

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Plerixafor AmaroX 20 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat 20 mg plerixafor.
Elke flacon bevat 24 mg plerixafor in 1,2 ml oplossing.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Steriele, conserveermiddelvrije, heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing zonder zichtbare deeltjes, met een pH van 6,0-7,5 en een osmolaliteit van 260-320 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Plerixafor AmaroX is, in combinatie met granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), geïndiceerd voor het stimuleren van de mobilisatie van hematopoëtische stamcellen naar het perifere bloed, ten einde deze te verzamelen en vervolgens te gebruiken voor autologe transplantatie bij volwassen patiënten met een lymfoom of multipel myeloom waarbij hematopoëtische stamcellen niet goed zijn te mobiliseren (zie rubriek 4.2).

Pediatische patiënten (1 tot 18 jaar)

Plerixafor AmaroX is, in combinatie met G-CSF, geïndiceerd voor het stimuleren van de mobilisatie van hematopoëtische stamcellen naar het perifere bloed, teneinde deze te verzamelen en vervolgens te gebruiken voor autologe transplantatie bij pediatische patiënten met lymfoom of solide maligne tumoren, te weten:

- preventief, wanneer verwacht wordt dat de circulerende stamcellen op de voorspelde dag van oogsten na adequate mobilisatie met G-CSF (met of zonder chemotherapie) te weinig zijn met betrekking tot de gewenste opbrengst aan hematopoëtische stamcellen, of
- degenen bij wie het eerder niet is gelukt voldoende hematopoëtische stamcellen te oogsten (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Een behandeling met Plerixafor AmaroX dient te worden geïnitieerd en te worden begeleid door een arts met ervaring op het gebied van oncologie en/of hematologie. De procedures voor mobilisatie en aferese dienen te worden uitgevoerd in samenwerking met een hematologisch-oncologisch centrum met acceptabele ervaring op dit gebied, en waar hematopoëtische progenitorcellen op de juiste wijze kunnen worden gemonitord.

Een leeftijd boven de 60 jaar en/of voorafgaande myelosuppressieve chemotherapie en/of uitgebreide voorafgaande chemotherapie en/of een piekwaarde van circulerende stamcellen van minder dan 20 stamcellen/microliter werden geïdentificeerd als voorspellers van een slechte mobilisatie.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dagelijkse dosis Plerixafor AmaroX voor subcutane injectie is:

- 20 mg vaste dosis of 0,24 mg/kg lichaamsgewicht voor patiënten met een gewicht \leq 83 kg (zie rubriek 5.2).
- 0,24 mg/kg lichaamsgewicht voor patiënten met een gewicht $>$ 83 kg.

Pediatrische patiënten (1 tot 18 jaar)

De aanbevolen dagelijkse dosis Plerixafor AmaroX voor subcutane injectie is:

- 0,24 mg/kg lichaamsgewicht (zie rubriek 5.1).

Elke flacon Plerixafor AmaroX is gevuld om 1,2 ml van 20 mg/ml Plerixafor AmaroX -oplossing voor injectie af te leveren welke 24 mg plerixafor bevat.

Plerixafor AmaroX dient opgetrokken te worden in een spuit waarvan de grootte is geselecteerd op basis van het gewicht van de patiënt.

Voor patiënten met een laag gewicht, tot aan 45 kg lichaamsgewicht, kunnen 1ml-spuiten gebruikt worden voor gebruik bij jonge kinderen. Dit type spuit heeft een grote gradaties per 0,1 ml en kleine gradaties per 0,01 ml en is daardoor geschikt voor het toedienen van plerixafor in een dosis van 240 μ g/kg aan kinderen met ten minste 9 kg lichaamsgewicht.

Voor patiënten met een gewicht van meer dan 45 kg, kan een 1ml- of 2ml-spuit gebruikt worden met graderingen waarbij een toediening van 0,1 ml afgemeten kan worden.

Plerixafor dient 6 tot 11 uur vóór aanvang van elke aferese te worden toegediend door middel van een subcutane injectie, na een voorbehandeling van 4 dagen met G-CSF. Bij klinische onderzoeken werd Plerixafor AmaroX meestal gedurende 2 tot 4 (en tot maximaal 7) opeenvolgende dagen gebruikt.

Het lichaamsgewicht waarop de dosis Plerixafor AmaroX wordt afgestemd, dient binnen één week vóór toediening van de eerste dosis Plerixafor AmaroX te zijn gemeten. Bij klinische onderzoeken is de dosis plerixafor bepaald aan de hand van het lichaamsgewicht bij patiënten met een gewicht dat maximaal 175% van het ideale lichaamsgewicht bedroeg. Bij patiënten met een gewicht dat meer dan 175% van het ideale lichaamsgewicht bedraagt, zijn de dosis en behandeling met Plerixafor AmaroX niet onderzocht. Het ideale lichaamsgewicht kan met de onderstaande vergelijkingen worden berekend:

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

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

Bij een hoger gewicht neemt de blootstelling aan Plerixafor AmaroX toe, maar de dosis mag niet meer dan 40 mg/dag bedragen.

