

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pleforbil 20 mg/ml injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 20 mg plerixaforu.

Jedna injekční lahvička obsahuje 24 mg plerixaforu v 1,2 ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý roztok, prakticky bez částic, s pH 6,0 - 7,5 a osmolalitou 270 - 310 mosm/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### Dospělí pacienti

Pleforbil je indikován v kombinaci s faktorem stimuluječím kolonie granulocytů (G-CSF) ke zvýšení mobilizace hematopoetických kmenových buněk do periferní krve pro odběr a následnou autologní transplantaci u dospělých pacientů s lymfomem nebo mnohočetným myelomem, jejichž buňky se špatně mobilizují (viz bod 4.2).

##### Pediatrickí pacienti (1 až méně než 18 let)

Pleforbil je indikován v kombinaci s G-CSF ke zvýšení mobilizace hematopoetických kmenových buněk do periferní krve k odběru a následné autologní transplantaci u dětí s lymfomem nebo solidními zhoubnými nádory, buď:

- preventivně, když se očekává, že počet cirkulujících kmenových buněk v předpokládaný den odběru po adekvátní mobilizaci pomocí G-CSF (s chemoterapií nebo bez ní) bude nedostatečný s ohledem na požadovaný výtěžek krvetvorných kmenových buněk, nebo
- kteří dříve neodebrali dostatečné množství hematopoetických kmenových buněk (viz bod 4.2).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Pleforbil má být zahájena a sledována lékařem se zkušenostmi v onkologii a/nebo hematologii. Postupy mobilizace a aferézy mají být prováděny ve spolupráci s onkologicko-hematologickým centrem s přijatelnými zkušenostmi v této oblasti, kde lze správně provádět monitorování hematopoetických progenitorových buněk.

Věk nad 60 let a/nebo předchozí myelosupresivní chemoterapie a/nebo rozsáhlá předchozí chemoterapie a/nebo maximální počet cirkulujících kmenových buněk nižší než 20 kmenových buněk/mikrolitr byly identifikovány jako prediktory špatné mobilizace.

##### Dávkování

### Dospělý

Doporučená denní dávka plerixaforu ve formě subkutánní injekce (s.c.) je:

- 20 mg fixní dávka nebo 0,24 mg/kg tělesné hmotnosti u pacientů s hmotností  $\leq$  83 kg (viz bod 5.2).
- 0,24 mg/kg tělesné hmotnosti u pacientů s hmotností  $>$  83 kg.

### Pediatrickí (1 až méně než 18 let)

Doporučená denní dávka plerixaforu ve formě subkutánní injekce (s.c.) je:

- 0,24 mg/kg tělesné hmotnosti (viz bod 5.1).

Každá injekční lahvička plerixaforu je naplněna tak, aby poskytla 1,2 ml 20 mg/ml vodného roztoku plerixaforu na injekci obsahujícího 24 mg plerixaforu.

Plerixafor musí být natažen do velikosti typu injekční stříkačky, která by měla být zvolena podle hmotnosti pacienta.

Pro pacienty s nízkou hmotností, do 45 kg tělesné hmotnosti, lze použít 1 ml injekční stříkačky pro použití u kojenců. Tento typ stříkačky má velké dělení po 0,1 ml a malé dělení na 0,01 ml, a proto je vhodné podávat plerixafor v dávce 240  $\mu$ g/kg dětským pacientům s tělesnou hmotností alespoň 9 kg. Pro pacienty s hmotností větší než 45 kg lze použít 1 ml nebo 2 ml injekční stříkačku se stupnicí, která umožňuje měřit objem do 0,1 ml.

Má být podáván subkutánní injekcí 6 až 11 hodin před zahájením každé aferézy po 4denní předléčbě G-CSF. V klinických studiích se plerixafor běžně používal 2 až 4 (a až 7) po sobě jdoucích dnů.

Hmotnost použitá pro výpočet dávky plerixaforu má být získána během 1 týdne před první dávkou plerixaforu. V klinických studiích byla dávka plerixaforu vypočítána na základě tělesné hmotnosti u pacientů do 175 % ideální tělesné hmotnosti. Dávka Plerixaforu a léčba pacientů vážících více než 175 % ideální tělesné hmotnosti nebyly zkoumány. Ideální tělesnou hmotnost lze určit pomocí následujících rovnic:

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

Na základě zvyšující se expozice s rostoucí tělesnou hmotností by dávka plerixaforu neměla překročit 40 mg/den.

### Doporučené souběžné podávání léčivých přípravků

V klíčových klinických studiích podporujících použití plerixaforu dostávali všichni pacienti denně ranní dávky 10  $\mu$ g/kg G-CSF po dobu 4 po sobě jdoucích dnů před první dávkou plerixaforu a každé ráno před aferézou.

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin*

Pacientům s clearance kreatininu 20-50 ml/min má být dávka plerixaforu snížena o jednu třetinu na 0,16 mg/kg/den (viz bod 5.2). Klinické údaje s touto úpravou dávky jsou omezené. Neexistují dostatečné klinické zkušenosti pro doporučení alternativního dávkování pro pacienty s clearance kreatininu  $<$  20 ml/min, stejně jako pro doporučení ohledně dávkování pro pacienty na hemodialýze.

