

 31. maj 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Plerixafor "Vivanta", injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32621

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Plerixafor "Vivanta"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En ml opløsning indeholder 20 mg plerixafor.

Hvert hætteglas indeholder 24 mg plerixafor i 1,2 ml opløsning.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Klar, farveløs til lysegul opløsning med en pH-værdi på 6,0-7,5 og en osmolalitet på 260-320 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne patienter

Plerixafor "Vivanta" er i kombination med granulocytkoloni-stimulerende faktor (G-CSF) indiceret til at øge mobiliseringen af hæmatopoietiske stamceller til perifert blod med henblik på opsamling og efterfølgende autolog transplantation hos voksne patienter med lymfom eller multipelt myelom, hvis celler er vanskelige at mobilisere (se pkt. 4.2).

Pædiatriske patienter (1 – under 18 år)

Plerixafor "Vivanta" er i kombination med G-CSF indiceret til at øge mobiliseringen af hæmatopoietiske stamceller til perifert blod med henblik på opsamling og efterfølgende autolog transplantation hos børn med lymfom eller maligne solide tumorer, enten:

* profylaktisk når cirkulerende stamcelletal på den planlagte dag for aferese efter tilstrækkelig mobilisering med G-CSF (med eller uden kemoterapi) forventes at være utilstrækkeligt i forhold til den ønskede høst af hæmatopoietiske stamceller, eller
* hvis tidligere forsøg på at opsamle tilstrækkeligt med hæmatopoietiske stamceller mislykkedes (se pkt. 4.2).

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med plerixafor skal indledes og overvåges af en læge med erfaring inden for onkologi og/eller hæmatologi. Mobiliserings- og aferese-procedurerne skal udføres i samarbejde med et onkologisk-hæmatologisk center, som har tilstrækkelig erfaring inden for dette område, og hvor overvågningen af de hæmatopoietiske progenitorceller kan gennemføres på korrekt vis.

Alder over 60 år og/eller tidligere myelosuppressiv kemoterapi, tidligere omfattende kemoterapi og/eller maksimalt antal cirkulerende stamceller per mikroliter under 20, er blevet identificeret som indikatorer for dårlig mobilisering.

Dosering

Voksne

Den anbefalede daglige dosis af plerixafor ved subkutan injektion (s.c.) er:

* 20 mg fast dosis eller 0,24 mg/kg legemsvægt for patienter, der vejer ≤83 kg (se pkt. 5.2).
* 0,24 mg/kg legemsvægt for patienter, der vejer >83 kg.

Pædiatriske patienter (1 – under 18 år)

Den anbefalede daglige dosis af plerixafor ved subkutan injektion (s.c.) er:

* 0,24 mg/kg legemsvægt (se pkt. 5.1).

Hvert hætteglas med plerixafor indeholder 1,2 ml af 20 mg/ml plerixafor vandig injektionsvæske, opløsning og indeholder 24 mg plerixafor.

Plerixafor trækkes op i en injektionssprøjte, hvis størrelse bestemmes ud fra patientens vægt.

Til patienter med en lav kropsvægt på op til 45 kg kan der anvendes 1 ml børneinjektions­sprøjter. Denne type injektionssprøjte har hovedopdelinger for hver 0,1 ml og underopdelinger for hver 0,01 ml og er derfor egnet til at administrere plerixafor i en dosis på 240 µg/kg til pædiatriske patienter med en legemsvægt på mindst 9 kg.

Til patienter med en legemsvægt over 45 kg anvendes en 1 ml eller 2 ml gradueret injektionssprøjte, der kan afmåle et volumen på 0,1 ml.

Præparatet skal administreres ved subkutan injektion 6 til 11 timer inden påbegyndelse af hver aferese og efter 4 dages præmedicinering med G-CSF. I kliniske studier har plerixafor sædvanligvis været anvendt i 2-4 (og op til 7) dage i træk.

Den vægt, der anvendes til beregning af dosis af plerixafor, skal måles inden for 1 uge inden den første dosis plerixafor. Dosis af plerixafor har i kliniske studier været beregnet på baggrund af legemsvægten hos patienter på op til 175 % af den ideelle legemsvægt. Dosis af plerixafor til behandling af patienter, der vejer mere end 175 % af den ideelle legemsvægt, er ikke undersøgt. Den ideelle legemsvægt kan fastlægges med anvendelse af følgende ligninger:

mand (kg): 50 + 2,3 x ((højde (cm) x 0,394) – 60);

kvinde (kg): 45,5 + 2,3 x ((højde (cm) x 0,394) – 60).

Baseret på øget eksponering med stigende legemsvægt bør dosis af plerixafor ikke overstige 40 mg/dag.

*Anbefalede samtidige lægemidler*

I pivotale kliniske studier, der understøtter anvendelsen af plerixafor, fik alle patienter daglige doser på 10 µg/kg G-CSF hver morgen i 4 dage i træk inden den første dosis plerixafor og hver morgen inden aferese.

