

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Pleriksafor Sandoz 20 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine za injekciju sadrži 20 mg pleriksafora.
Svaka bočica sadrži 24 mg pleriksafora u 1,2 ml otopine za injekciju.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra bezbojna do blijedožuta otopina pH vrijednosti 6,0-7,5 i osmolalnosti od 260-320 mOsm/kg i bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli bolesnici

Pleriksafor Sandoz je u kombinaciji s čimbenikom poticanja rasta granulocita (G-CSF) indiciran za povećanje mobilizacije krvotvornih matičnih stanica u perifernu krv u svrhu prikupljanja i autologne transplantacije u odraslih bolesnika s limfomom ili multiplim mijelomom iz čije se koštane srži stanice slabo mobiliziraju (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijski bolesnici (od navršene 1 do manje od 18 godina)

Pleriksafor Sandoz je u kombinaciji s G-CSF-om indiciran za povećanje mobilizacije krvotvornih matičnih stanica u perifernu krv u svrhu prikupljanja i autologne transplantacije u djece s limfomom ili solidnim malignim tumorima, bilo:

- preemptivno, kada se očekuje da će broj cirkulirajućih matičnih stanica na predviđeni dan prikupljanja, nakon odgovarajuće mobilizacije G-CSF-om (s ili bez kemoterapije), biti nedovoljan s obzirom na željeni prinos krvotvornih matičnih stanica, ili
- ako se prethodno nije uspjelo prikupiti dovoljno krvotvornih matičnih stanica (vidjeti dio 4.2).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje pleriksaforom mora započeti i nadgledati liječnik iskusan u onkologiji i/ili hematologiji. Postupci mobilizacije i afereze moraju se provoditi u suradnji s onkološko-hematološkim centrom s potrebnim iskustvom na tom području i u kojem je moguće primjereno pratiti progenitorske krvotvorne stanice.

Dob iznad 60 godina i/ili prethodna mijelosupresivna kemoterapija i/ili ekstenzivna prethodna kemoterapija i/ili vršna koncentracija cirkulirajućih matičnih stanica manja od 20 matičnih stanica/mikrolitru, identificirani su kao pokazatelji loše mobilizacije.

Doziranje

Odrasli

Preporučena dnevna doza pleriksafora supkutanom injekcijom (s.c.) je:

- fiksna doza od 20 mg ili 0,24 mg/kg tjelesne težine za bolesnike koji teže ≤ 83 kg (vidjeti dio 5.2).
- 0,24 mg/kg tjelesne težine za bolesnike koji teže >83 kg.

Pedijatrijski bolesnici (od navršene 1 do manje od 18 godina)

Preporučena dnevna doza pleriksafora supkutanom injekcijom (s.c.) je:

- 0,24 mg/kg tjelesne težine (vidjeti dio 5.1).

Jedna bočica pleriksafora napunjena je za isporuku 1,2 ml vodene otopine za injekciju pleriksafora 20 mg/ml i sadrži 24 mg pleriksafora.

Pleriksafor se mora uvući u štrcaljku čija se veličina određuje sukladno težini bolesnika.

Za bolesnike male tjelesne težine, do 45 kg tjelesne težine, mogu se koristiti štrcaljke od 1 ml za primjenu u male djece. Ovaj tip štrcaljke ima glavne oznake za 0,1 ml i dodatne oznake za 0,01 ml te je stoga prikladan za primjenu pleriksafora u dozi od 240 μ g/kg u pedijatrijskih bolesnika od najmanje 9 kg tjelesne težine.

Za bolesnike iznad 45 kg, može se koristiti štrcaljka od 1 ml ili 2 ml s oznakama koje omogućuju mjerenje volumena od 0,1 ml.

Lijek se primjenjuje supkutanom injekcijom 6 - 11 sati prije početka svake afereze nakon prethodnog četverodnevno liječenja čimbenikom poticanja rasta granulocita (engl. Granulocyte-Colony Stimulating Factor, G-CSF). U kliničkim se ispitivanjima pleriksafor obično primjenjivao 2 do 4 (čak i do 7) uzastopnih dana.

Tjelesnu težinu na temelju koje se određuje potrebna doza pleriksafora potrebno je izmjeriti unutar tjedan dana prije prve primjene lijeka. U kliničkim su ispitivanjima doze pleriksafora određivane na temelju tjelesne težine u bolesnika čija je težina iznosila do 175% idealne tjelesne težine. Doza pleriksafora i liječenje bolesnika čija je težina iznosila više od 175% idealne tjelesne težine nisu ispitani. Idealna tjelesna težina može se odrediti sljedećim jednadžbama:

muškarci (kg): $50 + 2,3 \times ((\text{visina (cm)} \times 0,394) - 60)$;

žene (kg): $45,5 + 2,3 \times ((\text{visina (cm)} \times 0,394) - 60)$.

Budući da se izloženost povećava s porastom tjelesne težine, doza pleriksafora ne smije biti viša od 40 mg na dan.

Preporučeni lijekovi za istodobnu primjenu

U pivotalnim kliničkim ispitivanjima pleriksafora svi su bolesnici primali jutarnju dozu G-CSF-a od 10 μ g/kg tijekom 4 uzastopna dana prije primjene prve doze pleriksafora i svako jutro prije afereze.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika čiji je klirens kreatinina 20 - 50 ml/min potrebno je dozu pleriksafora smanjiti za jednu trećinu na 0,16 mg/kg na dan (vidjeti dio 5.2). Klinički podaci o liječenju ovom prilagođenom dozom su ograničeni.