Aanbevolen en gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen

In de voornaamste klinische onderzoeken met Plerixafor AmaroX kregen alle patiënten elke ochtend een dosis van 10 μ g/kg G-CSF gedurende 4 opeenvolgende dagen voorafgaand aan de eerste dosis Plerixafor AmaroX, en elke ochtend voorafgaand aan de aferese.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met creatinineklaring 20-50 ml/min dient de dosis Plerixafor AmaroX met een derde te worden verlaagd tot 0,16 mg/kg/dag (zie rubriek 5.2) Er zijn weinig klinische gegevens bekend over deze dosisaanpassing. Er is onvoldoende klinische ervaring opgedaan om aanbevelingen te kunnen doen met betrekking tot een aangepaste dosering voor patiënten met een creatinineklaring van $<$ 20 ml/min, net zo min als voor patiënten bij wie hemodialyse wordt toegepast.

Bij een hoger lichaamsgewicht neemt de blootstelling aan plerixafor toe, maar de dosis mag niet meer dan 27 mg/dag bedragen als de creatinineklaring lager is dan 50 ml/min.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Plerixafor AmaroX bij kinderen (1 tot 18 jaar) zijn bestudeerd in een open label multicenter gecontroleerde studie (zie rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2).

Ouderen (> 65 jaar oud)

Dosisaanpassingen zijn niet noodzakelijk bij ouderen met een normale nierfunctie. Bij ouderen met een creatinineklaring van ≤ 50 ml/min wordt een dosisaanpassing wel aanbevolen (zie Nierinsufficiëntie hierboven). Over het algemeen dient de dosering voor ouderen zorgvuldig te worden bepaald, aangezien bij ouderen vaker sprake is van een verminderde nierfunctie.

Wijze van toediening

Plerixafor AmaroX is voor subcutane injectie. Elke flacon is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Flacons dienen vóór toediening zorgvuldig te worden bekeken en als de vloeistof deeltjes bevat of verkleurd is, mag de flacon niet worden gebruikt. Aangezien Plerixafor AmaroX wordt geleverd als een steriele formulering zonder conserveringsmiddelen, dient een aseptische techniek te worden gebruikt wanneer de inhoud van de flacon in een geschikte injectiespuit wordt overgebracht voor subcutane toediening (zie rubriek 6.3).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Mobilisatie van tumorcellen bij patiënten met een lymfoom of multipel myeloom

Als plerixafor in combinatie met G-CSF wordt gebruikt voor de mobilisatie van hematopoëtische stamcellen bij patiënten met een lymfoom of multipel myeloom, is het mogelijk dat tumorcellen vrijkomen uit het beenmerg en vervolgens terechtkomen in het product van de leukafereze. Resultaten hebben aangetoond dat bij het mobiliseren van tumorcellen, het aantal gemobiliseerde tumorcellen niet verhoogd is bij het gebruik van plerixafor plus G-CSF in vergelijking met gebruik van G-CSF alleen.

Mobilisatie van tumorcellen bij patiënten met leukemie

In het kader van een 'compassionate use'-programma is plerixafor en G-CSF toegediend aan patiënten met acute myeloïde leukemie en plasmacelleukemie. In sommige gevallen was er bij deze patiënten sprake van een toename van het aantal circulerende leukemiecellen. Als plerixafor wordt gebruikt voor de mobilisatie van hematopoëtische stamcellen, kunnen er leukemiecellen worden gemobiliseerd die het product van de aferese vervolgens contamineren. Het gebruik van plerixafor voor de mobilisatie en het verzamelen van hematopoëtische stamcellen wordt daarom afgeraden bij patiënten met leukemie.

Hematologische effecten

Hyperleukocytose

Toediening van plerixafor in combinatie met G-CSF zorgt naast een toename van hematopoëtische stamcelpopulaties voor een toename van het aantal circulerende leukocyten. Het aantal witte bloedcellen dient gedurende een behandeling met plerixafor voortdurend te worden gecontroleerd. Er dient een klinische afweging te worden gemaakt als plerixafor wordt toegediend aan patiënten bij wie het aantal neutrofiële granulocyten in het perifere bloed meer dan $50 \times 10^9/l$ bedraagt.

Trombocytopenie

Trombocytopenie is een bekende complicatie van aferese en is geconstateerd bij patiënten die met plerixafor werden behandeld. Het aantal bloedplaatjes dient regelmatig te worden gecontroleerd bij patiënten die met plerixafor worden behandeld en aferese ondergaan.

Allergische reacties

Het gebruik van plerixafor is soms in verband gebracht met aan subcutane injectie gerelateerde systemische reacties zoals urticaria, periorbitale zwelling, dyspneu of hypoxie (zie rubriek 4.8). De symptomen konden

goed worden behandeld (bijv. met antihistaminica, corticosteroïden, hydratatie of toediening van extra zuurstof) of ze verdwenen vanzelf. Gevallen van anafylactische reacties, met inbegrip van anafylactische shock, zijn gemeld uit wereldwijde postmarketingervaring. Gezien het risico op dergelijke reacties dienen er geschikte voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

Vasovagale reacties

Vasovagale reacties, orthostatische hypotensie en/of syncope kunnen optreden na subcutane injecties (zie rubriek 4.8). Gezien het risico op dergelijke reacties dienen er geschikte voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

Effect op de milt

Bij preklinische onderzoeken werd een hoger absoluut en relatief gewicht van de milt waargenomen, gerelateerd aan extramedullaire hematopoëse, na langdurige (2 tot 4 weken) dagelijkse subcutane toediening van plerixafor bij ratten in doseringen die ongeveer 4 keer zo hoog waren als de aanbevolen dosis voor mensen.