Na základě zvyšující se expozice s rostoucí tělesnou hmotností dávka nemá překročit 27 mg/den, pokud je clearance kreatininu nižší než 50 ml/min.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost plerixaforu u dětí (1 až méně než 18 let) byla studována v otevřené, multicentrické, kontrolované studii (viz body 4.8, 5.1 a 5.2).

#### *Starší pacienti (> 65 let)*

U starších pacientů s normální funkcí ledvin nejsou nutné žádné úpravy dávkování. U starších pacientů s clearance kreatininu  $\leq$  50 ml/min se doporučuje úprava dávky (viz Porucha funkce ledvin

výše). Obecně je třeba věnovat pozornost výběru dávky u starších pacientů vzhledem k vyšší frekvenci snížené funkce ledvin v pokročilém věku.

#### *Způsob podání*

Pleforbil je určen k subkutánní injekci. Každá injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

Injekční lahvičky mají být před podáním vizuálně zkontrolovány a neměly by být použity, pokud jsou v nich částice nebo pokud došlo ke změně barvy. Vzhledem k tomu, že se Pleforbil dodává jako sterilní léková forma bez konzervačních látek, je třeba při přemísťování obsahu lahvičky do vhodné injekční stříkačky pro subkutánní podání dodržovat aseptickou techniku (viz bod 6.3).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Mobilizace nádorových buněk u pacientů s lymfomem a mnohočetným myelomem

Při použití přípravku plerixafor společně s G-CSF pro mobilizaci hematopoetických kmenových buněk u pacientů s lymfomem nebo mnohočetným myelomem se z kostní dřene mohou uvolňovat nádorové buňky, které se následně dostanou do leukoferetického produktu. Výsledky ukázaly, že v případě mobilizace nádorových buněk není počet mobilizovaných nádorových buněk po podání přípravku plerixafor plus G-CFS zvýšen ve srovnání se samotným G-CSF.

#### Mobilizace nádorových buněk u pacientů s leukémií

V programu tzv. použití ze soucitu (compassionate use) byly přípravky plerixafor a G-CSF podávány pacientům s akutní myeloidní leukémií a leukémií plazmatických buněk. V některých případech došlo u těchto pacientů ke zvýšení počtu leukemických buněk v periferní krvi. Současně s mobilizací hematopoetických kmenových buněk může plerixafor mobilizovat leukemické buňky a jimi následně kontaminovat aferetické produkty. Proto se plerixafor nedoporučuje používat pro mobilizaci hematopoetických kmenových buněk a jejich následný sběr u pacientů s leukémií.

#### Hematologické účinky

##### *Hyperleukocytóza*

Podání přípravku plerixafor společně s G-CSF zvyšuje počet cirkulujících leukocytů i populace hematopoetických kmenových buněk. Během léčby přípravkem plerixafor je nutné monitorovat počet bílých krvinek. Při podání přípravku plerixafor pacientům s počtem neutrofilů v periferní krvi přesahujícím  $50 \times 10^9 / l$  je nutné posoudit klinický stav pacienta.

##### *Trombocytopenie*

Trombocytopenie je známou komplikací aferézy a vyskytuje se u pacientů léčených plerixaforem. U všech pacientů léčených plerixaforem, kteří podstupují aferézu, je nutné monitorovat počet trombocytů.

#### Alergické reakce

Přípravek Pleforbil je méně často spojován s potenciálem systémových reakcí vztažených k subkutánnímu podání, jako např. kopřivka, periorbitální otoky, dušnost nebo hypoxie (viz bod 4.8). Příznaky reagují na podanou léčbu (např. antihistaminika, kortikosteroidy, hydratace nebo podání kyslíku) nebo odezní samovolně. Po uvedení tohoto přípravku na trh byly globálně hlášeny případy anafylaktických reakcí, včetně anafylaktického šoku. S ohledem na možnost těchto reakcí je nutné přijmout příslušná opatření

#### Vazovagální reakce

Po subkutánní injekci mohou nastat vazovagální reakce, ortostatická hypotenze a/nebo případně synkopa (viz bod 4.8). S ohledem na možnost těchto reakcí je nutné přijmout příslušná opatření.

### Účinky na slezinu

V preklinických studiích byla po delší (2–4 týdny) denní subkutánní léčbě plerixaforem u potkanů v dávce přibližně čtyřnásobně převyšující doporučenou dávku u lidí zjištěna vyšší absolutní i relativní hmotnost sleziny spojená s extramedulární hematopoézou.

Účinek plerixaforu na velikost sleziny u pacientů dosud nebyl v klinických studiích specificky hodnocen. Po podání přípravku Pleforbil společně s růstovým faktorem G-CSF byly hlášeny případy zvětšení sleziny a/nebo ruptury sleziny. U osob, které jsou léčeny přípravkem Pleforbil společně s G-CSF a uvádějí bolesti břicha v levém podžebří a/nebo bolesti lopatky či ramene, je nutné vyšetřit stav sleziny.

### Sodík

Přípravek Pleforbil obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Testy *in vitro* prokázaly, že plerixafor se nemetabolizuje enzymy cytochromu P450 CYP ani neinhibuje ani neindukuje enzymy P450 CYP. Plerixafor ve studii *in vitro* nepůsobil jako substrát nebo inhibitor P-glykoproteinu.

