanta är indicerat i kombination med G-CSF för att förbättra mobilisering av hematopoetiska stamceller till perifert blod, inför autolog transplantation hos barn med lymfom eller solida maligna tumörer, antingen:

- i förebyggande syfte, när antalet cirkulerande stamceller efter adekvat mobilisering med G-CSF (med eller utan kemoterapi) vid dag för planerad skörd anses otillräckligt avseende önskad mängd hematopoetiska stamceller, eller
- som tidigare misslyckats med att skörda tillräckligt med hematopoetiska stamceller (se avsnitt 4.2).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Plerixafor Vivanta -behandlingen ska påbörjas och övervakas av en läkare som har erfarenhet av onkologi och/eller hematologi. Mobiliseringen och aferes-rutinerna ska utföras i samarbete med en onkologisk/hematologisk klinik med acceptabel erfarenhet inom detta område och där övervakning av hematopoietiska progenitorceller kan utföras korrekt.

Ålder över 60 år och/eller tidigare benmärgstoxisk kemoterapi och/eller tidigare omfattande kemoterapi och/eller maximalt antal cirkulerande stamceller lägre än 20 stamceller/mikroliter har identifierats som prediktorer för dålig mobilisering.

#### Dosering Vuxna

Den rekommenderade dagliga dosen av plerixafor via subkutan injektion (s.c.) är:

- 20 mg fast dos eller 0,24 mg/kg kroppsvikt för patienter som väger ≤ 83 kg (se avsnitt 5.2).

- 0,24 mg/kg kroppsvikt för patienter som väger > 83 kg.

#### Pedriatiska (1 år till yngre än 18 år)

Den rekommenderade dagliga dosen av plerixafor via subkutan injektion (s.c.) är:

- 0,24 mg/kg kroppsvikt (se avsnitt 5.1).

Varje injektionsflaska med plerixafor är fylld för att ge 1,2 ml av 20 mg/ml plerixafor vattenlösning för injektion innehållande 24 mg plerixafor.

Plerixafor dras upp i en spruta, där sprutans volym är tillpassat patientens vikt.

För patienter med låg vikt, upp till 45 kg kroppsvikt, kan 1 ml sprutor tillpassat spädbarnspatienter användas. Denna typ av spruta har stora graderingar för 0,1 ml och mindre graderingar för 0,01 ml och är därför lämpliga att administrera plerixafor i en dos på 240 µg/kg till barn med minst 9 kg kroppsvikt.

För patienter som väger mer än 45 kg, kan 1 ml eller 2 ml sprutor med gradering för att mäta en volym på 0,1 ml användas.

Den ska administreras via subkutan injektion 6 till 11 timmar före initiering av varje aferes och efter 4-dagars förbehandling med G-CSF. I kliniska studier har plerixafor oftast använts i 2 till 4 (och upp till 7) dagar i följd.

Vikten som används för att beräkna dosen av plerixafor ska fastställas inom 1 vecka innan första dosen av plerixafor. I kliniska studier har dosen av plerixafor beräknats utifrån kroppsvikten hos patienter upp till 175 % av idealisk kroppsvikt. Plerixafor-dosen och -behandlingen för patienter som väger mer än 175 % av idealisk kroppsvikt har inte undersökts. Idealisk kroppsvikt kan fastställas med hjälp av följande ekvation:

$$\begin{aligned} \text{man (kg):} & \quad 50 + 2,3 \times ((\text{Längd (cm)} \times 0,394) - 60); \\ \text{kvinnor (kg):} & \quad 45,5 + 2,3 \times ((\text{Längd (cm)} \times 0,394) - 60). \end{aligned}$$

Baserat på ökad exponering med ökad kroppsvikt ska inte plerixafor-dosen överskrida 40 mg/dag.

#### Rekommenderade samtidiga läkemedel

I de centrala kliniska studierna som stödde användningen av plerixafor fick alla patienter dagliga morgondoser av 10 µg/kg G-CSF i fyra på varandra följande dagar före den första dosen av plerixafor och varje morgon före aferes.

#### Speciella grupper

##### Nedsatt njurfunktion

Patienter med kreatininclearance 20-50 ml/min ska ha sin dos av plerixafor reducerad med en tredjedel till 0,16 mg/kg/dag (se avsnitt 5.2). Kliniska data med denna dosjustering är begränsade. Det finns inte tillräckligt med klinisk erfarenhet för att kunna ge alternativa doseringsrekommendationer för patienter med kreatininclearance på < 20 ml/min, liksom doseringsrekommendationer för patienter med hemodialys.

Baserat på ökad exponering med ökad kroppsvikt ska inte dosen överskrida 27 mg/dag om kreatininclearance är lägre än 50 ml/min.

##### Pediatrisk population

Plerixafors säkerhet och effekt hos barn (1 år till yngre än 18 år) har studerats i en öppen, multicenter kontrollerad studie (se avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2).