Het effect van plerixafor op de omvang van de milt bij patiënten is niet speciaal onderzocht in klinische onderzoeken. Er zijn gevallen gemeld van vergroting en/of ruptuur van de milt als gevolg van toediening van plerixafor in combinatie met groeifactor G-CSF. De milt dient te worden onderzocht bij personen die worden behandeld met plerixafor in combinatie met G-CSF en die melden dat ze links in de bovenbuik en/of in de schouderbladen of de schouders pijn hebben.

Natrium

Plerixafor bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is dus nagenoeg 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Uit *in vitro*-onderzoek is gebleken dat plerixafor niet wordt gemetaboliseerd door P450 CYP-enzymen en dat het deze enzymen ook niet remt of stimuleert. Plerixafor werkte tijdens een *in vitro*-onderzoek niet als substraat of remmer van P-glycoproteïne.

Bij klinische onderzoeken met patiënten met een non-hodgkinlymfoom had toevoeging van rituximab aan een behandeling met plerixafor en G-CSF geen effect op de patiëntveiligheid of de opbrengst van CD34+-cellen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkt aantal gegevens over het gebruik van plerixafor bij zwangere vrouwen. Op basis van het farmacodynamische werkingsmechanisme, is het aannemelijk dat plerixafor congenitale misvormingen veroorzaakt als het tijdens de zwangerschap wordt toegediend. Onderzoeken met dieren hebben teratogeniciteit uitgewezen (zie rubriek 5.3). Plerixafor dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij een behandeling met plerixafor noodzakelijk is vanwege de klinische toestand van de vrouw.

Borstvoeding

Het is niet bekend of plerixafor/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico's voor een kind dat borstvoeding krijgt, kunnen niet worden uitgesloten. Het geven van borstvoeding moet daarom worden onderbroken gedurende een behandeling met plerixafor.

Vruchtbaarheid

De effecten van plerixafor op de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen zijn niet bekend (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Plerixafor zou de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden. Sommige patiënten kregen last van duizeligheid, vermoeidheid of vasovagale reacties. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het rijden en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Uit 2 placebogecontroleerde fase III-onderzoeken (301 patiënten) en 10 ongecontroleerde fase II-onderzoeken (242 patiënten) zijn veiligheidsgegevens verkregen over het gebruik van plerixafor in combinatie met G-CSF bij kankerpatiënten met een lymfoom of multipel myeloom. Patiënten werden in eerste instantie behandeld met een dagelijkse dosis van 0,24 mg/kg plerixafor, toegediend door middel van een subcutane injectie. De blootstelling aan plerixafor varieerde bij deze onderzoeken van 1 tot 7 opeenvolgende dagen (mediaan = 2 dagen).

In de twee fase III-onderzoeken met patiënten met een non-hodgkinlymfoom of multipel myeloom (respectievelijk AMD3100-3101 en AMD3100-3102) werden in totaal 301 patiënten met plerixafor en G-CSF behandeld en 292 met een placebo en G-CSF. Patiënten kregen elke ochtend gedurende 4 dagen vóór de eerste dosis plerixafor of een placebo, en elke ochtend voorafgaand aan de aferese een dosis G-CSF van 10 µg/kg. In tabel 1 staan alle bijwerkingen vermeld die vaker optraden bij het gebruik van plerixafor en G-CSF dan bij een placebo en G-CSF, en waarvan bij $\geq 1\%$ van de patiënten die met plerixafor werden behandeld werd gerapporteerd dat ze gerelateerd waren aan het gebruik van plerixafor. Ze traden op tijdens de mobilisatie van hematopoëtische stamcellen en aferese en voorafgaand aan chemotherapie/ablatieve behandeling ter voorbereiding op de transplantatie.

Vanaf chemotherapie/ablatieve behandeling ter voorbereiding op de transplantatie tot 12 maanden na de transplantatie werden er voor alle behandelingsgroepen geen significante verschillen waargenomen in de incidentie van bijwerkingen.

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentie is gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Bijwerkingen die vaker optraden bij gebruik van plerixafor dan een placebo en die naar men aannam waren gerelateerd aan het gebruik van plerixafor tijdens mobilisatie en aferese in fase III-onderzoeken

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Niet bekend	Splenomegalie, miltruptuur (zie rubriek 4.4.) **
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms	Allergische reacties* Anafylactische reacties, met inbegrip van anafylactische shock (zie rubriek 4.4)**
Psychische stoornissen	
Vaak	Insomnia
Soms	Abnormale dromen, nachtmerries
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Duizeligheid, hoofdpijn
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Diarree, misselijkheid

Vaak	Braken, buikpijn, last van de maag, dyspepsie, gezwollen buik, constipatie, flatulentie, orale hypoesthesie, droge mond
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Hyperhidrose, erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Artralgie, pijn in het skeletspierstelsel
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Reacties op de injectie- en infusieplaats
Vaak	Vermoeidheid, malaise

* De frequentie van de genoemde allergische reacties is gebaseerd op bijwerkingen die optraden in de oncologische onderzoeken (679 patiënten). De voorvallen omvatten een of meer van de onderstaande aandoeningen: urticaria (n = 2), periorbitale zwelling (n = 2), dyspneu (n = 1) of hypoxie (n = 1). Deze voorvallen waren over het algemeen licht tot matig van ernst en traden binnen ongeveer 30 minuten na toediening van plerixafor op.

