

1. LEGEMIDLETS NAVN

Plerixafor Seacross 20 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En ml oppløsning inneholder 20 mg pleriksafor.

Hvert hetteglass inneholder 24 mg pleriksafor i 1,2 ml oppløsning.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning, praktisk talt fri for partikler, med en pH på 6,0 - 7,5 og en osmolalitet på 270 - 310 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne pasienter

Plerixafor Seacross er indisert i kombinasjon med granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF) for å fremme mobilisering av hematopoietiske stamceller til perifert blod, for høsting og påfølgende autolog transplantasjon hos voksne pasienter med lymfom eller multipelt myelom der cellene mobiliseres dårlig (se pkt. 4.2).

Pediatriiske pasienter (1 til < 18 år)

Plerixafor Seacross er indisert i kombinasjon med G-CSF for å fremme mobilisering av hematopoietiske stamceller til perifert blod, for høsting og påfølgende autolog transplantasjon hos barn med lymfom eller solide maligne tumorer, enten:

- av forebyggende årsaker, når antall sirkulerende stamceller er forventet å være utilstrekkelig med hensyn til ønsket hematopoietisk stamcelleutbytte på den anslåtte dagen for høsting etter adekvat mobilisering med G-CSF (med eller uten kjemoterapi), eller
- som tidligere ikke har klart å samle tilstrekkelig med hematopoietisk stamceller (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Plerixafor Seacross behandling bør igangsettes og overvåkes av lege med erfaring innen onkologi og/eller hematologi. Mobiliserings- og afereseprosedyrene bør gjennomføres i samarbeid med et onkologi-/hematologisenter med akseptabel erfaring innen dette feltet, og der overvåkingen av hematopoietiske progenitorceller kan gjennomføres på riktig måte.

Alder over 60 år og/eller tidligere myelosuppressiv kjemoterapi og/eller tidligere omfattende kjemoterapi og/eller maksimalt antall sirkulerende stamceller under 20 stamceller/mikroliter har blitt identifisert som prediktorer for dårlig mobilisering.

Dosering

Voksne

Anbefalt daglig dose pleriksafor subkutan er:

- 20 mg fast dose eller 0,24 mg/kg kroppsvekt for pasienter som veier ≤ 83 kg (se pkt. 5.2).
- 0,24 mg/kg kroppsvekt for pasienter som veier > 83 kg.

Barn (1 til < 18 år)

Anbefalt daglig dose pleriksafor subkutan er:

- 0,24 mg/kg kroppsvekt (se pkt. 5.1)

Hvert hetteglass er fylt med 1,2 ml vandig pleriksafor injeksjonsvæske, oppløsning tilsvarende en konsentrasjon 20 mg/ml og totalt 24 mg pleriksafor. Pleriksafor må trekkes opp i en sprøyte av en størrelsesorden som er tilpasset pasientens vekt. Til pasienter med lav kroppsvekt, opptil 45 kg, kan 1 ml sprøyter beregnet for pediatriske pasienter brukes. Denne sprøytetypen har hovedgradering på 0,1 ml og delgradering på 0,01 ml, og er derfor egnet til å administrere pleriksafordoser på 240 mikrog/kg til barn som veier 9 kg eller mer.

Til pasienter som veier mer enn 45 kg kan det brukes en sprøyte på 1 eller 2 ml med graderinger som gjør det mulig å måle et volum på 0,1 ml.

Den bør administreres via subkutan injeksjon 6 til 11 timer før hver aferese igangsettes etter 4 dagers forbehandling med G-CSF. I kliniske studier er pleriksafor ofte brukt i 2 til 4 (og opptil 7) etterfølgende dager.

Vekten som brukes til å beregne pleriksafordosen bør måles innen 1 uke før første pleriksafordose. I kliniske studier er pleriksafordosen beregnet ut fra kroppsvekt hos pasienter med opptil 175 % av ideell kroppsvekt. Pleriksafordose og behandling for pasienter med mer enn 175 % av ideell kroppsvekt er ikke utforsket. Ideell kroppsvekt kan fastslås ved hjelp av følgende ligninger:

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

Ut fra økt eksponering med økende kroppsvekt, bør ikke pleriksafordosen overskride 40 mg/dag.

Anbefalte legemidler til samtidig bruk

I sentrale kliniske studier som støtter bruk av pleriksafor, fikk alle pasienter daglige morgendoser på 10 $\mu\text{g/kg}$ G-CSF i 4 etterfølgende dager før den første pleriksafordosen og hver morgen før aferese.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med kreatininclearance 20–50 ml/min bør få pleriksafordosen redusert med en tredjedel til 0,16 mg/kg/dag (se pkt. 5.2). Det foreligger begrensede data om denne dosejusteringen. Den kliniske erfaringen er ikke tilstrekkelig til å gi alternative doseringsanbefalinger for pasienter med kreatininclearance < 20 ml/min, eller til å gi doseringsanbefalinger for pasienter på hemodialyse.