V klinických studiích u pacientů s non-Hodgkinovským lymfomem nemělo přidání rituximabu k mobilizačnímu režimu plerixaforu a G-CSF žádný vliv na bezpečnost pacientů nebo výtěžnost CD34+ buněk.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku

Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby používat účinnou antikoncepci.

### Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání plerixaforu u těhotných žen.

Na základě farmakodynamického mechanismu účinku lze předpokládat, že plerixafor může při podání během těhotenství způsobit vrozené vývojové vady. Studie na zvířatech prokázaly teratogenitu (viz bod 5.3). Přípravek Pleforbil nemá být během těhotenství podáván, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu plerixaforem.

### Kojení

Není známo, zdali se plerixafor vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko u kojených dětí nelze vyloučit. Při léčbě přípravkem Pleforbil je nutné ukončit kojení.

### Fertilita

Účinky plerixaforu na mužskou a ženskou fertilitu nejsou známy (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Pleforbil může ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje. Někteří pacienti uváděli závratě, únavu nebo vazogální reakce; proto se při řízení a obsluze strojů doporučuje zvýšená opatrnost.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Údaje o bezpečnosti přípravku Pleforbil při současném podání s G-CSF u onkologických pacientů s lymfomem a mnohočetným myelomem byly získány ze dvou placebem kontrolovaných klinických studií fáze III (301 pacientů) a 10 nekontrolovaných studií fáze II (242 pacientů). Pacienti byli primárně léčeni denní dávkou 0,24 mg/kg plerixaforu v subkutánní injekci. Délka léčby přípravkem plerixafor v těchto studiích se pohybovala od 1 do 7 po sobě jdoucích dnů (medián = 2 dny).

Ve dvou klinických studiích fáze III u pacientů s non-Hodgkinovským lymfomem a mnohočetným myelomem (AMD3100-3101 a AMD3100-3102) bylo celkem 301 pacientů léčeno ve skupině G-CSF a plerixaforem a 292 pacientů bylo léčeno ve skupině G-CSF a placebo. Pacienti dostávali každé ráno G-CSF v dávce 10 µg/kg během 4 dnů před první dávkou plerixaforu nebo placebo a dále každé ráno před aferézou. Hlášené nežádoucí účinky se vyskytovaly častěji ve skupině léčené přípravkem Pleforbil a G-CSF než ve skupině léčené placebem a G-CSF a byly hlášeny jako vztažené k léčivému přípravku u ≥ 1% pacientů léčených přípravkem Pleforbil během mobilizace hematopoetických kmenových buněk a aferézy a před chemoterapeutickou/ablační léčbou v přípravě na transplantaci jsou uvedeny v tabulce 1.

Od zahájení chemoterapie/ablativní léčby v přípravě na transplantaci až do 12 měsíců po transplantaci nebyly mezi léčenými skupinami shledány žádné významné rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků.

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle třídy orgánových systémů a četnosti. Četnost výskytu je definována podle následující definice: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 1. Nežádoucí účinky vyskytující se častěji při léčbě plerixaforem než u placebo, které byly považovány za související s přípravkem Pleforbil během mobilizace a aferézy v klinických studiích fáze III**

<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Není známo	Splenomegalie, ruptura sleziny (viz bod 4.4)**
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Méně časté	Alergické reakce* Anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku (viz bod 4.4)**
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Časté	Insomnie
Méně časté	Abnormální sny, noční můry
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	Závratě, bolest hlavy
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	Průjem, nauzea
Časté	Zvracení, bolest břicha, žaludeční diskomfort, dyspepsie, břišní distenze, zácpa, nadýmání, orální hypestezie, sucho v ústech
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Časté	Hyperhidróza, erytém
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	
Časté	Bolest kloubů, muskuloskeletální bolest
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté	Reakce v místě injekce a infuze
Časté	Únava, malátnost

\* Četnost zde uvedených alergických reakcí je založena na nežádoucích účincích, které se objevily v onkologických studiích (679 pacientů). Mezi příhody patřilo jedno nebo více z následujících: kopřivka (n=2), periorbitální otoky (n=2), dušnost (n=1) nebo hypoxie (n=1).

Tyto příhody byly mírné až středně závažné intenzity a objevily se přibližně do 30 minut po podání přípravku plerixaforu.

\*\* Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s lymfomem a mnohočetným myelomem, kteří dostali plerixafor v kontrolovaných klinických studiích fáze III a nekontrolovaných studiích včetně studie fáze II, kde byl přípravek plerixafor podáván v monoterapii při mobilizaci hematopoetických kmenových buněk, byly podobné. U onkologických pacientů nebyly shledány významné rozdíly výskytu nežádoucích účinků u různých nemocí, věku nebo pohlaví.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Infarkt myokardu*

V klinických studiích došlo u 7 z 679 onkologických pacientů k infarktu myokardu po mobilizaci hematopoetických buněk plerixaforem a G-CSF. Všechny příhody nastaly nejméně 14 dní po posledním podání plerixaforu. Dále došlo u dvou onkologicky nemocných žen v programu použití ze soucitu k infarktu myokardu po mobilizaci hematopoetických kmenových buněk plerixaforem a G-CSF. Jedna z těchto příhod nastala 4 dny po podání poslední dávky plerixaforu. Nedostatečná časová souvislost u 8 z 9 pacientů společně s rizikovým profilem pacientů s infarktem myokardu nenavzděčuje tomu, že by plerixafor představoval nezávislé riziko infarktu myokardu u pacientů, kteří také dostávají G-CSF.