** Uit postmarketingervaring

Bij patiënten met een lymfoom of multipel myeloom die met plerixafor werden behandeld in het kader van de gecontroleerde fase III-onderzoeken en ongecontroleerde onderzoeken, waaronder een fase II-onderzoek naar plerixafor als monotherapie voor de mobilisatie van hematopoëtische stamcellen, traden vergelijkbare bijwerkingen op. Er werden geen significante verschillen waargenomen in de incidentie van bijwerkingen bij kankerpatiënten op basis van ziekte, leeftijd of geslacht.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myocardinfarct

In klinische onderzoeken trad bij 7 van de 679 kankerpatiënten een myocardinfarct op na mobilisatie van hematopoëtische stamcellen door middel van plerixafor en G-CSF. Alle voorvallen vonden ten minste 14 dagen na de laatste toediening van plerixafor plaats. Daarnaast trad bij twee vrouwelijke kankerpatiënten die deelnamen aan het 'compassionate use'-programma een myocardinfarct op na mobilisatie van hematopoëtische stamcellen door middel van plerixafor en G-CSF. Eén van deze vrouwen kreeg 4 dagen na toediening van de laatste dosis plerixafor een myocardinfarct. Gezien het feit dat er bij 8 van de 9 patiënten geen sprake was van een temporeel verband en gezien het risicoprofiel van patiënten die een myocardinfarct kregen, wordt er niet vanuit gegaan dat het gebruik van plerixafor een onafhankelijk risico op een myocardinfarct met zich meebrengt voor patiënten die ook met G-CSF worden behandeld.

Hyperleukocytose

Bij 7% van de patiënten die met plerixafor werden behandeld en bij 1% van de patiënten die een placebo kregen in het kader van de fase III-onderzoeken bedroeg het aantal witte bloedcellen 100 x 10⁹ /l of meer op de dag vóór de aferese of op enige dag tijdens de aferese. Er werden geen complicaties of klinische symptomen van leukostase waargenomen.

Vasovagale reacties

In klinische onderzoeken met plerixafor onder kankerpatiënten en gezonde vrijwilligers trad bij minder dan 1% van de deelnemers een vasovagale reactie op (orthostatische hypotensie en/of syncope) na subcutane toediening van plerixafor in doses van ≤ 0,24 mg/kg. Het merendeel van deze reacties trad op binnen één uur na toediening van plerixafor.

Maagdarmsstelselaandoeningen

In klinische onderzoeken met plerixafor onder kankerpatiënten werden zelden gevallen gerapporteerd van ernstige bijwerkingen op het gebied van maagdarmsstelselaandoeningen, waaronder diarree, misselijkheid, braken en buikpijn.

Paresthesie

Paresthesie wordt vaak waargenomen bij kankerpatiënten die na meerdere behandelingen te hebben gehad een autologe transplantatie ondergaan. In de placebogecontroleerde fase III-onderzoeken bedroeg de incidentie van paresthesie respectievelijk 20,6% en 21,2% in de plerixafor- en de placebogroep.

Ouderen

24% van de patiënten die deelnamen aan de twee placebogecontroleerde klinische onderzoeken met plerixafor was 65 jaar of ouder. Er werden geen noemenswaardige verschillen waargenomen in de incidentie van bijwerkingen bij deze ouderen in vergelijking met de jongere patiënten.

Pediatrische patiënten

Dertig patiënten werden behandeld met 0,24 mg/kg lichaamsgewicht plerixafor in een open label, multicenter gecontroleerde studie (DFI 12860) (zie rubriek 5.1). Het veiligheidsprofiel in deze pediatrie studie was consistent met wat was waargenomen bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd. Op basis van beperkte gegevens over doses boven de aanbevolen dosis en tot maximaal 0,48 mg/kg, is het mogelijk dat maagdarmsletselaandoeningen, vasovagale reacties, orthostatische hypotensie en/of syncope vaker optreden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige immunostimulantia, ATC-code: L03AX16

Werkingsmechanisme

Plerixafor is een bicyclamderivaat, een selectieve reversibele antagonist van de CXCR4-chemokinereceptor, en blokkeert de binding van zijn verwante ligand SDF-1 α (stromal cell-derived factor-1 α), ook wel CXCL12 genoemd. Men gaat ervan uit dat door plerixafor veroorzaakte leukocytose en een toename van het aantal hematopoëtische progenitorcellen het gevolg zijn van een verstoring van de binding van CXCR4 aan zijn verwante ligand, waardoor er zowel volwassen als pluripotente cellen in de systemische circulatie voorkomen. CD34+-cellen die door plerixafor zijn gemobiliseerd zijn functioneel en in staat tot engraftment met langdurige hematopoëtische repopulatie.

Farmacodynamische effecten

Bij farmacodynamische onderzoeken met gezonde vrijwilligers die alleen met plerixafor werden behandeld, werd tussen 6 en 9 uur na toediening van plerixafor een piek in de mobilisatie van CD34+-cellen waargenomen. Bij farmacodynamische onderzoeken met gezonde vrijwilligers die met plerixafor in combinatie met G-CSF werden behandeld, volgens hetzelfde doseringsschema als bij onderzoeken met patiënten, werd tussen 4 en 18 uur na toediening van plerixafor een blijvende stijging van het aantal CD34+-cellen in het perifere bloed waargenomen, waarbij de piekrespons tussen 10 en 14 uur na toediening optrad.