*Specielle populationer*

*Nyreinsufficiens*

Til patienter med en kreatininclearance på 20-50 ml/min skal dosis af plerixafor nedsættes med en tredjedel til 0,16 mg/kg/dag (se pkt. 5.2). Der findes kun begrænsede kliniske data vedrørende denne dosisjustering. Der er ikke tilstrækkelig klinisk erfaringsgrundlag til at give andre doseringsanbefalinger til patienter med en kreatininclearance på < 20 ml/min eller til patienter i hæmodialyse.

På baggrund af den øgede dosis i takt med stigende legemsvægt bør dosis ikke overstige 27 mg/dag, hvis kreatininclearance er under 50 ml/min.

*Pædiatrisk population*

Plerixafors sikkerhed og virkning hos børn (1 – under 18 år) er blevet undersøgt i et kontrolleret, åbent, multicenterstudie (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2).

*Ældre personer (> 65 år)*

Det er ikke nødvendigt at ændre dosis til ældre personer med normal nyrefunktion. Justering af dosis anbefales til ældre personer med en kreatininclearance på ≤ 50 ml/min (se "Nyreinsufficiens" ovenfor). På grund af den øgede hyppighed af nedsat nyrefunktion i takt med stigende alder skal der generelt udvises forsigtighed i forbindelse med valg af dosis til ældre personer.

Administration

Plerixafor "Vivanta" er til subkutan injektion. Hvert hætteglas er kun beregnet til engangsbrug.

Hætteglassene skal inspiceres visuelt inden indgivelse og må ikke anvendes, hvis der er partikler eller misfarvning. Da Plerixafor "Vivanta" leveres som et sterilt præparat uden konserveringsmidler, skal der anvendes aseptisk teknik ved overførsel af hætteglassets indhold til en egnet sprøjte til subkutan indgivelse (se pkt. 6.3).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Mobilisering af tumorceller hos patienter med lymfom og multipelt myelom

Når plerixafor anvendes i forbindelse med G-CSF til mobilisering af hæmatopoietiske stamceller hos patienter med lymfom eller multipelt myelom, frigives der muligvis tumorceller fra knoglemarven, som efterfølgende opsamles i leukaferese-produktet. I tilfælde af mobilisering af tumorceller viste resultater, at antallet af mobiliserede tumorceller ikke er forøget efter plerixafor plus G-CSF sammenlignet med G-CSF alene.

Mobilisering af tumorceller hos leukæmipatienter

Plerixafor og G-CSF er i et compassionate use-program blevet indgivet til patienter med akut myeloid leukæmi og plasmacelleleukæmi. I nogle tilfælde oplevede disse patienter en stigning i antallet af cirkulerende leukæmiceller. Når plerixafor anvendes til mobilisering af hæmatopoietiske stamceller, kan det medføre mobilisering af leukæmiceller og efterfølgende kontaminering af aferese-produktet. Plerixafor bør derfor ikke anvendes til mobilisering og høst af hæmatopoietiske stamceller hos patienter med leukæmi.

Hæmatologiske effekter

*Hyperleukocytose*

Ved indgivelse af plerixafor i forbindelse med G-CSF stiger antallet af cirkulerende leukocytter og populationerne af hæmatopoietiske stamceller. Antallet af hvide blodlegemer bør overvåges under behandling med plerixafor. Der skal udvises et klinisk skøn i forbindelse med indgivelse af plerixafor til patienter med neutrofiltal i perifert blod på over 50 x 109/L.

*Trombocytopeni*

Trombocytopeni er en kendt komplikation ved aferese og er observeret hos patienter, der fik plerixafor.Trombocyttallet bør overvåges hos alle patienter, der får plerixafor og gennemgår aferese.

Allergiske reaktioner

Plerixafor har i usædvanlige tilfælde været forbundet med potentielle systemiske reaktioner, der var relateret til den subkutane injektion, såsom urticaria, periorbital hævelse, dyspnø eller hypoksi (se pkt. 4.8). Symptomerne reagerede på behandlingerne (fx antihistaminer, kortikosteroider, hydrering eller ekstra ilt) eller forsvandt spontant. Der er blevet indberettet tilfælde af anafylaktiske reaktioner herunder anafylaktisk shock efter markedsføring på verdensplan. Der skal udvises forsigtighed på grund af risikoen for disse reaktioner.

Vasovagale reaktioner

Vasovagale reaktioner, ortostatisk hypotension og/eller synkope kan opstå efter subkutane injektioner (se pkt. 4.8). Der skal udvises forsigtighed på grund af risikoen for disse reaktioner.

Effekt på milten

I prækliniske studier med rotter blev der observeret en højere absolut og relativ miltvægt i forbindelse med ekstramedullær hæmatopoiese efter daglige subkutane injektioner over længere tid (2 til 4 uger) af plerixafor i doser, der var cirka 4 gange højere end den anbefalede dosis til mennesker.

Effekten af plerixafor på patienternes miltstørrelse er ikke blevet undersøgt specifikt i kliniske studier. Tilfælde af forstørrelse af milten og/eller ruptur er rapporteret efter administration af plerixafor sammen med vækstfaktor G-CSF. Personer, der får plerixafor i forbindelse med G-CSF, og som indberetter smerter i øvre abdomen og/eller smerter i skulderblad eller skulder, skal have undersøgt, om milten er intakt.