##### *Hyperleukocytóza*

V klinických studiích fáze III byly u 7 % pacientů léčených plerixaforem a u 1 % pacientů léčených placebem hlášeny počty bílých krvinek  $100 \times 10^9/l$  nebo vyšší, den před aferézou nebo některý ze dnů aferézy. Nebyly shledány žádné komplikace nebo klinické příznaky leukostázy.

##### *Vazovagální reakce*

V klinických studiích plerixaforu u onkologicky nemocných pacientů a u zdravých dobrovolníků se vazovagální reakce (ortostatická hypotenze a/nebo synkopa) objevily u méně než 1 % pacientů po subkutánním podání plerixaforu v dávce  $\leq 0,24 \text{ mg/kg}$ . K většině z těchto příhod došlo do 1 hodiny po podání plerixaforu.

##### *Gastrointestinální poruchy*

V klinických studiích plerixaforu u onkologických pacientů byly vzácně hlášeny těžké gastrointestinální příhody, včetně průjmů, nauzey, zvracení a bolesti břicha.

##### *Parestezie*

U onkologických pacientů, kteří podstupují autologní transplantaci po větším počtu léčebných intervencí, se parestezie vyskytují často. V placebem kontrolovaných studiích fáze III byl výskyt parestezii 20,6 % ve skupině léčené plerixaforem a 21,2 % ve skupině léčené placebem.

##### *Starší pacienti*

Ve dvou placebem kontrolovaných klinických studiích plerixaforu bylo 24 % pacientů ve věku 65 let a více. U těchto starších pacientů nebyly při srovnání s mladšími pacienty shledány významné rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků.

##### *Pediatriká populace*

Třicet pacientů bylo léčeno dávkou  $0,24 \text{ mg/kg}$  plerixaforu v otevřené, multicentrické, kontrolované studii (DFI 12860) (viz bod 5.1).

Bezpečnostní profil v této pediatriké studii byl v souladu s tím, co bylo pozorováno u dospělých.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

#### 4.9 Předávkování

Dosud nebyl hlášen žádný případ předávkování. Na základě omezených údajů o dávkách přesahujících doporučené dávkování až do 0,48 mg/kg, může být vyšší výskyt gastrointestinálních poruch, vazovagálních reakcí, ortostatické hypotenze a/nebo synkopy.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná imunostimulancia; ATC kód: L03AX16

##### Mechanismus účinku

Plerixafor je derivát bicyclamu, což je selektivní reversibilní antagonist chemokinového receptoru CXCR4, který blokuje vazbu kognátního ligandu stromálního buněčného faktoru-1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ), který je také znám jako CXCL12. Leukocytóza a zvýšení počtu cirkulujících hematopoetických progenitorových buněk po podání plerixaforu se vysvětluje narušením vazby CXCR4 na jeho kognátní ligand s následným vyplavením zralých i pluripotentních buněk do systémového oběhu. Buňky CD34+ mobilizované plerixaforem jsou funkční a jsou schopny transplantace s dlouhodobou repopulační kapacitou.

##### Farmakodynamické účinky

Ve farmakodynamických studiích u zdravých dobrovolníků došlo po podání samotného plerixaforu k nejvyšší mobilizaci CD34+ buněk za 6 až 9 hodin po podání. Ve farmakodynamických studiích u zdravých dobrovolníků, v identickém dávkovém režimu plerixaforu společně s G-CSF jako ve studiích u pacientů, byl patrný setrvalý vzestup počtu CD34+ v periferní krvi za 4 až 18 hodin od podání plerixaforu s nejvyšší odezvou mezi 10 a 14 hodinou.

Pro porovnání farmakokinetiky a farmakodynamiky plerixaforu po dávce 0,24 mg/kg a fixní dávce (20 mg) byla u dospělých pacientů s NHL (n=61) léčených dávkou 0,24 mg/kg nebo 20 mg plerixaforu provedena studie. Studie byla provedena u pacientů s tělesnou hmotností 70 kg nebo nižší (medián: 63,7 kg, min: 34,2 kg, max: 70 kg). Fixní dávka 20 mg vykazovala 1,43násobně vyšší expozici (AUC<sub>0-10h</sub>) než dávka 0,24 mg/kg (tabulka 2). Fixní dávka 20 mg také vykazovala početně vyšší míru odpovědi (5,2 % [60,0 % vs. 54,8 %] na základě lokálních laboratorních údajů a 11,7 % [63,3 % vs. 51,6 %] na základě centrálních laboratorních údajů) při dosažení cíle  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+ buněk/kg než dávka mg/kg založená na tělesné hmotnosti. Medián doby k dosažení  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+ buněk/kg byl u obou léčených skupin 3 dny a bezpečnostní profil mezi skupinami byl podobný. Tělesná hmotnost 83 kg byla určena jako mezní hodnota pro převod pacientů z fixních dávek na dávkování založené na tělesné hmotnosti (83 kg  $\times$  0,24 mg = 19,92 mg/kg).