Nema dovoljno kliničkog iskustva za odgovarajuću preporuku o alternativnom doziranju u bolesnika u kojih je klirens kreatinina < 20 ml/min kao niti za preporuku o doziranju u bolesnika na hemodijalizi.

Budući da se izloženost povećava s porastom tjelesne težine, doza pleriksafora ne bi smjela biti veća od 27 mg na dan ako je klirens kreatinina manji od 50 ml/min.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene pleriksafora u djece (od navršene 1 do manje od 18 godina) ispitivani su u otvorenom, multicentričnom, kontroliranom ispitivanju (vidjeti dijelove 4.8, 5.1 i 5.2).

Stariji bolesnici (> 65 godina)

U starijih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavati dozu. Prilagođavanje doze preporučuje se u starijih bolesnika s klirensom kreatinina ≤ 50 ml/min (vidjeti dio Oštećenje funkcije bubrega). U starijih bolesnika općenito je potrebno pažljivo određivati dozu jer se sa starijom dobi povećava učestalost oslabljene funkcije bubrega.

Način primjene

Pleriksafor Sandoz se primjenjuje supkutanom injekcijom. Svaka bočica namijenjena je isključivo za jednokratnu uporabu.

Prije primjene bočicu je potrebno vizualno pregledati, a lijek se ne smije primijeniti ako se uoče čestice ili promjena boje. Budući da je Pleriksafor Sandoz sterilan lijek bez konzervansa, premještanje sadržaja iz bočice u prikladnu štrcaljku za supkutanu primjenu treba provesti primjenjujući aseptičku tehniku (vidjeti dio 6.3).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mobilizacija tumorskih stanica u bolesnika s limfomom i multiplim mijelomom

Kada se pleriksafor primjenjuje u kombinaciji s G-CSF-om za mobilizaciju krvotvornih matičnih stanica u bolesnika s limfomom ili multiplim mijelomom, može doći do oslobađanja tumorskih stanica iz koštane srži i njihova nakupljanja u produktu leuafereze.

Rezultati su pokazali da u slučaju da su tumorske stanice mobilizirane, broj mobiliziranih tumorskih stanica nije povećan nakon primjene pleriksafora u kombinaciji s G-CSF-om u usporedbi s primjenom samo G-CSF-a.

Mobilizacija tumorskih stanica u bolesnika koji boluju od leukemije

U programu milosrdne primjene, pleriksafor i G-CSF primjenjivani su u bolesnika s akutnom mijelogeničnom leukemijom i plazmastaničnom leukemijom. U nekim je slučajevima u tih bolesnika došlo do povećanja broja cirkulirajućih leukemičnih stanica. U svrhu mobilizacije krvotvornih matičnih stanica, pleriksafor može izazvati mobilizaciju leukemičnih stanica i posljedičnu kontaminaciju produkta afereze. Stoga se ne preporučuje primjena pleriksafora za mobilizaciju i prikupljanje krvotvornih matičnih stanica u bolesnika s leukemijom.

Hematološki učinci

Hiperleukocitoza

Primjena pleriksafora u kombinaciji s G-CSF-om povećava broj cirkulirajućih leukocita i broj krvotvornih matičnih stanica. Tijekom liječenja pleriksaforom potrebno je kontrolirati diferencijalnu krvnu sliku. Prije primjene pleriksafora u bolesnika koji u perifernoj krvi imaju više od 50×10^9 neutrofila/L potrebna je odgovarajuća klinička procjena.

Trombocitopenija

Trombocitopenija je poznata komplikacija afereze koja je uočena u bolesnika koji su primali pleriksafor. Potrebno je kontrolirati broj trombocita u svih bolesnika u postupku afereze koji primaju pleriksafor.

Alergijske reakcije

Primjena pleriksafora manje se često povezuje s potencijalnim sustavnim reakcijama nakon supkutane injekcije, poput urtikarije, periorbitalnog edema, dispneje ili hipoksije (vidjeti dio 4.8). Simptomi su reagirali na liječenje (npr. antihistaminike, kortikosteroide, hidraciju ili primjenu kisika) ili bi se povukli spontano. Slučajevi anafilaktičkih reakcija, uključujući anafilaktički šok, zabilježeni su temeljem iskustva iz svijeta nakon stavljanja lijeka u promet. Zbog mogućnosti nastanka navedenih reakcija potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere opreza.

Vazovagalne reakcije

Nakon supkutane injekcije mogu se javiti vazovagalne reakcije, ortostatska hipotenzija i/ili sinkopa (vidjeti dio 4.8). Zbog mogućnosti nastanka navedenih reakcija potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere opreza.

Učinak na slezenu

U pretkliničkim istraživanjima u štakora su tijekom dugotrajne (2 do 4 tjedna) svakodnevne supkutane primjene pleriksafora u dozama približno 4 puta većima od preporučene doze za ljude zabilježene veće apsolutne i relativne težine slezene povezane s ekstramedularnom hematopoezom.

U kliničkim ispitivanjima nije posebno procijenjen učinak pleriksafora na veličinu slezene u bolesnika.