Natrium

Plerixafor indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier. *In vitro* tests viste, at plerixafor ikke metaboliseres af CYP-enzymer, og at det ikke hæmmer eller inducerer CYP-enzymer. Plerixafor fungerede ikke som substrat for eller inhibitor af P-glykoprotein i et *in vitro* studie.

I kliniske studier af patienter med non-Hodgkins lymfom havde samtidig behandling med rituximab i et mobiliseringsregimen med plerixafor og G-CSF ingen betydning for patienternes sikkerhed eller udbytte af CD34+-celler.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data for anvendelse af plerixafor til gravide kvinder. Den farmakodynamiske virkningsmekanisme indikerer, at plerixafor medfører kongenitte misdannelser, når det anvendes under graviditet. Dyrestudier har påvist teratogenicitet (se pkt. 5.3). Plerixafor må ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand nødvendiggør behandling med plerixafor.

Amning

Det vides ikke, om plerixafor udskilles i human mælk. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for det ammede barn. Amning bør ophøre under behandling med Plerixafor "Vivanta".

Fertilitet

Plerixafors virkning på fertiliteten hos mænd og kvinder kendes ikke (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Plerixafor "Vivanta" kan muligvis påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle patienter har oplevet svimmelhed, træthed eller vasovagale reaktioner. Derfor opfordres der til forsigtighed i forbindelse med bilkørsel og betjening af maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsdata for anvendelse af plerixafor sammen med G-CSF til onkologiske patienter med lymfom og multipelt myelom blev indsamlet fra 2 placebokontrollerede fase III-studier (301 patienter) og 10 ikke-kontrollerede fase II-studier (242 patienter). Patienterne blev fortrinsvis behandlet med daglige doser på 0,24 mg/kg plerixafor administreret subkutant. Eksponeringen for plerixafor i disse studier var fra 1 til 7 dage i træk (median = 2 dage).

I de to fase III-studier med patienter med non-Hodgkins lymfom og multipelt myelom (henholdsvis AMD3100-3101 og AMD3100-3102) blev i alt 301 patienter behandlet med plerixafor og G-CSF, og 292 patienter blev behandlet med G-CSF og placebo. Patienterne fik hver morgen doser af G-CSF 10 µg/kg i 4 dage inden den første dosis plerixafor eller placebo og hver morgen inden aferese. Tabel 1viser de bivirkninger, der opstod hyppigere i forbindelse med behandling med plerixafor og G-CSF end placebo og G-CSF. Bivirkningerne blev indberettet som relaterede hændelser hos ≥1 % af de patienter, der fik plerixafor, under mobilisering af hæmatopoietiske stamceller og aferese og inden kemoterapi/ablativ behandling som forberedelse til transplantation.

Fra tidspunktet for den tranplantationsforberedende kemoterapi/ablativ behandling til og med 12 måneder efter transplantationen blev der ikke observeret nogen signifikante forskelle i forekomsten af bivirkninger på tværs af behandlingsgrupperne.

Tabuleret liste over bivirkninger

Bivirkningerne er opstillet efter sustemorganklasse og frekvens. Frekvenserne defineres i henhold til følgende regel: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1. Bivirkninger, der under mobilisering og aferese i fase III-studier opstod hyppigere ved behandling med plerixafor end med placebo, og som anses for at være relaterede til plerixafor**

|  |
| --- |
| **Blod og lymfesystem**  |
| Ikke kendt  | Splenomegali, miltruptur (se pkt. 4.4)  |
| **Immunsystemet**  |
| Ikke almindelig  | Allergisk reaktion\* Anafylaktiske reaktioner, herunder anafylatisk shock (se pkt. 4.4)\*\*  |
| **Psykiske forstyrrelser**  |
| Almindelig | Insomni  |
| Ikke almindelig  | Unormale drømme, mareridt  |
| **Nervesystemet**  |
| Almindelig  | Svimmelhed, hovedpine  |
| **Mave-tarm-kanalen**  |
| Meget almindelig  | Diaré, nausea  |
| Almindelig  | Opkastning, abdominalsmerter, ubehag i maven, dyspepsi, abdominal distention, obstipation, flatulens, oral hypoæstesi, mundtørhed  |
| **Hud og subkutane væv**  |
| Almindelig  | Hyperhidrose, erytem  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv**  |
| Almindelig  | Artralgi, muskuloskeletale smerter  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**  |
| Meget almindelig  | Reaktioner på injektions- og infusionssted  |
| Almindelig  | Træthed, utilpashed  |

*\** Hyppigheden af de anførte allergiske reaktioner er baseret på bivirkninger, der opstod i onkologistudier (679 patienter).Bivirkningerne omfattede et eller flere af følgende: urticaria (n = 2), periorbital hævelse (n = 2), dyspnø (n = 1) eller hypoxi (n = 1). Bivirkningerne var generelt lette eller moderate og opstod inden for cirka 30 min efter indgivelse af plerixafor.