##### Äldre patienter (> 65 år)

Ingen dosjustering behövs för äldre patienter med normal njurfunktion. Dosjustering rekommenderas för äldre patienter med kreatininclearance på ≤ 50 ml/min (se Nedsatt njurfunktion



ovan). Rent generellt ska dosvalet för äldre patienter ske omsorgsfullt eftersom försämrad njurfunktion förekommer oftare vid hög ålder.

#### Administreringssätt

Plerixafor ges som en subkutan injektion. Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk. Injektionsflaskorna ska inspekteras visuellt före administrering och inte användas om det förekommer partiklar eller missfärgning. Eftersom plerixafor levereras som en steril, okonserverad lösning ska aseptisk teknik tillämpas när innehållet i injektionsflaskan förs över till en lämplig spruta för subkutan administrering (se avsnitt 6.3).

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Tumörcellsmobilisering hos patienter med lymfom och multipelt myelom

När plerixafor används i kombination med G-CSF för hematopoetisk stamcellsmobilisering hos patienter med lymfom eller multipelt myelom, frigörs eventuellt tumörceller från benmärgen och samlas därefter in i leukaferesprodukten. Resultat visade att i det fall tumörceller mobiliseras, ökar inte antalet mobiliserade tumörceller vid användning av plerixafor och G-CSF jämfört med G-CSF enbart.

#### Tumörcellsmobilisering hos patienter med leukemi

I ett "compassionate use"-program har plerixafor och G-CSF administrerats till patienter med akut myeloisk leukemi och plasmacellsleukemi. I vissa fall fick dessa patienter ett ökat antal cirkulerande leukemiceller. Med syftet att utföra en hematopoetisk stamcellsmobilisering kan plerixafor orsaka mobilisering av leukemiceller och efterföljande förorening av aferes-produkten. Plerixafor rekommenderas därför inte för hematopoetisk stamcellsmobilisering och skörd hos patienter med leukemi.

#### Hematologiska effekter

##### *Hyperleukocytos*

Administrering av plerixafor i kombination med G-CSF ökar antalet cirkulerande leukocyter liksom hematopoetiska stamcellspopulationer. Antalet vita blodkroppar ska övervakas under plerixafor-behandling. Klinisk bedömning ska ske vid administrering av plerixafor till patienter med neutrofilantal i perifert blod som överskrider  $50 \times 10^9/l$ .

##### *Trombocytopeni*

Trombocytopeni är en känd komplikation av aferes och har observerats hos patienter som får plerixafor. Antalet trombocyter ska övervakas hos alla patienter som får plerixafor och genomgår aferes.

#### Allergiska reaktioner

Plerixafor har i sällsynta fall associerats med potentiella systemiska reaktioner som relateras till subkutan injektion som t.ex. urticaria, periorbital svullnad, dyspné eller hypoxi (se avsnitt 4.8). Dessa symtom svarade på behandlingar (t.ex. antihistamin, kortikosteroider, vätsketillförsel eller oxygentillförsel) eller försvann spontant. Fall av anafylaktiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, har rapporterats efter lansering över hela världen. Lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas på grund av risken för dessa reaktioner.

#### Vasovagala reaktioner

Vasovagala reaktioner, ortostatisk hypotension och/eller synkope kan inträffa efter subkutan injektion (se avsnitt 4.8). Lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas på grund av risken för dessa reaktioner.

### Effekt på mjälten

I prekliniska studier observerades högre absoluta och relativa mjältvikter, som förknippas med extramedullär hematopoies, efter långvarig (2 till 4 veckor) daglig subkutan plerixaforadministrering till råttor vid doser cirka 4 gånger högre än den rekommenderade dosen till människa.

Plerixafor's effekt på mjältens storlek hos patienter har inte specifikt utvärderats i kliniska studier. Fall av mjältförstoring och/eller mjältruftur har rapporterats efter att plerixafor administrerats i kombination med tillväxtfaktor G-CSF. Patienter som får plerixafor i kombination med G-CSF och har buksmärta på övre vänstra sidan och/eller smärta i skulderblad eller axlar ska utvärderas avseende mjältstatus.

### Natrium

Plerixafor Vivanta innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionstudier har utförts. *In vitro*-tester har visat att plerixafor inte metaboliserades av P450 CYP-enzymerna, och varken hämmade eller inducerade P450 CYP-enzymerna. En *in vitro*-studie visade att plerixafor inte verkade som ett substrat eller hämmare av P-glykoprotein.

I kliniska studier på patienter med non-Hodgkins lymfom påverkades inte patientsäkerhet eller CD34+ cellproduktionen av att rituximab lades till i en mobiliseringsregim med plerixafor och G-CSF.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor

Kvinnor i fertil ålder skall använda en effektiv preventivmetod under behandlingen.

### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med plerixafor saknas.

