

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Plerixafor Biofar, 20 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mL roztworu zawiera 20 mg pleryksaforu.

Każda fiolka zawiera 24 mg pleryksaforu w 1,2 mL roztworu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Klarowny, bezbarwny roztwór bez widocznych cząstek stałych o pH 6,0-7,5 i osmolalności 260-320 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Produkt leczniczy Plerixafor Biofar w skojarzeniu z czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest stosowany do zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych we krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia dorosłym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek jest niewystarczająca (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 roku do mniej niż 18 lat)

Produkt leczniczy Plerixafor Biofar w skojarzeniu z czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest stosowany do zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych we krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia dzieciom z chłoniakiem lub złośliwymi guzami litymi, jak również:

- zapobiegawczo, gdy przewiduje się, że liczba krążących komórek macierzystych w przewidywanym dniu pobrania, po odpowiedniej mobilizacji za pomocą G-CSF (z chemioterapią lub bez chemioterapii) będzie niewystarczająca w odniesieniu do oczekiwanej liczby macierzystych komórek krwiotwórczych,
- u pacjentów, u których uprzednio nie udało się pobrać wystarczającej liczby macierzystych komórek krwiotwórczych (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Plerixafor Biofar powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz dysponujący doświadczeniem w dziedzinie onkologii i (lub) hematologii. Procedury mobilizacji komórek i aferezy należy wykonywać we współpracy z ośrodkiem onkologicznym lub hematologicznym dysponującym odpowiednim doświadczeniem i możliwością prawidłowego monitorowania krwiotwórczych komórek progenitorowych.

Wiek powyżej 60 lat i (lub) wcześniej stosowana chemioterapia mielosupresyjna i (lub) wcześniej stosowana intensywna chemioterapia i (lub) maksymalna liczba krążących komórek macierzystych poniżej 20 komórek macierzystych na mikrolitr zostały zidentyfikowane jako czynniki predykcyjne wystąpienia słabej mobilizacji.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dobową dawkę pleryksaforu podawana we wstrzyknięciu podskórnym (sc.) wynosi:

- 20 mg – dawka stała lub 0,24 mg/kg masy ciała (kg mc.) u pacjentów o masie ciała 83 kg i mniejszej (patrz punkt 5.2).
- 0,24 mg/kg mc. u pacjentów o masie ciała większej niż 83 kg.

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 roku do mniej niż 18 lat)

Zalecana dobową dawkę pleryksaforu podawana we wstrzyknięciu podskórnym (sc.) wynosi:

- 0,24 mg/kg mc. (patrz punkt 5.1).

Każda fiolka pleryksaforu zawiera 1,2 mL wodnego roztworu do wstrzykiwań o stężeniu 20 mg/mL, co odpowiada zawartości 24 mg pleryksaforu.

Pleryksafor należy sporządzić odpowiednio dobierając wielkość strzykawki do masy ciała pacjenta. U pacjentów o małej masie ciała, do 45 kg, można używać strzykawki o pojemności 1 mL, do stosowania u niemowląt. Ten typ strzykawki posiada dużą podziałkę na 0,1 mL i mniejszą podziałkę na 0,01 mL, dlatego jest ona odpowiednia do podawania pleryksaforu w dawce 240 mikrogramów/kg mc. u dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 9 kg.

U pacjentów o masie ciała powyżej 45 kg, można używać strzykawki o pojemności 1 mL lub 2 mL z podziałką pozwalającą na pomiar objętości do 0,1 mL.

Produkt leczniczy podaje się we wstrzyknięciu podskórnym na 6 do 11 godzin przed rozpoczęciem każdej aferezy, po 4-dniowym leczeniu wprowadzającym G-CSF. W badaniach klinicznych pleryksafor zwykle podawano przez 2 do 4 (i do 7) kolejnych dni.

Dawkę należy obliczać na podstawie masy ciała pacjenta zmierzonej w ciągu 1 tygodnia przed podaniem pierwszej dawki pleryksaforu. W badaniach klinicznych dawkę pleryksaforu obliczano dla pacjentów o wadze do 175% należnej masy ciała. Nie prowadzono badań dotyczących dawkowania ani leczenia pleryksaforem pacjentów o wadze przekraczającej 175% należnej masy ciała. Należną masę ciała można obliczyć z poniższych równań:

Mężczyźni (kg):	$50 + 2,3 \times [(\text{wzrost (cm)} \times 0,394) - 60]$
Kobiety (kg):	$45,5 + 2,3 \times [(\text{wzrost (cm)} \times 0,394) - 60]$

Większej masie ciała towarzyszy większa ekspozycja ogólnoustrojowa dlatego, nie należy stosować pleryksaforu w dawkach większych niż 40 mg na dobę.

Zalecane produkty lecznicze w leczeniu skojarzonym

W przełomowych badaniach klinicznych potwierdzających wskazania do stosowania pleryksaforu wszyscy uczestnicy otrzymywali G-CSF raz na dobę rano w dawce 10 mikrogramów/kg mc. przez 4 kolejne dni przed podaniem pierwszej dawki pleryksaforu i codziennie rano przed aferezą.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z klirensiem kreatyniny 20-50 mL/min, dawkę pleryksaforu należy zmniejszyć o jedną trzecią do 0,16 mg/kg mc. na dobę (patrz punkt 5.2). Istnieją niepełne dane kliniczne dotyczące tej modyfikacji dawkowania. Aktualne niepełne doświadczenie kliniczne nie pozwala na publikację

innych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z klirensem kreatyniny <20 mL/min ani zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów hemodializowanych.

