

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Plerixafor MSN 20 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de soluție conține plerixafor 20 mg.
Fiecare flacon conține plerixafor 24 mg în 1,2 ml soluție.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare ml conține aproximativ 5 mg (0,2 mmol) de sodiu. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede, incoloră spre galben deschis, cu un pH de 6,0-7,5 și osmolalitate de 260-320 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pacienți adulți

Plerixafor MSN este indicat în asociere cu factorul de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite

(G-CSF) pentru creșterea mobilizării de celule stem hematopoietice în sângele periferic pentru recoltarea în vederea transplantului autolog ulterior la pacienții adulți cu limfom sau mielom multiplu ai căror celule se mobilizează greu (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 an și mai puțin de 18 ani)

Plerixafor MSN este indicat în asociere cu G-CSF pentru creșterea mobilizării de celule stem hematopoietice în sângele periferic, pentru recoltarea în vederea transplantului autolog ulterior la copii cu limfom malign sau tumori solide maligne, fie:

- preventiv, dacă se anticipează că numărul de celule stem circulante din ziua planificată pentru recoltare, după mobilizarea corespunzătoare cu G-CSF (cu sau fără chimioterapie) este insuficient din perspectiva producției de celule stem hematopoietice, fie
- la pacienți cu eșec la recoltarea unei cantități suficiente de celule stem hematopoietice în antecedente (vezi pct. 4.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Plerixafor MSN trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în oncologie și/sau hematologie. Procedurile de mobilizare și de afereză trebuie efectuate în colaborare cu un centru de oncologie-hematologie cu experiență relevantă în acest domeniu și în care monitorizarea celulelor hematopoietice precursoră poate fi efectuată în mod corect.

Vârsta peste 60 ani și/sau chimioterapia mielosupresoare anterioară și/sau chimioterapia anterioară semnificativă și/sau un număr maxim de celule stem circulante sub 20 de celule stem/microlitru au fost identificați ca factori predictivi ai mobilizării slabe.

Doze

Adulți

Doza zilnică recomandată de plerixafor administrată prin injecție subcutanată (s.c.) este:

- 20 mg în doză fixă sau 0,24 mg/kg de greutate corporală la pacienții cu greutatea corporală ≤ 83 kg (vezi pct. 5.2).
- 0,24 mg/kg de greutate corporală la pacienții cu greutatea corporală > 83 kg.

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 an și mai puțin de 18 ani)

Doza zilnică recomandată de plerixafor administrat prin injecție subcutanată (s.c.) este:

- 0,24 mg/kg de greutate corporală (vezi pct. 5.1).

Fiecare flacon de Plerixafor MSN conține un volum de 1,2 ml cu plerixafor 20 mg/ml soluție apoasă pentru administrare injectabilă, incluzând plerixafor 24 mg.

Plerixafor MSN trebuie extras cu ajutorul unei seringi cu un anumit calibru, selectat în funcție de greutatea corporală a pacientului.

În cazul pacienților cu greutate corporală mai mică de 45 kg pot fi utilizate seringi de 1 ml pentru sugari. Acest tip de seringă are gradații mari pentru 0,1 ml și gradații mici pentru 0,01 ml, ca urmare această seringă este adecvată pentru administrarea plerixafor, în doză de 240 $\mu\text{g/kg}$, la copii cu greutate corporală de minimum 9 kg.

Pentru pacienți cu greutatea corporală peste 45 kg poate fi utilizată o seringă de 1 ml sau de 2 ml, cu gradații care permit măsurarea unui volum de 0,1 ml.

Aceasta trebuie administrată prin injecție subcutanată cu 6-11 ore înainte de inițierea fiecărei afereze, după administrarea G-CSF în prealabil, timp de 4 zile. În studiile clinice, Plerixafor MSN a fost utilizat, de obicei, timp de 2-4 (și până la 7) zile consecutive.

Greutatea utilizată pentru calcularea dozei de Plerixafor MSN trebuie măsurată în cursul săptămânii anterioare administrării primei doze de plerixafor. În studiile clinice, doza de plerixafor a fost calculată pe baza greutății corporale în cazul pacienților cu până la 175% din greutatea corporală ideală. Nu au fost efectuate studii cu privire la doza de plerixafor și tratamentul pacienților care depășesc 175% din greutatea corporală ideală. Greutatea corporală ideală poate fi determinată prin următoarele ecuații:

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

Având în vedere creșterea expunerii odată cu creșterea greutății corporale, doza de plerixafor nu trebuie să depășească 40 mg pe zi.

Medicamente recomandate în asociere

În studiile clinice pivot care susțin utilizarea de Plerixafor MSN, tuturor pacienților li s-au administrat doze matinale zilnice de 10 $\mu\text{g/kg}$ G-CSF timp de 4 zile consecutive înainte de prima doză de plerixafor și în fiecare dimineață înainte de afereză.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Pacienților cu clearance al creatininei de 20-50 ml/min trebuie să li se reducă doza de plerixafor cu o treime, până la 0,16 mg/kg și zi (vezi pct. 5.2). Datele clinice cu privire la această ajustare a dozei sunt limitate. Nu există suficientă experiență clinică pentru a face recomandări alternative de doze pentru pacienții cu clearance al creatininei <20 ml/min și nici pentru a face recomandări de doze pentru pacienții supuși hemodializei.

