**BILAGA I**

**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Plerixafor Accord 20 mg/ml injektionsvätska, lösning.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 20 mg plerixafor.
Varje injektionsflaska innehåller 24 mg plerixafor i 1,2 ml lösning.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös till svagt gul lösning med ett pH-värde på 6,0-7,5 och osmolalitet på 260 – 320 mOsm/kg.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna patienter
Plerixafor Accord är indicerat i kombination med granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF) för att förbättra mobilisering av hematopoetiska stamceller till perifert blod, inför autolog transplantation hos vuxna patienter med lymfom eller multipelt myelom vars celler är svåra att mobilisera (se avsnitt 4.2).

Pedriatiska patienter (1 år till yngre än 18 år)
Plerixafor Accord är indicerat i kombination med G-CSF för att förbättra mobilisering av hematopoetiska stamceller till perifert blod, inför autolog transplantation hos barn med lymfom eller solida maligna tumörer, antingen:
- i förebyggande syfte, när antalet cirkulerande stamceller efter adekvat mobilisering med G-CSF (med eller utan kemoterapi) vid dag för planerad skörd anses otillräckligt avseende önskad mängd hematopoetiska stamceller, eller
- som tidigare misslyckats med att skörda tillräckligt med hematopoetiska stamceller (se avsnitt 4.2).

### 4.2 Dosering och administreringssätt

Plerixafor Accord-behandlingen ska påbörjas och övervakas av en läkare som har erfarenhet av onkologi och/eller hematologi. Mobiliseringen och aferes-rutinerna ska utföras i samarbete med en onkologisk/hematologisk klinik med acceptabel erfarenhet inom detta område och där övervakning av hematopoietiska progenitorceller kan utföras korrekt.

Ålder över 60 år och/eller tidigare benmärgstoxisk kemoterapi och/eller tidigare omfattande kemoterapi och/eller maximalt antal cirkulerande stamceller lägre än 20 stamceller/mikroliter har identifierats som prediktorer för dålig mobilisering.

Dosering
*Vuxna*
Den rekommenderade dagliga dosen av plerixafor via subkutan injektion är:
- 20 mg fast dos eller 0,24 mg/kg kroppsvikt för patienter som väger ≤ 83 kg (se avsnitt 5.2).
- 0,24 mg/kg kroppsvikt för patienter som väger > 83 kg.

*Pedriatisk population (1 år till yngre än 18 år)*
Den rekommenderade dagliga dosen av plerixafor via subkutan injektion är:
• 0,24 mg/kg kroppsvikt (se avsnitt 5.1).

Varje injektionsflaska med plerixafor är fylld för att ge 1,2 ml av 20 mg/ml plerixafor vattenlösning för injektion innehållande 24 mg plerixafor.
Plerixafor dras upp i en spruta, där sprutans volym är tillpassat patientens vikt.
För patienter med låg vikt, upp till 45 kg kroppsvikt, kan 1 ml sprutor tillpassat spädbarnspatienter användas. Denna typ av spruta har stora graderingar för 0,1 ml och mindre graderingar för 0,01 ml och är därför lämpliga att administrera plerixafor i en dos på 240 µg/kg till barn med minst 9 kg kroppsvikt.
För patienter som väger mer än 45 kg, kan 1 ml eller 2 ml sprutor med gradering för att mäta en volym på 0,1 ml användas.

Den ska administreras via subkutan injektion 6 till 11 timmar före initiering av varje aferes och efter 4 dagars förbehandling med G-CSF. I kliniska studier har plerixafor oftast använts i 2 till 4 (och upp till 7) dagar i följd.

Vikten som används för att beräkna dosen av plerixafor ska fastställas inom 1 vecka innan första dosen av plerixafor. I kliniska studier har dosen av plerixafor beräknats utifrån kroppsvikten hos patienter upp till 175 % av idealisk kroppsvikt. Plerixafor-dosen och -behandlingen för patienter som väger mer än 175 % av idealisk kroppsvikt har inte undersökts. Idealisk kroppsvikt kan fastställas med hjälp av följande ekvation:

| | |
|---|---|
| man (kg): | 50 + 2,3 x ((Längd (cm) x 0,394) – 60); |
| kvinna (kg): | 45,5 + 2,3 x ((Längd (cm) x 0,394) – 60). |

Baserat på ökad exponering med ökad kroppsvikt ska inte plerixafor-dosen överskrida 40 mg/dag.

<u>*Rekommenderade samtidiga läkemedel*</u>
I de centrala kliniska studierna som stödde användningen av plerixafor fick alla patienter dagliga morgondoser av 10 µg/kg G-CSF i fyra på varandra följande dagar före den första dosen av plerixafor och varje morgon före aferes.

<u>*Speciella grupper*</u>

*Nedsatt njurfunktion*
Patienter med kreatininclearance 20-50 ml/min ska ha sin dos av plerixafor reducerad med en tredjedel till 0,16 mg/kg/dag (se avsnitt 5.2). Kliniska data med denna dosjustering är begränsade. Det finns inte tillräckligt med klinisk erfarenhet för att kunna ge alternativa doseringsrekommendationer för patienter med kreatininclearance på < 20 ml/min, liksom doseringsrekommendationer för patienter med hemodialys.