Ponieważ większej masie ciała towarzyszy większa ekspozycja ogólnoustrojowa, nie należy przekraczać dobowej dawki pleryksaforu 27 mg u pacjentów, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 50 mL/min.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pleryksaforu u dzieci (w wieku od 1 roku do mniej niż 18 lat) były oceniane w otwartym, wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniu (patrz punkty 4.8, 5.1 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat)

Nie ma potrzeby modyfikacji dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek. Zaleca się dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku z kliresem kreatyniny ≤ 50 mL/min (patrz wyżej, Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek). Na ogół należy zachować ostrożność podczas ustalania dawkowania dla pacjentów w podeszłym wieku, ponieważ częstość występowania zaburzeń czynności nerek wrażliwa jest na wiek.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Plerixafor Biofar należy podawać podskórnie. Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Przed podaniem produktu leczniczego należy wzrokowo sprawdzić zawartość fiolki. Nie podawać tego produktu leczniczego, jeśli widoczne są odbarwienia lub cząstki stałe. Ponieważ produkt leczniczy Plerixafor Biofar jest dostarczany w postaci jałowej, niezawierającej konserwantów, należy stosować aseptyczną technikę pracy podczas pobierania zawartości fiolki do odpowiedniej strzykawki do wstrzyknięć podskórnych (patrz punkt 6.3).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Mobilizacja komórek nowotworowych u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka i szpiczaka mnogiego

Po zastosowaniu pleryksaforu w skojarzeniu z G-CSF w celu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka lub szpiczaka mnogiego podczas leukaferazy może dojść do pobrania komórek nowotworowych uwolnionych ze szpiku kostnego. Wyniki wskazują, że w przypadku mobilizacji komórek nowotworowych, liczba zmobilizowanych komórek nowotworowych nie wzrasta po zastosowaniu pleryksaforu w skojarzeniu z G-CSF w porównaniu do zastosowania samego G-CSF.

Mobilizacja komórek nowotworowych u pacjentów z rozpoznaniem białaczki

Pleryksafor i G-CSF podawano pacjentom z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej i białaczki plazmatycznej w ramach programu rozszerzonego dostępu. W niektórych przypadkach stwierdzono zwiększenie liczby komórek białaczkowych we krwi. Podczas mobilizacji komórek krwiotwórczych pleryksafor może powodować mobilizację i przedostawanie się komórek białaczkowych do produktu aferezy. Tak więc nie zaleca się stosowania pleryksaforu w celu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych ani pobierania szpiku kostnego u pacjentów z rozpoznaniem białaczki.

Efekty hematologiczne

Hiperleukocytoza

Stosowanie pleryksaforu w skojarzeniu z G-CSF powoduje zwiększenie puli krążących leukocytów oraz macierzystych komórek krwiotwórczych. Podczas leczenia pleryksaforem należy monitorować leukocytozę. W przypadku stosowania pleryksaforu u pacjentów z neutrofilią krwi obwodowej przekraczającą $50 \times 10^9/l$ należy uwzględnić wszystkie przesłanki kliniczne.

Małopłytkowość

Małopłytkowość, znane powikłanie aferezy, obserwowano również u pacjentów otrzymujących pleryksafor. Podczas stosowania pleryksaforu i aferezy należy monitorować liczbę płytek krwi.

Reakcje alergiczne

Stwierdzono niezbyt częste przypadki reakcji ogólnoustrojowych (np. pokrzywka, obrzęk okołogałkowy, duszność lub niedotlenienie) związanych ze stosowaniem pleryksaforu we wstrzyknięciach podskórnych (patrz punkt 4.8). Objawy ustępowały samoistnie lub pod wpływem leczenia (stosowano np. leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy, nawodnienie lub tlenoterapię). Po wprowadzeniu produktu do obrotu na całym świecie zgłaszano przypadki wystąpienia reakcji anafilaktycznych, w tym wstrząsu anafilaktycznego. Ze względu na ryzyko tych reakcji należy stosować odpowiednie środki ostrożności.

Reakcje wazowagalne

Po wstrzyknięciach podskórnych mogą wystąpić reakcje wazowagalne, niedociśnienie ortostatyczne i (lub) omdlenia (patrz punkt 4.8). Ze względu na ryzyko wymienionych reakcji należy stosować odpowiednie środki ostrożności.

Wpływ na śledzionę

W badaniach przedklinicznych stwierdzono związek pomiędzy hematopoezą pozaszpikową a większą bezwzględną lub względną masą śledziony u szczurów, którym podawano pleryksafor we wstrzyknięciach podskórnych raz na dobę przez dłuższy okres (2 do 4 tygodni) w dawkach ok. 4-krotnie przekraczających zalecane dla ludzi.

W badaniach klinicznych nie prowadzono szczegółowych analiz rozmiarów śledziony u pacjentów otrzymujących pleryksafor. W czasie podawania pleryksaforu w skojarzeniu z czynnikiem wzrostu G-CSF zgłaszano przypadki powiększenia i (lub) pęknięcia śledziony. Należy wykonać badanie śledziony, jeśli podczas stosowania pleryksaforu w skojarzeniu z G-CSF wystąpi ból w lewym nadbrzuszu i (lub) okolicy łopatki lub barku.