Baserat på den farmakodynamiska verkningsmekanismen, antas att plerixafor kan orsaka medfödd missbildning när det administreras under graviditet. Djurstudier har visat teratogenicitet (se avsnitt 5.3). Plerixafor ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med plerixafor.

### Amning

Det är okänt om plerixafor passerar över i modersmjölk hos människa. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandlingen med plerixafor.

### Fertilitet

Effekterna av plerixafor på manlig och kvinnlig fertilitet är inte kända (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Plerixafor kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa patienter har drabbats av yrsel, trötthet eller vasovagala reaktioner. Därför rekommenderas försiktighet vid framförande av fordon och användning av maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsdata för plerixafor i kombination med G-CSF hos onkologiska patienter med lymfom och multipelt myelom erhöles från 2 placebokontrollerade fas III-studier (301 patienter) och 10 okontrollerade fas II-studier (242 patienter). Patienterna behandlades främst med dagsdoser på 0,24 mg/kg plerixafor via subkutan injektion. Exponering för plerixafor i dessa studier sträckte sig från 1 till 7 dagar i följd (median = 2 dagar).

I de två fas III-studierna med patienter med non-Hodgkins lymfom och multipelt myelom (AMD3100-3101 respektive AMD3100-3102) behandlades totalt 301 patienter i G-CSF och plerixafor-gruppen och 292 patienter behandlades i G-CSF och placebogruppen. Patienterna fick dagliga morgondoser av G-CSF 10 µg/kg i fyra dagar innan den första dosen av plerixafor eller placebo och varje morgon före aferes. Biverkningar som uppstod oftare med plerixafor och G-CSF än med placebo och G-CSF och rapporterades som relaterade hos  $\geq 1\%$  av patienterna som fick plerixafor, under hematopoetisk stamcellsmobilisering och aferes och före kemoterapi/ablativ behandling inför transplantation visas i Tabell 1.

Från kemoterapi/ablativ behandling inför transplantation och under 12-månader efter transplantation observerades inga signifikanta skillnader i biverkningsincidens mellan behandlingsgrupperna.

#### Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningarna listas enligt organklass och frekvens. Frekvenser definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1. Biverkningar som uppstod oftare med plerixafor än med placebo och anses vara relaterade till plerixafor under mobilisering och aferes i fas III-studier**

<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Ingen känd frekvens	Mjältförstoring, mjältruftur (se avsnitt 4.4) **
<b>Immunsystemet</b>	
Mindre vanliga	Allergisk reaktion* Anafylaktiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock (se avsnitt 4.4)**
<b>Psykiska störningar</b>	
Vanliga	Sömlöshet
Mindre vanliga	Onormala drömmar, mardrömmar
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga	Yrsel, huvudvärk
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga	Diarré, illamående
Vanliga	Kräkningar, buksmärta, obehag i magen, dyspepsi, utspänd buk, förstoppning, gasbildning, oral hypoestesi, muntorrhet
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Vanliga	Hyperhidros, erytem

<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Vanliga	Artralgi, muskuloskeletal smärta
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</b>	
Mycket vanliga	Reaktioner på injektions- och infusionsstället
Vanliga	Trötthet, sjukdomskänsla

\* Frekvensen av allergiska reaktioner baseras på biverkningar som inträffat i de onkologiska studierna (679 patienter). Biverkningarna inkluderade en eller flera av följande: urticaria (n = 2), periorbital svullnad (n = 2), dyspné (n = 1) eller hypoxi (n = 1). Dessa biverkningar var i allmänhet lindriga eller måttliga och inträffade inom cirka 30 min efter plerixafor-administrering.

\*\*Enligt erfarenheter efter lansering

Biverkningarna som rapporterades hos patienter med lymfom och multipelt myelom som fick plerixafor i de kontrollerade fas III-studierna och de okontrollerade studierna, inklusive en fas II-studie av plerixafor som monoterapi för hematopoetisk stamcellsmobilisering, är liknande. Inga signifikanta skillnader i biverkningsincidens observerades för onkologiska patienter baserat på sjukdom, ålder eller kön.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

##### *Hjärtinfarkt*

I kliniska studier fick 7 av 679 onkologiska patienter hjärtinfarkt efter hematopoetisk stamcellsmobilisering med plerixafor och G-CSF. Alla fall inträffade minst 14 dagar efter den sista plerixafor-administreringen. Dessutom fick två kvinnliga onkologiska patienter i "compassionate use"-programmet hjärtinfarkt efter hematopoetisk stamcellsmobilisering med plerixafor och G-CSF. En av dessa incidenter inträffade 4 dagar efter den sista plerixafor-administreringen. Brist på tidsmässigt samband hos 8 av 9 patienter tillsammans med riskprofilen hos patienterna med hjärtinfarkt antyder inte att plerixafor utgör en oberoende risk för hjärtinfarkt hos patienter som även får G-CSF.