Baserat på ökad exponering med ökad kroppsvikt ska inte dosen överskrida 27 mg/dag om kreatininclearance är lägre än 50 ml/min.

*Pediatrisk population*
Plerixafors säkerhet och effekt hos barn (1 år till yngre än 18 år) har studerats i en öppen, multicenter kontrollerad studie (se avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2).

*Äldre patienter (> 65 år)*
Ingen dosjustering behövs för äldre patienter med normal njurfunktion. Dosjustering rekommenderas för äldre patienter med kreatininclearance på ≤ 50 ml/min (se Nedsatt njurfunktion ovan). Rent generellt ska dosvalet för äldre patienter ske omsorgsfullt eftersom försämrad njurfunktion förekommer oftare vid hög ålder.

Administreringssätt
Plerixafor Accord ges som en subkutan injektion. Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk. Injektionsflaskorna ska inspekteras visuellt före administrering och inte användas om det förekommer partiklar eller missfärgning. Eftersom Plerixafor Accord levereras som en steril, okonserverad lösning ska aseptisk teknik tillämpas när innehållet i injektionsflaskan förs över till en lämplig spruta för subkutan administrering (se avsnitt 6.3).

## 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## 4.4 Varningar och försiktighet

Tumörcellsmobilisering hos patienter med lymfom och multipelt myelom
När plerixafor används i kombination med G-CSF för hematopoetisk stamcellsmobilisering hos patienter med lymfom eller multipelt myelom, frigörs eventuellt tumörceller från benmärgen och samlas därefter in i leukaferesprodukten.
Resultat visade att i det fall tumörceller mobiliseras, ökar inte antalet mobiliserade tumörceller vid användning av plerixafor och G-CSF jämfört med G-CSF enbart.

Tumörcellsmobilisering hos patienter med leukemi
I ett ”compassionate use”-program har plerixafor-behandling och G-CSF administrerats till patienter med akut myeloisk leukemi och plasmacellsleukemi. I vissa fall fick dessa patienter ett ökat antal cirkulerande leukemiceller. Med syftet att utföra en hematopoetisk stamcellsmobilisering kan plerixafor orsaka mobilisering av leukemiceller och efterföljande förorening av aferes-produkten. Plerixafor rekommenderas därför inte för hematopoetisk stamcellsmobilisering och skörd hos patienter med leukemi.

Hematologiska effekter

*Hyperleukocytos*
Administrering av plerixafor i kombination med G-CSF ökar antalet cirkulerande leukocyter liksom hematopoetiska stamcellspopulationer. Antalet vita blodkroppar ska övervakas under plerixafor-behandling. Klinisk bedömning ska ske vid administrering av plerixafor till patienter med neutrofilantal i perifert blod som överskrider 50 x $10^9$/l.

*Trombocytopeni*
Trombocytopeni är en känd komplikation av aferes och har observerats hos patienter som får plerixafor. Antalet trombocyter ska övervakas hos alla patienter som får plerixafor och genomgår aferes.

*Allergiska reaktioner*
Plerixafor har i sällsynta fall associerats med potentiella systemiska reaktioner som relateras till subkutan injektion som t.ex. urticaria, periorbital svullnad, dyspné eller hypoxi (se avsnitt 4.8). Dessa symtom svarade på behandlingar (t.ex. antihistamin, kortikosteroider, vätsketillförsel eller oxygentillförsel) eller försvann spontant. Fall av anafylaktiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, har rapporterats efter lansering över hela världen. Lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas på grund av risken för dessa reaktioner.

Vasovagala reaktioner
Vasovagala reaktioner, ortostatisk hypotension och/eller synkope kan inträffa efter subkutan injektion (se avsnitt 4.8). Lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas på grund av risken för dessa reaktioner.

Effekt på mjälten
I prekliniska studier observerades högre absoluta och relativa mjältvikter, som förknippas med

extramedullär hematopoes, efter långvarig (2 till 4 veckor) daglig subkutan plerixaforadministrering till råttor vid doser cirka 4 gånger högre än den rekommenderade dosen till människa.

Plerixafors effekt på mjältens storlek hos patienter har inte specifikt utvärderats i kliniska studier. Fall av mjältförstoring och/eller mjältruptur har rapporterats efter att plerixafor administrerats i kombination med tillväxtfaktor G-CSF. Patienter som får plerixafor i kombination med G-CSF och har buksmärta på övre vänstra sidan och/eller smärta i skulderblad eller axlar ska utvärderas avseende mjältstatus.

Hjälpämnen
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionstudier har utförts. *In vitro*-tester har visat att plerixafor inte metaboliserades av P450 CYP-enzymer, och varken hämmade eller inducerade P450 CYP-enzymer. En *in vitro*-studie visade att plerixafor inte verkade som ett substrat eller hämmare av P-glykoprotein.

I kliniska studier på patienter med non-Hodgkins lymfom påverkades inte patientsäkerhet eller CD34+ cellproduktionen av att rituximab lades till i en mobiliseringsregim med plerixafor och G-CSF.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor
Kvinnor i fertil ålder skall använda en effektiv preventivmetod under behandlingen.

Graviditet
Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med plerixafor saknas.
Baserat på den farmakodynamiska verkningsmekanismen, antas att plerixafor kan orsaka medfödd missbildning när det administreras under graviditet. Djurstudier har visat teratogenicitet (se avsnitt 5.3). Plerixafor ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med plerixafor.