Sód

Produkt leczniczy Plerixafor Biofar zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy ten produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W badaniach *in vitro* nie stwierdzono udziału enzymów CYP układu P-450 w metabolizmie pleryksaforu ani indukcji lub inhibicji enzymów CYP P-450 pod wpływem pleryksaforu. W badaniu *in vitro* pleryksafor nie działał jako substrat ani inhibitor glikoproteiny P.

W badaniach klinicznych po dodaniu rytuksymabu do schematu leczenia mobilizującego (pleryksafor i G-CSF) pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym nie stwierdzono wpływu na bezpieczeństwo pacjentów ani uzysk komórek CD34+.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania pleryksaforu u kobiet w ciąży. Na podstawie mechanizmu działania farmakodynamicznego postuluje się występowanie wad wrodzonych u dzieci kobiet, które przyjmowały pleryksafor w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano działanie teratogenne (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować produktu leczniczego Plerixafor Biofar w ciąży, jeśli stan kliniczny kobiety nie wymaga leczenia pleryksaforem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pleryksafor przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowlęcia karmionego piersią. Podczas stosowania produktu leczniczego Plerixafor Biofar należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Wpływ pleryksaforu na płodność mężczyzn i kobiet nie jest znany (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Plerixafor Biofar może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów występowały zawroty głowy, przewlekłe zmęczenie lub reakcje wazowagalne, dlatego zaleca się ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pleryksaforu w skojarzeniu z G-CSF w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka i szpiczaka mnogiego pochodzą z dwóch badań III fazy (301 pacjentów) z grupą kontrolną otrzymującą placebo i 10 badań II fazy (242 pacjentów) bez grupy kontrolnej. Początkowo pacjenci otrzymywali pleryksafor we wstrzyknięciach podskórnych w dobowej dawce 0,24 mg/kg mc. Okres narażenia na pleryksafor wynosił od 1 do 7 kolejnych dni (mediana = 2 dni).

W dwóch badaniach III fazy u pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym (AMD3100-3101) i szpiczakiem mnogim (AMD3100-3102) łącznie 301 pacjentów było w grupie otrzymującej pleryksafor i G-CSF, a 292 pacjentów było w grupie otrzymującej placebo i G-CSF. Pacjenci otrzymywali G-CSF w dawce 10 µg/kg mc. lub placebo codziennie rano przez 4 dni przed podaniem pierwszej dawki pleryksaforu i codziennie rano przed aferezą. W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane, które występowały częściej w grupie otrzymującej pleryksafor i G-CSF niż w grupie otrzymującej placebo i G-CSF. Przedstawione działania niepożądane zostały uznane za związane z leczeniem u $\geq 1\%$ pacjentów otrzymujących pleryksafor podczas mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych i aferezy oraz przed chemioterapią lub leczenia ablacyjnego podczas przygotowania do przeszczepienia komórek.

Przez 12 miesięcy obserwacji pacjentów po przeszczepieniu komórek nie obserwowano istotnych różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych w grupach pacjentów otrzymujących chemioterapię lub terapię ablacyjną jako przygotowanie do zabiegu przeszczepienia komórek.

Tabela z wykazem działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono z uwzględnieniem podziału na układ narządów i częstość występowania. Częstość występowania podano zgodnie z następującym schematem: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane, które występowały częściej w grupie otrzymującej pleryksafor niż w grupie otrzymującej placebo podczas mobilizacji i aferezy w badaniach III fazy

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Częstość nieznana	Splenomegalia, pęknięcie śledziony (patrz punkt 4.4) **
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	Reakcje alergiczne* Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny (patrz punkt 4.4) **
Zaburzenia psychiczne	
Często	Bezsenna
Niezbyt często	Nietypowe sny, koszmary senne
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Biegunka, nudności
Często	Wymioty, ból brzucha, dolegliwości brzuszne, niestrawność, wzdęcia, zaparcia, bębnila, niedoczulica w obrębie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Nadmierne wydzielanie potu, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Bóle stawów, bóle kostno-mięśniowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
Często	Przewlekłe zmęczenie, złe samopoczucie

* Przedstawiona częstość występowania reakcji alergicznych została wyznaczona na podstawie działań niepożądanych, które wystąpiły podczas badań onkologicznych (obejmujących 679 pacjentów). Działania obejmowały co najmniej jedno z następujących: pokrzywka (n=2), obrzęk okołogałkowy (n=2), duszność (n=1) lub niedotlenienie (n=1). Działania miały na ogół łagodne lub umiarkowane nasilenie i występowały w ciągu około 30 min. od podania pleryksaforu

** Dane po wprowadzeniu pleryksaforu do obrotu

Podobne zdarzenia niepożądane zgłaszano u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka i szpiczaka mnogiego, którzy otrzymywali pleryksafor w badaniach III fazy z grupą kontrolną oraz bez grupy kontrolnej, w tym w badaniu II fazy oceniającym monoterapię pleryksaforem w celu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych. U pacjentów z chorobą nowotworową nie obserwowano istotnych różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych niezależnie od rozpoznania, wieku lub płci.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zawał mięśnia sercowego

W badaniach klinicznych zawał mięśnia sercowego wystąpił u 7 z 679 pacjentów z chorobą nowotworową, którzy otrzymali pleryksafor i G-CSF w celu mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych. Wszystkie zdarzenia wystąpiły po upływie co najmniej 14 dni od podania ostatniej dawki pleryksaforu. Poza tym zawał mięśnia sercowego wystąpił u dwóch pacjentek z chorobą nowotworową, które otrzymywały pleryksafor i G-CSF w celu mobilizacji komórek krwiotwórczych w ramach programu rozszerzonego dostępu. Jedno zdarzenie wystąpiło po upływie 4 dni od podania ostatniej dawki pleryksaforu. Uwzględniając brak związku czasowego u 8 z 9 pacjentów oraz profil ryzyka pacjentów, u których wystąpił zawał mięśnia sercowego nie wydaje się, aby pleryksafor stanowił niezależny czynnik ryzyka zawału mięśnia sercowego u pacjentów otrzymujących G-CSF.