Având în vedere creșterea expunerii odată cu creșterea greutatei corporale, doza nu trebuie să depășească 27 mg pe zi în cazul în care clearance-ul creatininei este sub 50 ml/min.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Plerixafor MSN la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 an și mai puțin de 18 ani) au fost stabilite în cadrul unui studiu multicentric, deschis, controlat (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2).

Pacienți vârstnici (>65 ani)

Nu sunt necesare modificări ale dozei la pacienții vârstnici cu funcție renală normală. Se recomandă ajustarea dozei la pacienții vârstnici cu clearance al creatininei ≤ 50 ml/min (vezi paragraful Insuficiență renală, mai sus). În general, este necesară prudență în selectarea dozei pentru pacienții vârstnici, deoarece sunt mult mai frecvente cazurile de scădere a funcției renale odată cu înaintarea în vârstă.

Mod de administrare

Plerixafor MSN se administrează prin injectare subcutanată. Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări.

Flacoanele trebuie verificate vizual înainte de administrare și nu trebuie utilizate dacă prezintă particule sau modificări de culoare. Deoarece Plerixafor MSN este disponibil sub formă sterilă, fără conservanți, trebuie respectată tehnica aseptică în momentul transferării conținutului flaconului într-o seringă adecvată pentru administrare subcutanată (vezi pct. 6.3).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Mobilizarea celulelor tumorale la pacienții cu limfom și mielom multiplu

Atunci când Plerixafor MSN este utilizat în asociere cu G-CSF pentru mobilizarea celulelor stem hematopoietice la pacienți cu limfom sau mielom multiplu, pot fi eliberate celule tumorale din măduvă și ulterior recoltate în produsul de leucafereză. Rezultatele au demonstrat că, în cazul mobilizării celulelor tumorale, numărul de celule tumorale mobilizate nu este crescut la administrarea Plerixafor MSN asociat cu G-CSF comparativ cu G-CSF în monoterapie.

Mobilizarea celulelor tumorale la pacienți cu leucemie

În cadrul unui program de tip „compassionate use” (tratament de ultimă instanță), Plerixafor MSN și G-CSF au fost administrate la pacienți cu leucemie mieloidă acută și leucemie plasmocitară. În anumite cazuri, acești pacienți au prezentat o creștere a numărului de celule leucemice circulante. Administrat în scopul mobilizării celulelor stem hematopoietice, plerixaforul poate determina mobilizarea celulelor leucemice și contaminarea ulterioară a produsului de afereză. Prin urmare, plerixaforul nu este recomandat pentru mobilizarea și recoltarea celulelor stem hematopoietice la pacienții cu leucemie.

Efecte hematologice

Hiperleucocitoză

Administrarea de Plerixafor MSN în asociere cu G-CSF crește numărul de leucocite circulante, precum și populațiile de celule stem hematopoietice. În timpul tratamentului cu Plerixafor MSN, trebuie monitorizat numărul leucocitelor din sânge. Administrarea de Plerixafor MSN la pacienți al căror număr de neutrofile din sângele periferic depășește $50 \times 10^9/l$ trebuie efectuată pe baza evaluării clinice.

Trombocitopenie

Trombocitopenia este o complicație cunoscută a aferezei și a fost observată la pacienții tratați cu Plerixafor MSN. Numărul de trombocite trebuie monitorizat la toți pacienții tratați cu Plerixafor MSN și supuși aferezei.

Reacții alergice

Plerixafor MSN a fost mai puțin frecvent asociat cu reacții sistemice posibile legate de administrarea injectabilă subcutanată, cum sunt urticarie, edem periorbital, dispnee sau hipoxie (vezi pct. 4.8). Simptomele au răspuns la tratament (de exemplu cu antihistaminice, corticosteroizi, hidratare sau oxigen suplimentar) ori s-au remis spontan. Din experiența după punerea pe piață, la nivel mondial au fost raportate cazuri de reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic. Trebuie luate măsuri de precauție adecvate din cauza riscului de apariție a acestor reacții.

Reacții vasovagale

După administrarea injectabilă subcutanată este posibil să apară reacții vasovagale, hipotensiune arterială ortostatică și/sau sincopă (vezi pct. 4.8). Trebuie luate măsuri de precauție adecvate din cauzariscului de apariție a acestor reacții.

Efect asupra splinei

În studiile preclinice, după administrarea subcutanată zilnică prelungită (2-4 săptămâni) a plerixaforului la șobolan, în doze de aproximativ 4 ori mai mari decât doza recomandată la om, au fost observate valori crescute ale greutății absolute și relative a splinei, asociate cu hematopoieza extramedulară.

Efectul plerixaforului asupra dimensiunii splinei nu a fost evaluat la pacienți, în mod specific, în cadrul studiilor clinice. După administrarea Plerixafor MSN în asociere cu factor de creștere G-CSF au fost raportate cazuri de splenomegalie și/sau ruptură splenică. Persoanele tratate cu Plerixafor MSN în asociere cu G-CSF, care raportează dureri abdominale în cadranul superior stâng și/sau dureri scapulare sau în umăr trebuie evaluate din perspectiva integrității splinei.

Sodiu

Plerixafor MSN conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile. Testele *in vitro* au arătat faptul că plerixaforul nu a fost metabolizat de enzimele CYP P450 și nici nu a exercitat un efect inhibitor sau inductor asupra enzimelor CYP P450. În cadrul unui studiu *in vitro*, plerixaforul nu s-a comportat ca substrat sau inhibitor al glicoproteinei P.

În studiile clinice la pacienți cu limfom non-Hodgkin, asocierea rituximabului la o schemă de tratament de mobilizare cu plerixafor și G-CSF nu a exercitat niciun efect asupra siguranței pacienților sau a producției de celule CD34+.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea plerixaforului la femeile gravide.

Mecanismul de acțiune farmacodinamic sugerează faptul că plerixaforul determină malformații congenitale atunci când este administrat în timpul sarcinii. Studiile la animale au evidențiat efecte teratogene (vezi pct. 5.3). Plerixafor nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu plerixafor.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă plerixaforul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Plerixafor MSN.

Fertilitatea

Nu se cunosc efectele plerixaforului asupra fertilității la bărbat și la femeie (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Plerixafor MSN poate influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Unii pacienți au prezentat amețeli, fatigabilitate sau reacții vasovagale; prin urmare, se recomandă prudență în conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Datele privind siguranța administrării Plerixafor MSN în asociere cu G-CSF la pacienții cu limfom și mielom multiplu au fost obținute din două studii de fază III controlate cu placebo (301 pacienți) și 10 studii de fază II necontrolate (242 de pacienți). Pacienții au fost tratați, în principal, cu plerixafor în doze zilnice de 0,24 mg/kg, administrate injectabil subcutanat. În aceste studii, expunerea la plerixafor a fost cuprinsă între 1 și 7 zile consecutive (mediana = 2 zile).

În cele două studii de fază III efectuate la pacienți cu limfom non-Hodgkin și mielom multiplu (AMD3100-3101 și, respectiv, AMD3100-3102), au fost tratați în total 301 pacienți în grupul cu Plerixafor MSN și G-CSF și 292 de pacienți în grupul cu placebo și G-CSF. Pacienților li s-au administrat doze zilnice matinale de 10 μ g/kg G-CSF, timp de 4 zile înainte de prima doză de plerixafor sau placebo și în fiecare dimineață înainte de afereză. Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse care au apărut mai frecvent în cazul Plerixafor MSN și G-CSF decât în cazul placebo și G-CSF și au fost raportate ca fiind asociate cu administrarea tratamentului la $\geq 1\%$ din pacienții tratați cu Plerixafor MSN, în timpul mobilizării de celule stem hematopoietice și aferezei și înainte de chimioterapie/tratament ablativ în pregătirea pentru transplant.

Începând cu chimioterapia/tratamentul ablativ, efectuate pentru pregătirea transplantului, și până la 12 luni post-transplant, nu au fost observate diferențe semnificative în incidența reacțiilor adverse între grupurile de tratament.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate după clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1. Reacții adverse care au apărut mai frecvent cu Plerixafor MSN decât cu placebo și au fost considerate ca fiind asociate cu administrarea Plerixafor MSN în timpul mobilizării și aferezei în studiile de faza III

Tulburări hematologice și limfatice	
Cu frecvență necunoscută	Splenomegalie, ruptură splenică (vezi pct. 4.4)**
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente	Reacții alergice* Reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic (vezi pct. 4.4) **
Tulburări psihice	
Frecvente	Insomnie
Mai puțin frecvente	Vise anormale, coșmaruri
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Amețeală, cefalee
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Diaree, greață
Frecvente	Vărsături, durere abdominală, disconfort gastric, dispepsie, distensie abdominală, constipație, flatulență, hipoestezie orală, xerostomie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Hiperhidroză, eritem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Artralgie, durere musculo-scheletică
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Reacții la nivelul locului de administrare a injecției și al perfuziei
Frecvente	Fatigabilitate, indispoziție

* Frecvența reacțiilor alergice prezentate se bazează pe reacțiile adverse care au apărut în studiile oncologice (679 de pacienți). Evenimentele au inclus una sau mai multe dintre următoarele: urticarie (n = 2), edem periorbital (n = 2), dispnee (n = 1) sau hipoxie (n = 1). Aceste evenimente au fost, în general, ușoare sau moderate și au apărut în decurs de aproximativ 30 de minute de la administrarea de Plerixafor MSN.

** Din experiența după punerea pe piață

S-au raportat reacții adverse similare la pacienții cu limfom și mielom multiplu cărora li s-a administrat Plerixafor MSN în studiile controlate de faza III și în studiile necontrolate, inclusiv un studiu defaza II efectuat cu Plerixafor MSN în monoterapie pentru mobilizarea de celule stem hematopoietice. Nu au fost observate diferențe semnificative din perspectiva incidenței reacțiilor adverse pentru pacienții oncologici în funcție de afecțiune, vârstă sau sex.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infarct miocardic

În studiile clinice, 7 din 679 de pacienți oncologici au suferit infarct miocardic după mobilizarea celulelor stem hematopoietice cu plerixafor și G-CSF. Toate evenimentele au apărut la cel puțin 14 zile de la ultima administrare de Plerixafor. În plus, doi pacienți oncologici de sex feminin din programul de tip „compassionate use” (tratament de ultimă instanță) au suferit infarct miocardic după mobilizarea celulelor stem hematopoietice cu plerixafor și G-CSF. Unul dintre aceste evenimente a apărut la 4 zile după ultima administrare a Plerixafor MSN. Lipsa de relație temporală la 8 din 9 pacienți, împreună cu profilul de risc al pacienților cu infarct miocardic, nu sugerează că Plerixafor MSN conferă un risc independent de infarct miocardic la pacienții cărora li s-a administrat și G-CSF.

Hiperleucocitoză

În ziua anterioară aferezei sau în oricare dintre zilele cu afereză, la 7% din pacienții tratați cu Plerixafor MSN și la 1% din pacienții cărora li s-a administrat placebo în studiile de faza III a fost observat un număr de leucocite de $100 \times 10^9/l$ sau mai mare. Nu au fost observate complicații sau simptome clinice de leucostază.

Reacții vasovagale

În studiile clinice efectuate cu Plerixafor MSN la voluntari sănătoși și la pacienți oncologici, mai puțin de 1% din subiecți au prezentat reacții vasovagale (hipotensiune arterială ortostatică și/sau sincopă) după administrarea subcutanată a dozelor de plerixafor $\leq 0,24$ mg/kg. Majoritatea acestor evenimente au apărut în decurs de o oră de la administrarea de Plerixafor.

Tulburări gastro-intestinale

În studiile clinice efectuate cu Plerixafor MSN la pacienți oncologici, au existat cazuri rare de eveniment gastro-intestinal severe, inclusiv diaree, greață, vărsături și durere abdominală.

Parestezie

Parestezia este observată frecvent la pacienții oncologici supuși transplantului autolog după intervenții multiple asupra bolii. În studiile placebo-controlate, de faza III, incidența paresteziei a fost de 20,6% în grupul cu plerixafor și, respectiv, de 21,2% în grupul cu placebo.

Pacienți vârstnici

În cele două studii clinice placebo-controlate cu plerixafor, 24% din pacienți au avut vârsta ≥ 65 de ani. Nu a fost observată o diferență semnificativă din perspectiva incidenței reacțiilor adverse la pacienții vârstnici comparativ cu cei mai tineri.

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu multicentric, deschis, controlat (DFI 12860) s-a administrat Plerixafor MSN 0.24 mg/kg la treizeci de pacienți (vezi pct. 5.1).

În acest studiu efectuat la copii și adolescenți, profilul de siguranță a fost similar cu acela întâlnit la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

e-mail: adr@anm.ro

website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj. Pe baza datelor limitate, la doze peste doza recomandată și până la 0,48 mg/kg, frecvența tulburărilor gastro-intestinale, a reacțiilor vasovagale, hipotensiunii arteriale ortostatice și/sau a sincopelor poate fi mai mare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte imunostimulante; codul ATC: L03AX16

Mecanism de acțiune

Plerixaforul este un derivat al biciclamului, un antagonist reversibil selectiv al receptorului pentru chimiokine CXCR4, și blochează atașarea ligandului său analog, factorul-1 α derivat din celulele stromale (*stromal cell-derived factor-1* $\square$ - SDF-1 $\square$), cunoscut și sub denumirea de CXCL12. Se consideră că leucocitoza indusă de plerixafor și creșterile valorilor celulelor hematopoietice precursora circulante rezultă din afectarea atașării CXCR4 de ligandul său analog, ceea ce determină apariția de celule mature și pluripotente în circulația sistemică. Celulele CD34+ mobilizate de plerixafor sunt funcționale și capabile de grefare, cu capacitate de repopulare pe termen lung.

Efecte farmacodinamice

În studiile farmacodinamice efectuate la voluntari sănătoși cu plerixafor în monoterapie, mobilizarea maximă de celule CD34+ a fost observată la 6 ore până la 9 ore după administrare. În studiile farmacodinamice efectuate la voluntari sănătoși cu plerixafor în asociere cu G-CSF, administrate în scheme de tratament identice cu cele ale pacienților din studii, a fost observată o creștere susținută a numărului de celule CD34+ din sângele periferic la 4 ore până la 18 ore după administrarea plerixaforului, cu un răspuns maxim între 10 ore și 14 ore.

La pacienții cu NHL (N=61) care au urmat tratament cu plerixafor în doză de 0,24 mg/kg sau 20 mg a fost efectuat un studiu, în scopul de a compara profilul farmacocinetic și farmacodinamic al plerixaforului după administrarea dozei de 0,24 mg/kg greutate corporală și a dozei fixe (20 mg).

Studiul s-a desfășurat la pacienți cu greutatea corporală de 70 kg sau mai puțin (valoarea mediană: 63,7 kg, greutatea corporală minimă: 34,2 kg, greutatea corporală maximă: 70 kg). S-a demonstrat că doza fixă de 20 mg a fost asociată cu o expunere de 1,43 ori mai mare (ASC0-10 ore) comparativ cu doza de 0,24 mg/kg (Tabelul 2). Doza fixă de 20 mg a determinat, de

asemenea, o rată de răspuns numeric superioară (5,2% [60,0% vs 54,8%] pe baza datelor laboratorului local și 11,7% [63,3% vs 51,6%] pe baza datelor laboratorului central) în ceea ce privește obținerea valorilor țintă de $\geq 5 \times 10^6$ limfocite T CD34+/kg comparativ cu doza calculată în mg/kg de greutate corporală. Valoarea mediană a intervalului de timp până la obținerea valorii țintă de $\geq 5 \times 10^6$ limfocite T CD34+/kg a fost de 3 zile în cazul ambelor grupuri de tratament, iar profilul de siguranță a fost similar între grupurile de tratament. Greutatea corporală de 83 kg a fost selectată ca valoarea limită în cazul pacienților la care s-a efectuat tranziția de la doza fixă la doza calculată în funcție de greutatea corporală ($83 \text{ kg} \times 0,24 \text{ mg} = 19,92 \text{ mg/kg}$).