Slučajevi povećanja i/ili rupture slezene prijavljeni su nakon primjene pleriksafora u kombinaciji s G-CSF faktorom rasta. U bolesnika koji primaju pleriksafor u kombinaciji s G-CSF-om, a žale se na bol u gornjem lijevom abdomenu i/ili bol u lopatici odnosno ramenu, potrebno je provjeriti cjelovitost slezene.

Natrij

Pleriksafor Sandoz sadrži manje od 1 milimola natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Ispitivanja in vitro pokazala su da se pleriksafor ne metabolizira putem enzima CYP P450 te da on ne inhibira niti inducira enzime CYP P450. U jednom in vitro ispitivanju pleriksafor nije djelovao kao supstrat niti inhibitor p-glikoproteina.

U kliničkim ispitivanjima bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom dodavanje rituksimaba protokolu mobilizacije pleriksaforom i G-CSF-om nije utjecalo na sigurnost bolesnika niti na broj CD34+ stanica.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju tijekom liječenja primjenjivati učinkovitu kontracepciju.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni pleriksafora u trudnica.

S obzirom na farmakodinamički mehanizam djelovanja pleriksafora, pretpostavlja se da njegova primjena u trudnoći može prouzročiti prirodene anomalije. Ispitivanja na životinjama pokazala su da je lijek teratogen (vidjeti dio 5.3). Pleriksafor se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje pleriksaforom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se pleriksafor u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Dojenje je potrebno prekinuti za vrijeme liječenja pleriksaforom.

Plodnost

Učinak pleriksafora na plodnost muškaraca i žena nije poznata (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pleriksafor može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Neki su bolesnici osjetili omaglicu, umor ili vazovagalne reakcije. Stoga je pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima potreban oprez.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Podaci o sigurnosti primjene pleriksafora u kombinaciji s G-CSF-om u onkoloških bolesnika s limfomom i multiplim mijelomom prikupljeni su u dva placebom kontrolirana ispitivanja faze III (301 bolesnik) te u deset nekontroliranih ispitivanja faze II (242 bolesnika). Bolesnici su prvenstveno liječeni supkutanim injekcijama pleriksafora u dozi od 0,24 mg/kg na dan. Izloženost pleriksaforu u tim se ispitivanjima kretala u rasponu od 1 do 7 uzastopnih dana (medijan = 2 dana).

U dvama ispitivanjima faze III u bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom (AMD3100-3101) i multiplim mijelomom (AMD3100-3102) ukupno je 301 bolesnik primao pleriksafor i G-CSF, a 292 bolesnika placebo i G-CSF. Bolesnici su svako jutro tijekom 4 dana prije prve doze pleriksafora ili placeba te svako jutro prije afereze primili dozu od 10 µg/kg G-CSF-a na dan. U Tablici 1 prikazane su nuspojave koje su se javljale češće uz primjenu pleriksafora i G-CSF-a nego uz primjenu placeba i G-CSF-a i koje su prijavljene kao povezane s liječenjem u $\geq 1\%$ bolesnika koji su primali pleriksafor tijekom mobilizacije krvotvornih matičnih stanica i afereze te prije kemoterapije/ablativnog liječenja u pripremi za transplantaciju.

U razdoblju od kemoterapije/ablativnog liječenja u pripremi za transplantaciju do 12 mjeseci nakon transplantacije nisu zabilježene značajne razlike među skupinama u incidenciji nuspojava.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Za učestalost pojavljivanja korištena je sljedeća kategorizacija: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave koje su javljale češće kod primjene pleriksafora nego kod primjene placeba, a smatraju se povezanim s primjenom pleriksafora tijekom mobilizacije i afereze u ispitivanjima faze III

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
nepoznato	splenomegalija, ruptura slezene (vidjeti dio 4.4)**
Poremećaji imunološkog sustava	
manje često	alergijska reakcija* anafilačkičke reakcije, uključujući anafilaktički šok (vidjeti dio 4.4) **
Psihijatrijski poremećaji	
često	nesanica
manje često	abnormalni snovi, noćne more
Poremećaji živčanog sustava	
često	omaglica, glavobolja
Poremećaji probavnog sustava	

vrlo često	proljev, mučnina
često	povraćanje, bol u abdomenu, nelagoda u želucu, dispepsija, distenzija abdomena, konstipacija, flatulencija, oralna hipoestezija, suhoća usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
često	hiperhidroza, eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
često	artralgija, mišićno-koštana bol
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
vrlo često	reakcije na mjestu primjene injekcije i infuzije
često	umor, malaksalost
* Učestalost prikazanih alergijskih reakcija temelji se na nuspojavama koje su se dogodile u onkološkim ispitivanjima (679 bolesnika). Događaji su uključivali jedno ili više od navedenog: urtikariju (n = 2), periorbitalni edem (n = 2), dispneju (n = 1) ili hipoksiju (n = 1). Te su nuspojave općenito bile blage ili umjerene, a pojavile su se u roku od približno 30 minuta nakon primjene pleriksafora.	
** Na temelju iskustva nakon stavljanja lijeka u promet	

Slične su nuspojave zabilježene u bolesnika s limfomom i multiplim mijelomom koji su primali pleriksafor u kontroliranim ispitivanjima faze III i u nekontroliranim ispitivanjima, uključujući ispitivanje faze II u kojem je pleriksafor primjenjivan kao monoterapija za mobilizaciju krvotvornih matičnih stanica. U onkoloških bolesnika nisu zabilježene značajne razlike u incidenciji nuspojava s obzirom na bolest, dob ili spol.