Hiperleukocytoza

W badaniach III fazy w dniu poprzedzającym aferezę lub w jej trakcie u 7% pacjentów otrzymujących pleryksafor i 1% pacjentów otrzymujących placebo obserwowano leukocytozę o wartościach $100 \times 10^9/l$ lub większych. Nie obserwowano powikłań ani objawów klinicznych leukostazy.

Reakcje wazowagalne

W badaniach klinicznych pleryksaforu wśród pacjentów z chorobą nowotworową lub zdrowych ochotników reakcje wazowagalne (niedociśnienie ortostatyczne i (lub) omdlenie) występowały u mniej niż 1% uczestników po podaniu podskórnym pleryksaforu w dawkach $\leq 0,24$ mg/kg mc. Większość tych zdarzeń występowała w ciągu pierwszej godziny od podania pleryksaforu.

Zaburzenia żołądka i jelit

W badaniach klinicznych pleryksaforu u pacjentów z chorobą nowotworową rzadko opisywano ciężkie zdarzenia żołądkowo-jelitowe, w tym biegunkę, nudności, wymioty i ból brzucha.

Parestezje

Parestezje często obserwuje się u pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących wielodawkowe schematy leczenia po autologicznym przeszczepieniu komórek. W badaniach III fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo częstość występowania parestezji wynosiła 20,6% w grupie leczonej pleryksaforem i 21,2% w grupie otrzymującej placebo.

Pacjenci w podeszłym wieku

Wśród uczestników dwóch badań klinicznych pleryksaforu z grupą kontrolną otrzymującą placebo 24% pacjentów miało ≥ 65 lat. Nie obserwowano istotnych różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy grupą pacjentów w podeszłym wieku i młodszych.

Dzieci i młodzież

Trzydziestu pacjentów było leczonych pleryksaforem w dawce 0,24 mg/kg mc. w otwartym, wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniu (DFI 12860) (patrz punkt 5.1). Profil bezpieczeństwa w tym badaniu dzieci i młodzieży był zgodny z profilem obserwowanym u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <http://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania. Na podstawie ograniczonych danych po podaniu dawek przekraczających dawkę zalecaną (do 0,48 mg/kg mc.) wiadomo, że częściej mogą występować następujące działania niepożądane: zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, reakcje wazowagalne, niedociśnienie ortostatyczne i (lub) omdlenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki immunostymulujące; Kod ATC: L03AX16

Mechanizm działania

Pleryksafor jest pochodną bicyklamową, odwracalnym antagonistą receptora chemokinowego CXCR4. Blokuje wiązanie ligandu macierzystego, zrębowego czynnika-1 α (SDF-1 α , inna nazwa CXCL12). Przyjęto następujący mechanizm zwiększenia leukocytozy i liczby krążących macierzystych komórek progenitorowych: po podaniu pleryksaforu następuje zerwanie wiązania natywnego ligandu z receptorem chemokinowym CXCR4, co prowadzi do uwolnienia do krwi krążącej komórek dojrzałych i multipotencjalnych. Po podaniu pleryksaforu dochodzi do mobilizacji prawidłowych funkcjonalnie komórek CD34+ zdolnych do przejęcia funkcji krwiotwórczej i repopulacji hematopoetycznej.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach farmakodynamicznych monoterapii u zdrowych ochotników maksymalna mobilizacja komórek CD34+ występowała w ciągu 6-9 godzin od podania pleryksaforu. W badaniach farmakodynamicznych pleryksaforu w skojarzeniu z G-CSF u zdrowych ochotników w dawce identycznej jak w badaniach klinicznych obserwowano utrzymujące się zwiększenie liczby komórek CD34+ we krwi obwodowej w ciągu 4 do 18 godzin po podaniu pleryksaforu (maksymalna odpowiedź wystąpiła pomiędzy 10 a 14 godziną).

W celu porównania farmakokinetyki i farmakodynamiki pleryksaforu po podaniu w dawce 0,24 mg/kg mc. oraz stałej (20 mg) dawki przeprowadzono badanie u pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym (N=61), którzy byli leczeni dawką 0,24 mg/kg mc. lub dawką 20 mg pleryksaforu. Badanie przeprowadzono u pacjentów o masie ciała równej 70 kg lub mniejszej (średnia masa ciała: 63,7 kg, minimalna: 34,2 kg, maksymalna: 70 kg). Stała dawka 20 mg skutkowała 1,43-krotnie zwiększoną ekspozycją na produkt (AUC_{0-10h}) w stosunku do dawki 0,24 mg/kg mc. (tabela 2). Stała dawka 20 mg wykazała również liczbowo wyższy wskaźnik odpowiedzi (5,2% [60,0% wobec 54,8%] w oparciu o lokalne dane laboratoryjne oraz 11,7% [63,3% wobec 51,6%] w oparciu o centralne dane laboratoryjne) w osiągnięciu docelowego poziomu $\geq 5 \times 10^6$ komórek CD34+/kg mc. niż dawka określana w mg/kg mc. Mediana czasu do osiągnięcia poziomu $\geq 5 \times 10^6$ komórek CD34+/kg mc. wyniosła 3 dni w obu grupach badanych, a profil bezpieczeństwa pomiędzy grupami był podobny. Masa ciała 83 kg została wybrana jako punkt odcięcia dla zmiany u pacjentów dawkowania ze stałej dawki na opartą o masę ciała (83 kg mc. x 0,24 mg = 19,92 mg/kg mc.).