Ut fra økende eksponering med økende kroppsvekt, bør ikke dosen overskride 27 mg/dag hvis kreatininclearance er lavere enn 50 ml/min.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av pleriksafor hos barn (1 til < 18 år) ble undersøkt i en åpen, kontrollert multisenterstudie (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2).

Eldre (> 65 år)

Det er ikke nødvendig å endre dosen til eldre med normal nyrefunksjon. Dosejustering hos eldre med kreatininclearance ≤ 50 ml/min er anbefalt (se Nedsatt nyrefunksjon ovenfor). Man bør utvise forsiktighet ved dosevalg for eldre, siden nedsatt nyrefunksjon oppstår oftere ved høyere alder.

Administrasjonsmåte

Plerixafor Seacross er til subkutan injeksjon. Hvert hetteglass er kun beregnet på engangsbruk.

Hetteglass skal undersøkes visuelt før administrasjon og ikke brukes hvis det finnes partikler eller misfarging. Siden Plerixafor Seacross leveres som en steril, konserveringsfri formulering, skal aseptisk teknikk følges når innholdet i hetteglasset overføres til en egnet sprøyte til subkutan administrasjon (se pkt. 6.3).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tumorcellemobilisering hos pasienter med lymfom og multippelt myelom

Når pleriksafor brukes sammen med G-CSF til mobilisering av hematopoietiske stamceller hos pasienter med lymfom eller multippelt myelom, kan tumorceller frigjøres fra margen og samles opp i leukafereseproduktet. I tilfeller hvor tumorceller er mobilisert har resultater vist at antallet tumorceller som blir mobilisert ikke økes ved pleriksafor sammen med G-CSF, sammenlignet med G-CSF alene.

Tumorcellemobilisering hos leukemipasienter

I et program til "compassionate use", er pleriksafor og G-CSF administrert til pasienter med akutt myelogen leukemi og plasmacelleleukemi. I noen tilfeller opplevde disse pasientene en økning i antallet sirkulerende leukemiceller. I den hensikt å fremme mobilisering av hematopoietiske stamceller, kan pleriksafor forårsake mobilisering av leukemiceller og påfølgende kontaminering av afereseproduktet. Pleriksafor anbefales derfor ikke for mobilisering og høsting av hematopoietiske stamceller hos pasienter med leukemi.

Hematologiske effekter

Hyperleukocytose

Administrasjon av pleriksafor sammen med G-CSF øker sirkulerende leukocytter samt hematopoietiske stamcellepopulasjoner. Antall leukocytter bør overvåkes under behandling med pleriksafor. Klinisk skjønn bør brukes ved administrasjon av pleriksafor til pasienter der antallet nøytrofiler i det perifere blodet er høyere enn $50 \times 10^9/l$.

Trombocytopeni

Trombocytopeni er en kjent komplikasjon tilknyttet aferese, og er observert hos pasienter som får pleriksafor. Antall trombocytter bør overvåkes hos alle pasienter som får pleriksafor og gjennomgår aferese.

Allergiske reaksjoner

Pleriksafor er i mindre vanlige tilfeller forbundet med mulige systemiske reaksjoner tilknyttet subkutan injeksjon, f.eks. elveblest, periorbitale hevelser, dyspné eller hypoksi (se pkt. 4.8). Symptomene reagerte på behandlinger (f.eks., antihistaminer, kortikosteroider, hydrering eller ekstra oksygen) eller opphørte spontant. Tilfeller av anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk, har blitt rapportert globalt etter markedsføring. Passende forholdsregler bør tas på grunn av muligheten for disse reaksjonene.

Vasovagale reaksjoner

Vasovagale reaksjoner, ortostatisk hypotensjon og/eller synkope kan oppstå etter subkutane injeksjoner (se pkt. 4.8). Passende forholdsregler bør tas på grunn av muligheten for disse reaksjonene.

Påvirkning på milten

I prekliniske studier ble høyere absolutt og relativ miltvekt tilknyttet ekstramedullær hematopoiese observert etter langvarig (2 til 4 uker) daglig subkutan administrasjon av pleriksafor hos rotter ved doser på omtrent 4 ganger mer enn anbefalt dose for mennesker.

Effekten av pleriksafor på miltstørrelse hos pasienter er ikke spesifikt evaluert i kliniske studier. Tilfeller av forstørret og/eller sprukket milt er rapportert etter administrasjon av pleriksafor i sammenheng med vekstfaktor G-CSF. Det bør undersøkes at personer som får pleriksafor sammen med G-CSF og rapporterer smerter øverst til venstre i magen og/eller i skulder/skulderblad, har intakt milt.