Amning
Det är okänt om plerixafor passerar över i modersmjölk hos människa. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandlingen med Plerixafor Accord.

Fertilitet
Effekterna av plerixafor på manlig och kvinnlig fertilitet är inte kända (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Plerixafor Accord har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa patienter har drabbats av yrsel, trötthet eller vasovagala reaktioner. Därför rekommenderas försiktighet vid framförande av fordon och användning av maskiner.

## 4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
Säkerhetsdata för plerixafor i kombination med G-CSF hos onkologiska patienter med lymfom och multipelt myelom erhölls från 2 placebokontrollerade fas III-studier (301 patienter) och 10 okontrollerade fas II-studier (242 patienter). Patienterna behandlades främst med dagsdoser på 0,24 mg/kg plerixafor via subkutan injektion. Exponering för plerixafor i dessa studier

sträckte sig från 1 till 7 dagar i följd (median = 2 dagar).

I de två fas III-studierna med patienter med non-Hodgkins lymfom och multipelt myelom (AMD3100-3101 respektive AMD3100-3102) behandlades totalt 301 patienter i G-CSF och plerixafor-gruppen och 292 patienter behandlades i G-CSF och placebogruppen. Patienterna fick dagliga morgondoser av G-CSF 10 µg/kg i fyra dagar innan den första dosen av plerixafor eller placebo och varje morgon före aferes. Biverkningar som uppstod oftare med plerixafor och G-CSF än med placebo och G-CSF och rapporterades som relaterade hos ≥ 1 % av patienterna som fick plerixafor, under hematopoetisk stamcellsmobilisering och aferes och före kemoterapi/ablativ behandling inför transplantation visas i Tabell 1.

Från kemoterapi/ablativ behandling inför transplantation och under 12 månader efter transplantation observerades inga signifikanta skillnader i biverkningsincidens mellan behandlingsgrupperna.

Lista över biverkningar i tabellform
Biverkningarna listas enligt organklass och frekvens. Frekvenser definieras enligt följande konvention: mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100, < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta
(≥ 1/10 000, < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1. Biverkningar som uppstod oftare med plerixafor än med placebo och anses vara relaterade till plerixafor under mobilisering och aferes i fas III-studier**

| | |
|---|---|
| **Blodet och lymfsystemet** | |
| Ingen känd frekvens | Mjältförstoring, mjältruptur (se avsnitt 4.4) ** |
| **Immunsystemet** | |
| Mindre vanliga | Allergisk reaktion*<br>Anafylaktiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock (se avsnitt 4.4)** |
| **Psykiska störningar** | |
| Vanliga | Sömnlöshet |
| Mindre vanliga | Onormala drömmar, mardrömmar |
| **Centrala och perifera nervsystemet** | |
| Vanliga | Yrsel, huvudvärk |
| **Magtarmkanalen** | |
| Mycket vanliga | Diarré, illamående |
| Vanliga | Kräkningar, buksmärta, obehag i magen, dyspepsi, utspänd buk, förstoppning, gasbildning, oral hypoestesi, muntorrhet |
| **Hud och subkutan vävnad** | |
| Vanliga | Hyperhidros, erytem |
| **Muskuloskeletala systemet och bindväv** | |
| Vanliga | Artralgi, muskuloskeletal smärta |
| **Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället** | |

| | |
|---|---|
| Mycket vanliga | Reaktioner på injektions- och infusionsstället |
| Vanliga | Trötthet, sjukdomskänsla |

* Frekvensen av allergiska reaktioner baseras på biverkningar som inträffat i de onkologiska studierna (679 patienter). Biverkningarna inkluderade en eller flera av följande: urticaria (n = 2), periorbital svullnad (n =2), dyspné (n = 1) eller hypoxi (n = 1). Dessa biverkningar var i allmänhet lindriga eller måttliga och inträffade inom cirka 30 min efter plerixafor-administrering.
**Enligt erfarenheter efter lansering

Biverkningarna som rapporterades hos patienter med lymfom och multipelt myelom som fick plerixafor i de kontrollerade fas III-studierna och de okontrollerade studierna, inklusive en fas II-studie av plerixafor som monoterapi för hematopoetisk stamcellsmobilisering, är liknande. Inga signifikanta skillnader i biverkningsincidens observerades för onkologiska patienter baserat på sjukdom, ålder eller kön.

Beskrivning av utvalda biverkningar

*Hjärtinfarkt*
I kliniska studier fick 7 av 679 onkologiska patienter hjärtinfarkt efter hematopoetisk stamcellsmobilisering med plerixafor och G-CSF. Alla fall inträffade minst 14 dagar efter den sista plerixafor-administreringen. Dessutom fick två kvinnliga onkologiska patienter i ”compassionate use”- programmet hjärtinfarkt efter hematopoetisk stamcellsmobilisering med plerixafor och G-CSF. En av dessa incidenter inträffade 4 dagar efter den sista plerixafor-administreringen. Brist på tidsmässigt samband hos 8 av 9 patienter tillsammans med riskprofilen hos patienterna med hjärtinfarkt antyder inte att plerixafor utgör en oberoende risk för hjärtinfarkt hos patienter som även får G-CSF.