Tabela 2. Porównanie ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC_{0-10h}) po podaniu dawki stałej i dawki opartej o masę ciała

Dawkowanie	Średnia geometryczna AUC
Stała dawka 20 mg (n=30)	3991,2
0,24 mg/kg mc. (n=31)	2792,7
Stosunek (90% CI)	1,43 (1,32; 1,54)

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dwóch badaniach III fazy z randomizacją i grupą kontrolną pacjenci z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego lub szpiczaka mnogiego otrzymywali pleryksafor w dawce 0,24 mg/kg mc. lub placebo wieczorem, przed aferezą. Pacjenci otrzymywali G-CSF codziennie rano w dawce 10 mikrogramów/kg mc. przez 4 dni przed podaniem pierwszej dawki pleryksaforu lub placebo oraz codziennie rano przed aferezą. W tabelach 3. i 5. przedstawiono optymalną (5 lub 6×10^6 komórek/kg) oraz minimalną (2×10^6 komórek/kg) liczbę komórek CD34+ w przeliczeniu na kilogram dla określonej liczby dni oraz główne złożone punkty końcowe obejmujące udane wszczepienie. W tabelach 4. i 6. przedstawiono odsetek pacjentów, którzy uzyskali optymalną liczbę komórek CD34+ w przeliczeniu na kilogram w kolejnych dniach aferezy.

Tabela 3. Badanie AMD3100-3101: wyniki dotyczące skuteczności – mobilizacja komórek CD34+ u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego

Parametr skuteczności ^b	Pleryksafor i G-CSF (n=150)	Placebo i G-CSF (n=148)	<i>p</i> ^a
Pacjenci, u których uzyskano $\geq 5 \times 10^6$ komórek/kg w ciągu ≤ 4 dni aferezy po udanym wszczepieniu	86 (57,3%)	28 (18,9%)	<0,001
Pacjenci, u których uzyskano $\geq 2 \times 10^6$ komórek/kg w ciągu ≤ 4 dni aferezy po udanym wszczepieniu	126 (84,0%)	64 (43,2%)	<0,001

^a Wartość *p* obliczono na podstawie testu chi-kwadrat Pearsona

^b Wartość $\geq 5 \times 10^6$ komórek/kg w ciągu ≤ 4 dni aferezy uzyskano u statystycznie istotnie większej liczby pacjentów otrzymujących pleryksafor i G-CSF (n=89; 59,3%) niż otrzymujących placebo i G-CSF (n=29; 19,6%), *p* <0,001; Wartość $\geq 2 \times 10^6$ komórek/kg w ciągu ≤ 4 dni aferezy uzyskano u statystycznie istotnie większej liczby pacjentów otrzymujących pleryksafor i G-CSF (n=130; 86,7%) niż otrzymujących placebo i G-CSF (n=70; 47,3%), *p* <0,001.

Tabela 4. Badanie AMD3100-3101: odsetek pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego, u których uzyskano $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ kom./kg z uwzględnieniem kolejnego dnia aferezy

Dni	Odsetek ^a w grupie otrzymującej pleryksafor i G-CSF (n=147 ^b)	Odsetek ^a w grupie otrzymującej placebo 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 wartości odsetkowe obliczono metodą Kaplana-Meiera

^b n: wszyscy pacjenci, u których wykonano co najmniej 1 dzień aferezy

Tabela 5. Badanie AMD3100-3102: wyniki dotyczące skuteczności – mobilizacja komórek CD34+ u pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego

Parametr skuteczności ^b	Pleryksafor i G-CSF (n=148)	Placebo i G-CSF (n=154)	<i>p</i> ^a
------------------------------------	-----------------------------	-------------------------	-----------------------

Pacjenci, u których uzyskano $\geq 6 \times 10^6$ kom./kg w ciągu ≤ 2 dni aferezy po udanym wszczepieniu	104 (70,3%)	53 (34,4%)	<0,001
---	-------------	------------	--------

^a Wartość p obliczono metodą Cochran-Mantel-Haenszela z uwzględnieniem początkowej liczby płytek.

^b Wartość $\geq 6 \times 10^6$ kom./kg w ciągu ≤ 2 dni aferezy uzyskano u statystycznie istotnie większej liczby pacjentów otrzymujących pleryksafor i G-CSF ($n=106$; 71,6%) niż otrzymujących placebo i G-CSF ($n=53$; 34,4%), $p < 0,001$; wynik $\geq 6 \times 10^6$ kom./kg w ciągu ≤ 4 dni aferezy uzyskano u statystycznie istotnie większej liczby pacjentów otrzymujących pleryksafor i G-CSF ($n=112$; 75,7%) niż otrzymujących placebo i G-CSF ($n=79$, 51,3%), $p < 0,001$; wynik $\geq 2 \times 10^6$ kom./kg w ciągu ≤ 4 dni aferezy uzyskano u statystycznie istotnie większej liczby pacjentów otrzymujących pleryksafor i G-CSF ($n=141$; 95,3%) niż otrzymujących placebo i G-CSF ($n=136$; 88,3%), $p=0,031$.