Natrium

Plerixafor Seacross inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som 'natriumfritt'.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført. *In vitro* tester viste at pleriksafor ikke ble metabolisert av P450 CYP-enzym, og ikke hemmet eller induserte P450 CYP-enzym. Pleriksafor virket ikke som substrat eller hemmer for P-glykoprotein i en *in vitro*-studie.

I kliniske studier av pasienter med non-Hodgkins lymfom, hadde ikke tilføyelsen av rituksimab til en mobiliseringskur av pleriksafor og G-CSF noen effekt på pasientsikkerhet eller produksjon av CD34+-celler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandlingen.

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av pleriksafor hos gravide kvinner. Den farmakodynamiske virkningsmekanismen antyder at pleriksafor kan forårsake medfødte misdannelser ved administrasjon under graviditet. Dyrestudier har vist teratogenisitet (se pkt. 5.3). Plerixafor Seacross bør ikke brukes under graviditet med mindre kvinnens kliniske tilstand har behov for pleriksaforbehandling.

Amming

Det er ikke kjent om pleriksafor skilles ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for det ammende barnet kan ikke utelukkes. Amming bør avbrytes under behandling med Plerixafor Seacross.

Fertilitet

Virkningen av pleriksafor på fertilitet hos menn og kvinner er ikke kjent (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Plerixafor Seacross kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen pasienter har opplevd svimmelhet, utmattelse eller vasovagale reaksjoner. Man bør derfor være forsiktig når man kjører eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsdata for pleriksafor sammen med G-CSF hos onkologipasienter med lymfom og multipelt myelom ble innhentet fra 2 placebokontrollerte fase III-studier (301 pasienter) og 10 ukontrollerte fase II-studier av (242 pasienter). Pasienter ble primært behandlet med daglige doser på 0,24 mg/kg pleriksafor via subkutan injeksjon. Eksponeringen for pleriksafor i disse studiene var fra 1 til 7 etterfølgende dager (median = 2 dager).

I de to fase III-studiene av pasienter med non-Hodgkins lymfom og multipelt myelom (henholdsvis

AMD3100-3101 og AMD3100-3102), ble totalt 301 pasienter behandlet i pleriksafor og G-CSF-gruppen, og 292 pasienter ble behandlet i Placebo og G-CSF-gruppen. Pasienter fikk daglige morgendoser med G-CSF 10 µg/kg i 4 dager før den første dosen med pleriksafor eller placebo hver morgen før aferese. Bivirkninger som inntraff oftere med pleriksafor og G-CSF enn med placebo og G-CSF, og ble rapportert som tilknyttet hos $\geq 1\%$ av pasientene som fikk pleriksafor under mobilisering og aferese av hematopoietiske stamceller og før kjemoterapi/ablativ behandling som klargjøring for transplantasjon, vises i Tabell 1.

Fra kjemoterapi/ablativ behandling som klargjøring for transplantasjon t.o.m. 12 måneder etter transplantasjonen, ble det ikke observert signifikante forskjeller innen forekomsten av bivirkninger på tvers av behandlingsgruppene.

Bivirkningstabell

Bivirkninger er oppført etter organklasser og frekvens. Frekvenser defineres i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$); Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkninger som inntraff oftere med pleriksafor enn med placebo og ble ansett å være relatert til pleriksafor under mobilisering og aferese i fase III-studier

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Ikke kjent	Splenomegali, sprukket milt (se pkt. 4.4)**
Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige	Allergisk reaksjon* Anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk (se pkt. 4.4)**
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Insomni
Mindre vanlige	Unormale drømmer, mareritt
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Svimmelhet, hodepine
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Diaré, kvalme
Vanlige	Oppkast, abdominalsmerter, ubehag i magen, dyspepsi, oppblåst mage, forstoppelse, flatulens, oral hypoestesi, munntørrehet
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Hyperhidrose, erytem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige	Artralgi, muskel-/skjelettsmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Reaksjoner på injeksjons- og infusjonsstedet
Vanlige	Utmattelse (fatigue), uvelhet

* Frekvensen av oppgitte allergiske reaksjoner er basert på bivirkninger som forekom i onkologistudiene (679 pasienter). Hendelser inkluderte én eller mer av følgende: elveblest (n = 2), periorbitale hevelser (n = 2), dyspné (n = 1) eller hypoksi (n = 1). Disse hendelsene var generelt milde eller moderate, og inntraff omtrent 30 min. Etter administrasjon av pleriksafor.

** Erfaring etter markedsføring

Bivirkningene rapportert hos pasienter med lymfom og multippelt myelom som fikk pleriksafor i de kontrollerte fase III-studiene og ukontrollerte studiene, inkludert en fase II-studie av pleriksafor som monoterapi for mobilisering av hematopoietiske stamceller, er lignende. Det ble ikke observert signifikante forskjeller når det gjelder forekomsten av bivirkninger for onkologipasienter etter sykdom, alder eller kjønn.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myokardinfarkt

I kliniske studier opplevde 7 av 679 onkologipasienter myokardinfarkt etter mobilisering av hematopoietiske stamceller med pleriksafor og G-CSF. Alle hendelser inntraff minst 14 dager etter siste administrasjon av pleriksafor. I tillegg opplevde to kvinnelige onkologipasienter i "compassionate use"-programmet myokardinfarkt etter mobilisering av hematopoietiske stamceller med pleriksafor og G-CSF. En av disse hendelsene inntraff 4 dager etter siste administrasjon av pleriksafor. Mangel på temporalt forhold hos 8 av 9 pasienter sammen med risikoprofilen til pasienter med myokardinfarkt antyder ikke at pleriksafor medfører en uavhengig risiko for myokardinfarkt hos pasienter som også får G-CSF.

Hyperleukocytose

Leukocyttantall på $100 \times 10^9/l$ eller høyere ble observert dagen før eller dagen for aferese, hos 7 % pasienter som fikk pleriksafor og hos 1 % pasienter som fikk placebo i fase III-studiene. Det ble ikke observert komplikasjoner eller kliniske symptomer på leukostase.

Vasovagale reaksjoner

I kliniske studier av pleriksafor hos onkologipasienter og friske frivillige, opplevde mindre enn 1 % av pasientene vasovagale reaksjoner (ortostatisk hypotensjon og/eller synkope) etter subkutan administrasjon av pleriksafordoser $\leq 0,24$ mg/kg. De fleste av disse hendelsene inntraff innen 1 time etter administrasjon av pleriksafor.

Gastrointestinale sykdommer

I kliniske studier med pleriksafor hos onkologipasienter foreligger det sjeldne rapporter om kraftige gastrointestinale hendelser, inkludert diaré, kvalme, brekninger og abdominalsmerter.

Parestesi

Parestesi observeres ofte hos onkologipasienter som gjennomgår autolog transplantasjon etter flere sykdomsintervensjoner. I de placebokontrollerte fase III-studiene var forekomsten av parestesi henholdsvis 20,6 % og 21,2 % i pleriksafor- og placebogruppene.

Eldre pasienter

I de to placebokontrollerte kliniske studiene av pleriksafor var 24 % av pasientene ≥ 65 år. Det ble ikke observert merkbare forskjeller i forekomsten av bivirkninger hos de eldre pasientene sammenlignet med de yngre.

Pediatrisk populasjon

Tretti pasienter ble behandlet med 0,24 mg/kg pleriksafor i en åpen, kontrollert multisenterstudie (DFI 12860) (se pkt. 5.1). Sikkerhetsprofilen i denne pediatriske studien var tilsvarende som observert hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering. Ut fra begrensede data ved doser over den anbefalte dosen og opptil 0,48 mg/kg, kan frekvensen av gastrointestinale sykdommer, vasovagale reaksjoner, ortostatisk hypotensjon og/eller synkope være høyere.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre immunstimulerende midler; ATC-kode: L03AX16

Virkningsmekanisme

Pleriksafor er et bicyclamderivat, en selektiv reversibel antagonist av kjemokinreseptoren CXCR4, og blokkerer binding av den relaterte liganden, stromacellederivert faktor-1 α (SDF-1 α), også kjent som CXCL12. Pleriksaforindusert leukocytose og forhøyede nivåer av sirkulerende hematopoietiske progenitorceller antas å resultere fra en forstyrrelse av CXCR4-binding til den relaterte liganden, som fører til at både modne og pluripotente celler vises i den systemiske sirkuleringen. CD34+-celler mobilisert av pleriksafor er funksjonelle og kan transplanteres med langvarig repopulasjonsevne.

Farmakodynamiske effekter

I farmakodynamiske studier av friske frivillige med kun pleriksafor, ble maksimal mobilisering av CD34+-celler observert fra 6 til 9 timer etter administrasjon. I farmakodynamiske studier av friske frivillige med pleriksafor sammen med G-CSF administrert ved identiske doseringsplaner som i studier av pasienter, ble en vedvarende forhøyning av antallet CD34+-celler i perifert blod observert fra 4 til 18 timer etter administrasjon av pleriksafor med maksimal respons mellom 10 og 14 timer.

For å kunne sammenligne farmakokinetikken og farmakodynamikken til pleriksafor etter dosering med 0,24 mg/kg-baserte og faste (20 mg) doser, ble en studie utført hos pasienter med NHL (n = 61). Disse ble behandlet med 0,24 mg/kg eller 20 mg pleriksafor. Studien ble utført hos pasienter som veide 70 kg eller mindre (median 63,7 kg, minimum 34,2 kg, maksimum 70 kg). Den faste dosen på 20 mg viste 1,43 ganger høyere eksponering (AUC_{0-10h}), enn hos 0,24 mg/kg dosen (tabell 2). Den faste dosen på 20 mg viste også en numerisk høyere responsrate enn en mg/kg basert dosering for å oppnå målet på $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ celler/kg (5,2 % [60,0 % vs. 54,8 %] basert på lokale laboratoriedata og 11,7 % [63,3 % vs. 51,6 %] basert på sentrale laboratoriedata). Median tid for å oppnå $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ celler/kg var 3 dager for begge behandlingsgrupper, og sikkerhetsprofilene var tilsvarende for gruppene. En kroppsvekt på 83 kg ble valgt som grense for overgang fra fast til vektbasert dosering (83 kg x 0,24 mg = 19,92 mg/kg).

Tabell 2. Systemisk eksponeringssammenligninger (AUC_{0-10h}) av fast og vektbaserte regimer

Regime	Geometrisk gjennomsnittlig AUC
Fast 20 mg (n = 30)	3991,2
0,24 mg/kg (n = 31)	2792,7
Ratio (90 % KI)	1,43 (1,32, 1,54)

Klinisk effekt og sikkerhet

I to fase III randomiserte kontrollerte studier, fikk pasienter med non-Hodgkins lymfom eller multippelt myelom pleriksafor 0,24 mg/kg eller placebo hver kveld før aferese. Pasienter fikk daglige morgendoser med G-CSF 10 μ g/kg i 4 dager før den første dosen med pleriksafor eller placebo og hver morgen før aferese. Optimale (5 eller 6 x 10⁶ celler/kg) og minimale (2 x 10⁶ celler/kg) antall CD34+-celler/kg innen et gitt antall dager, samt de primære sammensatte endepunktene som implementerte vellykket transplantasjon presenteres i Tabellene 3 og 5; andelen pasienter som når optimale antall CD34+-celler/kg innen aferesedagen presenteres i Tabellene 4 og 6.

Tabell 3. Effekteresultater for studie AMD3100-3101 – CD34+-cellemobilisering hos pasienter med non-Hodgkins lymfom

Effektendepunkt ^b	Pleriksafor og G-CSF (n = 150)	Placebo og G-CSF (n = 148)	p-verdi ^a
Pasienter som oppnår $\geq 5 \times 10^6$ celler/kg i ≤ 4 aferesedager og vellykket transplantasjon	86 (57,3 %)	28 (18,9 %)	< 0,001

Pasienter som oppnår $\geq 2 \times 10^6$ celler/kg i ≤ 4 aferesedager og vellykket transplantasjon	126 (84,0 %)	64 (43,2 %)	< 0,001
--	--------------	-------------	---------

^a p-verdi beregnet ved hjelp av Pearsons kjikvadratttest

^b Statistisk sett oppnådde signifikant flere pasienter $\geq 5 \times 10^6$ celler/kg i ≤ 4 aferesedager med pleriksafor og G-CSF (n=89; 59,3 %) enn med placebo og G-CSF (n=29; 19,6 %), $p < 0,001$; statistisk sett oppnådde signifikant flere pasienter $\geq 2 \times 10^6$ celler/kg i ≤ 4 aferesedager med pleriksafor og G-CSF (n=130; 86,7 %) enn med placebo og G-CSF (n=70; 47,3 %), $p < 0,001$.

Tabell 4. Studie AMD3100-3101 – Andel pasienter som oppnådde $\geq 5 \times 10^6$ CD34+-celler/kg innen aferesedag hos pasienter med non-Hodgkins lymfom

Dager	Andel ^a i pleriksafor og G-CSF (n=147 ^b)	Andel ^a i placebo og 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 Prosenter fastslått med Kaplan Meier-metoden

^b n inkluderer alle pasienter som fikk minst én aferesedag

Tabell 5. Effekresultater for studie AMD3100-3102 – CD34+-cellemobilisering hos pasienter med multipelt myelom

Effektendepunkt ^b	Pleriksafor og G-CSF (n = 148)	Placebo og G-CSF (n = 154)	p-verdi ^a
Pasienter som oppnår $\geq 6 \times 10^6$ celler/kg i ≤ 2 aferesedager og vellykket transplantasjon	104 (70,3 %)	53 (34,4 %)	< 0,001

^a p-verdi beregnet med Cochran-Mantel-Haenszel-statistikk blokkert av trombocytantall ved baseline

^b Statistisk sett oppnådde signifikant flere pasienter $\geq 6 \times 10^6$ celler/kg i ≤ 2 aferesedager med pleriksafor og G-CSF (n=106; 71,6 %) enn med placebo og G-CSF (n=53; 34,4 %), $p < 0,001$; statistisk sett oppnådde signifikant flere pasienter $\geq 6 \times 10^6$ celler/kg i ≤ 4 aferesedager med pleriksafor og G-CSF (n=112; 75,7 %) enn med placebo og G-CSF (n=79; 51,3 %), $p < 0,001$; statistisk sett oppnådde signifikant flere pasienter $\geq 2 \times 10^6$ celler/kg i ≤ 4 aferesedager med pleriksafor og G-CSF (n=141; 95,3 %) enn med placebo og G-CSF (n=136; 88,3 %), $p=0,031$.

Tabell 6. Studie AMD3100-3102 – Andel pasienter som oppnådde $\geq 6 \times 10^6$ CD34+-celler/kg innen aferesedag hos pasienter med multipelt myelom

Dager	Andel ^a i pleriksafor og G-CSF (n=144 ^b)	Andel ^a i placebo og 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 Prosenter fastslått med Kaplan Meier-metoden

^b n inkluderer alle pasienter som fikk minst én aferesedag

Redningspasienter

I studie AMD3100-3101, ble 62 pasienter (10 i pleriksafor + G-CSF-gruppen og 52 i Placebo + G-CSF-gruppen) som ikke mobiliserte tilstrekkelig antall CD34+ celler og derfor ikke kunne videreføres til transplantasjon, med i en åpen redningsprosedyre med pleriksafor og G-CSF. Av disse pasientene, mobiliserte 55 % (34 av 62) $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ celler og hadde vellykket transplantasjon. I studie AMD3100-3102, ble 7 pasienter (alle fra placebo + G-CSF-gruppen) med i redningsprosedyren. Av disse pasientene mobiliserte 100 % (7 av 7) $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ celler og hadde vellykket transplantasjon.

Dosen hematopoietiske stamceller som ble brukt ved hver transplantasjon ble bestemt av utprøveren, og alle innsamlede hematopoietiske stamceller ble ikke nødvendigvis transplantert. For transplanterte

pasienter i fase III-studier, var mediantiden til nøytrofiltransplantasjon (10 – 11 dager), mediantiden til trombocytttransplantasjon (18–20 dager) og transplantasjonsholdbarheten fram til 12 måneder etter transplantasjon lignende på tvers av pleriksafor- og placebogruppene.

Mobiliserings- og transplantasjonsdata fra støttende fase II-studier (pleriksafor 0,24 mg/kg dosert om kvelden eller morgenen før aferese) hos pasienter med non-Hodgkins lymfom, Hodgkins sykdom eller multippelt myelom lignet på data for fase III-studiene.

I de placebokontrollerte studiene, ganger økning av antallet CD34+-celler i perifert blod (celler/ μ l) i løpet av den 24-timersperioden fra dagen før første aferese til rett før den første aferesen ble vurdert (Tabell 6). I denne 24-timersperioden ble den første dosen pleriksafor 0,24 mg/kg eller placebo administrert 10–11 timer før aferese.

Tabell 7. Ganger økning av CD34+-celler i perifert blod etter administrasjon av pleriksafor

Studie	Pleriksafor og G-CSF		Placebo og G-CSF	
	Median	Gj.sn. (SD)	Median	Gj.sn. (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 populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med pleriksafor hos barn med alder 0 til 1 år ved myelosuppresjon forårsaket av kjemoterapi for å behandle ondartede sykdommer, som krever en autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Effekt og sikkerhet av pleriksafor ble evaluert i en åpen, kontrollert multisenterstudie hos pediatriske pasienter med solide tumorer (inkludert nevroblastom, sarkom, Ewings sarkom) eller lymfom som var kvalifisert for autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (DFI12860). Pasienter med leukemi, vedvarende høy grad av benmargskreft før mobilisering eller tidligere stamcelletransplantasjon ble ekskludert.

Førtifem pediatriske pasienter (1 til < 18 år) ble randomisert, 2:1, til 0,24 mg/kg pleriksafor pluss standard mobilisering (G-CSF med eller uten kjemoterapi) vs. kontroll (kun standard mobilisering). Median alder var 5,3 år (min.:maks. 1:18) i pleriksafor-gruppen vs. 4,7 år (min.:maks. 1:17) i kontrollgruppen.

Kun én pasient under 2 år ble randomisert til behandlingsgruppen med pleriksafor. Det var en ubalanse mellom behandlingsgruppene i antallet CD34+-celler i perifert blod dagen før første aferese (dvs. før administrasjon av pleriksafor), hvorav det var færre sirkulerende PB CD34+ i pleriksafor-gruppen. Median PB CD34+-celletall ved baseline var 15 celler/mikroliter i pleriksafor-gruppen vs. 35 celler/mikroliter i kontrollgruppen. Primæranalysen viste at 80 % av pasientene i pleriksafor-gruppen opplevde minst en dobling av PB CD34+-antallet, sett fra morgenen dagen før den første planlagte aferesen til morgenen før aferese, vs. 28,6 % av pasientene i kontrollgruppen ($p = 0,0019$). Økning i median i antall PB CD34+-celler fra baseline til dagen for aferese var 3,2 ganger i pleriksafor-gruppen vs. 1,4 ganger i kontrollgruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til pleriksafor er vurdert hos pasienter med lymfom og multippelt myelom ved det kliniske dosenivået 0,24 mg/kg etter forbehandling med G-CSF (10 μ g/kg én gang daglig i 4 etterfølgende dager).