Opis odabranih nuspojava

Infarkt miokarda

U kliničkim je ispitivanjima 7 od 679 onkoloških bolesnika pretrpjelo infarkt miokarda nakon mobilizacije krvotvornih matičnih stanica pleriksafom i G-CSF-om. Svi su se slučajevi dogodili najmanje 14 dana nakon posljednje primjene lijeka pleriksafor. Uz to su infarkt miokarda pretrpjele i dvije onkološke bolesnice u programu milosrdne primjene lijeka nakon mobilizacije krvotvornih matičnih stanica pleriksafom i G-CSF-om. Jedan od tih slučajeva zabilježen je 4 dana nakon posljednje primjene pleriksafora.

Izostanak vremenske povezanosti u 8 od 9 bolesnika te profil bolesnika koji su pretrpjeli infarkt miokarda ne upućuju na to da primjena pleriksafora predstavlja neovisan rizik za infarkt miokarda u bolesnika koji primaju i G-CSF.

Hiperleukocitoza

U 7% bolesnika koji su primali pleriksafor te u 1% bolesnika koji su primali placebo u ispitivanjima faze III na dan prije afereze ili na bilo koji dan afereze zabilježen je broj leukocita od $100 \times 10^9/L$ ili veći. Nisu zabilježene komplikacije ni klinički simptomi leukostaze.

Vazovagalne reakcije

U kliničkim ispitivanjima pleriksafora na onkološkim bolesnicima i zdravim dobrovoljcima u manje od 1% ispitanika zabilježene su vazovagalne reakcije (ortostatska hipotenzija i/ili sinkopa) nakon supkutane primjene pleriksafora u dozi od $\leq 0,24$ mg/kg. Većina tih reakcija zabilježena je unutar jednog sata od primjene pleriksafora.

Poremećaji probavnog sustava

U kliničkim ispitivanjima pleriksafora na onkološkim bolesnicima rijetko su prijavljene teške nuspojave probavnog sustava koje uključuju proljev, mučninu, povraćanje i bol u abdomenu.

Parestezija

Parestezija je često zabilježena u onkoloških bolesnika podvrgnutih autolognoj transplantaciji, i to nakon brojnih intervencija povezanih s bolešću. U placebo kontroliranim ispitivanjima faze III incidencija parestezije bila je 20,6% u skupini koja je primala pleriksafor i 21,2% u skupini koja je primala placebo.

Stariji bolesnici

U dvama placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima pleriksafora 24% bolesnika imalo je 65 godina ili više. U starijih bolesnika nisu zabilježene značajne razlike u incidenciji nuspojava u usporedbi s mlađim bolesnicima.

Pedijatrijska populacija

Trideset bolesnika primalo je pleriksafor u dozi od 0,24 mg/kg u otvorenom, multicentričnom, kontroliranom ispitivanju (DFI 12860) (vidjeti dio 5.1). Sigurnosni profil u ovom pedijatrijskom ispitivanju bio je u skladu s onim što je primijećeno u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja. S obzirom na ograničene podatke kod primjene doza viših od preporučenih, a najviše do 0,48 mg/kg, učestalost poremećaja probavnog sustava, vazovagalnih reakcija, ortostatske hipotenzije i/ili sinkope može biti povećana.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali imunostimulatori, ATK oznaka: L03AX16

Mehanizam djelovanja

Pleriksafor je derivat biciklama, selektivni reverzibilni antagonist kemokinskog receptora CXCR4 koji

blokira vezanje njemu srodnog liganda, iz stromalnih stanica dobivenog čimbenika-1 α (engl. stromal cell derived factor-1 α , SDF-1 α) poznatog i kao CXCL12. Smatra se da su leukocitoza i porast broja cirkulirajućih krvotvornih progenitornih stanica koje potiče pleriksafor posljedica prekida vezanja kemokinskog receptora CXCR4 za njegov srodni ligand, što dovodi do pojave kako zrelih tako i pluripotentnih stanica u sustavnom krvotoku. CD34+ stanice koje pleriksafor mobilizira su funkcionalne i mogu se usaditi s dugotrajnom sposobnošću umnažanja.

Farmakodinamički učinci

U farmakodinamičkim ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima koji su primali samo pleriksafor, maksimalna mobilizacija CD34+ stanica uočena je 6 do 9 sati nakon primjene. U farmakodinamičkim ispitivanjima pleriksafora u kombinaciji s G-CSF-om u zdravih dobrovoljaca, pri čemu je primijenjen isti režim doziranja kao i u ispitivanjima na bolesnicima, ravnomjerno povišenje broja CD34+ stanica u perifernoj krvi uočeno je 4 do 18 sati nakon primjene pleriksafora, s maksimalnim odgovorom u razdoblju između 10 i 14 sati.

Kako bi se usporedila farmakokinetika i farmakodinamika pleriksafora nakon doze od 0,24 mg/kg i fiksne (20 mg) doze, provedeno je ispitivanje u odraslih bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom

(N=61) koji su bili liječeni s 0,24 mg/kg ili 20 mg pleriksafora. Ispitivanje je provedeno u bolesnika tjelesne težine 70 kg ili manje (medijan: 63,7 kg, minimalno: 34,2 kg, maksimalno: 70 kg). Fiksna doza od 20 mg pokazala je 1,43 puta veću izloženost (AUC_{0-10h}) nego doza od 0,24 mg/kg (Tablica 2). Fiksna doza od 20 mg također je pokazala brojčano veću stopu odgovora (5,2% [60,0% nasuprot 54,8%] na temelju podataka iz lokalnog laboratorija i 11,7% [63,3% nasuprot 51,6%] na temelju podataka iz središnjeg laboratorija) u postizanju ciljne vrijednosti $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ stanica/kg nego doza temeljena na mg/kg. Medijan vremena za dostizanje $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ stanica/kg bio je 3 dana za obje ispitivane skupine te je sigurnosni profil između skupina bio sličan. Tjelesna težina od 83 kg označena je kao granična točka za prijelaz bolesnika s fiksnog doziranja na doziranje temeljeno na tjelesnoj težini ($83 \text{ kg} \times 0,24 \text{ mg} = 19,92 \text{ mg/kg}$).

Tablica 2. Usporedbe sistemske izloženosti (AUC_{0-10h}) fiksnog režima i režima temeljenog na tjelesnoj težini

Režim	Geometrijska srednja vrijednost AUC-a
Fiksni 20 mg (n = 30)	3991,2
0,24 mg/kg (n = 31)	2792,7
Omjer (90% CI)	1,43 (1,32 ;1,54)

Klinička djelotvornost i sigurnost

U dvama randomiziranim kontroliranim ispitivanjima faze III bolesnici s ne-Hodgkinovim limfomom i multiplim mijelomom primali su pleriksafor u dozi od 0,24 mg/kg ili placebo svaku večer prije afereze.

Bolesnici su svako jutro tijekom 4 dana prije prve doze pleriksafora ili placeba te svako jutro prije afereze primili dozu G-CSF-a od 10 µg/kg. U Tablicama 3 i 5 prikazani su optimalni (5 ili 6 x 10⁶ stanica/kg) i minimalni (2 x 10⁶ stanica/kg) broj CD34+ stanica/kg unutar zadanog broja dana te primarni kompozitni ishodi koji su uključivali i uspješno usađivanje; u Tablicama 4 i 6 navedeni su udjeli bolesnika kod kojih je dosegnut optimalan broj CD34+ stanica/kg po danu afereze.

Tablica 3. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju AMD3100-3101 – mobilizacija CD34+ stanica u bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom

Mjera ishoda za djelotvornost ^b	Pleriksafor i G-CSF (n = 150)	Placebo i G-CSF (n = 148)	p-vrijednost ^a
Bolesnici koji su postigli $\geq 5 \times 10^6$ stanica/kg u ≤ 4 dana afereze i uspješno usađivanje	86 (57,3%)	28 (18,9%)	< 0,001
Bolesnici koji su postigli $\geq 2 \times 10^6$ stanica/kg u ≤ 4 dana afereze i uspješno usađivanje	126 (84,0%)	64 (43,2%)	< 0,001

^a p-vrijednost izračunata je primjenom Pearsonovog hi-kvadrat testa

^b statistički je značajno više bolesnika postiglo $\geq 5 \times 10^6$ stanica/kg u ≤ 4 dana afereze kod primjene pleriksafora i G-CSF-a (n = 89; 59,3%) nego kod primjene placeba i G-CSF-a (n = 29; 19,6%), p < 0,001; statistički je značajno više bolesnika postiglo $\geq 2 \times 10^6$ stanica/kg u ≤ 4 dana afereze kod primjene lijeka pleriksafor i G-CSF-a (n = 130; 86,7%) nego kod primjene placeba i G-CSF-a (n = 70; 47,3%), p < 0,001.

Tablica 4. Ispitivanje AMD3100-3101 – Udio bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom koji su postigli $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ stanica/kg po danu afereze

Dani	Udio ^a kod primjene pleriksafora i G-CSF (n = 147 ^b)	Udio ^a kod primjene placeba i 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 postoci određeni Kaplan-Meierovom metodom

^b n uključuje sve bolesnike koji su imali barem jedan dan afereze

Tablica 5. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju AMD3100-3102 – mobilizacija CD34+ stanica u bolesnika s multiplim mijelomom

Mjera ishoda za djelotvornost ^b	Periksafor i G-CSF (n = 148)	Placebo i G-CSF (n = 154)	p-vrijednost ^a
Patients achieving $\geq 6 \times 10^6$ cells/kg in ≤ 2 apheresis days and successful engraftment	104 (70,3%)	53 (34,4%)	< 0,001

^ap-vrijednost izračunata je primjenom Cochran-Mantel-Haenszelove statistike i ograničena početnim brojem trombocita

^bstatistički je značajno više bolesnika postiglo $\geq 6 \times 10^6$ stanica/kg u ≤ 2 dana afereze kod primjene pleriksafora i G-CSF-a (n = 106; 71,6%) nego kod primjene placeba i G-CSF-a (n = 53; 34,4%), p < 0,001; statistički je značajno više bolesnika postiglo $\geq 6 \times 10^6$ stanica/kg u ≤ 4 dana afereze kod primjene pleriksafora i G-CSF-a (n = 112; 75,7%) nego kod primjene placeba i G-CSF-a (n = 79; 51,3%), p < 0,001; statistički je značajno više bolesnika postiglo $\geq 2 \times 10^6$ stanica/kg u ≤ 4 dana afereze kod primjene lijeka pleriksafor i G-CSF-a (n = 141; 95,3%) nego kod primjene placeba i G-CSF-a (n = 136; 88,3%), p = 0,031.

Tablica 6. Ispitivanje AMD3100-3102 – Udio bolesnika s multiplim mijelomom koji su postigli $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ stanica/kg po danu afereze

Days	Udio ^a kod primjene pleriksafora i G-CSF (n = 144 ^b)	Udio ^a kod primjene placeba i 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 postoci određeni Kaplan-Meierovom metodom

^b n uključuje sve bolesnike koji su imali barem jedan dan afereze

“Spašeni” bolesnici

U ispitivanju AMD3100-3101 62 bolesnika (10 u skupini koja je primala pleriksafor + G-CSF i 52 u skupini koja je primala placebo + G-CSF) u kojih nije bilo moguće mobilizirati dovoljan broj CD34+ stanica i tako omogućiti postupak transplantacije, uključeno je u otvoreni postupak “spašavanja” pleriksaforom i G-CSF-om. U 55% bolesnika (34 od 62) mobilizirano je $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ stanica uz uspješno usađivanje. U ispitivanju AMD3100-3102 je u postupak “spašavanja” uključeno 7 bolesnika (svi iz skupine koja je primala placebo + G-CSF). U 100% tih bolesnika (7 od 7) mobilizirano je $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ stanica uz uspješno usađivanje.

Dozu krvotvornih matičnih stanica za svaku transplantaciju odredio je ispitivač, ali nisu nužno bile transplantirane sve prikupljene krvotvorne matične stanice. U bolesnika koji su u ispitivanjima faze III podvrgnuti transplantaciji medijan vremena do usađivanja neutrofila (10-11 dana), medijan vremena do usađivanja trombocita (18-20 dana) i trajnost usatka do 12 mjeseci nakon transplantacije bili su podjednaki u skupini koja je dobivala pleriksafor i u skupini koja je primala placebo.

Podaci o mobilizaciji i usađivanju iz potpornih ispitivanja faze II (pleriksafor u dozi od 0,24 mg/kg primijenjen navečer ili ujutro prije afereze) u bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom, Hodgkinovom

bolešću ili multiplim mijelomom slični su ovim podacima iz ispitivanja faze III.

U placebom kontroliranim ispitivanjima procijenjen je stupanj porasta broja CD34+ stanica u perifernoj krvi (stanice/ μ l) tijekom 24 sata od dana prije prve afereze do neposredno prije prve afereze (Tablica 7).

Tijekom tog 24-satnog razdoblja prva doza pleriksafora od 0,24 mg/kg ili placebo primijenjena je 10-11 sati prije afereze.

Tablica 7. Stupanj porasta broja CD34+ stanica u perifernoj krvi nakon primjene pleriksafora

Ispitivanje	Pleriksafor i G-CSF		Placebo and G-CSF	
	Medijan	Srednja vrijednost (SD)	Medijan	Srednja vrijednost (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)

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja pleriksafora u djece od dobi od 0 do 1 godine u mijelosupresiji uzrokovanj kemoterapijom za liječenje zloćudnih bolesti, za koju je potrebna autologna transplantacija krvotvornih matičnih stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Djelotvornost i sigurnost pleriksafora ocijenjeni su u otvorenom, multicentričnom, kontroliranom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika sa solidnim tumorima (uključujući neuroblastom, sarkom, Ewingov sarkom) ili limfomom koji su ispunjavali uvjete za autolognu transplantaciju krvotvornih matičnih stanica (DFI12860). Bolesnici s leukemijom, stalnim visokim postotkom zahvaćenosti koštane srži prije mobilizacije ili s prethodnom transplantacijom matičnih stanica bili su isključeni. Četrdeset pet pedijatrijskih bolesnika (od navršene 1 do manje od 18 godina) bilo je randomizirano, 2:1, primjenom 0,24 mg/kg pleriksafora plus standardna mobilizacija (G-CSF plus ili minus kemoterapija) nasuprot kontroli (samo standardna mobilizacija). Medijan dobi iznosio je 5,3 godina (min:max 1:18) u skupini koja je primala pleriksafor nasuprot 4,7 godina (min:max 1:17) u kontrolnoj skupini. Samo je jedan bolesnik u dobi manjoj od 2 godine bio randomiziran u skupinu koja je primala pleriksafor. Postojala je neravnoteža između ispitivanih skupina u broju CD34+ stanica u perifernoj krvi na dan koji prethodi prvoj aferezi (tj. prije primjene pleriksafora) pri čemu je manje cirkulirajućih CD34+ stanica u perifernoj krvi bilo u skupini koja je primala pleriksafor. Na početku je medijan broja CD34+ stanica u perifernoj krvi iznosio 15 stanica/ μ l u skupini koja je primala pleriksafor nasuprot 35 stanica/ μ l u kontrolnoj skupini. Primarna analiza pokazala je da 80% bolesnika u skupini koja je primala pleriksafor doživjelo barem udvostručenje broja CD34+ u perifernoj krvi, uočeno od jutra na dan koji prethodi prvoj planiranoj aferezi do jutra na dan same afereze nasuprot 28,6% bolesnika u kontrolnoj skupini ($p=0,0019$). Medijan povećanja broja CD34+ u perifernoj krvi od početne vrijednosti do dana afereze bilo je 3,2 puta u skupini koja je primala pleriksafor u odnosu na 1,4 puta u kontrolnoj skupini.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika pleriksafora procijenjena je u bolesnika s limfomom i multiplim mijelomom u kliničkim dozama od 0,24 mg/kg nakon prethodnog liječenja G-CSF-om (10 μ g/kg jedanput na dan tijekom 4 uzastopna dana).