Tabela 6. Badanie AMD3100-3102: odsetek pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego, u których uzyskano $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ komórek/kg z uwzględnieniem kolejnego dnia aferezy

Dni	Odsetek ^a w grupie otrzymującej pleryksafor i G-CSF ($n=144^b$)	Odsetek ^a w grupie otrzymującej placebo 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 wartości odsetkowe obliczono metodą Kaplana-Meiera

^b n: wszyscy pacjenci, u których wykonano co najmniej 1 dzień aferezy

Procedura ratunkowa

62 pacjentów biorących udział w badaniu AMD3100-3101 (10 pacjentów w grupie pleryksafor + G-CSF i 52 pacjentów w grupie placebo + G-CSF), u których nie udało się zmobilizować wystarczającej liczby komórek CD34+ i zatem nie poddano ich przeszczepieniu, zakwalifikowano do otwartej procedury ratunkowej z zastosowaniem pleryksaforu w skojarzeniu z G-CSF. W tej grupie u 55% (34 z 62 pacjentów) zmobilizowano $\geq 2 \times 10^6$ /kg mc. komórek CD34+ i uzyskano skuteczne wszczepienie. 7 pacjentów biorących udział w badaniu AMD3100-3102 (wszyscy z grupy placebo + G-CSF) otrzymało leczenie ratunkowe. W tej grupie u 100% (7 z 7 pacjentów) zmobilizowano $\geq 2 \times 10^6$ /kg mc. komórek CD34+ i uzyskano skuteczne wszczepienie.

Badacz ustalał dawkę macierzystych komórek krwiotwórczych do każdego przeszczepu; nie zawsze wszystkie pobrane komórki macierzyste były przeszczepiane. W badaniach III fazy u wszystkich pacjentów w grupie otrzymującej pleryksafor i otrzymujących placebo uzyskano podobną medianę czasu do wszczepienia neutrofilów (10-11 dni) oraz funkcji krwiotwórczej (18-20 dni) i czas przeżycia przeszczepu (do 12 miesięcy).

Podobnie jak w cytowanych badaniach III fazy w dodatkowych badaniach II fazy (pleryksafor w dawce 0,24 mg/kg mc. rano w dniu aferezy lub wieczorem poprzedniego dnia) u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego, ziarnicy złośliwej lub szpiczaka mnogiego uzyskano zbliżone parametry mobilizacji i wszczepienia.

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo oceniano wielokrotność zwiększenia liczby komórek CD34+ we krwi obwodowej (komórek/mikrolitr) w okresie 24 godzin od dnia przed pierwszą aferezą do momentu tuż przed analizą wyników pierwszej aferezy (tabela 7). W okresie 24 godzin pierwszą dawkę pleryksaforu 0,24 mg/kg mc. lub placebo podano na 10-11 godz. przed aferezą.

Tabela 7. Wielokrotność zwiększenia liczby komórek CD34+ we krwi obwodowej po podaniu pleryksaforu

Badanie	Pleryksafor i G-CSF		Placebo i G-CSF	
	Mediana	Średnia (SD)	Mediana	Średnia (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)

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego pleryksafor u dzieci w wieku 0 do 1 roku z mielosupresją spowodowaną chemioterapią nowotworów złośliwych, która wymaga autologicznego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pleryksaforu oceniano w otwartym, wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniu u dzieci i młodzieży z guzami litymi (w tym nerwiakiem zarodkowym współczulnym (neuroblastoma), mięsakami, mięsakiem Ewinga) lub chłoniakiem, które kwalifikowały się do autologicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (DFII2860). Pacjenci z białaczką, z utrzymującym się zajęciem szpiku kostnego w wysokim procencie przed mobilizacją lub pacjenci poddani wcześniej przeszczepowi komórek macierzystych zostali wykluczeni.

Czterdziestu pięciu pacjentów w grupie dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do mniej niż 18 lat) randomizowano w stosunku 2:1, stosując 0,24 mg/kg mc. pleryksaforu i standardową mobilizację (G-CSF z chemioterapią lub bez chemioterapii) w porównaniu z grupą kontrolną (tylko standardowa mobilizacja). Średni wiek wynosił 5,3 lata (min:max 1:18) w ramieniu pleryksaforu, a w ramieniu kontrolnym 4,7 lat (min:max 1:17).

Tylko jeden pacjent w wieku poniżej 2 lat został randomizowany do grupy leczonej pleryksaforem. Nie było równowagi pomiędzy ramionami leczenia w liczbie komórek CD34+ we krwi obwodowej na dzień przed pierwszą aferezą (tj. przed podaniem pleryksaforu), z mniejszą cyrkulacją komórek CD34+ we krwi obwodowej w ramieniu z pleryksaforem. Mediana liczby komórek CD34+ we krwi obwodowej na początku badania wynosiła 15 komórek/mikrolitr w ramieniu pleryksaforu w porównaniu z 35 komórkami/mikrolitr w ramieniu kontrolnym. Pierwotna analiza wykazała, że u 80% pacjentów w ramieniu pleryksaforu wystąpiło przynajmniej podwojenie liczby komórek CD34+ we krwi obwodowej, obserwowane od rana w dniu poprzedzającym pierwszą planowaną aferezę do rana przed aferezą, w porównaniu z 28,6% pacjentów w ramieniu kontrolnym ($p=0,0019$). Mediana wzrostu liczby komórek CD34+ we krwi obwodowej od wartości wyjściowej do dnia aferezy w ramieniu pleryksaforu była 3,2-krotna w porównaniu z 1,4-krotną w ramieniu kontrolnym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyki prowadzono w grupie pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka i szpiczaka mnogiego, którzy otrzymywali pleryksafor w dawce 0,24 mg/kg mc. po leczeniu wprowadzającym G-CSF (10 mikrogramów/kg mc. raz na dobę przez 4 kolejne dni).