Tabelul 2. Comparație între schemele de administrare cu doză fixă și schemele de administrare cu doză calculată în funcție de greutatea corporală din perspectiva expunerii sistemice (ASC0-10 ore)

Schemă de administrare	Valoarea medie geometrică a ASC
Doză fixă 20 mg (n=30)	3991,2
0,24 mg/kg (n=31)	2792,7
Indice (ÎI 90%)	1,43 (1,32;1,54)

Eficacitate și siguranță clinică

În două studii controlate, randomizate, de faza III, pacienților cu limfom non-Hodgkin sau cu mielom multiplu li s-a administrat Plerixafor MSN 0,24 mg/kg sau placebo în fiecare seară înainte de afereză.

Pacienților li s-au administrat doze zilnice matinale de $10 \mu\text{g/kg}$ G-CSF timp de 4 zile înainte de primadoză de plerixafor sau placebo și în fiecare dimineață înainte de afereză. Tabelele 3 și 5 prezintă valorile optime (5 sau 6×10^6 celule/kg) și minime (2×10^6 celule/kg) ale numărului de celule CD34+/kg în cursul unui număr dat de zile, precum și criteriile finale principale compuse de evaluare a eficacității, care au inclus grefarea reușită; tabelele 4 și 6 prezintă proporția pacienților care au atins numărul optim de celule CD34+/kg până în ziua aferezei.

Tabelul 3. Rezultatele privind eficacitatea din studiul AMD3100-3101 – mobilizare de celule CD34+ la pacienții cu limfom non-Hodgkin

Criteriu final de eficacitate ^b	Plerixafor și G-CSF (n = 150)	Placebo și G-CSF (n = 148)	valoare p ^a
Pacienți care au atins $\geq 5 \times 10^6$ celule/kg în ≤ 4 zile de afereză și grefarea reușită	86 (57,3%)	28 (18,9%)	<0,001
Pacienți care au atins $\geq 2 \times 10^6$ celule/kg în ≤ 4 zile de afereză și grefarea reușită	126 (84,0%)	64 (43,2%)	<0,001

^a Valoarea p calculată prin testul Pearson chi-pătrat

^b Din punct de vedere statistic, un număr semnificativ mai mare de pacienți au atins $\geq 5 \times 10^6$ celule/kg în ≤ 4 zile de afereză cu Plerixafor și G-CSF (n=89; 59,3%) decât cu placebo și G-CSF (n=29; 19,6%), p <0,001; din punct de vedere statistic, un număr semnificativ mai mare de pacienți au atins $\geq 2 \times 10^6$ celule/kg în ≤ 4 zile de afereză cu Plerixafor MSN și G-CSF (n=130; 86,7%) decât cu placebo și G-CSF (n=70; 47,3%), p <0,001.

Tabelul 4. Studiul AMD3100-3101 – Proporția pacienților cu limfom non-Hodgkin care au atins $\geq 5 \times 10^6$ celule CD34+/kg până în ziua aferezei

Zile	Proporția ^a în grupul Plerixafor și G-CSF (n=147 ^b)	Proporția ^a în grupul placebo și 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 Procente determinate prin metoda Kaplan Meier

^b n include toți pacienții la care s-a efectuat afereză cel puțin o zi

Tabelul 5. Rezultatele privind eficacitatea din studiul AMD3100-3102 – mobilizarea celulelor CD34+ la pacienții cu mielom multiplu

Criteriu final de evaluare a eficacității ^b	Plerixafor și G-CSF (n = 148)	Placebo și G-CSF (n = 154)	valoare p ^a
Pacienți care au atins $\geq 6 \times 10^6$ celule/kg în ≤ 2 zile de afereză și grefarea reușită	104 (70,3%)	53 (34,4%)	<0,001

^a Valoarea p este calculată cu ajutorul metodei statistice Cochran-Mantel-Haenszel ajustat în funcție de numărul de trombocite la momentul inițial

^b Din punct de vedere statistic, un număr semnificativ mai mare de pacienți au atins $\geq 6 \times 10^6$ celule/kg în ≤ 2 zile de afereză cu Plerixafor MSN și G-CSF (n=106; 71,6%) decât cu placebo și G-CSF (n=53; 34,4%), p <0,001; din punct de vedere statistic, un număr semnificativ mai mare de pacienți au atins $\geq 6 \times 10^6$ celule/kg în ≤ 4 zile de afereză cu Plerixafor MSN și G-CSF (n=112; 75,7%) decât cu placebo și G-CSF (n=79; 51,3%), p <0,001; din punct de vedere statistic, un număr semnificativ mai mare de pacienți au atins $\geq 2 \times 10^6$ celule/kg în ≤ 4 zile de afereză cu Plerixafor și G-CSF (n=141; 95,3%) decât cu placebo și G-CSF (n=136; 88,3%), p=0,031.