Apsorpcija

Pleriksafor se nakon supkutane injekcije brzo apsorbira te doseže vršne koncentracije za približno 30-60 minuta (t_{max}). Nakon supkutano primijenjene doze od 0,24 mg/kg u bolesnika koji su prethodna 4 dana liječeni G-CSF-om, maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) bila je 887 ± 217 ng/ml, a sustavna izloženost (AUC_{0-24}) pleriksaforu 4337 ± 922 ng.hr/ml.

Distribucija

Pleriksafor se umjereno veže za ljudske proteine u plazmi, do 58%. Prividni volumen distribucije pleriksafora u ljudi iznosi 0,3 l/kg, što pokazuje da pleriksafor uglavnom ostaje u tekućini ekstravaskularnog prostora, ali nije na nju ograničen.

Biotransformacija

Pleriksafor se in vitro ne metabolizira preko ljudskih jetrenih mikrosoma niti ljudskih primarnih hepatocita te ne iskazuje inhibicijsko djelovanje in vitro prema enzimima CYP450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4/5) koji metaboliziraju većinu lijekova. U in vitro ispitivanjima na ljudskim hepatocitima pleriksafor nije inducirao enzime CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4. Ti nalazi upućuju na nizak potencijal pleriksafora za interakcije s lijekovima ovisnima o P450.

Eliminacija

Pleriksafor se uglavnom izlučuje mokraćom. Nakon primjene doze od 0,24 mg/kg u zdravih dobrovoljaca s normalnom funkcijom bubrega približno 70% doze izlučeno je u nepromijenjenu obliku mokraćom unutar 24 sata nakon primjene. Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) u plazmi iznosi 3 do 5 sati. U jednom ispitivanju in vitro sa staničnim modelima MDCKII i MDCKII-MDR1 pleriksafor nije djelovao kao supstrat ili inhibitor P-glikoproteina.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega klirens pleriksafora smanjio se nakon jedne doze od 0,24 mg/kg, pri čemu je uočena pozitivna korelacija s klirensom kreatinina (CrCl). Srednje vrijednosti AUC₀₋₂₄ pleriksafora u ispitanika s blagim (CrCl 51-80 ml/min), umjerenim (CrCl 31-50 ml/min) odnosno teškim (CrCl \leq 30 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega bile su 5410, 6780 odnosno 6990 ng.hr/ml, što predstavlja veću izloženost od one opažene u zdravih ispitanika s normalnom funkcijom bubrega (5070 ng.hr/ml). Oštećenje funkcije bubrega nije utjecalo na C_{max} .

Spol

Populacijska farmakokinetička analiza nije ukazala na utjecaj spola na farmakokinetiku pleriksafora.

Stariji bolesnici

Populacijska farmakokinetička analiza nije ukazala na utjecaj dobi na farmakokinetiku pleriksafora.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika pleriksafora procijenjena je u 48 pedijatrijskih bolesnika (od navršene 1 do manje od 18 godina) sa solidnim tumorima kod supkutanih doza od 0,16; 0,24 i 0,32 mg/kg sa standardnom mobilizacijom (G-CSF plus ili minus kemoterapija). Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modeliranja i slično odraslima, doziranje temeljeno na μ g/kg rezultira u povećanju izloženosti pleriksaforu s povećanjem tjelesne težine u pedijatrijskih bolesnika. Pri istom režimu doziranja od 240 μ g/kg temeljenom na težini, srednja izloženost pleriksaforu (AUC_{0-24h}) je manja u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do <6 godina (1410 ng.h/ml), 6 do <12 godina (2318 ng.h/ml) nego u odraslih (4337 ng.h/ml). Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modeliranja, srednja vrijednost izloženosti pleriksaforu (AUC_{0-24h}) u pedijatrijskih bolesnika od 2 do <6 godina (1905 ng.h/ml), 6 do <12 godina (3063 ng.h/ml) i 12 to <18 godina (4015 ng.h/ml), pri doziranju od 320 μ g/kg bila je bliža izloženosti odraslih koji primaju dozu od 240 μ g/kg. Međutim, mobilizacija populacije CD34+ zabilježena je u koraku 2 ispitivanja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Rezultati istraživanja s primjenom jednokratne supkutane doze u štakora i miševa pokazali su da pleriksafor može izazvati prolazne, ali ozbiljne neuromuskularne učinke (nekoordinirane pokrete), učinke slične učincima sedativa (hipoaktivnost), dispneju, ležanje na trbuhu ili na boku i/ili grčeve u mišićima.

Dodatni učinci pleriksafora redovito uočeni u ispitivanjima ponovljenih doza na životinjama uključivali su povišenu razinu cirkulirajućih leukocita te pojačano izlučivanje kalcija i magnezija

urinom u štakora i pasa, blago povećanje težine slezene u štakora te proljev i tahikardiju u pasa. Histopatološki nalazi ekstramedularne hematopoeze zabilježeni su u jetri i slezeni štakora i/ili pasa. Jedna ili više od navedenih promjena obično su uočene pri sustavnoj izloženosti koja je bila istog reda veličine ili nešto veća od kliničke izloženosti u ljudi.

Rezultati ispitivanja za određivanje raspona doza provedenih kod mladih minijaturnih svinja te ispitivanja za određivanje raspona doza i završnih ispitivanja kod mladih štakora bili su slični rezultatima u odraslih miševa, štakora i pasa. Granice izloženosti u ispitivanju mladih štakora s maksimalnom podnošljivom dozom (engl. maximum tolerated dose, MTD) bile su ≥ 18 -struke u usporedbi s najvećom kliničkom pedijatrijskom dozom u djece do 18 godina starosti.

Općeniti *in vitro* probir na aktivnost receptora pokazao je da pleriksafor pri koncentraciji (5 $\mu\text{g/ml}$) nekoliko puta višoj od maksimalne sustavne razine u ljudi ima umjeren ili jak afinitet vezanja za različite receptore, pretežno smještene na presinaptičkim krajevima živaca u središnjem živčanom sustavu i/ili perifernom živčanom sustavu (kalcijev kanal N-tipa, kalijev kanal SK_{CA} , histaminski receptor H_3 , muskarinski acetilkolinski receptori M_1 i M_2 , adrenergički receptori $\alpha_{1\text{B}}$ i $\alpha_{2\text{C}}$, neuropeptidni receptori YY_1 i glutamatni NMDA poliaminski receptor). Klinički značaj tih nalaza nije poznat.

Ispitivanja sigurnosne farmakologije uz intravensku primjenu pleriksafora u štakora pokazala su učinke depresije disanja i rada srca pri sustavnoj izloženosti nešto višoj od kliničke izloženosti u ljudi, dok je supkutana primjena imala učinak na dišni sustav i srce samo kod viših razina sustavne izloženosti.

SDF-1 α i CXCR4 igraju veliku ulogu u embriofetalnom razvoju. Pokazalo se da pleriksafor uzrokuje povećanu resorpciju, smanjenu težinu fetusa, zastoj u razvoju koštanog sustava i povećanu učestalost abnormalnosti fetusa u štakora i kunića. Podaci dobiveni na životinjskim modelima također upućuju na to da SDF-1 α i CXCR4 utječu na hematopoezu, vaskularizaciju i razvoj malog mozga fetusa. Sustavna izloženost razini pri kojoj nisu opažene nuspojave (NOAEL) u smislu teratogenih učinaka u štakora i kunića bila je jednakog reda veličine ili nešto manja od one utvrđene u bolesnika nakon primjene terapijskih doza. Ovaj teratogeni potencijal vjerojatno je posljedica farmakodinamičkog mehanizma djelovanja.

U ispitivanjima raspodjele u štakora koncentracija radioaktivno obilježenog pleriksafora utvrđena je u reproduktivnim organima (testisima, jajnicima, maternici) 2 tjedna nakon jednokratne doze ili ponovljenih doza primijenjenih tijekom 7 dana u mužjaka te nakon ponovljenih doza primijenjenih tijekom 7 dana u ženki. Brzina eliminacije iz tkiva bila je mala.

Mogući učinci pleriksafora na mušku plodnost te postnatalni razvoj nisu ispitani u pretkliničkim ispitivanjima.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti pleriksafora. Pleriksafor nije pokazao genotoksično djelovanje u odgovarajućem nizu genotoksičnih testova.

Pri intermitentnom doziranju pleriksafor je inhibirao rast tumora u *in vivo* modelima ne-Hodgkinova limfoma, glioblastoma, meduloblastoma i akutne limfoblastične leukemije. Nakon kontinuirane primjene pleriksafora tijekom 28 dana zabilježeno je povećanje rasta ne-Hodgkinova limfoma. S obzirom na preporučeno kratko vrijeme primjene pleriksafora u ljudi očekuje se bi potencijalan rizik povezan s prethodno opisanim učinkom trebao biti malen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

2 godine.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja bočice:

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost na sobnoj temperaturi tijekom 7 dana uporabe. (20 - 25°C) i na 2 - 8°C.

Rok trajanja nakon prijenosa u sterilnu štrcaljku (polipropilen):

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost na sobnoj temperaturi tijekom 7 dana uporabe (20 - 25°C) i na 2 - 8°C.

S mikrobiološkog gledišta proizvod treba upotrijebiti odmah. Ako se ne koristi odmah, vrijeme i uvjeti skladištenja prije upotrebe odgovornost su korisnika i obično ne bi trajao dulje od 24 sata na temperaturi od 2 – 8°C, osim ako se otvaranje i prijenos u sterilnu štrcaljku (polipropilen) nije dogodilo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Za uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti dio 6.3

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Pleriksafor Sandoz se isporučuje u bočici od prozirnog stakla tipa I od 2 mL s klorobutilnim gumenim čepom i aluminijskim „flip-off“ zatvaračem.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-380314498

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

30.11.2023. / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/