Wchłanianie

Pleryksafor szybko wchłania się po wstrzyknięciu podskórnym, a maksymalne stężenie występuje po ok. 30-60 min. (t_{max}). Maksymalne stężenie pleryksaforu w osoczu (C_{max}) po podaniu podskórnym w dawce 0,24 mg/kg mc. poprzedzonej 4-dniowym leczeniem wprowadzającym G-CSF wynosiło 887 ± 217 ng/mL, a ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC_{0-24}) 4337 ± 922 ng·h/mL.

Dystrybucja

Pleryksafor w umiarkowanym stopniu (do 58%) wiąże się z białkami osocza u ludzi. Pozorna objętość dystrybucji pleryksaforu u ludzi wynosi 0,3 l/kg, co oznacza, że pleryksafor występuje głównie (choć niewyłącznie) w przestrzeni pozanaczyniowej.

Metabolizm

W warunkach *in vitro* pleryksafor nie jest metabolizowany przez mikrosomy lub pierwotne hepatocyty ludzkiej wątroby ani nie wykazuje hamowania wobec głównych enzymów metabolizujących leki w obrębie układu CYP-450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4/5). W badaniach ludzkich hepatocytów *in vitro* wykazano, że pleryksafor nie powoduje indukcji enzymów CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4. Przytoczone wyniki sugerują, że stosowanie pleryksaforu wiąże się z niewielkim ryzykiem interakcji lekowych z udziałem układu enzymatycznego P-450.

Eliminacja

Pleryksafor jest wydalany głównie z moczem. U zdrowych ochotników z prawidłową czynnością nerek po podaniu produktu w dawce 0,24 mg/kg mc. około 70% podanej dawki wydalało się z moczem w niezmienionej postaci w ciągu 24 godzin. Okres półtrwania fazy eliminacji z osocza ($t_{1/2}$) wynosi 3-5 godzin. W badaniu *in vitro* z wykorzystaniem modeli komórkowych MDCKII i MDCKII-MDR1 pleryksafor nie działał jako substrat ani inhibitor glikoproteiny P.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Po podaniu pleryksaforu w pojedynczej dawce 0,24 mg/kg mc. u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu nasilenia obserwowano zmniejszenie klirensu nerkowego w stopniu korelującym z klirensem kreatyniny (CrCl). Średnia AUC₀₋₂₄ pleryksaforu u pacjentów z łagodnymi (CrCl 51-80 mL/min) zaburzeniami czynności nerek wynosiła 5410 ng.h/mL, u pacjentów z umiarkowanymi (CrCl 31-50 mL/min) zaburzeniami czynności nerek wynosiła 6780 ng.h/mL, a u pacjentów z ciężkimi (CrCl ≤30 mL/min) zaburzeniami czynności nerek wynosiła 6990 ng.h/mL, uzyskane wartości przewyższały ekspozycję u zdrowych osób o prawidłowej czynności nerek (5070 ng.h/mL). Zaburzenia czynności nerek nie wpływały na wartość C_{max}.

Płeć

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej nie wykazano związku pomiędzy płcią a farmakokinetyką pleryksaforu.

Pacjenci w podeszłym wieku

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej nie wykazano związku pomiędzy wiekiem a farmakokinetyką pleryksaforu.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę pleryksaforu oceniano u 48 pacjentów w grupie dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do mniej niż 18 lat) z guzami litymi, w dawkach podskórnych 0,16, 0,24 i 0,32 mg/kg mc. przy standardowej mobilizacji (G-CSF z chemioterapią lub bez chemioterapii). W oparciu o modelowanie właściwości farmakokinetycznych w populacji, podobne jak u dorosłych, dawkowanie oparte na mikrogramów/kg mc. powoduje zwiększenie ekspozycji na pleryksafor wraz ze wzrostem masy ciała u dzieci i młodzieży. Przy tym samym schemacie dawkowania 240 µg/kg mc., opartym na masie ciała, średnia ekspozycja na pleryksafor (AUC_{0-24h}) jest niższa u dzieci w wieku od 2 do <6 lat (1410 ng.h/mL), od 6 do <12 lat (2318 ng.h/mL) i od 12 do <18 lat (2981 ng.h/mL) niż u dorosłych (4337 ng.h/mL). W oparciu o modelowanie właściwości farmakokinetycznych w populacji, średnia ekspozycja na pleryksafor (AUC_{0-24h}) u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do <6 lat (1905 ng.h/mL), od 6 do <12 lat (3063 ng.h/mL) i od 12 do <18 lat (4015 ng.h/mL), w dawce 320 mikrogramów/kg mc. jest bliższa ekspozycji u dorosłych otrzymujących 240 mikrogramów/kg mc. Jednocześnie, mobilizację liczby komórek CD34+ we krwi obwodowej zaobserwowano w 2 etapie badania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki badań na szczurach i myszach wykazały, że po podaniu pleryksaforu w pojedynczej dawce podskórnej mogą występować ciężkie choć przemijające objawy nerwowo-mięśniowe (brak koordynacji ruchowej), działanie uspokajające (zmniejszenie aktywności), duszność, przyjmowanie pozycji leżącej na brzuchu lub na boku i (lub) kurcze mięśniowe. Poza tym w badaniach powtarzanych dawek na zwierzętach stale stwierdzano zwiększenie liczby krążących leukocytów, zwiększenie wydalania wapnia i magnezu z moczem u psów i szczurów, nieznaczne zwiększenie masy śledziony u szczurów oraz biegunkę i tachykardię u psów. W badaniach histopatologicznych wątroby i śledziony u psów i (lub) szczurów stwierdzano krwiotworzenie pozaszpikowe. Co najmniej jeden z tych objawów zwykle obserwowano przy podobnej lub nieco większej ekspozycji ogólnoustrojowej jak w badaniach klinicznych u ludzi.

Wyniki badania służącego wyznaczeniu zakresów dawki u młodych miniaturowych świń, ustalenie zakresu i ostateczne badania u młodych szczurów były podobne do obserwowanych u dorosłych myszy, szczurów i psów. Marginesy ekspozycji w badaniu młodych szczurów przy maksymalnej tolerowanej dawce (ang. *maximum tolerated dose*, MTD) były ≥ 18 razy większe w porównaniu z największą kliniczną dawką pediatryczną u dzieci w wieku do 18 lat.

Badanie ogólnej aktywności *in vitro* receptorów wykazało, że pleryksafor w stężeniu (5 mikrogramów/mL) kilkakrotnie większym niż maksymalne stężenie w organizmie człowieka wykazuje umiarkowane lub silne powinowactwo do kilku różnych receptorów zlokalizowanych głównie na presynaptycznych zakończeniach nerwowych w ośrodkowym układzie nerwowym i (lub) obwodowym układzie nerwowym (kanałów wapniowych typu N, kanałów potasowych SK_{Ca}, receptorów histaminowych H₃, receptorów muskarynowych M₁ i M₂, receptorów adrenergicznych $\alpha 1_B$ i $\alpha 2_C$, receptorów neuropeptydu Y/Y₁ oraz receptorów NMDA). Znaczenie kliniczne tych danych nie jest znane. W badaniach bezpieczeństwa farmakologicznego u szczurów po dożylnym podaniu pleryksaforu stwierdzono działanie depresyjne na krążenie i oddychanie przy ekspozycji ogólnoustrojowej niewiele przekraczającej ekspozycję u uczestników badań klinicznych, a podczas podania podskórnego przy większej ekspozycji ogólnoustrojowej wystąpiło tylko działanie na oddychanie i krążenie.

SDF-1 α i CXCR4 odgrywają istotną rolę w rozwoju zarodka i płodu. Wykazano, że pleryksafor powoduje zwiększenie odsetka resorpcji płodów, zmniejszenie masy ciała płodu, opóźnienie rozwoju szkieletu i zwiększenie odsetka wad wrodzonych u młodych szczurów i królików. Dane z badań na modelach zwierzęcych sugerują również działanie modulacyjne SDF-1 α i CXCR4 w procesie hematopoezy, naczyniotworzenia i rozwoju mózdzku u płodu. U szczurów i królików otrzymujących dawki niewywołujące uchwytynych działań teratogennych uzyskano ekspozycję ogólnoustrojową na podobnym lub mniejszym poziomie jak u pacjentów otrzymujących dawki terapeutyczne. Działanie teratogenne jest prawdopodobnie związane z farmakodynamicznym mechanizmem działania. W badaniach dystrybucji farmakologicznej u szczurów pleryksafor znakowany radioaktywnie wykryto w narządach układu rozrodczego (jądra, jajniki, macica) po upływie 2 tygodni od podania dawki pojedynczej lub 7 dawek dobowych u samców oraz po podaniu 7 dawek dobowych u samic. Eliminacja tkankowa produktu przebiegała powoli.

W badaniach nieklinicznych nie oceniano wpływu pleryksaforu na płodność mężczyzn ani rozwój w okresie poporodowym.

Nie prowadzono badań kancerogenności pleryksaforu. Na podstawie pełnego zestawu testów genotoksyczności nie stwierdzono działania genotoksycznego pleryksaforu.

W badaniach na modelu *in vivo* po podaniu pleryksaforu w przerywanym schemacie dawkowania stwierdzono działanie hamujące rozwój chłoniaka nieziarnicznego, glejaka, cewiaka nerwowego i ostrej białaczki limfoblastycznej. Po 28 dniach leczenia pleryksaforem stwierdzono przyspieszenie rozwoju

chlóniaka nieziarniczego. Oczekuje się, że ryzyko związane z tym efektem jest niewielkie ze względu na krótkotrwały okres dawkowania pleryksaforu u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Zamknięta fiolka
5 lata.

Po otwarciu
Produkt leczniczy należy wykorzystać bezpośrednio po otwarciu opakowania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Okres ważności po otwarciu fiolki – patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy chlorobutyłowej oraz aluminiowym uszczelnieniem i plastikowym wieczkiem typu *flip-off*. Każda fiolka zawiera 1,2 mL roztworu.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofar Sp. z o. o. Sp. k.
ul. Kopernika 38
90-552 Łódź
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 27939

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18/07/2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26/11/2024