Tabelul 6. Studiul AMD3100-3102 – Proporția pacienților care au atins $\geq 6 \times 10^6$ celule CD34+/kg până în ziua aferezei la pacienții cu mielom multiplu

Zile	Proporția ^a în grupul Plerixafor și G-CSF (n=144 ^b)	Proporția ^a în grupul placebo și 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 Procente determinate prin metoda Kaplan Meier

^b n include toți pacienții la care s-a efectuat afereză cel puțin o zi

Pacienți pentru procedura de salvare

În studiul AMD3100-3101, 62 de pacienți (10 din grupul Plerixafor MSN + G-CSF și 52 din grupul placebo + G-CSF) la care nu s-a putut mobiliza un număr suficient de celule CD34+ și care, astfel, nu au putut continua cu transplantul, au intrat într-o Procedură de salvare cu tratament deschis cu Plerixafor și G-CSF. Din acești pacienți, 55% (34 din 62) au mobilizat $\geq 2 \times 10^6$ /kg de celule CD34+ și au avut o grefare reușită. În studiul AMD3100-3102, 7 pacienți (toți din grupul placebo + G-CSF) au intrat în Procedura de salvare. Din acești pacienți, 100% (7 din 7) au mobilizat $\geq 2 \times 10^6$ /kg de celule CD34+ și au avut o grefare reușită.

Doza de celule stem hematopoietice utilizată pentru fiecare transplant a fost determinată de investigator și nu toate celulele stem hematopoietice recoltate au fost în mod necesar transplantate. Pentru pacienții cu transplant din studiile de fază III, valoarea mediană a intervalului de timp până la grefarea neutrofilelor (10-11 zile), valoarea mediană a intervalului de timp până la grefarea trombocitelor (18-20 zile) și durabilitatea grefei până la 12 luni după

transplant au fost similare în cadrul grupurilor Plerixafor MSN și placebo.

Datele despre mobilizare și grefare din studiile de susținere de faza II (plerixafor 0,24 mg/kg administrat în seara sau dimineața anterioară aferezei) la pacienții cu limfom non-Hodgkin, boală Hodgkin sau mielom multiplu au fost similare cu datele din studiile de faza III.

În studiile placebo-controlate, a fost evaluată creșterea numărului de celule CD34+ din sângele periferic (celule/ μ l) în decurs de 24 de ore, din ziua anterioară primei afereze, până înainte de prima afereză (Tabelul 7). În timpul acestei perioade de 24 de ore, a fost administrată prima doză de plerixafor 0,24 mg/kg sau de placebo cu 10-11 ore înainte de afereză.

Tabelul 7. Creșterea numărului de celule CD34+ din sângele periferic după administrarea de Plerixafor

Studiu	Plerixafor și G-CSF		Placebo și G-CSF	
	Valoare mediană	Medie (DS)	Valoare mediană	Medie (DS)
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)

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Plerixafor MSN la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 1 an în mielosupresia determinată de chimioterapia efectuată pentru tratamentul afecțiunilor maligne, care necesită un transplant autolog de celule stem hematopoietice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Eficacitatea și siguranța Plerixafor MSN au fost evaluate în cadrul unui studiu multicentric, deschis, controlat, la copii și adolescenți cu tumori solide (incluzând neuroblastom, sarcom, sarcom Ewing) sau limfom, care au fost eligibili pentru transplant autolog de celule stem hematopoietice (DFI12860).

Au fost excluși pacienții cu leucemie, cu grad ridicat procentual de interesare medulară persistentă

înainte de mobilizarea celulară sau cu transplant de celule stem în antecedente.

Un număr de 45 de copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 an și mai puțin de 18 ani) au fost randomizați, în proporție de 2:1, la tratamentul cu Plerixafor MSN 0,24 mg/kg în asocieră cu mobilizarea standard (G-CSF plus sau minus chimioterapie) *versus* tratamentul de control (exclusiv mobilizare:standard). Vârsta mediană a fost 5,3 ani (minimă: maximă 1:18) în brațul de tratament cu Plerixafor MSN *versus* 4,7 ani (minimă: maximă 1:17) în brațul cu tratament de control.

În brațul de tratament cu plerixafor a fost randomizat doar un pacient cu vârsta sub 2 ani. În ziua precedentă primei afereze (adică înainte de administrarea plerixafor) a existat un dezechilibru între brațele de tratament din perspectiva numărului de limfocite CD34 + din sângele periferic, în condițiile unui număr mai mic de limfocite CD34 + circulante în brațul de tratament cu plerixafor.

Valoarea mediană a numărului de limfocite CD34 + circulante la momentul inițial a fost de 15 celule/ μ l în brațul de tratament cu Plerixafor MSN comparativ cu 35 celule/ μ l în brațul cu tratament de control. Analiza primară a datelor a arătat că 80% dintre pacienții incluși în brațul de tratament cu Plerixafor MSN au prezentat cel puțin o dublare a numărului de limfocite CD34 + circulante, observată din dimineața zilei care a precedat ziua planificată pentru prima afereză și

până în dimineața care a precedat afereza, comparativ cu 28,6% dintre pacienții incluși în brațul cu tratament de control ($p = 0,0019$). Creșterea mediană a numărului de limfocite CD34 + circulante de la momentul inițial până la ziua aferezei a fost de 3,2 ori în brațul de tratament cu Plerixafor MSN față de 1,4 ori în brațul cu tratament de control.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale plerixaforului au fost evaluate la pacienții cu limfom și mielom multiplu la doza administrată clinic de 0,24 mg/kg, după administrarea în prealabil a G-CSF (10 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe zi, timp de 4 zile consecutive).