Om de farmacokinetiek en farmacodynamiek van plerixafor te vergelijken na op 0,24 mg/kg gebaseerde en vaste (20 mg) doses, werd een studie uitgevoerd bij volwassenen met NHL (N=61) die werden behandeld met 0,24 mg/kg of 20 mg plerixafor. De studie werd uitgevoerd bij patiënten die 70 kg of minder wogen (mediaan: 63,7 kg, min: 34,2 kg, max: 70 kg). De vaste 20mg-dosis toonde een 1,43-voudige hogere

blootstelling (AUC0-10h) dan de 0,24 mg/kg dosis (tabel 2). De vaste 20mg-dosis toonde tevens een numerieke hoger responspercentage (5,2% [60,0% vs. 54,8%] gebaseerd op lokale laboratoriumwaarden en 11,7% [63,3% vs. 51,6%] gebaseerd op centrale laboratoriumwaarden) in het bereiken van de beoogde waarde van $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ cellen/kg dan de op mg/kg gebaseerde dosis. De mediane tijd om $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ cellen/kg te bereiken was 3 dagen voor beide behandelgroepen en het veiligheidsprofiel tussen de twee groepen was vergelijkbaar. Een lichaamsgewicht van 83 kg was geselecteerd als ‘cut off’-punt om patiënten om te zetten van vaste dosis naar gewichtafhankelijke toediening ($83 \text{ kg} \times 0,24 \text{ mg} = 19,92 \text{ mg/kg}$).

Tabel 2. Vergelijking van systemische blootstelling (AUC0-10u) tussen vaste en gewichtafhankelijke regimes

Regime	Geometrische gemiddelde AUC
Vast 20 mg (n=30)	3991,2
0,24 mg/kg (n=31)	2792,7
Ratio (90% BI)	1,43 (1,32, 1,54)

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In twee gerandomiseerde, gecontroleerde fase III-onderzoeken kregen patiënten met een non-hodgkinlymfoom of multipel myeloom elke avond voorafgaand aan de aferese een dosis plerixafor van 0,24 mg/kg of een placebo toegediend. Patiënten kregen gedurende 4 dagen vóór de eerste dosis plerixafor of een placebo, en elke ochtend voorafgaand aan de aferese een dosis G-CSF van 10 µg/kg. Optimale (5 of 6×10^6 cellen/kg) en minimale (2×10^6 cellen/kg) aantallen CD34+-cellen/kg binnen een bepaald aantal dagen, evenals de primaire samengestelde eindpunten, die succesvolle engraftment omvatten, zijn weergegeven in tabel 3 en 5. Het percentage patiënten per aferesedag bij wie het aantal CD34+-cellen/kg optimaal was, is weergegeven in tabel 4 en 6.

Tabel 3. Werkzaamheidsresultaten voor onderzoek AMD3100-3101 – Mobilisatie van CD34+-cellen bij patiënten met een non-hodgkinlymfoom

Werkzaamheidseindpunt ^b	Plerixafor en G-CSF (n = 150)	Placebo en G-CSF (n = 148)	p-waarde ^a
Patiënten bij wie het aantal CD34+-cellen $\geq 5 \times 10^6$ cellen/kg bedroeg in ≤ 4 aferesedagen en de engraftment succesvol was	86 (57,3%)	28 (18,9%)	< 0,001
Patiënten bij wie het aantal CD34+-cellen $\geq 2 \times 10^6$ cellen/kg bedroeg in ≤ 4 aferesedagen en de engraftment succesvol was	126 (84,0%)	64 (43,2%)	< 0,001

^a De p-waarde werd berekend op basis van de Chikwadraattoets van Pearson.

^b Er waren statistisch gezien significant meer patiënten bij wie het aantal CD34+-cellen $\geq 5 \times 10^6$ cellen/kg bedroeg in ≤ 4 aferesedagen in de groep die met plerixafor en G-CSF was behandeld (n=89; 59,3%), dan in de groep die met een placebo en G-CSF was behandeld (n=29; 19,6%), $p < 0,001$. Er waren statistisch significant meer patiënten bij wie het aantal CD34+-cellen $\geq 2 \times 10^6$ cellen/kg bedroeg in ≤ 4 aferesedagen in de groep die met plerixafor en G-CSF was behandeld (n=130; 86,7%), dan in de groep die met een placebo en G-CSF was behandeld (n=70; 47,3%), $p < 0,001$.

Tabel 4. Onderzoek AMD3100-3101 – Percentage patiënten met een non-hodgkinlymfoom bij wie het aantal CD34+-cellen $\geq 5 \times 10^6$ cellen/kg bedroeg per aferesedag

Dagen	Percentage ^a voor plerixafor en G-CSF	Percentage ^a voor placebo en G-CSF
-------	--	---

	(n=147 ^b)	(n=147 ^b)
1	27,9%	4,2%
2	49,1%	14,2%
3	57,7%	21,6%
4	65,6%	24,2%

^a Percentage berekend met behulp van de Kaplan-Meier-methode.

^b n omvat alle patiënten die ten minste één aferesedag hebben gehad.

Tabel 5. Werkzaamheidsresultaten voor onderzoek AMD3100-3102 – Mobilisatie van CD34+-cellen bij patiënten met multipel myeloom

Werkzaamheidseindpunt ^b	Plerixafor en G-CSF (n = 148)	Placebo en G-CSF (n = 154)	p-waarde ^a
Patiënt bij wie het aantal CD34+-cellen $\geq 6 \times 10^6$ cellen/kg bedroeg in ≤ 2 aferesedagen en de engraftment succesvol was	104 (70,3%)	53 (34,4%)	< 0,001

^a De p-waarde werd berekend met behulp van de Cochran-Mantel-Haenszel-test met blokkering op basis van het aantal bloedplaatjes in de uitgangssituatie.