*Hyperleukocytos*
Ett leukocytantal på 100 x $10^9$/l eller högre observerades, på dagen före eller någon dag under aferes, hos 7 % av patienterna som fick plerixafor och hos 1 % av patienterna som fick placebo i fas III- studierna. Inga komplikationer eller kliniska symtom på leukostas observerades.

*Vasovagala rekationer*
I kliniska plerixafor-studier med onkologiska patienter och friska frivilliga fick mindre än 1 % av deltagarna vasovagala reaktioner (ortostatisk hypotension och/eller synkope) efter subkutan administrering av plerixafordoser ≤ 0,24 mg/kg. De flesta av dessa fall inträffade inom 1 timme efter plerixafor-administrering.

*Magtarmkanalen*
I kliniska plerixafor-studier med onkologiska patienter har det förekommit sällsynta rapporter om svåra incidenter i magtarmskanalen bl.a. diarré, illamående, kräkningar och buksmärta.

*Parestesi*
Parestesi observeras ofta hos onkologipatienter som genomgår autolog transplantation efter multipla sjukdomsinterventioner. I de placebo-kontrollerade fas III-studierna var förekomsten av parestesi 20,6 % och 21,2 % i plerixafor- respektive placebogruppen.

*Äldre patienter*
I de två placebokontrollerade kliniska studierna med plerixafor var 24 % av patienterna ≥ 65 år. Inga anmärkningsvärda skillnader i biverkningsincidens observerades hos de äldre patienterna jämfört med de yngre.

*Pediatrisk population*
Trettio patienter behandlades med 0,24 mg/kg plerixafor i en öppen, multicenter kontrollerad studie (DFI 12860) (se avsnitt 5.1).
Säkerhetsprofilen i denna pediatriska studie var i överensstämmelse med vad som har observerats hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

### 4.9 Överdosering

Inga fall av överdosering har rapporterats. Baserat på begränsade data vid doser över den rekommenderade dosen och upp till 0,48 mg/kg är eventuellt frekvensen av besvär i magtarmkanalen, vasovagala reaktioner, ortostatisk hypotension och/eller synkope högre.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, andra immunstimulerande medel; ATC-kod: L03AX16

Verkningsmekanism
Plerixafor är ett bicyclamderivat, en selektiv, reversibel antagonist till CXCR4 kemoreceptorn och blockerar bindning till dess tillhörande ligand, ”stromal derived factor-1α” (SDF-1α), även känd som CXCL12. Plerixafor-inducerad leukocytos och förhöjningar i nivån av cirkulerande hematopoetiska progenitorceller anses vara resultat av en störning i CXCR4-bindningen till dess tillhörande ligand som resulterar i förekomst av såväl fullt utvecklade som pluripotenta celler i den systemiska cirkulationen. CD34+ celler som mobiliserats av plerixafor är funktionella och dugliga för engraftment med långsiktig kapacitet för återpopulation.

Farmakodynamisk effekt
I farmakodynamiska studier med friska frivilliga, som bara fick plerixafor, observerades maximal mobilisering av CD34+ celler från 6 till 9 timmar efter administrering. I farmakodynamiska studier med friska frivilliga som fick plerixafor i kombination med G-CSF som administrerats med samma dosering som den för studier på patienter, observerades en ihållande ökning av antalet CD34+-celler i perifert blod från 4 till 18 timmar efter plerixafor-administrering med maximalt svar mellan 10 och 14 timmar.

För att jämföra farmakokinetiken och farmakodynamiken för plerixafor efter doser med 0,24 mg/kg och fasta doser (20 mg), genomfördes en studie hos patienter med NHL (N=61) som behandlades med 0,24 mg/kg eller 20 mg plerixafor. Studien genomfördes på patienter som vägde 70 kg eller mindre (median: 63,7 kg, min: 34,2 kg, max: 70 kg). Den fasta dosen 20 mg visade en 1,43 gånger högre exponering ($AUC_{0\text{-}10timmar}$) än dosen 0,24 mg/kg/dos (tabell 7). Den fasta dosen 20 mg visade också en numerisk högre svarsfrekvens (5,2 % [60,0 % vs 54,8 %] baserat på lokala laboratoriedata och 11,7 % [63.3 % vs 51.6 %] baserat på centrala laboratoriedata för det uppnådda målet på $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ celler/kg än för dosen baserad på mg/kg. Mediantiden att nå $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ celler/kg var 3 dagar för båda behandlingsgrupperna och säkerhetsprofilen mellan grupperna var liknande, Kroppsvikten 83 kg valdes som utgångspunkt för överföring av patienter från fast dos till viktbaserad dos (83 kg x 0,24 mg =19,92 mg/kg).

**Tabell 2. Systemisk exponering ($AUC_{0\text{-}10\ timmar}$) jämförelse av fasta och viktbaserade regimer**

| Regimer | Geometriskt medelvärde för AUC |
|---|---|
| Fast 20 mg (n=30) | 3991,2 |
| 0,24 mg/kg (n=31) | 2792,7 |
| Förhållande (90% KI) | 1,43 (1,32, 1,54) |

Klinisk effekt och säkerhet

I de två randomiserade, kontrollerade fas III-studierna fick patienter med non-Hodgkins lymfom eller multipelt myelom plerixafor 0,24 mg/kg eller placebo varje kväll före aferes. Patienterna fick dagliga morgondoser av G-CSF 10 µg/kg i fyra dagar innan den första dosen av plerixafor eller placebo och varje morgon före aferes. Optimalt (5 eller 6 x $10^6$ celler/kg) och minimalt (2 x $10^6$ celler/kg) antal CD34+ celler/kg inom ett givet antal dagar, liksom de primära sammansatta effektmåtten som innefattade framgångsrik engraftment visas i Tabell 3 och 5; andelen patienter som uppnådde optimalt antal CD34+ celler/kg per aferesdag visas i Tabell 4 och 6.

**Tabell 3. Studie AMD3100-3101 effektresultat - CD34+ cellmobilisering hos patienter med non-Hodgkins lymfom**

| Effektmått[b] | Plerixafor och G-CSF (n = 150) | Placebo och G-CSF (n = 148) | p-värde [a] |
|---|---|---|---|
| Patienter som uppnått ≥ 5 x $10^6$ celler/kg inom ≤ 4 aferesdagar och framgångsrik engraftment | 86 (57,3 %) | 28 (18,9 %) | < 0,001 |
| Patienter som uppnått ≥ 2 x $10^6$ celler/kg inom ≤ 4 aferesdagar och framgångsrik engraftment | 126 (84,0 %) | 64 (43,2 %) | < 0,001 |

[a] p-värdet beräknat med hjälp av Pearsons Chi-Squared -test
[b] Statistiskt signifikant uppnådde fler patienter ≥ 5 x $10^6$ celler/kg inom ≤ 4 aferesdagar med plerixafor och G-CSF (n = 89; 59,3 %) än med placebo och G-CSF (n = 29; 19,6 %), p < 0,001; statistiskt signifikant uppnådde fler patienter ≥ 2 x $10^6$ celler/kg inom ≤ 4 aferesdagar med plerixafor och G-CSF (n = 130; 86,7 %) än med placebo och G-CSF (n = 70; 47,3 %), p < 0,001.

**Tabell 4. Studie AMD3100-3101 – Andel patienter som uppnådde ≥ 5 x $10^6$ CD34+ celler/kg per aferesdag hos patienter med non-Hodgkins lymfom**

| Dagar | Andel[a] i plerixafor och G-CSF (n = 147[b]) | Andel[a] i placebo och 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] Procentandelen bestämd med Kaplan Meier-metoden
[b] n inkluderar alla patienter som genomgick aferes minst en dag

**Tabell 5. Studie AMD3100-3102 effektresultat – CD34+ cellmobilisering hos patienter med multipelt myelom**

| Effektresultat[b] | Plerixafor och G-CSF (n = 148) | Placebo och G-CSF (n = 154) | p-värde [a] |
|---|---|---|---|
| Patienter som uppnått ≥ 6 x $10^6$ celler/kg inom ≤ 2 aferesdagar och framgångsrik engraftment | 104 (70,3 %) | 53 (34,4 %) | < 0,001 |

[a] p-värdet beräknat med hjälp av Cochran-Mantel-Haenszel statistik blockerad av antal trombocyter vid start
[b] Statistiskt signifikant uppnådde fler patienter ≥ 6 x $10^6$ celler/kg inom ≤ 2 aferesdagar med plerixafor och G-CSF (n = 106; 71,6 %) än med placebo och G-CSF (n = 53; 34,4 %), p < 0,001; statistiskt signifikant uppnådde fler patienter ≥ 6 x $10^6$ celler/kg inom ≤ 4 aferesdagar med plerixafor och G-CSF (n = 112; 75,7 %) än med placebo och G-CSF (n = 79; 51,3 %), p < 0,001; statistiskt signifikant uppnådde fler patienter ≥ 2 x $10^6$ celler/kg inom ≤ 4 aferesdagar med plerixafor och G-CSF (n = 141; 95,3 %) än med placebo och G-CSF (n = 136; 88,3 %), p = 0,031.

**Tabell 6. Studie AMD3100-3102 – Andel patienter som uppnådde ≥ 6 x $10^6$ CD34+ celler/kg per aferesdag hos patienter med multipelt myelom**

| Dagar | Andel[a] i plerixafor och G-CSF (n = 144[b]) | Andel[a] i placebo och 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] Procentandelen bestämd med Kaplan Meier-metoden
[b] n inkluderar alla patienter som genomgick aferes minst en dag

*”Rescue-patienter”*
I studien AMD3100-3101 gick 62 patienter (10 i gruppen som fick plerixafor + G-CSF och 52 i gruppen som fick placebo + G-CSF), som inte kunde mobilisera tillräckligt antal CD34+ celler och därför inte kunde gå vidare till transplantation, in i en öppen ”rescue-procedur” med plerixafor och G-CSF. Av dessa patienter mobiliserade 55 % (34 av 62) ≥ 2 x$10^6$/kg CD34+ celler och fick en lyckad engraftment. I studien AMD3100-3102 genomgick 7 patienter (alla från gruppen som fick placebo + G-CSF) rescue-proceduren. Av dessa patienter mobiliserade 100 % (7 av 7) ≥ 2 x$10^6$/kg CD34+ celler och fick en lyckad engraftment.

Dosen av hematopoetiska stamceller som användes för varje transplantat bestämdes av prövaren och alla hematopoetiska stamceller som samlades in blev inte nödvändigtvis transplanterade. För transplanterade patienter i fas III-studierna var mediantiden till neutrofilanslag (10-11 dagar), mediantiden till trombocytanslag (18-20 dagar) och graftfunktion upp till 12 månader efter transplantation likartade hos plerixafor- och placebo-grupperna.

Mobiliserings- och transplantationsdata från stödjande fas II-studier (plerixafor 0,24 mg/kg doserad på kvällen eller morgonen före aferes) hos patienter med non-Hodgkins lymfom, Hodgkins sjukdom eller multipelt myelom liknade data från fas III-studierna.

I de placebo-kontrollerade studierna utvärderades antalet gånger som CD34+ celler (celler/µl) ökade i perifert blod under 24-timmarsperioden före den första aferesen (Tabell 7). Under denna 24- timmarsperiod administrerades den första dosen av plerixafor 0,24 mg/kg eller placebo 10-11 timmar före aferes.

**Tabell 7. Antal gånger som CD34+ celler ökade i perifert blod efter plerixafor-administrering**

| Studie | Plerixafor och G-CSF | | Placebo och G-CSF | |
|---|---|---|---|---|
| | **Median** | **Medelvärde (SD)** | **Median** | **Medelvärde (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) |

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för plerixafor för barn i åldern 0 till 1 år vid myelosuppression orsakad av kemoterapi för behandling av maligna sjukdomar, som kräver en transplantation av autologa hematopoetiska stamceller (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

Effekt och säkerhet hos plerixafor utvärderades i en öppen, multicenter kontrollerad studie på pediatriska patienter med solida tumörer (inklusive neuroblastom, sarkom, Ewing-sarkom) eller lymfom som var berättigade till autolog hematopoetisk stamcellstransplantation (DFI12860). Patienter med leukemi, kvarstående högt procentuellt benmärgsengagemang före mobilisering

eller tidigare stamcellstransplantation uteslöts.

Fyrtiofem pediatriska patienter (1 år till yngre än 18 år) randomiserades, 2:1, och fick 0,24 mg/kg plerixafor samt standardmobilisering (G-CSF med eller utan kemoterapi) och jämfördes med kontroll (enbart standardmobilisering). Medianåldern var 5,3 år (min: max 1:18) i plerixafor-armen mot 4,7 år (min: max 1:17) i kontrollarmen.

Endast en patient under 2 år randomiserades till plerixafor-behandlingsarmen. Det var en obalans mellan behandlingsarmar för antal CD34+ celler i perifert blod på dagen före första aferesen (d v s före administrering av plerixafor) med färre cirkulerande PB CD34+ celler i plerixafor-armen. Median PB antalet CD34+ celler vid baslinjen var 15 celler/µl i plerixafor-armen mot 35 celler/µl i kontrollarmen. Den primära analysen visade att 80 % av patienterna i plerixafor-armen erhöll åtminstone en fördubbling av antalet PB CD34+ celler, observerat från morgonen dagen före den första planerade aferesen till morgonen före aferes jämfört med 28,6 % av patienterna i kontrollarmen (p = 0,0019). Medianökningen i PB antalet CD34+ celler från baslinjen till aferesen var 3,2 gånger i plerixafor-armen mot 1,4 gånger i kontrollarmen.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Plerixafors farmakokinetiska egenskaper har utvärderats hos patienter med lymfom och multipelt myelom vid den kliniska dosnivån på 0,24 mg/kg efter förbehandling med G-CSF (10 µg/kg en gång per dag 4 dagar i följd).

Absorption
Plerixafor absorberas snabbt efter subkutan injektion och når maximala koncentrationer efter cirka 30-60 minuter ($t_{max}$). Efter subkutan administrering av en dos på 0,24 mg/kg till patienter som hade fått förbehandling med G-CSF under fyra dagar var den maximala plasmakoncentrationen ($C_{max}$) och systemisk exponering ($AUC_{0-24}$) för plerixafor 887 ± 217 ng/ml respektive 4337 ± 922 ng.h/ml.

Distribution
Plerixafor är måttligt bundet till plasmaproteiner upp till 58 %. Den skenbara distributionsvolymen av plerixafor i människor är 0,3 l/kg vilket visar att plerixaflor är starkt bunden till, men inte begränsad till, det extravaskulära vätskeutrymmet.

Metabolism
Plerixafor metaboliseras inte *in vitro* av humana levermikrosomer eller humana primära hepatocyter och uppvisar inte hämmande aktivitet *in vitro* mot de främsta läkemedelsmetaboliserande CYP450- enzymerna (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4/5). I *in vitro*-studier med humana hepatocyter inducerar plerixafor inte CYP1A2-, CYP2B6- och CYP3A4-enzymer. Denna upptäckt antyder att plerixafor har en låg potential för involvering i P450-beroende interaktioner mellan läkemedel.

Eliminering
Den främsta elimineringsvägen för plerixafor är urinvägarna. Efter en dos på 0,24 mg/kg till friska frivilliga med normal njurfunktion utsöndrades cirka 70 % oförändrat i urinen under de första 24 timmarna efter administrering. Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) i plasma är 3-5 timmar. En *in vitro*- studie med MDCKII- och MDCKII-MDR1-cellmodeller visade att plerixafor inte verkade som ett substrat eller hämmare av P-glykoprotein.

Speciella populationer

*Nedsatt njurfunktion*
Efter en engångsdos på 0,24 mg/kg plerixafor reducerades clearance hos patienter med varierande grad av njurfunktionsnedsättning och korrelerade positivt med kreatininclearance

(CrCl). Plerixafors medelvärden för $AUC_{0-24}$ hos patienter med mild (CrCl 51-80 ml/min), måttlig (CrCl 31-50 ml/min) och svår (CrCl ≤30 ml/min) njurfunktionsnedsättning var 5410, 6780 respektive 6990 ng.h/ml, vilket var högre än exponeringen som observerats hos friska personer med normal njurfunktion
(5070 ng.h/ml). Nedsatt njurfunktion hade ingen effekt på $C_{max}$.

*Kön*
Enligt en farmakokinetisk populationsanalys påverkas inte plerixafors farmakokinetiska egenskaper av kön.

*Äldre*
Enligt en farmakokinetisk populationsanalys påverkas inte plerixafors farmakokinetiska egenskaper av ålder.

*Pediatrisk population*
Farmakokinetiken för plerixafor utvärderades via subkutan dosering av 0,16, 0,24 och 0,32 mg/kg med standardmobilisering (G-CSF med eller utan kemoterapi), hos 48 pediatriska patienter (1 år till yngre än 18 år) med solida tumörer. Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering och liknande den hos vuxna, resulterar µg/kg-baserad dosering i ökad exponering av plerixafor med ökad kroppsvikt hos barn. Vid samma viktbaserade doseringsregim på 240 µg/kg är den genomsnittliga exponeringen för plerixafor ($AUC_{0-24h}$) lägre hos barn i åldern 2 till < 6 år (1410 ng.h/ml), 6 till < 12 år (2318 ng.h/ml) och 12 till < 18 år (2981 ng.h/ml) än hos vuxna (4337 ng.h/ml). Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering var den genomsnittliga exponeringen med plerixafor ($AUC_{0-24h}$) hos pediatriska
patienter i åldern 2 till < 6 år (1905 ng.h/ml), 6 till < 12 år (3063 ng.h/ml) och 12 till < 18 år (4015 ng.h/ml), vid en dos av 320 µg/kg, närmare exponeringen hos vuxna som fått 240 µg/kg. Mobiliseringen av antalet PB CD34+ celler observerades dock i del 2 av studien.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Resultaten från studier med subkutan engångsdos i råttor och möss visade att plerixafor kan inducera övergående men svåra neuromuskulära effekter (okoordinerad rörelse), sedativliknande effekter (hypoaktivitet), dyspné, ventralt eller lateralt viloläge och/eller muskelryckningar. Ytterligare effekter av plerixafor har konsekvent noterats i djurstudier med upprepade doser bl.a. ökade nivåer av cirkulerande vita blodkroppar och ökad urinutsöndring av kalcium och magnesium hos råttor och hundar, något högre mjältvikter hos råttor samt diarré och takykardi hos hundar. Histopatologiska upptäckter av extramedullär hematopoes observerades i levern och mjälten hos råttor och/eller hundar. En eller flera av dessa upptäckter observerades vanligen vid systemiska exponeringar i samma storleksordning eller något högre än vid klinisk exponering hos människa.

Resultaten från dosintervallstudier på juvenila minigrisar samt intervallstudier och slutliga studier på juvenila råttor liknade de som observerades hos vuxna möss, råttor och hundar. Exponeringsmarginalerna i den studie på juvenil råtta vid den maximalt tolererade dosen (MTD) var ≥18 gånger jämfört med den högsta kliniska pediatriska dosen hos barn upptill 18 år.

En *in vitro*-screening av allmän receptoraktivitet visade att plerixafor, vid en koncentration (5 µg/ml) flera gånger högre än den maximala humana systemiska nivån, har en måttlig eller stark bindningsaffinitet för ett antal olika receptorer, primärt placerade på presynaptiska nerändar i centrala och/eller perifera nervsystemet (kalciumkanal av N-typ, kaliumkanal $SK_{CA}$, histamin $H_3$, acetylkolinerga muskarinreceptorer $M_1$ och $M_2$, adrenerga receptorer $\alpha 1_B$ och $\alpha 2_C$, neuropeptidreceptor $Y/Y_1$ och glutamat-NMDA-polyaminreceptorer). Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte känd. Säkerhetsfarmakologistudier med intravenöst administrerad plerixafor i råttor visade respiratoriska och hjärtdämpande effekter vid systemiska exponeringar som låg strax över klinisk exponering hos människa, medan subkutan administrering utlöste

respiratoriska och kardiovaskulära effekter bara vid högre systemiska nivåer.

SDF-1α och CXCR4 spelar en stor roll i den embryo-fetala utvecklingen. Plerixafor har visats orsaka ökade resorptioner, minskade fostervikter, försenad skelettutveckling och ökade fosterabnormiteter hos råttor och kaniner. Data från djurmodeller antyder även modulering av fetal hematopoes, vaskularisering och cerebellär utveckling av SDF-1α och CXCR4. Systemisk exponering vid NOAEL- nivån (No Observed Adverse Effect Level) för teratogena effekter hos råttor och kaniner var av samma storleksordning eller lägre än den vid terapeutiska doser hos patienter. Denna teratogena potential beror sannolikt på dess farmakodynamiska verkningmekanism.