Absorbție

Plerixaforul este absorbit rapid după administrarea injectabilă subcutanată, atingând concentrația plasmatică maximă în aproximativ 30-60 de minute (t_{max}). După administrarea subcutanată a unei doze de 0,24 mg/kg la pacienții cărora li s-a administrat în prealabil G-CSF timp de 4 zile, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) și expunerea sistemică (ASC_{0-24}) pentru plerixafor au fost de $887 \pm 217 \text{ ng/ml}$ și, respectiv, de $4337 \pm 922 \text{ ng}\cdot\text{oră/ml}$.

Distribuție

Plerixaforul se leagă moderat de proteinele plasmaticice umane, în proporție de până la 58%. La om, volumul aparent de distribuție al plerixaforului este de 0,3 l/kg, ceea ce demonstrează faptul că plerixaforul se distribuie în mare parte în spațiul lichidian extravascular, dar nu se limitează la acesta.

Metabolizare

In vitro, plerixaforul nu este metabolizat la nivelul microzomilor hepatici umani sau hepatocitelor primare umane și nu prezintă activitate inhibitorie *in vitro* asupra principalelor izoenzyme CYP450, care au rol în metabolizarea medicamentelor (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4/5). În studii *in vitro* cu hepatocite umane, plerixaforul nu are efect inductor asupra enzimelor CYP1A2, CYP2B6 și CYP3A4. Aceste constatări sugerează că plerixaforul are un potențial mic de implicare în interacțiunile medicamentoase dependente de citocromul P450.

Eliminare

Calea principală de eliminare pentru plerixafor este cea urinară. După administrarea unei doze de 0,24 mg/kg la voluntari sănătoși cu funcție renală normală, aproximativ 70% din doză a fost excretată nemetabolizată în urină în primele 24 de ore de la administrare. Timpul de înjumătățire ($t_{1/2}$) plasmatică prin eliminare este de 3-5 ore. Plerixaforul nu s-a comportat ca substrat sau inhibitor al glicoproteinei P într-un studiu *in vitro* pe modele de celule MDCKII și MDCKII-MDR1.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

După o singură doză de 0,24 mg/kg de plerixafor, clearance-ul a fost redus la subiecții cu diferite grade de insuficiență renală și a fost corelat în mod pozitiv cu clearance-ul creatininei (ClCr). Valorile medii ale ASC_{0-24} pentru plerixafor la subiecții cu insuficiență renală ușoară (ClCr 51-80 ml/min), moderată (ClCr 31-50 ml/min) și severă (ClCr ≤ 30 ml/min) au fost de 5410, 6780 și, respectiv, de 6990 $\text{ng}\cdot\text{oră/ml}$, valori care sunt mai mari decât expunerea observată la subiecții sănătoși, cu funcție renală normală (5070 $\text{ng}\cdot\text{oră/ml}$). Insuficiența renală nu a avut niciun efect asupra C_{max} .

Sex

O analiză privind farmacocinetica în cadrul populației nu a evidențiat efecte în funcție de sex asupra proprietăților farmacocinetice ale plerixaforului.

Vârstnici

O analiză privind farmacocinetica în cadrul populației nu a evidențiat efecte în funcție de vârstă asupra proprietăților farmacocinetice ale plerixaforului.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica plerixaforului a fost evaluată la 48 de copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 an și mai puțin de 18 ani) cu tumori solide, în condițiile administrării unor doze subcutanate de 0,16, 0,24 și 0,32 mg/kg în asociere cu mobilizare standard (G-CSF plus sau minus chimioterapie). Pe baza modelului farmacocinetic populațional și în mod similar cu adulții, administrarea dozelor calculate în funcție de greutatea corporală ($\mu\text{g/kg}$) determină creșterea expunerii la plerixafor pe măsură ce crește greutatea corporală la copii și adolescenți. La aceeași schemă de administrare bazată pe greutatea corporală, de 240 $\mu\text{g/kg}$, expunerea medie la plerixafor ($\text{ASC}_{0-24 \text{ ore}}$) este mai mică la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și <6 ani (1410 $\text{ng}\cdot\text{oră/ml}$), între 6 ani și <12 ani (2318 $\text{ng}\cdot\text{oră/ml}$) și între 12 ani și <18 ani (2981 $\text{ng}\cdot\text{oră/ml}$) decât la adulți (4337 $\text{ng}\cdot\text{oră/ml}$). Din perspectiva modelului farmacocinetic populațional, valorile medii ale expunerii la plerixafor ($\text{ASC}_{0-24 \text{ ore}}$) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și <6 ani (1905 $\text{ng}\cdot\text{oră/ml}$), între 6 ani și <12 ani (3063 $\text{ng}\cdot\text{oră/ml}$) și între 12 ani și <18 ani (4015 $\text{ng}\cdot\text{oră/ml}$) cărora li s-a administrat doza de 320 $\mu\text{g/kg}$ sunt mai apropiate de expunerea observată la adulții cărora li s-a administrat 240 $\mu\text{g/kg}$. Cu toate acestea, în stadiul 2 al studiului s-a observat mobilizarea numărului de limfocite CD34 + circulante.

5.3 Date preclinice de siguranță

Rezultatele studiilor cu administrare subcutanată în doză unică la șobolan și șoarece au arătat că plerixaforul poate induce efecte neuromusculare trecătoare, dar severe (mișcare necoordonată), efecte similare cu cele ale sedativelor (hipoactivitate), dispnee, clinostatism ventral sau lateral și/sau spasme musculare. Efectele suplimentare ale plerixaforului, observate în mod constant în studiile cu doze repetate la animale, au cuprins numărul crescut de celule albe circulante și excreția urinară crescută de calciu și magneziu la șobolan și câine, o greutate a splinei puțin mai mare la șobolan și diaree și tahicardie la câine. La nivelul ficatului și splinei șobolanului și/sau câinelui, au fost evidențiate rezultate histopatologice privind hematopoieza extramedulară. Una sau mai multe dintre aceste rezultate au fost observate, de obicei, la expuneri sistemice de același ordin de mărime sau puțin mai mari decât în cazul expunerilor clinice la om.

Rezultatele studiului de stabilire a dozelor, efectuat la porci miniaturali tineri, precum și rezultatele studiilor de stabilire a dozelor și ale studiilor de confirmare la șobolani tineri au fost similare cu cele observate la șoareci, șobolani și câini adulți.

Marjele de expunere în studiul efectuat la șobolanul tânăr, în condițiile dozei maxime tolerate (DMT) au fost de ≥ 18 ori mai mari comparativ cu doza maximă din perspectivă clinică pediatrică la copii cu vârsta de până la 18 ani.

Monitorizarea *in vitro* a activității generale a receptorilor a evidențiat faptul că plerixaforul, la o concentrație (5 $\mu\text{g/ml}$) de câteva ori mai mare decât concentrația plasmatică maximă la om, are o afinitate moderată sau puternică de atașare pentru un număr de receptori diferiți, localizați predominant la nivelul terminațiilor nervoase presinaptice din sistemul nervos central (SNC) și/sau sistemul nervos periferic (SNP) (receptori ai canalelor de calciu de tip N, ai canalelor de potasiu SKCA, histaminici H3, muscarinici acetilcolinici M1 și M2, adrenergici $\alpha 1\text{B}$ și $\alpha 2\text{C}$, neuropeptidici Y/Y1 și NMDA poliaminici ai glutamatului). Relevanța clinică a acestor rezultate nu este cunoscută.

Studiile farmacologice pentru evaluarea siguranței plerixaforului administrat intravenos la

șobolan au arătat efecte de deprimare respiratorie și cardiacă la expuneri sistemice cu puțin mai mari decât în cazul expunerilor clinice la om, în timp ce administrarea subcutanată a produs efecte respiratorii și cardiovasculare numai la valori sistemice mai mari.

SDF-1 α și CXCR4 joacă un rol major în dezvoltarea embrio-fetală. S-a demonstrat că plerixaforul determină resorbție crescută, greutate fetală redusă, dezvoltare scheletică întârziată și creșterea anomaliilor fetale la șobolan și iepure. Datele provenite de la modelele animale sugerează și modularea hematopoiezei fetale, a vascularizației și dezvoltării structurilor cerebeloase de către SDF-1 α și CXCR4. Expunerea sistemică la doza la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) pentru determinarea efectelor teratogene la șobolan și iepure a avut aceeași valoare sau mai mică față de cea constatată pentru dozele terapeutice la pacienți. Acest potențial teratogen este cauzat, probabil, de mecanismul său de acțiune farmacodinamic. În studiile privind distribuția, efectuate la șobolan, au fost detectate concentrații de plerixafor marcat radioactiv în organele de reproducere (testicule, ovare, uter) la două săptămâni după o doză unică sau după 7 zile de doze repetate la masculi și după 7 zile de doze repetate la femele. Viteza de eliminare din țesuturi a fost lentă. Efectele potențiale ale plerixaforului asupra fertilității la mascul și a dezvoltării post-natale nu au fost evaluate în studii nonclinice.

Nu au fost efectuate studii privind potențialul carcinogen al plerixaforului. Plerixaforul nu a fost genotoxic într-o serie adecvată de teste de genotoxicitate.

Plerixaforul a inhibat creșterea tumorală la modelele *in vivo* de limfom non-Hodgkin, glioblastom, meduloblastom și leucemie limfoblastică acută în cazul administrării intermitente. A fost observată o sporire a creșterii limfomului non-Hodgkin după administrarea continuă de plerixafor timp de 28 de zile. Riscul potențial asociat cu acest efect este așteptat să fie mic pentru durata scurtă avută în vedere pentru administrarea plerixaforului la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Acid clorhidric concentrat (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis
2 ani

După deschidere

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă de tip I a 2 ml, prevăzut cu dop din cauciuc clorobutilic/butilic și sigiliu din aluminiu cu capac din plastic detașabil. Fiecare flacon conține 1,2 ml de soluție. Mărimea ambalajului este de un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSN Labs Europe Limited,
KW20A, Corradino Park, Paola
PLA 3000, Malta

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15042/2023/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.