^b Er waren statistisch gezien significant meer patiënten bij wie het aantal CD34+-cellen $\geq 6 \times 10^6$ cellen/kg bedroeg in ≤ 2 aferesedagen in de groep die met plerixafor en G-CSF was behandeld (n=106; 71,6%), dan in de groep die met een placebo en G-CSF was behandeld (n=53; 34,4%), $p < 0,001$. Er waren statistisch significant meer patiënten bij wie het aantal CD34+-cellen $\geq 6 \times 10^6$ cellen/kg bedroeg in ≤ 4 aferesedagen in de groep die met plerixafor en G-CSF was behandeld (n=112; 75,7%), dan in de groep die met een placebo en G-CSF was behandeld (n=79; 51,3%), $p < 0,001$. Er waren statistisch gezien significant meer patiënten bij wie het aantal CD34+-cellen $\geq 2 \times 10^6$ cellen/kg bedroeg in ≤ 4 aferesedagen in de groep die met plerixafor en G-CSF was behandeld (n=141; 95,3%), dan in de groep die met een placebo en G-CSF was behandeld (n=136; 88,3%), $p=0,031$.

Tabel 6. Onderzoek AMD3100-3102 – Percentage patiënten met multipel myeloom bij wie het aantal CD34+-cellen $\geq 6 \times 10^6$ cellen/kg bedroeg per aferesedag

Dagen	Percentage ^a voor plerixafor en G-CSF (n=144 ^b)	Percentage ^a voor placebo en 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 Percentage berekend met behulp van de Kaplan-Meier-methode.

^b n omvat alle patiënten die ten minste één aferesedag hebben gehad.

Rescuepatiënten

62 patiënten (10 patiënten kregen plerixafor + G-CSF en 52 een placebo + G-CSF) die deelnamen aan onderzoek AMD3100-3101 en bij wie onvoldoende CD34+-cellen konden worden gemobiliseerd waardoor er geen transplantatie kon worden uitgevoerd, ondergingen een open-label rescuebehandeling met plerixafor en G-CSF. Bij 55% (34 van de 62) van deze patiënten werden $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+-cellen gemobiliseerd en was engraftment succesvol. Zeven patiënten die deelnamen aan onderzoek AMD3100-3102 (zij kregen allemaal een placebo + G-CSF) ondergingen eveneens de rescue-behandeling. Bij 100% (7 van de 7) van deze patiënten werden $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+-cellen gemobiliseerd en was engraftment succesvol.

De onderzoeker bepaalde de hoeveelheid hematopoëtische stamcellen die voor elke transplantatie werd gebruikt. Niet alle verzamelde cellen werden per definitie getransplanteerd. Voor getransplanteerde patiënten

die deelnamen aan de fase III-onderzoeken was de mediane tijd tot het engraftment van neutrofiële granulocyten (10-11 dagen), de mediane tijd tot het aanslaan van bloedplaatjes (18-20 dagen) en de duurzaamheid van het transplantaat (maximaal 12 maanden na de transplantatie) vergelijkbaar voor de plerixafor- en de placebogroep.

Mobilisatie- en engraftmentgegevens uit ondersteunende fase II-onderzoeken (plerixafor 0,24 mg/kg, toegediend op de avond of ochtend vóór de aferese) onder patiënten met een non-hodgkinlymfoom, de ziekte van Hodgkin of multipel myeloom waren vergelijkbaar met de gegevens uit de fase III-onderzoeken.

Bij de placebogecontroleerde onderzoeken werd de toename (in veelvoud) van het aantal CD34+-cellen in het perifere bloed (cellen/ μ l) onderzocht gedurende de periode van 24 uur vanaf de dag voorafgaand aan de eerste aferese tot vlak voor de eerste aferese (**tabel 7**). Gedurende deze periode van 24 uur werd de eerste dosis plerixafor van 0,24 mg/kg of een placebo 10-11 uur voorafgaand aan de aferese toegediend.

Tabel 7. Toename (in veelvoud) van het aantal CD34+-cellen na toediening van plerixafor

Onderzoek	plerixafor en G-CSF		Placebo en G-CSF	
	Mediaan	Gemiddeld (SD)	Mediaan	Gemiddeld (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)

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met plerixafor bij kinderen tussen 0 en 1 jaar met myelosuppressie veroorzaakt door chemotherapie ter behandeling van kwaadaardige stoornissen, waarvoor een autologe hematopoëtische stamceltransplantatie nodig is (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

De werkzaamheid en veiligheid van plerixafor zijn geëvalueerd in een open label, multicenter gecontroleerde studie bij pediatrische patiënten met solide tumoren (inclusief neuroblastoom, sarcoom, Ewing-sarcoom) of lymfoom die in aanmerking kwamen voor autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (DFII2860). Patiënten met leukemie, persistent hoge percentage aantasting van het beenmerg voorafgaand aan mobilisatie of eerdere stamceltransplantatie werden geëxcludeerd. Vijfenvestig pediatrische patiënten (1 tot 18 jaar) werden gerandomiseerd, 2:1, naar 0,24 mg/kg plerixafor plus standaard mobilisatie (G-CSF met of zonder chemotherapie) versus controle (alleen standaard mobilisatie). De mediane leeftijd was 5,3 jaar (min: max 1:18) in de plerixafor-arm versus 4,7 jaar (min: max 1:17) in de controlearm.