\*\* Erfaring efter markedsføring

De indberettede bivirkninger for patienter med lymfom og multipelt myelom, som fik plerixafor i de kontrollerede fase III-studier og i ikke-kontrollerede studier, herunder et fase II-studie med plerixafor som monoterapi til mobilisering af hæmatopoietiske stamceller, er ens. Der blev ikke observeret nogen signifikante forskelle i forekomsten af bivirkninger hos onkologiske patienter med hensyn til sygdom, alder eller køn.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Myokardieinfarkt*

I kliniske studier fik 7 ud af 679 onkologiske patienter myokardieinfarkt efter mobilisering af hæmatopoietiske stamceller med plerixafor og G-CSF. Alle hændelser opstod mindst 14 dage efter sidste indgivelse af plerixafor. Desuden fik to kvindelige kræftpatienter i *compassionate use*programmet (på udleveringstilladelser) myokardieinfarkt efter mobilisering af hæmatopoietiske stamceller med plerixafor og G-CSF. Den ene af disse hændelser opstod 4 dage efter sidste indgivelse af plerixafor. Grundet den manglende tidsmæssige forbindelse hos 8 ud af 9 patienter samt risikoprofilen for patienter med myokardieinfarkt tyder dette ikke på, at plerixafor giver en uafhængig risiko for myokardieinfarkt hos patienter, der også får G-CSF.

*Hyperleukocytose*

I fase III-studierne var antallet af hvide blodlegemer 100 x 109/L eller derover dagen inden eller dagen for aferese hos 7 % af de patienter, der fik plerixafor, og hos 1 % af de patienter, der fik placebo. Der blev ikke observeret nogen komplikationer eller kliniske symptomer på leukostase.

*Vasovagale reaktioner*

I kliniske studier af plerixafor hos onkologiske patienter og frivillige raske personer oplevede mindre end 1 % af forsøgsdeltagerne vasovagale reaktioner (ortostatisk hypotension og/eller synkope) efter subkutan indgivelse af doser af plerixafor på ≤0,24 mg/kg. Størstedelen af disse hændelser opstod inden for 1 time efter indgivelse af plerixafor.

*Lidelser i mave-tarm-kanalen*

I kliniske studier af plerixafor til onkologiske patienter har der været sjældne indberetninger af svære gastrointestinale hændelser, herunder diaré, nausea, opkastning og abdominalsmerter.

*Paræstesi*

Paræstesi ses ofte hos onkologiske patienter, der gennemgår autolog transplantation efter flere indgreb. I de placebokontrollerede fase III-studier var forekomsten af paræstesi 20,6 % og 21,2 % i gruppen med henholdsvis plerixafor og placebo.

*Ældre personer*

I de to placebokontrollerede kliniske studier med plerixafor var 24 % af patienterne ≥ 65 år. Der blev ikke observeret nogen bemærkelsesværdige forskelle i forekomsten af bivirkninger hos disse ældre personer sammenlignet med yngre patienter.

*Pædiatrisk population*

I et kontrolleret, åbent, multicenterstudie (DFI 12860) blev tredive patienter behandlet med 0,24 mg/kg plerixafor (se pkt. 5.1).

Sikkerhedsprofilen i dette pædiatriske studie var i overensstemmelse med den, der blev observeret hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via[:](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering. På grund af de begrænsede oplysninger om doser højere end den anbefalede dosis og op til 0,48 mg/kg kan hyppigheden af gastrointestinale lidelser, vasovagale reaktioner, ortostatisk hypotension og/eller synkope være højere.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre immunstimulerende midler, ATC-kode: L03AX16.

Virkningsmekanisme

Plerixafor er et bicyclam-derivat, en selektiv, reversibel antagonist, som binder til CXCR4 kemokinreceptoren og blokerer bindingen af dets kognate ligand, SDF-1α (*stromal cell-derived factor-1*α), også kendt som CXCL12. Plerixafor-induceret leukocytose og stigninger i niveauet af cirkulerende hæmatopoietiske stamceller menes at være resultatet af afbrydelse af CXCR4's binding til dets kognate ligand, hvilket medfører forekomst af både modne og pluripotente celler i det systemiske kredsløb. CD34+ celler, der er mobiliseret af plerixafor, er funktionelle og kan transplanteres med langsigtet repopulation.

Farmakodynamisk virkning

I farmakodynamiske studier af plerixafor alene med deltagelse af raske frivillige blev der observeret maksimal mobilisering af CD34+ celler fra 6 til 9 timer efter indgivelse. I farmakodynamiske studier af plerixafor sammen med G-CSF, der blev indgivet til raske frivillige med det samme doseringsregime som til patienter i studier, blev der observeret en vedvarende stigning i CD34+-tallet i perifert blod fra 4 til 18 timer efter indgivelse af plerixafor, og det maksimale respons blev opnået efter mellem 10 og 14 timer.