**Tabulka 2. Porovnání systémové expozice (AUC<sub>0-10h</sub>) fixního dávkovacího režimu a dávkování založeného na tělesné hmotnosti**

Dávkovací režim	Geometrický průměr AUC
fixní dávka 20 mg (n=30)	3991,2
0,24 mg/kg (n=31)	2792,7

poměr (90% CI)	1,43 (1,32; 1,54)
----------------	-------------------

### Klinická účinnost a bezpečnost

Ve dvou randomizovaných kontrolovaných klinických studiích fáze III u pacientů s non-Hodgkinovským lymfomem nebo mnohočetným myelomem dostávali pacienti přípravek plerixafor 0,24 mg/kg nebo placebo každý večer před aferézou. Pacienti dostávali každé ráno G-CSF v dávce 10 µg/kg 4 dny před první dávkou plerixaforu nebo placeba a taktéž každé ráno před aferézou.

Optimální ( $5$  nebo  $6 \times 10^6$  buněk/kg) a minimální ( $2 \times 10^6$  buněk/kg) počty CD34+ buněk/kg v daném počtu dní stejně jako primární sdružené cílové parametry účinnosti, jejichž součástí bylo úspěšné uchycení štěpu, jsou uvedeny v tabulkách 3 a 5; podíly pacientů, kteří dosáhli optimálního počtu CD34+ buněk/kg do dne provedení aferézy, jsou uvedeny v tabulkách 4 a 6.

**Tabulka 3. Výsledky účinnosti ve studii AMD3100-3101 – mobilizace CD34+ buněk u pacientů s non-Hodgkinovským lymfomem**

Cílový parametr účinnosti <sup>b</sup>	Plerixafor a G-CSF (n=150)	Placebo a G-CSF (n = 148)	Hodnota p <sup>a</sup>
Pacienti, kteří dosáhli $\geq 5 \times 10^6$ buněk/kg v $\leq 4$ dnech aferézy a úspěšného uchycení štěpu	86 (57,3 %)	28 (18,9 %)	< 0,001
Pacienti, kteří dosáhli $\geq 2 \times 10^6$ buněk/kg v $\leq 4$ dnech aferézy a úspěšného uchycení štěpu	126 (84,0 %)	64 (43,2 %)	< 0,001

<sup>a</sup> hodnota p vypočtena za použití Pearsonova Chi-kvadrát testu

<sup>b</sup> Statisticky významný počet pacientů dosáhl  $\geq 5 \times 10^6$  buněk/kg v  $\leq 4$  dnech aferézy při léčbě přípravkem plerixafor a G-CSF (n=89; 59,3 %) než při léčbě placebem a G-CSF (n=29; 19,6 %),  $p < 0,001$ ; statisticky významně větší počet pacientů dosáhl  $\geq 2 \times 10^6$  buněk/kg v  $\leq 4$  dnech aferézy při léčbě přípravkem plerixafor a G-CSF (n=130; 86,7 %) než při léčbě placebem a G-CSF (n=70; 47,3 %),  $p < 0,001$ .

**Tabulka 4. Studie AMD3100-3101 – Podíl pacientů, kteří dosáhli  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+ buněk/kg do dne aferézy u pacientů s non-Hodgkinovským lymfomem**

Dny	Podíl <sup>a</sup> při léčbě plerixaforem a G-CSF (n=147 <sup>b</sup> )	Podíl <sup>a</sup> při léčbě placebem a G-CSF (n=142 <sup>b</sup> )
1	27,9 %	4,2 %
2	49,1 %	14,2 %
3	57,7 %	21,6 %
4	65,6 %	24,2 %

<sup>a</sup> Procentuální podíl vypočtený Kaplan Meierovou metodou

<sup>b</sup> n označuje všechny pacienty, kteří absolvovali aferézu alespoň jeden den

**Tabulka 5. Výsledky účinnosti studie AMD3100-3102 – mobilizace CD34+ buněk u pacientů s mnohočetným myelomem**

Cílové parametry účinnosti <sup>b</sup>	Plerixafor a G-CSF (n = 148)	Placebo a G-CSF (n = 154)	Hodnota p <sup>a</sup>
Pacienti, kteří dosáhli $\geq 6 \times 10^6$ buněk/kg v $\leq 2$ dnech aferézy a úspěšné uchycení štěpu	104 (70,3 %)	53 (34,4 %)	< 0,001

<sup>a</sup> Hodnota p vypočtená statistickým postupem podle Cochran-Mantel-Haenszela při korekci vstupního počtu krevních destiček

<sup>b</sup> Statisticky větší počet pacientů dosáhl  $\geq 6 \times 10^6$  buněk/kg v  $\leq 2$  dnů aferézy při léčbě plerixaforem a G-CSF (n=106; 71,6 %) než při léčbě placebem a G-CSF (n=53; 34,4 %),  $p < 0,001$ ; statisticky významně vyšší počet pacientů dosáhl  $\geq 6 \times 10^6$  buněk/kg v  $\leq 4$  dnech aferézy při léčbě přípravkem plerixafor a G-CSF (n=112; 75,7 %) než při léčbě placebem a G-CSF (n=79; 51,3 %),  $p < 0,001$ ; statisticky významně vyšší počet pacientů dosáhl  $\geq 2 \times 10^6$  buněk/kg v  $\leq 4$  dnech aferézy při léčbě přípravkem plerixafor a G-CSF (n=141; 95,3 %) než při léčbě placebem a G-CSF (n=136; 88,3 %),  $p=0,031$ .