Maar één patiënt jonger dan 2 jaar oud werd gerandomiseerd naar de plerixaforarm. Er was een disbalans tussen de behandelarmen wat betreft de CD34+ aantallen in perifeer bloed op de dag voor de eerste aferese (d.w.z. voor toediening van plerixafor), met minder circulerende PB CD34+ in de plerixaforarm. De mediane PB CD34+ celtelling bij baseline was 15 cellen/ μ l in de plerixaforarm versus 35 cellen/ μ l in de controle arm. De eerste analyse toonde aan dat bij 80% van patiënten in de plerixaforarm sprake was van ten minste een verdubbeling van de PB CD34+ telling, waargenomen vanaf de ochtend van de dag voorafgaand aan de eerste geplande aferese, tot aan de ochtend voor de aferese, versus 28,6% van de patiënten in de controle arm ($p=0,0019$). De mediane toename in PB CD34+ celtelling van baseline tot de dag van de aferese was 3,2-voudig in de plerixaforarm versus 1,4-voudig in de controlearm.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van plerixafor is onderzocht bij patiënten met een lymfoom of multipel myeloom in de klinische dosering van 0,24 mg/kg na een voorbehandeling met G-CSF (10 μ g/kg eenmaal daags gedurende 4 achtereenvolgende dagen).

Absorptie

Plerixafor wordt snel opgenomen na subcutane injectie, en piekconcentraties worden binnen ongeveer 30-60 minuten (t_{max}) bereikt. Na subcutane toediening van een dosis van 0,24 mg/kg, na een voorbehandeling van 4 dagen met G-CSF, waren de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en systemische blootstelling (AUC_{0-24}) van plerixafor respectievelijk 887 ± 217 ng/ml en 4337 ± 922 ng.uur/ml.

Distributie

Plerixafor is in redelijke mate gebonden aan plasma-eiwitten tot maximaal 58%. Het schijnbare distributievolume van plerixafor bij mensen bedraagt 0,3 l/kg, waaruit blijkt dat plerixafor grotendeels, maar niet uitsluitend, beperkt blijft tot het extravasculaire vloeistofcompartment.

Biotransformatie

Plerixafor wordt *in vitro* niet gemetaboliseerd bij gebruik van menselijke levermicrosomen of menselijke primaire hepatocyten. Het vertoont *in vitro* ook geen remmende werking op de belangrijkste CYP450-enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van geneesmiddelen (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, en 3A4/5). Uit *in vitro*-onderzoeken met menselijke hepatocyten is gebleken dat plerixafor geen inducerend effect heeft op de CYP1A2-, CYP2B6- en CYP3A4-enzymen. Deze bevindingen doen vermoeden dat plerixafor geen belangrijke rol speelt in P450-afhankelijke interacties tussen geneesmiddelen.

Eliminatie

Plerixafor wordt hoofdzakelijk met de urine uitgescheiden. Na toediening van een dosis van 0,24 mg/kg bij gezonde vrijwilligers met een normale nierfunctie werd ongeveer 70% van de dosis in de eerste 24 uur na toediening onveranderd met de urine uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) in plasma bedroeg 3-5 uur. Plerixafor werkte tijdens een *in vitro*-onderzoek niet als substraat of remmer van P-glycoproteïne bij MDCKII- en MDCKII-MDR1-celmodellen.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Na toediening van een enkele dosis van 0,24 mg/kg plerixafor nam de klaring af bij proefpersonen met nierinsufficiëntie van wisselende ernst. Er was een positieve correlatie met de creatinineklaring (CrCl). De gemiddelde AUC_{0-24} -waarden van plerixafor bij proefpersonen met milde (CrCl 51-80 ml/min), matige (CrCl 31-50 ml/min) en ernstige (CrCl \leq 30 ml/min) nierinsufficiëntie waren respectievelijk 5410, 6780 en 6990 ng.uur/ml. Deze waarden lagen hoger dan de waargenomen blootstelling bij gezonde proefpersonen met een normale nierfunctie (5070 ng uur/ml). Nierinsufficiëntie had geen invloed op C_{max} .

Geslacht

Uit een farmacokinetische populatieanalyse bleek dat het geslacht niet van invloed is op de farmacokinetiek van plerixafor.

Ouderen

Uit een farmacokinetische populatieanalyse bleek dat leeftijd niet van invloed is op de farmacokinetiek van plerixafor.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van plerixafor werden geëvalueerd bij 48 pediatrische patiënten (1 tot 18 jaar) met solide tumoren bij subcutane doses van 0,16, 0,24 en 0,32mg/kg met standaard mobilisatie (G-CSF met of zonder chemotherapie). Gebaseerd op populatie farmacokinetische modellering en vergelijkbaar met volwassenen, resulteerde een op μ g/kg gebaseerde dosering in een toename van de blootstelling aan plerixafor met toenemend lichaamsgewicht bij pediatrische patiënten. Bij hetzelfde gewichtafhankelijke doseringsregime van 240 μ g/kg is de gemiddelde blootstelling aan plerixafor ($AUC_{0-24uur}$) lager bij pediatrische patiënten in de leeftijd 2 tot < 6 jaar (1410 ng.uur/ml), 6 tot < 12 jaar (2318 ng.uur/ml), en 12 tot < 18 jaar (2981 ng.uur/ml) dan bij volwassenen (4337 ng.uur/ml). Gebaseerd op populatie farmacokinetische modellering ligt de gemiddelde blootstelling aan plerixafor ($AUC_{0-24uur}$) bij pediatriche patiënten in de leeftijd 2 tot < 6 jaar (1905 ng.uur/ml), 6 tot < 12 jaar (3063 ng.uur/ml), en 12 tot < 18 jaar (4015 ng.uur/ml) bij een dosis van 320 μ g/kg dicht bij de blootstelling van volwassenen die 240 μ g/kg ontvingen.