##### *Hyperleukocytos*

Ett leukocytantal på  $100 \times 10^9/l$  eller högre observerades, på dagen före eller någon dag under aferes, hos 7 % av patienterna som fick plerixafor och hos 1 % av patienterna som fick placebo i fas III-studierna. Inga komplikationer eller kliniska symtom på leukostas observerades.

##### *Vasovagala reaktioner*

I kliniska plerixafor-studier med onkologiska patienter och friska frivilliga fick mindre än 1 % av deltagarna vasovagala reaktioner (ortostatisk hypotension och/eller synkope) efter subkutan administrering av plerixafordoser  $\leq 0,24$  mg/kg. De flesta av dessa fall inträffade inom 1 timme efter plerixafor-administrering.

##### *Magtarmkanalen*

I kliniska plerixafor-studier med onkologiska patienter har det förekommit sällsynta rapporter om svåra incidenter i magtarmkanalen bl.a. diarré, illamående, kräkningar och buksmärta.

##### *Parestesi*

Parestesi observeras ofta hos onkologipatienter som genomgår autolog transplantation efter multipla sjukdomsinterventioner. I de placebo-kontrollerade fas III-studierna var förekomsten av parestesi 20,6 % och 21,2 % i plerixafor- respektive placebogruppen.

##### *Äldre patienter*

I de två placebokontrollerade kliniska studierna med plerixafor var 24 % av patienterna  $\geq 65$  år. Inga anmärkningsvärda skillnader i biverkningsincidens observerades hos de äldre patienterna jämfört med de yngre.

### *Pediatrik population*

Trettio patienter behandlades med 0,24 mg/kg plerixafor i en öppen, multicenter kontrollerad studie (DFI 12860) (se avsnitt 5.1).

Säkerhetsprofilen i denna pediatrika studie var i överensstämmelse med vad som har observerats hos vuxna.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Inga fall av överdosering har rapporterats. Baserat på begränsade data vid doser över den rekommenderade dosen och upp till 0,48 mg/kg är eventuellt frekvensen av besvär i magtarmkanalen, vasovagala reaktioner, ortostatisk hypotension och/eller synkope högre.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, Övriga immunstimulerande medel; ATC-kod: L03AX16

#### Verkningsmekanism

Plerixafor är ett bicyclamderivat, en selektiv, reversibel antagonist till CXCR4 kemoreceptorn och blockerar bindning till dess tillhörande ligand, ”stromal derived factor-1 $\alpha$ ” (SDF-1 $\alpha$ ), även känd som CXCL12. Plerixafor-inducerad leukocytos och förhöjningar i nivån av cirkulerande hematopoetiska progenitorceller anses vara resultat av en störning i CXCR4-bindningen till dess tillhörande ligand som resulterar i förekomst av såväl fullt utvecklade som pluripotenta celler i den systemiska cirkulationen. CD34+ celler som mobiliserats av plerixafor är funktionella och dugliga för engraftment med långsiktig kapacitet för återpopulation.

#### Farmakodynamisk effekt

I farmakodynamiska studier med friska frivilliga, som bara fick plerixafor, observerades maximal mobilisering av CD34+ celler från 6 till 9 timmar efter administrering. I farmakodynamiska studier med friska frivilliga som fick plerixafor i kombination med G-CSF som administrerats med samma dosering som den för studier på patienter, observerades en ihållande ökning av antalet CD34+-celler i perifert blod från 4 till 18 timmar efter plerixaforadministrering med maximalt svar mellan 10 och 14 timmar.

För att jämföra farmakokinetiken och farmakodynamiken för plerixafor efter doser med 0,24 mg/kg och fasta doser (20 mg), genomfördes en studie hos patienter med NHL (N=61) som behandlades med 0,24 mg/kg eller 20 mg plerixafor. Studien genomfördes på patienter som vägde 70 kg eller mindre (median: 63,7 kg, min: 34,2 kg, max: 70 kg). Den fasta dosen 20 mg visade en 1,43 gånger högre exponering ( $AUC_{0-10\text{timmar}}$ ) än dosen 0,24 mg/kg/dos (tabell 7). Den fasta dosen 20 mg visade också en numerisk högre svarsfrekvens (5,2 % [60,0% vs 54,8%] baserat på lokala laboratoriedata och 11,7 % [63,3% vs 51,6%] baserat på centrala laboratoriedata för det uppnådda målet på  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+ celler/kg än för dosen baserad på mg/kg. Mediantiden att nå  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+ celler/kg var

3 dagar för båda behandlingsgrupperna och säkerhetsprofilen mellan grupperna var liknande, Kroppsvikten 83 kg valdes som utgångspunkt för överföring av patienter från fast dos till viktbaserad dos (83 kg x 0,24 mg = 19,92 mg/kg).

**Tabell 2. Systemisk exponering (AUC<sub>0-10 timmar</sub>) jämförelse av fasta och viktbaserade regimer**

Regimer	Geometriskt medelvärde för AUC
Fast 20 mg (n=30)	3991,2
0,24 mg/kg (n=31)	2792,7
Förhållande (90% KI)	1,43 (1,32,1,54)

#### Klinisk effekt och säkerhet

I de två randomiserade, kontrollerade fas III-studierna fick med patienter med non-Hodgkins lymfom eller multipelt myelom plerixafor 0,24 mg/kg eller placebo varje kväll före aferes. Patienterna fick dagliga morgondoser av G-CSF 10 µg/kg i fyra dagar innan den första dosen av plerixafor eller placebo och varje morgon före aferes. Optimalt (5 eller 6 x 10<sup>6</sup> celler/kg) och minimalt (2 x 10<sup>6</sup> celler/kg) antal CD34+ celler/kg inom ett givet antal dagar, liksom de primära sammansatta effektmåtten som innefattade framgångsrik engraftment visas i Tabell 3 och 5; andelen patienter som uppnådde optimalt antal CD34+ celler/kg per aferesdag visas i Tabell 4 och 6.

**Tabell 3. Studie AMD3100-3101 effekresultat - CD34+ cellmobilisering hos patienter med non-Hodgkins lymfom**

Effektmått <sup>b</sup>	Plerixafor och G-CSF (n = 150)	Placebo och G-CSF (n = 148)	p-värde <sup>a</sup>
Patienter som uppnått ≥ 5 x 10 <sup>6</sup> celler/kg inom ≤ 4 aferesdagar och framgångsrik engraftment	86 (57,3 %)	28 (18,9 %)	< 0,001
Patienter som uppnått ≥ 2 x 10 <sup>6</sup> celler/kg inom ≤ 4 aferesdagar och framgångsrik engraftment	126 (84,0 %)	64 (43,2 %)	< 0,001

<sup>a</sup> p-värdet beräknat med hjälp av Pearsons Chi-Squared -test

<sup>b</sup> Statistiskt signifikant uppnådde fler patienter ≥ 5 x 10<sup>6</sup> celler/kg inom ≤ 4 aferesdagar med plerixafor och G-CSF (n = 89; 59,3 %) än med placebo och G-CSF (n = 29; 19,6 %), p < 0,001; statistiskt signifikant uppnådde fler patienter ≥ 2 x 10<sup>6</sup> celler/kg inom ≤ 4 aferesdagar med plerixafor och G-CSF (n = 130; 86,7 %) än med placebo och G-CSF (n = 70; 47,3 %), p < 0,001.

**Tabell 4. Studie AMD3100-3101 – Andel patienter som uppnådde ≥ 5 x 10<sup>6</sup> CD34+ celler/kg per aferesdag hos patienter med non-Hodgkins lymfom**

Dagar	Andel <sup>a</sup> i plerixafor och G-CSF (n = 147 <sup>b</sup> )	Andel <sup>a</sup> i Placebo och G-CSF (n = 142 <sup>b</sup> )
1	27,9 %	4,2 %
2	49,1 %	14,2 %
3	57,7 %	21,6 %
4	65,6 %	24,2 %

<sup>a</sup> Procentandelen bestämd med Kaplan Meier-metoden

<sup>b</sup> n inkluderar alla patienter som genomgick aferes minst en dag

**Tabell 5. Studie AMD3100-3102 effektresultat – CD34+ cellmobilisering hos patienter med multipelt myelom**

Effektresultat <sup>b</sup>	Plerixafor och G-CSF (n = 148)	Placebo och G-CSF (n = 154)	p-värde <sup>a</sup>
Patienter som uppnått $\geq 6 \times 10^6$ celler/kg inom $\leq 2$ aferesdagar och framgångsrik engraftment	104 (70,3 %)	53 (34,4 %)	< 0,001

<sup>a</sup> p-värdet beräknat med hjälp av Cochran-Mantel-Haenszel statistik blockerad av antal trombocyter vid start

<sup>b</sup> Statistiskt signifikant uppnådde fler patienter  $\geq 6 \times 10^6$  celler/kg inom  $\leq 2$  aferesdagar med plerixafor och G-CSF (n = 106; 71,6 %) än med placebo och G-CSF (n = 53; 34,4 %), p < 0,001; statistiskt signifikant uppnådde fler patienter  $\geq 6 \times 10^6$  celler/kg inom  $\leq 4$  aferesdagar med plerixafor och G-CSF (n = 112; 75,7 %) än med placebo och G-CSF (n = 79; 51,3 %), p < 0,001; statistiskt signifikant uppnådde fler patienter  $\geq 2 \times 10^6$  celler/kg inom  $\leq 4$  aferesdagar med plerixafor och G-CSF (n = 141; 95,3 %) än med placebo och G-CSF (n = 136; 88,3 %), p = 0,031.

**Tabell 6. Studie AMD3100-3102 – Andel patienter som uppnådde  $\geq 6 \times 10^6$  CD34+ celler/kg per aferesdag hos patienter med multipelt myelom**

Dagar	Andel <sup>a</sup> i Plerixafor och G-CSF (n = 144 <sup>b</sup> )	Andel <sup>a</sup> i Placebo och G-CSF (n = 150 <sup>b</sup> )
1	54,2 %	17,3 %
2	77,9 %	35,3 %
3	86,8 %	48,9 %
4	86,8 %	55,9 %

<sup>a</sup> Procentandelen bestämd med Kaplan Meier-metoden

<sup>b</sup> n inkluderar alla patienter som genomgick aferes minst en dag

#### ”Rescue-patienter”

I studien AMD3100-3101 gick 62 patienter (10 i gruppen som fick plerixafor + G-CSF och 52 i gruppen som fick placebo + G-CSF), som inte kunde mobilisera tillräckligt antal CD34+ celler och därför inte kunde gå vidare till transplantation, in i en öppen ”rescue-procedur” med plerixafor och G-CSF. Av dessa patienter mobiliserade 55 % (34 av 62)  $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ celler och fick en lyckad engraftment. I studien AMD3100-3102 genomgick 7 patienter (alla från gruppen som fick placebo + G-CSF) rescue-proceduren. Av dessa patienter mobiliserade 100 % (7 av 7)  $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ celler och fick en lyckad engraftment.

Dosen av hematopoetiska stamceller som användes för varje transplanterat bestämdes av prövaren och alla hematopoetiska stamceller som samlades in blev inte nödvändigtvis transplanterade. För transplanterade patienter i fas III-studierna var mediantiden till neutrofilanslag (10-11 dagar), mediantiden till trombocytanslag (18-20 dagar) och grafftfunktion upp till 12-månader efter transplantation likartade hos plerixafor- och placebo-grupperna.

Mobiliserings- och transplantationsdata från stödjande fas II-studier (plerixafor 0,24 mg/kg doserad på kvällen eller morgonen före aferes) hos patienter med non-Hodgkins lymfom, Hodgkins sjukdom eller multipelt myelom liknade data från fas III-studierna.

I de placebo-kontrollerade studierna utvärderades antalet gånger som CD34+ celler (celler/ $\mu$ l) ökade i perifert blod under 24-timmarsperioden före den första aferesen (Tabell 7). Under denna 24-timmarsperiod administrerades den första dosen av plerixafor 0,24 mg/kg eller placebo 10-11 timmar före aferes.

**Tabell 7. Antal gånger som CD34+ celler ökade i perifert blod efter plerixafor-administrering**

Studie	Plerixafor och G-CSF		Placebo och G-CSF	
	Median	Medelvärde (SD)	Median	Medelvärde (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)

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för plerixafor för barn i åldern 0 till 1 år vid myelosuppression orsakad av kemoterapi för behandling av maligna sjukdomar, som kräver en transplantation av autologa hematopoetiska stamceller (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Effekt och säkerhet hos plerixafor utvärderades i en öppen, multicenter kontrollerad studie på pediatrika patienter med solida tumörer (inklusive neuroblastom, sarkom, Ewing-sarkom) eller lymfom som var berättigade till autolog hematopoetisk stamcellstransplantation (DFI12860). Patienter med leukemi, kvarstående högt procentuellt benmärgsengagemang före mobilisering eller tidigare stamcellstransplantation uteslöts.

Fyrtiofem pediatrika patienter (1 år till yngre än 18 år) randomiserades, 2:1, och fick 0,24 mg/kg plerixafor samt standardmobilisering (G-CSF med eller utan kemoterapi) och jämfördes med kontroll (enbart standardmobilisering). Medianåldern var 5,3 år (min: max 1:18) i plerixafor-armen mot 4,7 år (min: max 1:17) i kontrollarmen.

Endast en patient under 2 år randomiserades till plerixafor-behandlingsarmen. Det var en obalans mellan behandlingsarmar för antal CD34+ celler i perifert blod på dagen före första aferesen (dvs före administrering av plerixafor) med färre cirkulerande PB CD34+ celler i plerixafor-armen. Median PB antalet CD34+ celler vid baslinjen var 15 celler/µl i plerixafor-armen mot 35 celler/µl i kontrollarmen. Den primära analysen visade att 80 % av patienterna i plerixafor-armen erhöll åtminstone en fördubbling av antalet PB CD34+ celler, observerat från morgonen dagen före den första planerade aferesen till morgonen före aferes jämfört med 28,6 % av patienterna i kontrollarmen ( $p = 0,0019$ ). Medianökningen i PB antalet CD34+ celler från baslinjen till aferesen var 3,2 gånger i plerixafor-armen mot 1,4 gånger i kontrollarmen.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Plerixafors farmakokinetiska egenskaper har utvärderats hos patienter med lymfom och multipelt myelom vid den kliniska dosnivån på 0,24 mg/kg efter förbehandling med G-CSF (10 µg/kg en gång per dag 4 dagar i följd).

### Absorption

Plerixafor absorberas snabbt efter subkutan injektion och når maximala koncentrationer efter cirka 30-60 minuter ( $t_{max}$ ). Efter subkutan administrering av en dos på 0,24 mg/kg till patienter som hade fått förbehandling med G-CSF under fyra dagar var den maximala plasmakoncentrationen ( $C_{max}$ ) och systemisk exponering ( $AUC_{0-24}$ ) för plerixafor  $887 \pm 217$  ng/ml respektive  $4337 \pm 922$  ng.h/ml.

### Distribution

Plerixafor är måttligt bundet till plasmaproteiner upp till 58 %. Den skenbara distributionsvolymen av plerixafor i människor är 0,3 l/kg vilket visar att plerixafor är starkt bunden till, men inte begränsad till, det extravaskulära vätskeutrymmet.

### Metabolism

Plerixafor metaboliseras inte *in vitro* av humana levermikrosomer eller humana primära hepatocyter



och uppvisar inte hämmande aktivitet *in vitro* mot de främsta läkemedelsmetaboliserande CYP450-enzymerna (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4/5). I *in vitro*-studier med humana hepatocyter inducerar plerixafor inte CYP1A2-, CYP2B6- och CYP3A4-enzym. Denna upptäckt antyder att plerixafor har en låg potential för involvering i P450-beroende interaktioner mellan läkemedel.

#### Eliminering

Den främsta elimineringsvägen för plerixafor är urinvägarna. Efter en dos på 0,24 mg/kg till friska frivilliga med normal njurfunktion utsöndrades cirka 70 % oförändrat i urinen under de första 24 timmarna efter administrering. Eliminationshalveringstiden ( $t_{1/2}$ ) i plasma är 3-5 timmar. En *in vitro*-studie med MDCKII- och MDCKII-MDR1-cellmodeller visade att plerixafor inte verkade som ett substrat eller hämmare av P-glykoprotein.

#### Speciella populationer

##### *Nedsatt njurfunktion*

Efter en engångsdos på 0,24 mg/kg plerixafor reducerades clearance hos patienter med varierande grad av njurfunktionsnedsättning och korrelerade positivt med kreatininclearance (CrCl). Plerixafor's medelvärden för  $AUC_{0-24}$  hos patienter med mild (CrCl 51-80 ml/min), måttlig (CrCl 31-50 ml/min) och svår (CrCl  $\leq$ 30 ml/min) njurfunktionsnedsättning var 5410, 6780 respektive 6990 ng.h/ml, vilket var högre än exponeringen som observerats hos friska personer med normal njurfunktion (5070 ng h/ml). Nedsatt njurfunktion hade ingen effekt på  $C_{max}$ .

##### *Kön*

Enligt en farmakokinetisk populationsanalys påverkas inte plerixafor's farmakokinetiska egenskaper av kön.

##### *Äldre*

Enligt en farmakokinetisk populationsanalys påverkas inte plerixafor's farmakokinetiska egenskaper av ålder.

##### *Pediatrik population*

Farmakokinetiken för plerixafor utvärderades via subkutan dosering av 0,16, 0,24 och 0,32 mg/kg. Med standardmobilisering (G-CSF med eller utan kemoterapi), hos 48 pediatrika patienter (1 år till yngre än 18 år) med solida tumörer. Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering och liknande den hos vuxna, resulterar  $\mu$ g/kg-baserad dosering i ökad exponering av plerixafor med ökad kroppsvikt hos barn. Vid samma viktbaseerade doseringsregim på 240  $\mu$ g/kg är den genomsnittliga exponeringen för plerixafor ( $AUC_{0-24h}$ ) lägre hos barn i åldern 2 till <6 år (1410 ng h/ml), 6 till <12 år (2318 ng h/ml) och 12 till <18 år (2981 ng h/ml) än hos vuxna (4337 ng h/ml). Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering var den genomsnittliga exponeringen med plerixafor ( $AUC_{0-24h}$ ) hos pediatrika patienter i åldern 2 till <6 år (1905 ng h/ml), 6 till <12 år (3063 ng h/ml) och 12 till <18 år (4015 ng h/ml), vid en dos av 320  $\mu$ g/kg, närmare exponeringen hos vuxna som fått 240  $\mu$ g/kg. Mobiliseringen av antalet PB CD34+ celler observerades dock i del 2 av studien.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Resultaten från studier med subkutan engångsdos i råttor och möss visade att plerixafor kan inducera övergående men svåra neuromuskulära effekter (okoordinerad rörelse), sedativliknande effekter (hypoaktivitet), dyspné, ventralt eller lateralt viloläge och/eller muskelryckningar. Ytterligare effekter av plerixafor har konsekvent noterats i djurstudier med upprepade doser bl.a. ökade nivåer av cirkulerande vita blodkroppar och ökad urinutsöndring av kalcium och magnesium hos råttor och hundar, något högre mjältvikter hos råttor samt diarré och takykardi hos hundar. Histopatologiska upptäckter av extramedullär hematopoies observerades i levern och mjälten hos råttor och/eller hundar. En eller flera av dessa upptäckter observerades vanligen vid systemiska exponeringar i samma storleksordning eller något högre än vid klinisk exponering hos människa.

Resultaten från dosintervallstudier på juvenila minigrisar samt intervallstudier och slutliga studier på juvenila råttor liknade de som observerades hos vuxna möss, råttor och hundar.

Exponeringsmarginalerna i den studie på juvenil råtta vid den maximalt tolererade dosen (MTD) var  $\geq 18$  gånger jämfört med den högsta kliniska pediatrika dosen hos barn upptill 18 år.

En *in vitro*-screening av allmän receptoraktivitet visade att plerixafor, vid en koncentration (5  $\mu\text{g/ml}$ ) flera gånger högre än den maximala humana systemiska nivån, har en måttlig eller stark bindningsaffinitet för ett antal olika receptorer, primärt placerade på presynaptiska nervändar i centrala och/eller perifera nervsystemet (kalciumkanal av N-typ, kaliumkanal  $\text{SK}_{\text{CA}}$ , histamin  $\text{H}_3$ , acetylkolinerga muskarinreceptorer  $\text{M}_1$  och  $\text{M}_2$ , adrenerga receptorer  $\alpha_{1\text{B}}$  och  $\alpha_{2\text{C}}$ , neuropeptidreceptor  $\text{Y/Y}_1$  och glutamat-NMDA-polyaminreceptorer). Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte känd. Säkerhetsfarmakologistudier med intravenöst administrerad plerixafor i råttor visade respiratoriska och hjärtdämpande effekter vid systemiska exponeringar som låg strax över klinisk exponering hos människa, medan subkutan administrering utlöste respiratoriska och kardiovaskulära effekter bara vid högre systemiska nivåer.

SDF-1 $\alpha$  och CXCR4 spelar en stor roll i den embryo-fetala utvecklingen. Plerixafor har visats orsaka ökade resorptioner, minskade fostervikter, försenad skelettutveckling och ökade fosterabnormiteter hos råttor och kaniner. Data från djurmodeller antyder även modulering av fetal hematopoies, vaskularisering och cerebellär utveckling av SDF-1 $\alpha$  och CXCR4. Systemisk exponering vid NOAEL-nivån (No Observed Adverse Effect Level) för teratogena effekter hos råttor och kaniner var av samma storleksordning eller lägre än den vid terapeutiska doser hos patienter. Denna teratogena potential beror sannolikt på dess farmakodynamiska verkningmekanism.

I distributionsstudier hos råttor upptäcktes koncentrationer av radiomärkt plerixafor i fortplantningsorgan (testis, ovarier, uterus) två veckor efter en engångsdos eller 7 dagligen upprepade doser hos hanar, och efter 7 dagligen upprepade doser hos honor. Eliminationshastigheten från vävnader var långsam.

Plerixafors potentiella effekter på manlig fertilitet och utveckling efter födelse har inte utvärderats i icke-kliniska studier.

Karcinogenicitetsstudier med plerixafor har inte utförts. Plerixafor var inte gentoxiskt i en adekvat uppsättning av gentoxicitetstester.

Plerixafor hämmade tumörtillväxt i *in vivo*-modeller av non-Hodgkins lymfom, glioblastom, medulloblastom och akut lymfatisk leukemi när doseringen skedde intermittent. En ökad tillväxt av non-Hodgkins lymfom noterades efter en kontinuerlig administrering av plerixafor i 28 dagar. Den potentiella risken som förknippas med denna effekt förväntas bli låg för den avsedda kortsiktiga doseringsdurationen för plerixafor hos människor.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid  
Saltsyra (pH-justering)  
Natriumhydroxid (pH-justering)  
Vatten för injektionsvätskor

### 6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### 6.3 Hållbarhet

#### Öppnad injektionsflaska

2 år.

#### Öppnad injektionsflaska

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, skall produkten användas direkt efter öppnandet. Om den inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstider under användning och förvaringsförhållanden före användning på användaren.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25°C.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Injektionsflaska av glas med en klorbutylgummipropp och aluminiumtätning med flip-off lock av plast.

Förpackningstorlek: en injektionsflaska med 1,2 ml lösning.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Vivanta Generics s.r.o.  
Trtinová 260/1, Čakovice  
196 00 Prag 9  
Tjeckien

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

39805

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

21.03.2023