For at sammenligne plerixafors farmakokinetik og farmakodynamik efter 0,24 mg/kg og faste (20 mg) doser blev et studie udført hos voksne patienter med NHL (N=61), som blev behandlet med 0,24 mg/kg eller 20 mg plerixafor. Studiet blev udført hos patienter, som vejede 70 kg eller mindre (median: 63,7 kg, min: 34,2 kg, max: 70 kg). Den faste 20 mg-dosis viste 1,43 gange højere eksponering (AUC0-10t) end 0,24 mg/kg dosen (Tabel 2). Den faste 20 mg dosis viste også numerisk højere responsrate (5,2 % [60,0 % *vs.* 54,8 %] baseret på lokale laboratoriedata og 11,7 % [63,3 % *vs.* 51,6 %] baseret på centrale laboratoriedata) mht. at nå målet på ≥ 5 × 106 CD34+ celler/kg end den mg/kg-baserede dosis. Mediantiden for at nå ≥ 5 × 106 CD34+ celler/kg var 3 dage for begge behandlingsgrupper, og sikkerhedsprofilen var tilsvarende mellem grupperne. Legemsvægt på 83 kg blev valgt som skillepunkt for overførsel af patienter fra fast til vægtbaseret dosis (83 kg x 0,24 mg = 19,92 mg/kg).

**Tabel 2. Sammenligning af systemisk eksponering (AUC0-10t) ved fastdosis-regime og vægtbaseret regime**

|  |  |
| --- | --- |
| **Regime**  | **Geometrisk middelværdi AUC**  |
| Fast 20 mg (n=30)  | 3991,2  |
| 0,24 mg/kg (n=31)  | 2792,7  |
| Forhold (90% KI)  | 1,43 (1,32;1,54)  |

Klinisk virkning og sikkerhed

I to randomiserede, kontrollerede fase III-studier fik patienter med non-Hodgkins lymfom eller multipelt myelom plerixafor 0,24 mg/kg eller placebo hver aften inden aferese. Patienterne fik hver morgen doser af G-CSF 10 μg/kg i 4 dage inden den første dosis plerixafor eller placebo og hver morgen inden aferese. I tabel 3 og 5sesde optimale (5 eller 6 x 106 celler/kg) og minimale (2 x 106 celler/kg) antal CD34+ celler/kg inden for et givent antal dage samt det primære, kombinerede *endpoint*, der omfatter vellykket transplantation. I tabel 4 og 6 ses procentdelen af patienter, der opnåede det optimale antal CD34+ celler/kg efter et bestemt antal aferesedage.

**Tabel 3. Effektresultater fra studie AMD3100-3101 - CD34+ celle-mobilisering hos patienter med non-Hodgkins lymfom**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Effektendepunktb**  | **Plerixafor og** **G-CSF** **(n = 150)**  | **Placebo og** **G-CSF** **(n = 148)**  | **p-værdia**  |
| Patienter, der opnår ≥ 5 x 106 celler/kg inden for ≤ 4 aferesedage og vellykket transplantation  | 86 (57,3 %)  | 28 (18,9 %)  | < 0,001  |
| Patienter, der opnår ≥ 2 x 106 celler/kg inden for ≤ 4 aferesedage og vellykket transplantation  | 126 (84,0 %)  | 64 (43,2 %)  | < 0,001  |

a p-værdi beregnet med anvendelse af Pearsons chi-kvadrattest

b Statistisk signifikant flere patienter opnåede ≥ 5 x 106 celler/kg inden for ≤ 4 aferesedage med plerixafor og G-CSF (n=89; 59,3 %) end med placebo og G-CSF (n=29; 19,6 %), p < 0,001; statistisk signifikant flere patienter opnåede ≥ 2 x 106 celler/kg inden for ≤ 4 aferesedage med plerixafor og G-CSF (n=130; 86,7 %) end med placebo og G-CSF (n=70; 47,3 %), p<0,001.

**Tabel 4. Studie AMD3100-3101 – procentdel patienter med non-Hodgkins lymfom, der opnåede ≥ 5 x 106 CD34+ celler/kg efter et antal aferesedage**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Dage**  | **Plerixafor og G-CSF** **Procentdela** **(n=147b)**  | **Placebo og G-CSF** **Procentdela** **(n=142b)**  |
| **1**  | 27,9 %  | 4,2 %  |
| **2**  | 49,1 %  | 14,2 %  |
| **3**  | 57,7 %  | 21,6 %  |
| **4**  | 65,6 %  | 24,2 %  |

a Procentdele fastlagt efter Kaplan Meier-metoden

b n omfatter alle patienter, som har fået mindst én dags aferese

**Tabel 5. Effektresultater fra studie AMD3100-3102 – CD34+ celle-mobilisering hos patienter med multipelt myelom**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Effekt endpointb**  | **Plerixafor og** **G-CSF** **(n = 148)**  | **Placebo og** **G-CSF** **(n = 154)**  | **p-værdia**  |
| Patienter, der opnår ≥ 6 x 106 celler/kg inden for ≤ 2 aferesedage og vellykket transplantation  | 104 (70,3 %)  | 53 (34,4 %)  | < 0,001  |

a p-værdien er beregnet med anvendelse af Cochran-Mantel-Haenszel-statistik med blokke af trombocytter ved baseline

b Statistisk signifikant flere patienter opnåede ≥ 6 x 106 celler/kg inden for ≤ 2 aferesedage med plerixafor og G-CSF (n=106; 71,6 %) end med placebo og G-CSF (n=53; 34,4 %), p < 0,001; statistisk signifikant flere patienter opnåede ≥ 6 x 106 celler/kg inden for ≤ 4 aferesedage med plerixafor og G-CSF (n=112; 75,7 %) end med placebo og G-CSF (n=79; 51,3 %), p < 0,001; statistisk signifikant flere patienter opnåede ≥ 2 x 106 celler/kg inden for ≤ 4 aferesedage med plerixafor og G-CSF (n=141; 95,3 %) end med placebo og G-CSF (n=136; 88,3 %), p=0,031.

**Tabel 6. Studie AMD3100-3102 – procentdel patienter med multipelt myelom, der opnåede ≥ 6 x 106 CD34+ celler/kg efter et antal aferesedage**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Dage**  | **Plerixafor og G-CSF** **Procentdel**a**(n=144b)**  | **Placebo og G-CSF** **Procentdel**a**(n=150b)**  |
| **1**  | 54,2 %  | 17,3 %  |
| **2**  | 77,9 %  | 35,3 %  |
| **3**  | 86,8 %  | 48,9 %  |
| **4**  | 86,8 %  | 55,9 %  |

a Procentdele fastlagt efter Kaplan Meier-metoden

b n omfatter alle patienter, som har fået mindst én dags aferese

*Rescue-patienter*

Studie AMD3100-3101 inkluderede 62 patienter (10 i gruppen på plerixafor + G-CSF og 52 i gruppen på placebo + G-CSF), som ikke kunne mobilisere tilstrækkeligt antal CD34+ celler og dermed ikke gennemgå transplantation, i en åben *rescue*-procedure med plerixafor og G-CSF. Ud af disse patienter mobiliserede 55 % (34 ud af 62) ≥ 2 x106/kg CD34+ celler og gennemgik transplantation med vellykket resultat. Studie AMD3100-3102 inkluderede 7 patienter (alle med placebo + G-CSF) i *rescue*-proceduren. Ud af disse patienter mobiliserede 100 % (7 ud af 7) ≥ 2 x106/kg CD34+ celler og gennemgik transplantation med vellykket resultat.

Den dosis hæmatopoietiske stamceller, der blev brugt til hver transplantation, blev fastlagt af investigator, og det var ikke nødvendigvis alle de opsamlede hæmatopoietiske stamceller, der blev transplanteret. For transplanterede patienter i fase III-studier var mediantiden indtil *engraftment* af neutrofiler (10-11 dage), mediantiden indtil *engraftment* af trombocytter (18-20 dage) og transplantatets funktionalitet indtil 12 måneder efter transplantationen ens på tværs af grupperne på plerixafor og placebo.

Data vedrørende mobilisering og *engraftment* fra supplerende fase II-studier (plerixafor 0,24 mg/kg doseret om aftenen eller morgenen inden aferese) på patienter med non-Hodgkins lymfom, Hodgkins sygdom eller multipelt myelom svarede til dataene fra fase III-studierne.

I de placebokontrollerede studier undersøgte man størrelsen af stigningen i CD34+ celletallet i perifert blod (celler/µl) i de 24 timer fra dagen inden den første aferese indtil umiddelbart inden den første aferese (Tabel 7). I denne 24-timers periode blev den første dosis plerixafor 0,24 mg/kg eller placebo indgivet 10-11 timer inden aferese.

**Tabel 7. Stigning i fold i CD34+ celletallet i perifert blod efter indgivelse af plerixafor**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Studie**  | **Plerixafor og G-CSF**  | **Placebo og G-CSF**  |
| **Median**  | **Middel (SD)**  | **Median**  | **Middel (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)  |

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med plerixafor hos børn i alderen 0 til 1 år i myelosuppression forårsaget af kemoterapi for behandling af maligne lidelser, der kræver en autolog hæmatopoietisk stamcelletransplantation (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

Plerixafors sikkerhed og virkning er blevet undersøgt i et kontrolleret, åbent, multicenterstudie med pædiatriske patienter med solide tumorer (inklusive neuroblastom, sarkom, Ewings sarkom) eller lymfom, som var egnet til autolog stamcelletransplantation (DFI12860).

Patienter med leukæmi, vedvarende høj procentdel af knoglemarvpåvirkning forud for mobilisering eller med tidligere stamcelletransplantation blev ekskluderet.

Femogfyrre pædiatriske patienter (1 – under 18 år) blev randomiseret, 2:1, med 0,24 mg/kg plerixafor plus standard mobilisering (G-CSF plus eller minus kemoterapi) *versus* kontrol (kun standard mobilisering). Medianalder var 5,3 år (min:max 1:18) i plerixafor-armen *versus* 4,7 år (min:max 1:17) i kontrolarmen.