Echter, mobilisatie van de PB CD34+ telling werd waargenomen in fase 2 van de trial.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit onderzoeken met ratten en muizen die een enkele dosis plerixafor subcutaan kregen toegediend bleek dat plerixafor neuromusculaire effecten van weliswaar voorbijgaande, maar ernstige aard (ongecoördineerde bewegingen), sedatieve effecten (hypoactiviteit), dyspneu, buik- of zijligging en/of spierspasmen kan veroorzaken. Overige bijwerkingen die herhaaldelijk werden gerapporteerd in onderzoeken met dieren die meerdere doses kregen toegediend waren o.a. een toename van het aantal circulerende witte bloedcellen, een toename van de uitscheiding van calcium en magnesium met de urine bij ratten en honden, een lichte toename van het gewicht van de milt bij ratten, en diarree en tachycardie bij honden. Histopathologische bevindingen van extramedullaire hematopoëse werden waargenomen in de lever en milt van ratten en/of honden. Een of meerdere van deze bevindingen werden meestal waargenomen bij vergelijkbare of enigszins hogere systemische blootstellingen dan de klinische blootstelling bij mensen.

De resultaten van het 'dose-range-finding' onderzoek bij juveniele minivarkens en de 'range finding' en definitieve onderzoeken bij juveniele ratten waren vergelijkbaar met die waargenomen bij volwassen muizen, ratten en honden. De blootstellingsmarges in het onderzoek met juveniele ratten bij de maximaal verdragen dosis (MTD) waren ≥ 18 -voudig vergeleken met de hoogste klinische pediatrie dosis bij kinderen tot 18 jaar.

Een screening van algemene receptor-activiteit *in vitro* heeft aangetoond dat plerixafor bij een concentratie van 5 $\mu\text{g/ml}$, een aantal malen hoger dan het maximale niveau in het menselijk systeem, redelijke of sterke bindingsaffiniteit heeft voor verschillende receptoren, voornamelijk in pre-synaptische zenuwuiteinden in het centraal zenuwstelsel (CZS) en/of het perifeer zenuwstelsel (PZS) (calciumkanaal type N, kaliumkanaal SKCA en receptoren voor histamine H₃, acetylcholine/muscarine M₁ en M₂, adrenergisch α_{1B} en α_{2C} , neuropeptide Y/Y₁ en glutamaat NMDA polyamine receptors). De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Veiligheidsonderzoeken naar de farmacologie van intraveneus toegediend plerixafor bij ratten wees uit dat er bij systemische blootstellingen die enigszins boven de klinische blootstelling bij mensen lagen, ademhalings- en hartproblemen ontstaan. Na subcutane toediening ontstonden respiratoire en cardiovasculaire effecten alleen bij hogere systemische concentraties.

SDF-1 α en CXCR4 spelen een belangrijke rol bij de embryonale/foetale ontwikkeling. Er is gebleken dat plerixafor kan zorgen voor een toename van de resorptie, afname van het gewicht van de foetus, achtergebleven skeletontwikkeling en een toename van foetale afwijkingen bij ratten en konijnen. Gegevens van diermodellen duiden ook op modulatie van foetale hematopoëse, vascularisatie en cerebellaire ontwikkeling door SDF-1 α en CXCR4. De systemische blootstelling op NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) voor teratogeniciteit bij ratten en konijnen was even groot of lager in vergelijking met de waarden voor therapeutische doses bij patiënten. Deze teratogene werking is waarschijnlijk toe te schrijven aan het farmacodynamische werkingsmechanisme van plerixafor.

In distributieonderzoeken met ratten werden twee weken na eenmalige toediening of dagelijkse toediening gedurende 7 dagen bij mannelijke ratten en twee weken na dagelijkse toediening gedurende 7 dagen bij vrouwelijke ratten concentraties radiogelabeld plerixafor aangetroffen in de voortplantingsorganen (testikels, eierstokken, baarmoeder). De eliminatiesnelheid uit weefsel was laag.

De mogelijke effecten van plerixafor op mannelijke vruchtbaarheid en postnatale ontwikkeling zijn niet onderzocht in niet-klinische onderzoeken.

In *in vivo*-modellen van een non-hodgkinlymfoom, glioblastoma multiforme, medulloblastoom en acute lymfatische leukemie remde plerixafor de tumorgroei wanneer het intermitterend werd gedoseerd. Na voortdurende toediening van plerixafor gedurende 28 dagen werd een toename van de groei van non-hodgkinlymfomen waargenomen. Men gaat ervan uit dat het mogelijke risico dat dit effect met zich meebrengt klein is, gezien de voorziene korte duur van de behandeling met plerixafor bij mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zoutzuur (pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon

2 jaar.

Na openen

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en de omstandigheden vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2 ml heldere glazen injectieflacon, 13 mm chloorbutylrubberen stop met 13 mm flip-off verzegeling, goudgeel.
Elke injectieflacon bevat 1,2 ml oplossing.

Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amarox Pharma B.V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Plerixafor AmaroX 20 mg/ml oplossing voor injectie: RVG 129125

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 mei 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST