

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Plerixafor Onkogen 20 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 20 mg plerixaforu.

Každá injekčná liekovka obsahuje 24 mg plerixaforu v 1,2 ml roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný roztok, prakticky bez častíc s pH 6,0 - 7,5 a osmolalitou 260 - 310 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí pacienti

Plerixafor Onkogen je v kombinácii s faktorom stimulujúcim rast kolónií granulocytov (G-CSF) indikovaný na zvýšenie mobilizácie krvotvorných kmeňových buniek do periférnej krvi na odber a následnú autológnu transplantáciu u dospelých pacientov s lymfómom alebo mnohopočetným myelómom, ktorých bunky sa zle mobilizujú (pozri časť 4.2).

Pediatrickí pacienti (1 rok až do 18 rokov)

Plerixafor Onkogen je indikovaný v kombinácii s G-CSF na zvýšenie mobilizácie krvotvorných kmeňových buniek do periférnej krvi na odber a následnú autológnu transplantáciu u detí s lymfómom alebo solidným malígnym nádorom:

- preventívne, keď sa očakáva, že počet kmeňových buniek v predpokladaný deň odberu po adekvátnej mobilizácii s G-CSF (s chemoterapiou alebo bez nej) bude vzhľadom na požadovaný výťažok krvotvorných kmeňových buniek nedostatočný alebo
- u pacientov, u ktorých sa nepodarilo odobrať dostatok krvotvorných kmeňových buniek (pozri časť 4.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba liekom Plerixafor Onkogen sa má uskutočňovať na podnet a pod dohľadom lekára so skúsenosťami z onkológie a/alebo hematológie. Mobilizačné a aferézne postupy sa musia vykonávať v spolupráci s onkologicko-hematologickým centrom s prijateľnými skúsenosťami v tejto oblasti a za predpokladu zabezpečenia správneho monitorovania krvotvorných progenitorových buniek.

Ako indikátory slabej mobilizácie boli identifikované: vek nad 60 rokov a/alebo predchádzajúca myelosupresívna chemoterapia a/alebo rozsiahla predchádzajúca chemoterapia a/alebo maximálny počet cirkulujúcich kmeňových buniek nižší ako 20 kmeňových buniek/mikroliter.

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná denná dávka plerixaforu subkutánnou injekciou (s.c.) je:

- pevne stanovená 20 mg dávka alebo 0,24 mg/kg telesnej hmotnosti u pacientov s hmotnosťou \leq 83 kg (pozri časť 5.2)
- 0,24 mg/kg telesnej hmotnosti u pacientov s hmotnosťou väčšou ako 83 kg.

Pediatrickí pacienti (1 rok až do 18 rokov)

Odporúčaná denná dávka plerixaforu subkutánnou injekciou (s.c.) je:

- 0,24 mg/kg telesnej hmotnosti (pozri časť 5.1).

Každá naplnená injekčná liekovka plerixaforu obsahuje 1,2 ml vodného injekčného roztoku plerixaforu 20 mg/ml obsahujúceho 24 mg plerixaforu.

Plerixafor musí byť pripravený v striekačke o veľkosti, ktorá sa má zvoliť podľa hmotnosti pacienta.

Pre pacientov s nízkou hmotnosťou, do 45 kg telesnej hmotnosti, možno použiť 1 ml injekčné striekačky, ktoré sú určené na použitie u dojčiat. Tento typ injekčnej striekačky má veľké dieliky po 0,1 ml a malé dieliky po 0,01 ml a preto je vhodný na podávanie dávky plerixaforu 240 μ g/kg pediatrickým pacientom s telesnou hmotnosťou najmenej 9 kg.

Pre pacientov s viac ako 45 kg možno použiť 1 ml alebo 2 ml injekčné striekačky s dielikmi, ktoré umožňujú odmerať objem 0,1 ml.

Má sa podávať podkožnou injekciou 6 až 11 hodín pred začiatkom každej aferézy po 4-dňovej predbežnej terapii G-CSF. V klinických štúdiách sa Plerixafor Onkogen používal spravidla 2 až 4 (max. do 7) dni po sebe.

Hmotnosť používanú pri výpočte dávky plerixaforu treba určovať najviac 1 týždeň pred podaním prvej dávky plerixaforu. Dávka plerixaforu sa pri klinických štúdiách vypočítala na základe telesnej hmotnosti pre pacientov s telesnou hmotnosťou dosahujúcou až 175 % ideálnej telesnej hmotnosti.

Nebolo skúmané dávkovanie plerixaforu ani liečba pacientov vážiacich viac ako 175 % ideálnej telesnej hmotnosti. Ideálnu telesnú hmotnosť možno stanoviť použitím nasledujúcich vzťahov:

$$\begin{array}{ll} \text{muž (kg):} & 50 + 2,3 \times ((\text{výška (cm)} \times 0,394) - 60); \\ \text{žena (kg):} & 45,5 + 2,3 \times ((\text{výška (cm)} \times 0,394) - 60). \end{array}$$

S ohľadom na rast expozície v závislosti od zvýšenia telesnej hmotnosti, dávka plerixaforu nesmie prekročiť 40 mg/deň.

Odporúčané súčasne podávané lieky

V pivotných klinických štúdiách na podporu používania lieku Plerixafor Onkogen dostávali všetci pacienti denne ráno dávky 10 μ g/kg G-CSF počas 4 po sebe nasledujúcich dní pred podaním prvej dávky plerixaforu a každé ráno pred aferézou.

Osobitné skupiny pacientov

Poškodenie obličiek

U pacientov s klírensom kreatinínu 20 - 50 ml/min je potrebné znížiť dávkovanie plerixaforu o jednu tretinu na 0,16 mg/kg/deň (pozri časť 5.2). Klinické údaje o takejto úprave dávkovania sú obmedzené. Klinické skúsenosti sú nedostatočné na to, aby bolo možné vysloviť alternatívne odporúčania na dávkovanie pre pacientov s klírensom kreatinínu $<$ 20 ml/min, a taktiež na vyslovenie alternatívnych odporúčaní na dávkovanie u pacientov, ktorí sú odkázaní na hemodialýzu.

S ohľadom na rast expozície so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou dávka nesmie prekročiť 27 mg/deň, ak je klírens kreatinínu nižší ako 50 ml/min.

Pediatricka populácia

Bezpečnosť a účinnosť Plerixafor Onkogenu u detí (1 až do 18 rokov) bola študovaná v otvorenej multicentrickej kontrolovanej štúdii (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2).

Starší pacienti (vo veku nad 65 rokov)

U starších pacientov s normálnou funkciou obličiek nie sú potrebné žiadne úpravy dávok. U starších pacientov s klírensom kreatinínu ≤ 50 ml/min sa odporúča úprava dávkovania (pozri vyššie Poškodenie obličiek). Pri určovaní dávkovania pre starších pacientov je potrebné postupovať so zvýšenou opatrnosťou, s ohľadom na zvýšený výskyt zníženej funkcie obličiek vo vyššom veku.

Spôsob podávania

Plerixafor Onkogen je na podkožné podávanie. Každá injekčná liekovka je určená iba na jedno použitie. Injekčné liekovky sa pred podaním musia vizuálne skontrolovať. V prípade usadenín alebo zmeny sfarbenia sa liek nesmie použiť. Pretože Plerixafor Onkogen sa dodáva ako sterilný liek bez konzervačných látok, pri prenášaní obsahu injekčnej liekovky do vhodnej injekčnej striekačky na podkožné podanie sa musí dodržiavať aseptický postup (pozri časť 6.3).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Mobilizácia nádorových buniek u pacientov s lymfómom a mnohopočetným myelómom

Pri použití Plerixafor Onkogenu spolu s G-CSF na mobilizáciu krvotvorných kmeňových buniek u pacientov s lymfómom alebo mnohopočetným myelómom sa nádorové bunky môžu uvoľniť z drene a následne zozbierať v leukaferéznom produkte.

Výsledky preukázali, že pri mobilizácii nádorových buniek sa počet mobilizovaných nádorových buniek po Plerixafor Onkogene a G-CSF nezvyšuje, v porovnaní so samotným G-CSF.

Mobilizácia nádorových buniek u pacientov s leukémiou

V programe milosrdného používania (compassionate use programme) boli Plerixafor Onkogen a G-CSF podávané pacientom s akútnou myelogénnou leukémiou a leukémiou buniek plazmy. V niektorých prípadoch sa u týchto pacientov zvýšil počet leukemických buniek v obehu. Na účely mobilizácie krvotvorných kmeňových buniek môže plerixafor spôsobovať aj mobilizáciu leukemických buniek a následnú kontamináciu výsledku aferézy. Z tohto dôvodu sa plerixafor neodporúča na mobilizáciu krvotvorných kmeňových buniek a ich odber u pacientov s leukémiou.

Hematologické účinky

Hyperleukocytóza

Podávanie lieku Plerixafor Onkogen v spojení s G-CSF zvyšuje množstvo leukocytov v obehu a taktiež populácií krvotvorných kmeňových buniek. Počas liečby liekom Plerixafor Onkogen je potrebné sledovať počty bielych krviniek. Pri podávaní lieku Plerixafor Onkogen pacientom s počtami neutrofilov v periférnej krvi nad $50 \times 10^9/l$ je potrebné riadiť sa klinickým úsudkom.

Trombocytopénia

Trombocytopénia patrí k známym komplikáciám aferézy a bola pozorovaná aj u pacientov liečených liekom Plerixafor Onkogen. Počty krvných doštičiek je potrebné sledovať u všetkých pacientov, ktorí sú liečení liekom Plerixafor Onkogen a absolvujú aferézu.

Alergické reakcie

Plerixafor Onkogen bol v menej častých prípadoch spojovaný s potenciálnymi systémovými reakciami, ktoré súviseli s podkožným injekčným podávaním, ako je žihľavka, periorbitálny opuch, dyspnoe alebo hypoxia (pozri časť 4.8). Tieto príznaky reagovali na liečbu (napr. antihistaminiká, kortikosteroidy, hydratácia alebo podávanie kyslíka) alebo spontánne ustúpili. Po uvedení tohto lieku na trh boli celosvetovo hlásené prípady anafylaktických reakcií, vrátane anafylaktického šoku. S ohľadom na potenciál týchto účinkov je potrebné použiť vhodnú profylaxiu.

Vazovagálne reakcie

Po podaní podkožnej injekcie sa môžu vyskytovať vazovagálne reakcie, ortostatická hypotenzia a/alebo synkopa (pozri časť 4.8). S ohľadom na potenciál týchto účinkov je potrebné použiť vhodnú profylaxiu.

Vplyv na slezinu

V predklinických štúdiách boli pozorované zvýšené absolútne a relatívne hmotnosti sleziny súvisiace s extramedulárnou hematopoézou po dlhodobejšom (2 až 4 týždne) každodennom podkožnom podávaní plerixaforu u potkanov pri dávkach približne štvornásobne vyšších ako je odporúčaná dávka u ľudí.

Účinok plerixaforu na veľkosť sleziny u pacientov sa v klinických štúdiách výslovne nevyhodnocoval. Boli hlásené prípady zväčšenia sleziny a/alebo jej roztrhnutia nasledujúce po podaní Plerixafor Onkogenu, v spojení s nárastom faktoru G-CSF. Jednotlivci, ktorí dostávajú Plerixafor Onkogen v spojení s G-CSF a sťažujú sa na bolesti v ľavej hornej časti brušnej dutiny alebo bolesti lopatky alebo ramena, majú byť vyšetrení na neporušenosť sleziny.

Sodík

Plerixafor Onkogen obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v zásade „neobsahuje sodík“.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Testy *in vitro* preukázali, že plerixafor nebol metabolizovaný enzýmami P450 CYP, a že neinhiboval ani neindukoval enzýmy P450 CYP.

Plerixafor nepôsobil ako substrát alebo inhibítor P-glykoproteínu v *in vitro* štúdií.

V klinických štúdiách u pacientov s lymfómom ne-Hodgkinovho typu nemalo pridanie rituximabu k mobilizačnej dávkovacej schéme plerixaforu a G-CSF vplyv na bezpečnosť pacienta ani na výt'azok buniek CD34+.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku musia počas liečby používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

K dispozícii nie sú dostatočné údaje o používaní plerixaforu u gravidných žien.

Na základe farmakodynamického mechanizmu účinku sa predpokladá, že pri podávaní počas gravidity plerixafor môže spôsobiť kongenitálne malformácie. Štúdie na zvieratách preukázali teratogenitu (pozri časť 5.3). Plerixafor Onkogen sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyhnutne nevyžaduje liečbu s plerixaforom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa plerixafor uvoľňuje do ľudského materského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Počas liečby Plerixafor Onkogenom sa dojčenie musí prerušiť.

Fertilita

Účinky plerixaforu na mužskú a ženskú fertilitu nie sú známe (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Plerixafor Onkogen môže ovplyvňovať schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Niektorí pacienti pociťovali závraty, únavu alebo vazovagálne reakcie; z tohto dôvodu sa odporúča zvýšená opatrnosť pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Údaje o bezpečnosti lieku Plerixafor Onkogen v súvislosti s G-CSF u onkologických pacientov s lymfómom a mnohopočetnými myelómami boli získané z 2 placebom kontrolovaných štúdií fázy III (301 pacientov) a 10 nekontrolovaných štúdií fázy II (242 pacientov). Pacienti boli primárne liečení dennými

dávkami 0,24 mg/kg plerixaforu, podávanými podkožnou injekciou. Expozícia plerixaforu pri týchto štúdiách sa pohybovala v rozsahu od 1 do 7 po sebe nasledujúcich dní (medián = 2 dni).

V dvoch štúdiách fázy III s pacientmi s ne-Hodgkinovským lymfómom a mnohopočetnými myelómami (AMD3100-3101, resp. AMD3100-3102), bolo liečených celkom 301 pacientov v skupine G-CSF a Plerixafor Onkogen a 292 pacientov v skupine G-CSF a placebo. Pacienti dostávali denne ráno dávky 10 µg/kg G-CSF počas 4 po sebe nasledujúcich dní pred podaním prvej dávky plerixaforu alebo placeba a každé ráno pred aferézou. Nežiaduce účinky sa vyskytovali častejšie v prípade lieku Plerixafor Onkogen a G-CSF ako v prípade placeba a G-CSF a boli vykázané ako súvisiace u ≥ 1 % pacientov, ktorí dostávali Plerixafor Onkogen, počas mobilizácie krvotvorných kmeňových buniek a aferézy a pred chemoterapiou/ablačnou liečbou v rámci prípravy na transplantáciu. Prehľad sa uvádza v Tabuľke 1.

Žiadne významné rozdiely vo výskyte nežiaducich účinkov medzi liečebnými skupinami neboli pozorované od chemoterapie/ablačnej liečby v rámci prípravy na transplantáciu až do 12 mesiacov po transplantácii.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkovom formáte

Nežiaduce účinky sú zoradené podľa tried orgánových systémov a frekvencie výskytu. Frekvencie sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa častejšie s plerixafor ako s placebom a považované za súvisiace s plerixafor počas mobilizácie a aferézy v štúdiách fázy III

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Neznáme	Splenomegália, roztrhnutie sleziny (pozri časť 4.4)**
Poruchy imunitného systému	
Menej časté	Alergické reakcie* Anafylaktické reakcie, vrátane anafylaktického šoku (pozri časť 4.4)**
Psychické poruchy	
Časté	Nespavosť
Menej časté	Abnormálne sny, nočné mory
Poruchy nervového systému	
Časté	Závrat, bolesti hlavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Hnačka, nauzea
Časté	Vracanie, bolesti brucha, žalúdočné ťažkosti, dyspepsia, abdominálna distenzia, zápcha, plynatosť, orálna hypoestézia, sucho v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Hyperhidróza, erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Artralgia, muskuloskeletárne bolesti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	

Veľmi časté	Reakcie miesta vpichu injekcie a podania infúzie
Časté	Únava, malátnosť

* Frekvencia uvedených alergických reakcií vychádza z nežiaducich reakcií, ktoré sa vyskytli v onkologických štúdiách (679 pacientov). Tieto príhody zahŕňali jednu alebo viaceré z týchto možností: žihľavka (n = 2), periorbitálny opuch (n = 2), dyspnoe (n = 1) alebo hypoxia (n = 1). Príznaky týchto príhod boli spravidla mierne až stredne závažné a vyskytovali sa približne 30 minút po podaní Plerixafor Onkogenu.

** Zo skúseností po uvedení lieku na trh

Nežiaduce účinky hlásené u pacientov s lymfómom a mnohopočetnými myelómami, ktorí dostávali Plerixafor Onkogen pri kontrolovaných štúdiách fázy III a nekontrolovaných štúdiách, vrátane štúdie fázy II lieku Plerixafor Onkogen ako monoterapie pri mobilizácii krvotvorných kmeňových buniek, sú podobné. Neboli pozorované významnejšie rozdiely výskytu nežiaducich účinkov u onkologických pacientov podľa ochorenia, veku ani pohlavia.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Infarkt myokardu

V klinických štúdiách došlo u 7 zo 679 onkologických pacientov k infarktu myokardu po mobilizácii krvotvorných kmeňových buniek plerixaforom a G-CSF. Všetky tieto príhody sa vyskytli najmenej 14 dní po poslednom podaní lieku Plerixafor Onkogen. Okrem toho dve onkologické pacientky v programe milosrdného používania dostali infarkt myokardu po mobilizácii krvotvorných kmeňových buniek plerixaforom a G-CSF. K jednej z týchto príhod došlo 4 dni po poslednom podaní lieku Plerixafor Onkogen. Absencia časovej súvislosti u 8 z 9 pacientov, v spojení s rizikovým profilom pacientov s infarktomyokardu nenasvedčuje, že Plerixafor Onkogen prináša nezávislé riziko infarktu myokardu u pacientov, ktorí dostávali aj G-CSF.

Hyperleukocytóza

Počty bielych krviniek na úrovni $100 \times 10^9/l$ alebo vyššej boli zaznamenané v deň pred aferézou alebo v deň aferézy u 7 % pacientov, ktorí dostávali Plerixafor Onkogen, a u 1 % pacientov, ktorí dostávali placebo v štúdiách fázy III. Neboli pozorované žiadne komplikácie ani klinické príznaky leukostázy.

Vazovagálne reakcie

V klinických štúdiách lieku Plerixafor Onkogen u onkologických a zdravých dobrovoľníkov pociťovalo menej ako 1 % pacientov vazovagálne reakcie (ortostatická hypotenzia alebo synkopa) po podkožnom podaní plerixaforu v dávke $\leq 0,24 \text{ mg/kg}$. Väčšina týchto príhod sa vyskytovala do 1 hodiny od podania lieku Plerixafor Onkogen.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

V klinických štúdiách lieku Plerixafor Onkogen u onkologických pacientov boli zriedkavo hlásené závažné gastrointestinálne príhody vrátane hnačky, nauzey, vracania a bolesti žalúdka.

Parestézia

U onkologických pacientov, ktorí sa podrobujú autológnej transplantácii, je často pozorovaná parestézia po liečbe na viaceré ochorenia. V placebom kontrolovaných štúdiách fázy III bol výskyt parestézie v skupinách dostávajúcich plerixafor a placebo 20,6 % a 21,2 %, v uvedenom poradí.

Starší pacienti

V dvoch klinických skúšaní plerixaforu s kontrolou placebom bolo 24 % pacientov starších ako 65 rokov. U týchto starších pacientov neboli pozorované významnejšie rozdiely výskytu nežiaducich účinkov v porovnaní s mladšími pacientmi.

Pediatrická populácia

Tridsať pacientov bolo liečených s $0,24 \text{ mg/kg}$ Plerixafor Onkogenu v otvorenej multicentrickej kontrolovanej štúdií (DFI 12860) (pozri časť 5.1).

Bezpečnostný profil v tejto pediatrickej štúdií bol konzistentný s tým, ktorý bol pozorovaný u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiadny prípad predávkovania. Na základe obmedzených údajov pri použití dávok vyšších ako je odporúčaná dávka až do 0,48 mg/kg sa môže zvýšiť frekvencia porúch a ochorení gastrointestinálneho traktu, vazovagálnych reakcií, ortostatickej hypotenzie a/alebo synkopy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné imunostimulanciá; kód ATC: L03AX16.

Mechanizmus účinku

Plerixafor je derivátom bicyklamu, selektívneho reverzibilného antagonistu receptora chemokínu CXCR4 a blokuje väzbu svojho príbuzného ligandu, faktora-1 α odvodeného od stromálnych buniek (SDF-1 α), známeho aj ako CXCL12. Predpokladá sa, že leukocytóza a zvýšené hladiny krvotvorných progenitorových buniek v obehu, indukované plerixaforom, sú spôsobené narušením väzby CXCR4 na jeho príbuzný ligand, čo má za dôsledok vznik zrelých a pluripotentných buniek v systémovom obehu. Bunky CD34+ mobilizované plerixaforom sú funkčné a schopné uchytenia a majú dlhodobý repopulačný potenciál.

Farmakodynamické účinky

Vo farmakodynamických štúdiách u zdravých dobrovoľníkov so samotným plerixaforom bol vrchol mobilizácie CD34+ buniek pozorovaný 6 až 9 hodín po podaní. Vo farmakodynamických štúdiách plerixaforu u zdravých dobrovoľníkov v spojení s G-CSF podávaným v rovnakej dávkovacej schéme ako pri štúdiách u pacientov bolo pozorované dlhodobé zvýšenie počtu CD34+ buniek v periférnej krvi 4 až 18 hodín po podaní plerixaforu s vrcholom odpovede medzi 10. a 14. hodinou.

Za účelom porovnania farmakokinetiky a farmakodynamiky plerixaforu po podaní dávky 0,24 mg/kg vypočítanej podľa hmotnosti a pevne stanovenej dávky (20 mg) bola vykonaná štúdia u pacientov s NHL (N=61), ktorí boli liečení plerixaforom 0,24 mg/kg alebo 20 mg. Štúdia bola vykonaná u pacientov s hmotnosťou do 70 kg (vrátane) (stredná hodnota: 63,7 kg, min: 34,2 kg, max: 70 kg).

Pevne stanovená 20 mg dávka preukázala 1,43 – násobne vyššiu expozíciu (AUC_{0-10h}) ako dávka 0,24 mg/kg (Tabuľka 2). Pevne stanovená 20 mg dávka tiež preukázala numericky vyššiu mieru odpovede (5,2 % [60,0 % oproti 54,8 %] na základe lokálnych laboratórnych údajov z miestnych laboratórií a 11,7 % [63,3 % oproti 51,6 %] na základe centrálnych laboratórnych údajov) pri dosiahnutí cieľa $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ buniek/kg v porovnaní s dávkou vypočítanou podľa hmotnosti mg/kg. Stredná doba na dosiahnutie $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ buniek/kg bola 3 dni pre obe liečené skupiny a bezpečnostný profil medzi skupinami bol podobný. Telesná hmotnosť 83 kg bola zvolená ako hraničná hodnota prechodu pacientov z pevne stanovenej dávky na dávkou vypočítanú podľa hmotnosti (83 kg x 0,24 mg = 19,92 mg/kg).

Tabuľka 2. Porovnania systémovej expozície (AUC_{0-10h}) pevnej stanovenej dávky a režimov na základe hmotnosti

Režim	Geometrický priemer AUC
Pevne stanovená 20 mg (n = 30)	3991,2
0,24 mg/kg (n=31)	2792,7
Pomer (90% CI)	1,43 (1,32 ; 1,54)

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V dvoch randomizovaných kontrolovaných štúdiách fázy III dostávali pacienti s ne-Hodgkinovským lymfómom alebo mnohopočetným myelómom Plerixafor Onkogen 0,24 mg/kg alebo placebo každý večer pred aferézou. Pacienti dostávali denne ráno dávky G-CSF 10 µg/kg počas 4 po sebe nasledujúcich dní pred podaním prvej dávky plerixaforu alebo placebo a každé ráno pred aferézou. Optimálne (5 alebo 6 x 10⁶ buniek/kg) a minimálne (2 x 10⁶ buniek/kg) počty buniek CD34+/kg za určený počet dní, a taktiež primárne kombinované koncové ukazovatele, ktoré zahŕňali aj úspešné uchytenie, sú uvedené v Tabuľke 3 a 5; podiel pacientov dosahujúcich optimálne počty buniek CD34+/kg v deň aferézy sú uvedené v Tabuľke 4 a 6.

Tabuľka 3. Výsledky štúdie AMD3100-3101 z hľadiska účinnosti – mobilizácia buniek CD34+ pacientov s ne-Hodgkinovským lymfómom

Koncový ukazovateľ účinnosti ^b	Plerixafor a G-CSF (n = 150)	Placebo a G-CSF (n = 148)	Hodnota p ^a
Pacienti, ktorí dosiahli ≥ 5 x 10 ⁶ buniek/kg za ≤ 4 dni aferézy a úspešné uchytenie	86 (57,3%)	28 (18,9%)	< 0,001
Pacienti, ktorí dosiahli ≥ 2 x 10 ⁶ buniek/kg za ≤ 4 dni aferézy a úspešné uchytenie	126 (84,0%)	64 (43,2%)	< 0,001

^a Hodnota p vypočítaná použitím Pearsonovho testu chí-kvadrát

^b Štatisticky významne väčší počet pacientov dosiahol ≥ 5 x 10⁶ buniek/kg za ≤ 4 dni aferézy s Plerixafor Onkogenom a G-CSF (n = 89; 59,3 %) ako s placebom a G-CSF (n = 29; 19,6 %), p < 0,001; štatisticky významne väčší počet pacientov dosiahol ≥ 2 x 10⁶ buniek/kg za ≤ 4 dni aferézy s Plerixafor Onkogenom a G-CSF (n = 130; 86,7 %) ako s placebom a G-CSF (n = 70; 47,3 %), p < 0,001.

Tabuľka 4. Štúdia AMD3100-3101 – Podiel pacientov, ktorí dosiahli ≥ 5 x 10⁶ buniek CD34+/kg do dňa aferézy u pacientov s ne-Hodgkinovským lymfómom

Dni	Podiel ^a s plerixafor a G-CSF (n=147 ^b)	Podiel ^a s placebom a G-CSF (n=142 ^b)
1	27,9%	4,2%
2	49,1%	14,2%
3	57,7%	21,6%
4	65,6%	24,2%

^a Percentá stanovené Kaplan-Meierovej metódou

^b n zahŕňa všetkých pacientov, ktorí absolvovali najmenej jeden deň aferézy

Tabuľka 5. Výsledky štúdie AMD3100-3102 z hľadiska účinnosti – mobilizácia buniek CD34+ u pacientov s mnohopočetným myelómom

Koncový ukazovateľ účinnosti ^b	Plerixafor a G-CSF (n = 148)	Placebo a G-CSF (n = 154)	Hodnota p ^a
Pacienti, ktorí dosiahli ≥ 6 x 10 ⁶ buniek/kg za ≤ 2 dni aferézy a úspešné uchytenie	104 (70,3%)	53 (34,4%)	< 0,001

^a Hodnota p bola vypočítaná pomocou štatistiky Cochran-Mantela-Haenszela blokovanej začiatočnými počtami krvných doštičiek

^b Štatisticky významný vyšší počet pacientov dosiahol ≥ 6 x 10⁶ buniek/kg za ≤ 2 dni aferézy s Plerixafor Onkogenom a G-CSF (n = 106; 71,6 %) ako s placebom a G-CSF (n = 53; 34,4 %), p < 0,001; štatisticky významne vyšší počet pacientov dosiahol ≥ 6 x 10⁶ buniek/kg za ≤ 4 dni aferézy s Plerixafor Onkogenom a G-CSF (n = 112; 75,7 %) ako s placebom a G-CSF (n = 79; 51,3 %), p < 0,001; štatisticky významne viac pacientov dosiaholo ≥ 2 x 10⁶ buniek/kg za ≤ 4 dni aferézy s Plerixafor Onkogenom a G-CSF (n = 141; 95,3 %) ako s placebom a G-CSF (n = 136; 88,3 %), p = 0,031.

Tabuľka 6. Štúdia AMD3100-3102 – Podiel pacientov, ktorí dosiahli $\geq 6 \times 10^6$ buniek CD34+/kg do dňa aferézy u pacientov s mnohopočetným myelómom

Dní	Podiel ^a s plerixafor a G-CSF (n=144 ^b)	Podiel ^a s placebom a G-CSF (n=150 ^b)
1	54,2%	17,3%
2	77,9%	35,3%
3	86,8%	48,9%
4	86,8%	55,9%

^a Percentá stanovené Kaplan-Meierovej metódou^b n zahŕňa všetkých pacientov, ktorí absolvovali najmenej jeden deň aferézy*Zachraňovaní pacienti*

V štúdiu AMD3100-3101, 62 pacientov (10 v skupine plerixafor + G-CSF a 52 v skupine placebo + G-CSF), ktorí nedokázali mobilizovať dostatočný počet buniek CD34+ a preto sa nemohli podrobiť transplantácii, vstúpilo do otvorenej záchranej procedúry s plerixafor a G-CSF. Z týchto pacientov bolo 55 % (34 zo 62) mobilizovaných s $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ buniek a ich uchytenie bolo úspešné. V štúdiu AMD3100-3102 bolo do záchranej procedúry prijatých 7 pacientov (všetci zo skupiny placebo + G-CSF). Z týchto pacientov bolo 100 % (7 zo 7) mobilizovaných s $\geq 2 \times 10^6$ kg CD34+ buniek a ich uchytenie bolo úspešné.

Dávka krvotvorných kmeňových buniek použitéch pri každej transplantácii bola stanovovaná investigátorom a nie všetky zhromaždené krvotvorné kmeňové bunky museli byť nevyhnutne transplantované. U pacientov po transplantácii v štúdiách fázy III bol medián času do uchytenia neutrofilov (10 - 11 dní), medián času do uchytenia krvných doštičiek (18 - 20 dní) a životnosť štepu do 12 mesiacov po transplantácii podobné v skupinách, ktoré dostávali Plerixafor Onkogen i placebo.

Údaje o mobilizácii a uchytení z podporných štúdií fázy II (dávka plerixafor 0,24 mg/kg sa podávala večer alebo ráno pred aferézou) u pacientov s ne-Hodgkinovským lymfómom, Hodgkinovou chorobou alebo mnohopočetným myelómom boli podobné údajom zo štúdie fázy III.

V placebom kontrolovanej štúdií sa hodnotil násobok zvýšenia počtu buniek CD34+ v periférnej krvi (bunky/ μl) za 24-hodinové obdobie odo dňa pred prvou aferézou do dňa bezprostredne predchádzajúceho prvej aferéze (Tabuľka 7). Počas tohto 24-hodinového obdobia sa podávala prvá dávka plerixaforu 0,24 mg/kg alebo placebo 10 - 11 hodín pred aferézou.

Tabuľka 7. Násobok zvýšenia počtu buniek CD34+ v periférnej krvi po podaní plerixaforu

Štúdia	Plerixafor a G-CSF		Placebo a G-CSF	
	Medián	Priemer (ŠO)	Medián	Priemer (ŠO)
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)

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim plerixafor u detí od 0 do 1 roka pri myelosupresii spôsobenej chemoterapiou pri liečbe malígných porúch, ktoré vyžadujú transplantáciu autológnych hematopoietických kmeňových buniek (pre informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Účinnosť a bezpečnosť plerixaforu bola hodnotená v otvorenej multicentrickej kontrolovanej štúdiu u pediatrických pacientov so solidnými tumormi (vrátane neuroblastómu, sarkómu, Ewingovho sarkómu) alebo s lymfómom, ktorí boli vhodní na autológnu transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek

(DFI12860). Pacienti s leukémiou, pretrvávajúcim vysokým percentom postihnutia kostnej drene percentuálnym podielom účasti pred mobilizáciou alebo s predchádzajúcou transplantáciou kmeňových buniek boli vylúčení.

Štyridsaťpäť pediatrických pacientov (1 až do 18 rokov) bolo randomizovaných v pomere 2:1, s použitím 0,24 mg/kg plerixaforu so štandardnou mobilizáciou (G-CSF s chemoterapiou alebo bez nej) oproti kontrole (iba štandardná mobilizácia). Priemerný vek bol 5,3 rokov (min:max 1:18) v ramene s plerixaforom oproti 4,7 rokov (min:max 1:17) v kontrolnom ramene.

V liečebnom ramene s plerixaforom bol randomizovaný iba jeden pacient mladší ako 2 roky. Medzi liečebnými ramenami bola nerovnováha počtu CD34+ v periférnej krvi v deň prvej aferézy (t.j. pred podaním plerixaforu) s nižším počtom cirkulujúcich PB CD34+ v ramene s plerixaforom. Medián počtu buniek PB CD34+ na začiatku liečby bol 15 buniek/ μ l v ramene s plerixaforom oproti 35 bunkám/ μ l v kontrolnom ramene. Primárna analýza ukázala, že u 80 % pacientov v ramene s plerixaforom sa vyskytol aspoň dvojnásobok počtu PB CD34+ od rána dňa predchádzajúceho prvej plánovanej aferézy do rána pred aferézou, oproti 28,6 % pacientov v kontrolovanom ramene ($p = 0,0019$). Priemerné zvýšenie počtu buniek PB CD34+ od začiatku liečby do dňa aferézy bolo 3,2-násobné v ramene s plerixaforom oproti 1,4-násobnému zvýšeniu v kontrolnom ramene.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika plerixafora sa vyhodnocovala u pacientov s lymfómom a mnohopočetným myelómom pri úrovni klinickej dávky 0,24 mg/kg po predchádzajúcej liečbe s G-CSF (10 μ g/kg raz denne počas 4 po sebe nasledujúcich dní).

Absorpcia

Plerixafor sa rýchlo absorbuje po podkožnej injekcii a dosahuje vrcholové koncentrácie približne za 30 - 60 minút (t_{max}). Po podkožnom podaní dávky 0,24 mg/kg pacientom po predchádzajúcej 4-dňovej terapii G-CSF dosiahla maximálna koncentrácia v plazme (C_{max}) a systémová expozícia (AUC_{0-24}) plerixaforu 887 ± 217 ng/ml a $4\ 337 \pm 922$ ng.hod/ml, v uvedenom poradí.

Distribúcia

Plerixafor sa mierne viaže na proteíny ľudskej plazmy až do 58 %. Zdanlivý distribučný objem plerixaforu u ľudí je 0,3 l/kg čo preukazuje, že plerixafor sa v prevažnej miere obmedzuje, nie však výhradne, na tekutiny mimocievneho priestoru.

Biotransformácia

Plerixafor nie je metabolizovaný *in vitro* použitím ľudských pečňových mikrozómov ani ľudských primárnych hepatocytov a nevykazuje žiadny inhibičný účinok *in vitro* vo vzťahu k hlavným enzýmom CYP450 metabolizujúcim lieky (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4/5). V štúdiách *in vitro* s ľudskými hepatocytmi plerixafor neindukuje enzýmy CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4. Tieto zistenia naznačujú, že plerixafor má nízky potenciál účasti v interakciách medzi liekmi podmienených P450.

Eliminácia

Hlavnou cestou vylučovania plerixaforu je moč. Po dávke 0,24 mg/kg u zdravých dobrovoľníkov s normálnou funkciou obličiek bolo približne 70 % dávky vylúčených v nezmenenej podobe v moči počas prvých 24 hodín po podaní. Polčas vylučovania ($t_{1/2}$) v plazme je 3 - 5 hodín. Plerixafor nepôsobil ako substrát alebo inhibítor P-glykoproteínu v *in vitro* štúdiách s MDCKII a MDCKII-MDR1 bunkových modeloch.

Osobitné skupiny pacientov

Poškodenie obličiek

Po jednej dávke 0,24 mg/kg plerixaforu sa klírens u pacientov s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek znížil a bol v pozitívnej korelácii s klírensom kreatinínu (CrCl). Priemerné hodnoty AUC_{0-24} plerixaforu u pacientov s miernou (CrCl 51 - 80 ml/min), stredne závažnou (CrCl 31 - 50 ml/min) a závažnou (CrCl \leq 30 ml/min) poruchou funkcie obličiek dosiahli 5 410, 6 780 a 6 990 ng.hod/ml, v

uvedenom poradí, a boli vyššie ako expozícia pozorovaná u zdravých dobrovoľníkov s normálnou funkciou obličiek (5 070 ng hod/ml). Porucha funkcie obličiek nemá žiadny vplyv na C_{max} .

Pohlavie

Farmakokinetická analýza jednotlivých skupín nepreukázala žiadny vplyv pohlavia na farmakokinetiku plerixafora.

Starší pacienti

Farmakokinetická analýza jednotlivých skupín nepreukázala žiadny vplyv veku na farmakokinetiku plerixaforu.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika plerixaforu bola hodnotená u 48 pediatrických pacientov (1 až do 18 rokov) so solidnými tumormi pri subkutánných dávkach 0,16; 0,24 a 0,32 mg/kg so štandardnou mobilizáciou (GCSF s chemoterapiou alebo bez nej). Na základe farmakokinetického modelovania populácie a podobného u dospelých, dávkovanie vypočítané podľa hmotnosti v $\mu\text{g/kg}$ vyústilo do zvýšenia expozície plerixaforu so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou pediatrických pacientov. Pri tých istých dávkovacích režimoch s 240 $\mu\text{g/kg}$ vypočítaných podľa hmotnosti, je priemerná expozícia plerixaforu (AUC_{0-24h}) nižšia u pediatrických pacientov vo veku 2 až <6 rokov (1410 ng.h/ml), 6 až <12 rokov (2318 ng.h/ml) a 12 až <18 rokov (2981 ng.h/ml) ako u dospelých (4337 ng.h/ml). Na základe farmakokinetického modelovania populácie priemerné expozície plerixaforu (AUC_{0-24h}) u pediatrických pacientov vo veku 2 až <6 rokov (1905 ng.h/ml), 6 až <12 rokov (3063 ng.h/ml) a 12 až <18 rokov (4015 ng.h/ml) pri dávke 320 $\mu\text{g/kg}$ sú bližšie k expozícii u dospelých dostávajúcich 240 $\mu\text{g/kg}$. Avšak, mobilizácia počtu PB CD34+ bola pozorovaná vo fáze 2 skúšania.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Výsledky jednodávkových subkutánných štúdií na potkanoch a myšiach preukázali, že plerixafor dokáže indukovať prechodné, avšak závažné neuromuskulárne účinky (nekoordinované pohyby), účinky podobné na sedatíva (hypoaktivita), dyspnoe, ventrálnu alebo laterálnu rekumbenciu alebo svalové kŕče. K ďalším účinkom systematicky pozorovaným v štúdiách na zvieratách s opakovaným podávaním dávky patrili zvýšené hladiny bielych krviniek v obehú a zvýšená exkrécia vápnika a horčika v moči u potkanov a psov, mierne zvýšenie hmotnosti sleziny u potkanov, a hnačka a tachykardia u psov. Histopatologické zistenia extramedulárnej krvotvorby boli pozorované v pečeni a slezine potkanov alebo psov. Spravidla bolo jedno alebo viaceré takéto zistenia pozorované pri rádovo rovnakých alebo mierne vyšších systémových expozíciách ako sú klinické expozície u ľudí.

Výsledky štúdie na zistenie rozsahu dávkovania u juvenilných prasiatok a štúdií na zistenie rozsahu a vymedzujúcich štúdií u juvenilných potkanov boli podobné tým, ktoré boli pozorované u dospelých myší, potkanov a psov. Hraničné hodnoty expozície v štúdií u juvenilných potkanov pri maximálnej tolerovanej dávke (MTD) boli ≥ 18 -krát väčšie v porovnaní s najvyššou klinickou pediatrickou dávkou deťom vo veku do 18 rokov.

Skríning všeobecnej *in vitro* aktivity receptorov ukázal, že plerixafor v koncentrácii (5 $\mu\text{g/ml}$), niekoľkonásobne vyššej ako je ľudská systémová hladina, má miernu alebo silnú väzbovú afinitu na množstvo rôznych receptorov vyskytujúcich sa hlavne na presynaptických nervových zakončeníach v centrálnom nervovom systéme (CNS) a/alebo periférnom nervovom systéme (PNS) (kalciový kanál typu N, draslíkový kanál SKCA, histamín H3, acetylcholinové muskarínové M1 a M2, adrenergické $\alpha 1B$ a $\alpha 2C$, neuropeptidové Y/Y1 a glutamátové NMDA polyamínové receptory). Klinický význam týchto nálezov nie je známy.

Štúdie farmakologickej bezpečnosti s intravenózne podávaným plerixaforom na potkanoch preukázali tlmiace respiračné a srdcové účinky pri systémových expozíciách mierne vyšších ako klinické expozície u ľudí, zatiaľ čo pri podkožnej aplikácii boli zistené respiračné a srdcovo-vaskulárne účinky iba pri vyššej systémovej expozícii.

SDF-1 α a CXCR4 zohrávajú významnú úlohu pri embryofetálnom vývoji. Preukázalo sa, že plerixafor spôsobuje zvýšenie resorpcie, zníženie hmotnosti plodu, spomalenie skeletárneho vývoja a zvýšenie počtu

abnormalít plodu u potkanov a králikov. Údaje získané na zvieracích modeloch nasvedčujú tiež na moduláciu krvotvorby plodu, vaskularizácie a cerebrálneho vývoja SDF-1 α a CXCR4. Systémová expozícia na úrovni *bez pozorovaných nežiaducich účinkov* bola z hľadiska teratogénnych účinkov u potkanov a králikov rádovo rovnaká alebo nižšia ako zisťovaná u pacientov pri terapeutických dávkach. Tento teratogénny potenciál je pravdepodobne spôsobovaný jeho farmakodynamickým mechanizmom pôsobenia.

V štúdiách distribuovaných koncentrácií na potkanoch bol izotópovo značený plerixafor detegovaný v reprodukčných orgánoch (semenníky, vaječníky, maternica) dva týždne po jednej dávke alebo po 7 denne opakovaných dávkach u samcov a po 7 denne opakovaných dávkach u samíc. Rýchlosť vylučovania z tkanív bola pomalá.

Potenciálne účinky plerixaforu na plodnosť mužov a na popôrodný vývoj neboli v predklinických štúdiách hodnotené.

Štúdie karcinogenity s plerixaforom sa neuskutočnili. Plerixafor nebol genotoxický v adekvátnom súbore testov genotoxicity.

Pri intermitentnom podávaní plerixafor inhiboval v modeloch in vivo rast nádorov ne-Hodgkinovského lymfómu, glioblastómu, meduloblastómu a akútnej lymfoblastovej leukémie. Bol zaznamenaný zvýšený rast ne-Hodgkinovského lymfómu po kontinuálnom podávaní plerixaforu počas 28 dní. Predpokladá sa, že potenciálne riziko spojené s týmto účinkom bude nízke, s ohľadom na krátku dobu podávania plerixaforu u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

4 roky.

Po otvorení

Výrobok by sa mal použiť okamžite.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Čas použiteľnosti po otvorení lieku, pozri časť 6.3.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z číreho skla s chlórbutylovou gumenou zátkou a hliníkovým tesnením s plastovým vyklápacím viečkom. Každá injekčná liekovka obsahuje 1,2 ml roztoku.

Veľkosť balenia je 1 injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Onkogen Kft.
1037 Budapešť, Bécsi út 77-79.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

59/0231/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2023