Kun en patient under 2 år blev randomiseret til behandlingsarmen med plerixafor. Der sås en ubalance mellem behandlingsarmene i CD34+ celletallet i perifert blod dagen før den første aferese (dvs. før administration af plerixafor) med mindre cirkulerende PB CD34+ i plerixafor-armen. Median PB CD34+ celletal ved *baseline* var 15 celler/μl i plerixafor -armen *versus* 35 celler/μl i kontrolarmen. Den primære analyse viste, at 80 % af patienterne i plerixafor-armen som minimum opnåede en fordobling af PB CD34+ tallet, der blev observeret morgenen efter den første planlagte aferese i forhold til morgenen inden den første planlagte aferese *versus* 28,6 % af patienterne i kontrolarmen (p=0,0019).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Plerixafors farmakokinetik er blevet undersøgt hos patienter med lymfom og multipelt myelom ved det kliniske dosisniveau på 0,24 mg/kg efter præmedicinering med G-CSF (10 µg/kg én gang dagligt i 4 dage i træk).

Absorption

Plerixafor absorberes hurtigt efter subkutan injektion og når maksimumkoncentration inden for cirka 30-60 minutter (tmax). Efter subkutan indgivelse af en dosis på 0,24 mg/kg til patienter, som har fået 4 dages præmedicinering med G-CSF, var den maksimale plasmakoncentration (Cmax) og den systemiske eksponering (AUC0-24) af plerixafor henholdsvis 887 ± 217 ng/ml og 4337 ± 922 ng·t/ml.

Fordeling

Plerixafor binder moderat til humane plasmaproteiner med op til 58 %. Det synlige distributionsvolumen af plerixafor hos mennesker er 0,3 l/kg, hvilket viser, at plerixaflor overvejende er afgrænset men ikke begrænset til det ekstravaskulære væskerum.

Biotransformation

Plerixafor metaboliseres ikke *in vitro* med anvendelse af humane levermikrosomer eller humane primære hepatocytter og udviser ikke hæmmende aktivitet *in vitro* i retning mod de vigtigste lægemiddelmetaboliserende CYP450-enzymer (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4/5). I *in vitro*-studier med humane hepatocytter inducerer plerixafor ikke CYP1A2-, CYP2B6- og CYP3A4-enzymer. Disse fund tyder på, at plerixafor har ringe potentiale for P450-afhængige lægemiddel-lægemiddel-interaktioner.

Elimination

Plerixafor elimineres fortrinsvis gennem urinen. Efter en dosis på 0,24 mg/kg til raske frivillige med normal nyrefunktion blev cirka 70 % af dosis udskilt uændret i urinen inden for de første 24 timer efter indgivelse. Halveringstiden (t1/2)i plasma er 3-5 timer. Plerixafor fungerede ikke som substrat for eller inhibitor af P-glykoprotein i en *in vitro* undersøgelse med MDCKII- og MDCKII-MDR1-celletyper.

Specielle populationer

*Nyreinsufficiens*

Efter en enkelt plerixafor-dosis på 0,24 mg/kg blev clearancen nedsat hos forsøgsdeltagere med forskellige grader af nyreinsufficiens og var ligefrem forbundet med kreatinin­clearance (CrCl). Middelværdierne af AUC0-24 for plerixafor hos forsøgsdeltagere med mild (CrCl 51-80 ml/min), moderat (CrCl 31-50 ml/min) og svær (CrCl ≤ 30 ml/min) nyreinsufficiens var henholdsvis 5410, 6780 og 6990 ng ·t/ml, hvilket var højere end den eksponering, der er observeret hos raske forsøgsdeltagere med normal nyrefunktion (5070 ng· t/ml). Nyreinsufficiens havde ingen effekt på Cmax.

*Køn*

En populationsfarmakokinetisk analyse viste ingen kønsrelateret effekt på plerixafors farmakokinetik.

*Ældre personer*

En analyse af populationsfarmakokinetikken viste ingen aldersrelateret effekt på farmakokinetikken for plerixafor.