**Tabulka 6. Studie AMD3100-3102 – Podíl pacientů, kteří dosáhli  $\geq 6 \times 10^6$  CD34+ buněk/kg do dne aferézy u pacientů s mnohočetným myelomem**

Dny	Podíl <sup>a</sup> při léčbě plerixaforem a G-CSF (n=144 <sup>b</sup> )	Podíl <sup>a</sup> při léčbě placebem a G-CSF (n=150 <sup>b</sup> )
1	54,2 %	17,3 %
2	77,9 %	35,3 %
3	86,8 %	48,9 %
4	86,8 %	55,9 %

<sup>a</sup> Pea Procentuální podíl vypočten Kaplan Meierovou metodou

<sup>b</sup> n označuje všechny pacienty, kteří absolvovali alespoň jeden den aferézy

#### Zachránění pacienti

U studie AMD3100-3101 vstoupilo do otevřené Záchrané procedury s přípravkem plerixafor a G-CSF 62 pacientů (10 ve skupině přípravek plerixafor + G-CSF a 52 ve skupině placebo + G-CSF), kteří nemobilizují dostatečné množství buněk CD+34 a tak nemohou postoupit k transplantaci.

Z těchto pacientů 55 % (34 z 62) mobilizovalo  $\geq 2 \times 10^6$ /kg buněk CD34+ a prokázalo úspěšné uchycení štěpu. U studie AMD3100-3102 vstoupilo do Záchrané procedury 7 pacientů (všichni ve skupině placebo + G-CSF). Z těchto pacientů 100 % (7 ze 7) mobilizovalo  $\geq 2 \times 10^6$ /kg buněk CD34+ a prokázalo úspěšný engraftment.

Dávka hematopoetických kmenových buněk použitá pro každou transplantaci byla určena zkoušejícím a transplantovány nemusely být všechny hematopoetické kmenové buňky, které byly získány. U transplantovaných pacientů v klinických studiích fáze III byl medián doby do uchycení štěpu neutrofilů (10–11 dnů), medián doby do uchycení štěpu destiček (18–20 dnů) a trvanlivost štěpu po dobu 12 měsíců po transplantaci podobná ve skupině léčené přípravkem plerixafor i ve skupině placebové.

Údaje o mobilizaci a uchycení štěpu z podpůrných klinických studií fáze II (plerixafor 0,24 mg/kg podávaný večer nebo ráno před aferézou) u pacientů s non-Hodgkinským lymfomem, Hodgkinovou nemocí nebo mnohočetným myelomem, byly podobné jako údaje z klinických studií fáze III.

V placebem kontrolovaných studiích došlo k násobnému zvýšení počtu buněk CD34+ v periferní krvi (buněk/ $\mu$ l) během 24hodinového období, pokud byla hodnocena doba ode dne před první aferézou až do okamžiku těsně před první aferézou (tabulka 7). Během tohoto 24hodinového období byla první dávka plerixaforu 0,24 mg/kg nebo placebo podána 10–11 hodin před aferézou.

**Tabulka 7. Znásobení počtu CD34+ buněk v periferní krvi po podání plerixaforu**

Study	Plerixafor a G-CSF		Placebo a G-CSF	
	Medián	Průměr (SD)	Medián	Průměr (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)

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým obsahujícím plerixaforem u dětí ve věku 0 až 1 rok při myelosupresi způsobené chemoterapií k léčbě maligních poruch, která vyžaduje autologní transplantaci krvetvorných buněk (viz bod 4.2 informace o použití u pediatrické populace).

Účinnost a bezpečnost plerixaforu byly hodnoceny v otevřené, multicentrické, kontrolované studii u pediatrických pacientů se solidními tumory (včetně neuroblastomu, sarkomu, Ewingova sarkomu) nebo lymfomu, kteří byli způsobilí pro autologní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (DFI12860). Pacienti s leukémií, u kterých přetrvává vysoké procento postižení kostní dřeně před mobilizací, nebo kteří dříve podstoupili transplantaci kmenových buněk, byli vyloučeni.

45 pediatrických pacientů (od 1 roku do 18 let) bylo randomizováno v poměru 2:1 k léčbě plerixaforem v dávce 0,24 mg/kg plus standardní mobilizace (G-CSF s nebo bez chemoterapie) vs. kontrola (samotná standardní mobilizace). Medián věku byl 5,3 let (min:max 1:18) v rameni s přípravkem plerixafor vs. 4,7 let (min:max 1:17) v kontrolním rameni.