Absorpsjon

Pleriksafor absorberes raskt etter subkutan injeksjon, og når toppkonsentrasjonene innen omtrent 30–

60 minutter ($t_{\max}$). Etter subkutan administrasjon av en 0,24 mg/kg dose til pasienter etter 4 dagers G-CSF-forbehandling, var den maksimale plasmakonsentrasjonen ($C_{\max}$) og systemiske eksponeringen (AUC_{0-24}) av pleriksafor henholdsvis 887 ± 217 ng/ml og 4337 ± 922 ng.time/ml.

Distribusjon

Pleriksafor er moderat bundet til humane plasmaproteiner opptil 58 %. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet av pleriksafor hos mennesker er 0,3 l/kg, noe som viser at pleriksafor i stor grad er innskrenket til, men ikke begrenset til, det ekstravaskulære væskerommet.

Biotransformasjon

Pleriksafor metaboliseres ikke *in vitro* ved hjelp av humane levermikrosomer eller humane primære hepatocytter, og utviser ikke hemmende aktivitet *in vitro* mot de viktigste legemiddelmetaboliserende CYP450-enzymene (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4/5). I *in vitro*-studier med humane hepatocytter, induserer ikke pleriksafor CYP1A2-, CYP2B6- og CYP3A4-enzym. Disse funnene antyder at pleriksafor har liten mulighet for å inngå i P450-avhengige interaksjoner mellom legemidler.

Eliminasjon

Hovedruten for eliminering av pleriksafor er via urin. Etter en 0,24 mg/kg dose hos friske frivillige med normal nyrefunksjon, ble omtrent 70 % av dosen skilt ut i urin under de første 24 timene etter administrasjon. Halveringstiden ($t_{1/2}$) i plasma er 3–5 timer. Pleriksafor virket ikke som substrat eller hemmer for P-glykoprotein i en *in vitro*-studie med MDCKII- og MDCKII-MDR1-cellemodeller.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Etter én enkel dose på 0,24 mg/kg pleriksafor, var clearance redusert hos pasienter med forskjellige grader nedsatt nyrefunksjon, og var positivt korrelert med kreatininclearance (CrCl). Gjennomsnittsverdier av AUC_{0-24} for pleriksafor med mild (CrCl 51–80 ml/min), moderat (CrCl 31–50 ml/min) og kraftig (CrCl ≤ 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon var henholdsvis 5410, 6780 og 6990 ng.time/ml, som var høyere enn eksponeringen observert hos friske pasienter med normal nyrefunksjon (5070 ng.time/ml). Nedsatt nyrefunksjon hadde ingen effekt på $C_{\max}$.

Kjønn

En farmakokinetisk populasjonsanalyse viste ingen effekter av kjønn på farmakokinetikken til pleriksafor.

Eldre

En farmakokinetisk populasjonsanalyse viste ingen effekter av alder på farmakokinetikken til pleriksafor.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til pleriksafor ble evaluert hos 48 pediatriske pasienter (1 til < 18 år) med solide tumorer med subkutane doser på 0,16, 0,24 og 0,32 mg/kg med standard mobilisering (G-CSF med eller uten kjemoterapi). Basert på populasjonsfarmakokinetisk modellering, som tilsvarer den hos voksne, resulterte en mikrog/kg-basert dosering hos pediatriske pasienter i en økt eksponering for pleriksafor ved økt kroppsvekt. Ved samme vektbaserte doseringsregime på 240 mikrog/kg er gjennomsnittlig eksponering for pleriksafor (AUC_{0-24h}) lavere hos pediatriske pasienter i alderen 2 til < 6 år (1410 ng.time/ml), 6 til < 12 år (2318 ng.time/ml) og 12 til < 18 år (2981 ng.time/ml) enn hos voksne (4337 ng.time/ml). Basert på populasjonsfarmakokinetisk modellering er den gjennomsnittlige eksponeringen for pleriksafor (AUC_{0-24h}) hos pediatriske pasienter i alderen 2 til < 6 år (1905 ng.time/ml), 6 til < 12 år (3063 ng.time/ml) og 12 til < 18 år (4015 ng.time/ml) etter en dose på 320 mikrog/kg nærmere eksponeringen hos voksne som får 240 mikrog/kg. Mobiliseringen av PB CD34+ celler blir observert i trinn 2 av studien.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Resultatene fra studier med enkle subkutane doser hos rotter og mus viste at pleriksafor kan indusere forbigående men kraftige nevromuskulære effekter (ukoordinert bevegelse), beroligende effekter (hypoaktivitet), dyspné, ventral eller lateral hvilestilling og/eller muskelkramper. Andre effekter av pleriksafor som konsekvent ble registrert ved dyrestudier med gjentatte doser omfattet økte nivåer av sirkulerende leukocytter og økt utskillelse av kalsium og magnesium i urin hos rotter og hunder, noe høyere miltvekt hos rotter, samt diaré og takykardi hos hunder. Histopatologiske funn av ekstramedullær hematopoiese ble observert i leveren og milten hos rotter og/eller hunder. Ett eller flere av disse funnene ble normalt observert ved systemiske eksponeringer i samme størrelsesorden eller noe høyere enn den humane kliniske eksponeringen.

Resultatene fra den doseområdedefinerende studien hos juvenile minigriser og de områdedefinerende og definitive studiene hos juvenile rotter var lik resultatene sett hos voksne mus, rotter og hunder. Eksponeringsmarginene i studien med juvenile rotter ved maksimum tolerert dose (MTD) var ≥ 18 ganger, sammenlignet med den høyeste kliniske pediatriske dosen hos barn opptil 18 år.

En *in vitro* generell reseptoraktivitetsscreening viste at pleriksafor, ved en konsentrasjon (5 mikrog/ml) flere ganger høyere enn det maksimale humane systemiske nivået, har moderat eller sterk bindingsaffinitet for flere ulike reseptorer som i hovedsak er lokalisert på presynaptiske nerveender i sentralnervesystemet (CNS) og/eller det perifere nervesystemet (PNS) (N-type kalsiumkanal, kaliumkanal SK_{CA}, histamin H₃, acetylkolin muskarin M₁ og M₂, adrenergikum α _{1B} og α _{2C}, neuropeptid Y/Y₁ og glutamat NMDA polyaminreseptorer). Den kliniske relevansen til disse funnene er ikke kjent.

Farmakologiske sikkerhetsstudier med intravenøst administrert pleriksafor hos rotter viste respiratoriske og kardiale beroligende effekter ved systemiske eksponeringer litt over den humane kliniske eksponeringen, mens subkutan administrering fremkalte bare respiratoriske og kardiovaskulære effekter på høyere systemiske nivåer.

SDF-1 α og CXCR4 spiller viktige roller i embryoføtal utvikling. Pleriksafor er påvist å forårsake økt resorpsjon, redusert fostervekt, hemmet skjelettutvikling og økte fosterabnormiteter hos rotter og kaniner. Data fra dyremodeller antyder også modulering av føtal hematopoiese, vaskularisering og cerebellar utvikling ved hjelp av SDF-1 α og CXCR4. Systemisk eksponering ved Intet observert bivirkningsnivå for teratogene effekter hos rotter og kaniner var av samme omfang eller mindre enn det påvist ved terapeutiske doser hos pasienter. Dette teratogene potensialet er sannsynlig på grunn av den farmakodynamiske virkningsmekanismen.

I distribusjonsstudier av rotter ble konsentrasjoner av radiomerket pleriksafor påvist i reproduksjonsorganer (testikler, eggstokker, livmor) to uker etter enkle eller 7 daglige gjentatte doser hos hannrotter og etter 7 daglige gjentatte doser hos hunnrotter. Elimineringshastigheten fra vev var langsom.

De mulige effektene av pleriksafor på mannlig fertilitet og postnatal utvikling er ikke vurdert i ikke-kliniske studier.

Karsinogenitetsstudier med pleriksafor er ikke gjennomført. Pleriksafor var ikke gentoksisk i en adekvat serie med gentoksisitetstester.

Pleriksafor hemmet tumorvekst i *in vivo*-modeller av non-Hodgkins lymfom, glioblastom, medulloblastom og akutt lymfoblastisk leukemi ved intermitterende doser. En vekstøkning av non-Hodgkins lymfom ble registrert etter kontinuerlig administrasjon av pleriksafor i 28 dager. Den mulige risikoen forbundet med denne effekten forventes å være lav for den tiltenkte korte doseringsvarigheten av pleriksafor hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid

Saltsyre, konsentrert (pH-justering)
Natriumhydroksid (pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass
4 år.

Etter åpning
Legemidlet bør brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For holdbarhet etter anbrudd av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av klart glass med propp av klorbutylgummi og aluminiumsforsegling med et vippelekk av plast. Hvert hetteglass inneholder 1,2 ml oppløsning.

Pakningsstørrelse 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Seacross Pharma (Europe) Limited
POD 13, The Old Station House
15A Main Street, Blackrock
Dublin, A94 T8P8
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

MTnr. 21-14235

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

09.05.2023

10. OPPDATERINGSDATO

19.10.2023