*Pædiatrisk population*

Plerixafors farmakokinetik blev undersøgt hos 48 pædiatriske patienter (1 – under 18 år) med solide tumorer ved subkutane doser på 0,16, 0,24 og 0,32 mg/kg med standard mobilisering (G-CSF plus eller minus kemoterapi). Baseret på farmakokinetisk populationsmodellering og tilsvarende voksne medførte µg/kg-baseret dosering en stigning i plerixafor-eksponering i takt med stigende legemsvægt hos pædiatriske patienter. Ved samme vægtbaserede dosisregime på 240 µg/kg er gennemsnitseksponeringen (AUC0-24t) for plerixafor lavere hos pædiatriske patienter i alderen 2 til < 6 år (1.410 ng.t/ml), 6 til <12 år (2318 ng.t/mL) og 12 til <18 år (2.981 ng.t/ml) end hos voksne (4.337 ng.t/ml). Baseret på farmakokinetisk populationsmodellering er gennemsnitseksponeringen (AUC0-24t) for plerixafor hos pædiatriske patienter i alderen 2 til <6 år (1905 ng.t/ml), 6 til <12 år (3063 ng.t/ml) og 12 til <18 år (4015 ng.t/ml) ved dosis på 320 µg/kg tættere på eksponeringen hos voksne, der får 240 µg/kg.Der blev imidlertid observeret mobilisering af PB CD34+ tal i 2. stadie af studiet.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Resultaterne fra studier med subkutane enkeltdoser til rotter og mus viste, at plerixafor kan inducere forbigående, men alvorlige neuromuskulære effekter (ukoordineret bevægelse), sedativ-lignende effekter (hypoaktivitet), dyspnø, ventral eller lateral tilbagelænethed og/eller muskelspasmer. Andre effekter af plerixafor, der konsekvent blev bemærket i dyrestudier med gentagne doser, omfattede forhøjede niveauer af cirkulerende hvide blodlegemer og øget udskillelse af calcium og magnesium i urinen hos rotter og hunde, let forhøjet miltvægt hos rotter samt diaré og takykardi hos hunde. Histopatologiske fund af ekstramedullær hæmatopoiese blev observeret i lever og milt hos rotter og/eller hunde. Et eller flere af disse fund blev normalt observeret ved systemiske eksponeringer, der var af samme størrelsesorden som eller en anelse højere end den humane kliniske eksponering.

Resultaterne af det dosisbestemmende studie med unge minigrise og af dosisbestemmende studier samt definitive studier med unge rotter var sammenlignelige med de resultater, der blev observeret hos voksne mus, rotter og hunde.

Eksponeringsmarginer i studiet med unge rotter ved den maksimalt tolerede dosis (MTD) var ≥18 gange højere end den højeste, kliniske, pædiatriske dosis hos børn op til 18 år.

En *in vitro*-screening af generel receptoraktivitet viste, at plerixafor ved en koncentration (5 µg/ml), der er adskillige gange højere end det maksimale systemiske niveau hos mennesker, har en moderat eller stærk bindingsaffinitet for et antal forskellige receptorer, der hovedsageligt er placeret på præsynaptiske nerveender i centralnervesystemet (CNS) og/eller det perifere nervesystem (PNS) (Ntype-calciumkanal, kaliumkanal SKCA, histamin H3, acetylkolinmuskarin M1 and M2, adrenerge α1B og α2C, neuropeptid Y/Y1 og glutamat NMDA polyamin-receptorer). Den kliniske relevans af disse fund kendes ikke.

Farmakologiske sikkerhedsmæssige studier med intravenøst administreret plerixafor til rotter viste depression af åndedræt og hjerte ved systemiske eksponeringer, der var lidt højere end den humane kliniske eksponering, mens subkutant administreret plerixafor udelukkende viste respiratoriske og kardiovaskulære effekter ved højere systemiske niveauer.

SDF-1α og CXCR4 spiller en vigtig rolle i embryoets/fosterets udvikling. Det er påvist, at plerixafor kan medføre forhøjet resorption, nedsat fostervægt, forsinket knoglevækst og stigning i fosteranomalier hos rotter og kaniner. Data fra dyrestudier tyder desuden på modulation af føtal hæmatopoiese, vaskularisering og cerebellar udvikling fra SDF-1α og CXCR4. Den systemiske eksponering ved *No Observed Adverse Effect Level* for teratogene effekter hos rotter og kaniner var af samme omfang eller lavere end det, der er konstateret ved terapeutiske doser til patienter. Dette teratogene potentiale skyldes sandsynligvis dets farmakodynamiske virkningsmekanisme.

I studier af distributionen hos rotter blev der påvist koncentrationer af radiomærket plerixafor i forplantningsorganerne (testis, ovaria, uterus) 2 uger efter enkeltdoser eller 7 daglige gentagne doser til hanner og efter 7 daglige gentagne doser til hunner. Elimineringsraten fra væv var langsom. De mulige virkninger af plerixafor på fertiliteten hos hanner og på den postnatale udvikling er ikke undersøgt i prækliniske studier.

Der er ikke udført studier af karcinogeniciteten af plerixafor.Plerixafor var ikke genotoksisk i en fyldestgørende gruppe af genotoksicitetstest.

Plerixafor udviste tumorvækst i *in vivo*-modeller af non-Hodgkins lymfom, glioblastom, medulloblastom og akut lymfoblastisk leukæmi, når det blev doseret med mellemrum. En stigning i væksten af non-Hodgkins lymfom blev noteret efter kontinuerlig indgivelse af plerixafor i 28 dage. Den potentielle risiko, der er forbundet med denne effekt, forventes at være lav i den tilsigtede, korte varighed af doseringen af plerixafor til mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Saltsyre (pH-justering)

Natriumhydroxid (pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier over eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas

2 år.

Efter åbning

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser inden anvendelse brugerens eget ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 ºC.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hætteglas med en gummiprop af chlorobutyl og en aluminiumsforsegling med en flip-off-hætte af plast.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas 1,2 ml opløsning.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Vivanta Generics s.r.o.

Trtinova 260/1

Cakovice

196 00 Prag

Tjekkiet

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

66572

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

31. maj 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-