Do léčebného ramene s plerixaforem byl randomizován pouze jeden pacient mladší 2 let. Došlo k nerovnováze mezi léčebnými rameny v počtu CD34+ buněk v periferní krvi v den před první aferézou (tj. před podáním plerixaforu), s méně cirkulujícími CD34+ buňkami v periferní krvi v rameni s plerixaforem. Medián výchozího počtu CD34+ buněk v periferní krvi byl 15 buněk/ $\mu$ l v rameni s přípravkem plerixafor vs. 35 buněk/ $\mu$ l v kontrolním rameni. Primární analýza ukázala, že u 80 % pacientů v rameni s přípravkem plerixafor došlo od rána dne předcházejícího první plánované aferéze do rána před aferézou minimálně ke zdvojnásobení počtu CD34+ buněk v periferní krvi vs. 28,6 % pacientů v kontrolním rameni ( $p=0,0019$ ). Medián zvýšení počtu CD34+ buněk v periferní krvi od výchozího stavu do dne aferézy byl 3,2násobný v rameni s plerixaforem vs. 1,4násobný v kontrolním rameni.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika plerixaforu byla hodnocena u pacientů s lymfomem a mnohočetným myelomem v klinickém dávkování 0,24 mg/kg po předchozí přípravě G-CSF (10  $\mu$ g/kg jednou denně po dobu 4 po sobě jdoucích dnů).

### Absorpce

Plerixafor se po subkutánní injekci rychle vstřebává a vrcholové koncentrace dosahuje přibližně za 30 – 60 minut ( $t_{max}$ ). Po subkutánním podání dávky 0,24 mg/kg u pacientů, kteří byli připraveni 4 denní léčbou G-CSF, byla maximální plazmatická koncentrace ( $C_{max}$ ) plerixaforu  $887 \pm 217$  ng/ml a systémová expozice ( $AUC_{0-24}$ )  $4337 \pm 922$  ng.hr/ml.

### Distribuce

Plerixafor se váže na proteiny lidské plazmy se střední intenzitou, přibližně z 58 %. Zjevný distribuční objem plerixaforu u lidí je 0,3 l/kg, což prokazuje, že plerixafor je z velké části distribuován, nikoliv však výhradně, v extravaskulární tekutině.

### Biotransformace

Plerixafor se při testech *in vitro* za použití lidských jaterních mikrozomů nebo lidských primárních hepatocytů nemetabolizuje a nevykazuje inhibiční aktivitu *in vitro* vůči hlavním enzymům metabolizujícím léky v systému CYP450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4/5). Ve studiích na lidských hepatocytech *in vitro* plerixafor nezpůsobil indukci enzymů CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4. Tato zjištění ukazují, že plerixafor má nízký potenciál vyvolání lékových interakcí závislých na enzymu P450.

### Eliminace

Hlavní cesta eliminace plerixaforu je vylučování do moči. Po dávce 0,24 mg/kg u zdravých dobrovolníků s normální funkcí ledvin bylo přibližně 70 % této dávky vyloučeno v nezměněné formě do moči během prvních 24 hodin po podání. Vylučovací poločas ( $t_{1/2}$ ) v plazmě je 3 – 5 hodin. Plerixafor nepůsobil jako substrát nebo inhibitor P-glykoproteinu ve studii *in vitro* s buněčnými modely MDCKII a MDCKII-MDR1.

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin*

Po jednorázovém podání 0,24 mg/kg plerixaforu byla u osob s různým stupněm poškození ledvin snížena clearance a pozitivně korelovala s clearance kreatininu ( $Cl_{Cr}$ ). Průměrné hodnoty  $AUC_{0-24}$  plerixaforu u osob s mírnou ( $Cl_{Cr}$  51–80 ml/min), středně závažnou ( $Cl_{Cr}$  31–50 ml/min) a závažnou ( $Cl_{Cr} \leq 30$  ml/min) dysfunkcí ledvin bylo postupně 5410, 6780 a 6990 ng.hr/ml, což bylo více než expozice zjištěná u zdravých dobrovolníků s normální funkcí ledvin (5070 ng.hr/ml).

Dysfunkce ledvin neměla vliv na  $C_{max}$ .

#### *Pohlaví*

Populační farmakokinetická analýza neprokázala žádný vliv pohlaví na farmakokinetiku plerixaforu.

#### *Starší pacienti*

Populační farmakokinetická analýza neprokázala žádný vliv věku na farmakokinetiku plerixaforu.

#### *Pediatriká populace*

Farmakokinetika plerixaforu byla hodnocena u 48 pediatrických pacientů (od 1 roku do 18 let) se solidními tumory v subkutánních dávkách 0,16; 0,24 a 0,32 mg/kg standardní mobilizací (G-CSF s nebo bez chemoterapie). Na základě populačního farmakokinetického modelování a podobně jako u dospělých vedlo dávkování založené na  $\mu\text{g}/\text{kg}$  u pediatrických pacientů ke zvýšení expozice plerixaforu s rostoucí tělesnou hmotností. Ve stejném na tělesné hmotnosti založeném dávkovacím režimu 240  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , byla průměrná expozice plerixaforu ( $AUC_{0-24h}$ ) nižší u pediatrických pacientů ve věku od 2 do <6 let (1 410 ng.h/ml), od 6 do <12 let (2 318 ng.h/ml) a od 12 do <18 let (2 981 ng.h/ml) než u dospělých (4 337 ng.h/ml). Mobilizace počtu CD34+ buněk v periferní krvi však byla pozorována ve fázi 2 studie. Na základě populačního farmakokinetického modelování byly průměrné expozice plerixaforu ( $AUC_{0-24h}$ ) u pediatrických pacientů ve věku od 2 do <6 let (1 905 ng.h/ml), od 6 do <12 let (3 063 ng.h/ml), a od 12 do <18 let (4 015 ng.h/ml) v dávce 320  $\mu\text{g}/\text{kg}$  blíže expozici u dospělých pacientů užívajících 240  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Mobilizace počtu CD34+ buněk v periferní krvi však byla pozorována ve fázi 2 studie.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Výsledky studií jednorázového subkutánního podání u laboratorních potkanů a myší prokázalo, že plerixafor může navodit přechodné, avšak závažné neuromuskulární účinky (nekoordinované pohyby), sedativní účinky (hypoaktivita), dušnost, ležení na boku či bříše a/nebo svalové křeče. Mezi další účinky plerixaforu pravidelně hlášené ve zvířecích studiích s opakovaným podáním léku byly zvýšená koncentrace bílých krvinek v periferní krvi a zvýšené vylučování vápníku a hořčiku do moči u laboratorních potkanů a psů, mírně zvýšená hmotnost sleziny u potkanů a průjmy a tachykardie u psů. Histopatologické nálezy extramedulární hematopoézy byly pozorovány v játrech a slezině potkanů a/nebo psů. Jeden nebo více z těchto nálezů byl obvykle zjištěn při systémové expozici stejného nebo mírně vyššího rozsahu, než je klinická expozice u lidí.

Výsledky studie zaměřené na stanovení rozsahu dávek u nedospělých jedinců miniaturních prasat a stanovení rozsahu a závěrečná studie u mláďat potkanů byly podobné těm, které byly pozorovány u dospělých myší, potkanů a psů.

Rozmezí expozice ve studii u mláďat potkanů při maximální tolerované dávce (MTD) bylo  $\geq 18$ násobné ve srovnání s nejvyšší klinickou pediatrickou dávkou u dětí do 18 let věku.

Sledování všeobecné aktivity receptorů in vitro ukázalo, že plerixafor, při koncentraci (5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) o několik stupňů vyšší, než je maximální systémová hladina u lidí, prokázal střední nebo silnou vazebnou afinitu pro několik různých receptorů převážně umístěných na presynaptických nervových zakončeních v centrální nervové soustavě (CNS) a/nebo periferní nervové soustavě (PNS) (kalciový kanál typu N, kanál draslíku SKCA, histamin  $H_3$ , acetylcholin muskarinový  $M_1$  a  $M_2$ , adrenergní  $\alpha 1B$  a  $\alpha 2c$ , neuropeptid Y/Y1 a glutamát NMDA polyaminové receptory). Klinický význam těchto nálezů není známý.

Bezpečnostní farmakologické studie s plerixaforem, podávaným intravenózně u laboratorních potkanů, prokázaly útlum dechu a srdeční činnosti při systémové expozici mírně vyšší, než je klinická

expozice u lidí, zatímco při subkutánním podání byly zjištěny respirační a kardiovaskulární účinky pouze při vyšší systémové expozici.

SDF-1 $\alpha$  a CXCR4 hrají důležitou roli v embryonálním a fetálním vývoji. Plerixafor prokazatelně zvyšuje resorpci, snižuje hmotnost fétu, způsobuje retardaci vývoje kostry a zvýšený výskyt fetálních abnormalit u laboratorních potkanů a králíků. Údaje ze zvířecích modelů také ukazují na modulaci fetální hematopoézy, vaskularizace a vývoje mozečku v důsledku ovlivnění SDF-1 $\alpha$  a CXCR4.

Systémová expozice na hladině bez zaznamenaných teratogenních účinků u laboratorních potkanů a králíků byla stejného rozsahu nebo nižší, než jsou terapeutické dávky u lidských pacientů. Tento teratogenní potenciál je patrně způsoben farmakodynamickým mechanismem účinku.

V distribučních studiích u laboratorních potkanů byla koncentrace plerixaforu značeného radioizotopem zachycena v reprodukčních orgánech (varlata, vaječníky, děloha) dva týdny po jednorázovém nebo po 7 opakovaných každodenních dávkách u samců a po 7 denních opakovaných dávkách u samic. Rychlost eliminace z těchto tkání byla pomalá.

Potenciální účinky plerixaforu na mužskou fertilitu a postnatální vývoj nebyly hodnoceny v neklinických studiích.

Studie kancerogenity plerixaforu nebyly provedeny. V příslušné baterii genotoxických testů neprokázal plerixafor genotoxické účinky.

V modelech non-Hodgkinova lymfomu, glioblastomu, meduloblastomu a akutní lymfoblastické leukémie při intermitentním podání v modelech in vivo plerixafor inhiboval růst nádoru. Zvýšení růstu non-Hodgkinovského lymfomu bylo zaznamenáno po kontinuálním podávání plerixaforu po dobu 28 dnů. Potenciální riziko spojené s tímto účinkem je podle předpokladu nízké díky předpokládané krátkodobé léčbě plerixaforem u lidí.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřená injekční lahvička

5 let.

Po otevření

Přípravek má být použit okamžitě.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Doba použitelnosti po otevření léčivého přípravku viz bod 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička z čirého skla s chlorbutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhovacím víčkem. Jedna injekční lahvička obsahuje 1,2 ml roztoku.

Velikost balení je 1 injekční lahvička.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

59/361/21-C

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 28. 3. 2023  
Datum posledního prodloužení registrace:

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

22. 11. 2024