I distributionsstudier hos råtta upptäcktes koncentrationer av radiomärkt plerixafor i fortplantningsorgan (testis, ovarier, uterus) två veckor efter en engångsdos eller 7 dagligen upprepade doser hos hanar, och efter 7 dagligen upprepade doser hos honor. Eliminationshastigheten från vävnader var långsam.

Plerixafors potentiella effekter på manlig fertilitet och utveckling efter födelse har inte utvärderats i icke-kliniska studier.

Karcinogenicitetsstudier med plerixafor har inte utförts. Plerixafor var inte gentoxiskt i en adekvat uppsättning av gentoxicitetstester.

Plerixafor hämmade tumörtillväxt i *in vivo*-modeller av non-Hodgkins lymfom, glioblastom, medulloblastom och akut lymfatisk leukemi när doseringen skedde intermittent. En ökad tillväxt av non-Hodgkins lymfom noterades efter en kontinuerlig administrering av plerixafor i 28 dagar. Den potentiella risken som förknippas med denna effekt förväntas bli låg för den avsedda kortsiktiga doseringsdurationen för plerixafor hos människor.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Saltsyra, koncentrerad (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

### 6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### 6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska
24 månader.

Öppnad injektionsflaska
Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, skall produkten användas direkt efter öppnandet. Om den inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstider under användning och förvaringsförhållanden före användning på användaren.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Transparenta 2 ml injektionsflaskor av typ I glas med en klorbutylgummipropp och flip-off-

aluminiumtätning med blått topplock av polypropenplast. Varje injektionsflaska innehåller 1,2 ml lösning.

En injektionsflaska per förpackning.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª
planta,
08039 Barcelona,
Spanien

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1701/001

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 december 2022.

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.

# BILAGA II

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Łódzkie, Polen

Eller

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040,
Spanien

Eller

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Nederländerna

Eller

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola, PLA 3000,
Malta

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

## B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats..

## D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för

försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**

**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

# A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Plerixafor Accord 20 mg/ml injektionsvätska, lösning

plerixafor

## 2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En ml innehåller 20 mg plerixafor.
Varje injektionsflaska innehåller 24 mg plerixafor i 1,2 ml lösning.

## 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumklorid, saltsyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedel för ytterligare information.

## 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
1 injektionsflaska
1,2 ml = 24 mg

## 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning.

## 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

## 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

## 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

## 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

## 10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Oanvänd lösning ska kasseras.

## 11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanien

## 12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1701/001

## 13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

## 14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

## 15. BRUKSANVISNING

## 16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

## 17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

## 18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**INJEKTIONSFLASKA**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Plerixafor Accord 20 mg/ml injektionsvätska, lösning

plerixafor
Subkutan användning

## 2. ADMINISTRERINGSSÄTT

## 3. UTGÅNGSDATUM

EXP

## 4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

## 5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1,2 ml = 24 mg

## 6. ÖVRIGT

**B. BIPACKSEDEL**

**Bipacksedel: Information till användaren**

**Plerixafor Accord 20 mg/ml injektionsvätska, lösning**
plerixafor

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande**:
1. Vad Plerixafor Accord är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Plerixafor Accord
3. Hur du använder Plerixafor Accord
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Plerixafor Accord ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

## 1. Vad Plerixafor Accord är och vad det används för

Plerixafor Accord innehåller det aktiva ämnet plerixafor som blockerar ett protein på blodstamcellernas yta. Detta protein ”binder” blodstamcellerna vid benmärgen. Plerixafor förbättrar frigöring av stamceller in till blodomloppet (mobilisering). Stamcellerna kan därefter samlas in av en maskin som separerar blodkomponenterna (aferesmaskin) och frysas ned och förvaras tills det är dags för din transplantation.

För patienter som har svårt att mobilisera används Plerixafor Accord för att underlätta insamlingen av blodstamceller från patienten, för insamling, lagring och återinförande (transplantation),
- För vuxna med lymfom (cancer i vita blodkroppar) eller multipelt myelom (cancer som påverkar plasmaceller i benmärgen).
- Hos barn 1 år till yngre än 18 år med lymfom eller solida tumörer.

## 2. Vad du behöver veta innan du använder Plerixafor Accord

**Använd inte Plerixafor Accord**
- om du är allergisk mot plerixafor eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

**Varningar och försiktighet**
Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Plerixafor Accord:

Informera din läkare:
- om du har eller har haft hjärtproblem.
- om du har njurproblem. Din läkare justerar eventuellt dosen.
- om du har högt antal vita blodkroppar.
- om du har lågt antal blodplättar.
- om du tidigare har känt dig svag eller vimmelkantig när du står eller sitter, eller tidigare har svimmat i samband med injektioner.

Din läkare kan ta **regelbundna blodprov** för att kontrollera antalet blodkroppar.

Plerixafor Accord bör inte användas för stamcellsmobilisering om du har leukemi (cancer i blodet eller benmärgen).

**Andra läkemedel och Plerixafor Accord**
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

**Graviditet och amning**
Du bör inte använda Plerixafor Accord om du är gravid, eftersom det inte finns någon erfarenhet av Plerixafor Accord hos gravida kvinnor. Det är viktigt att du informerar din läkare om du är, tror att du kan vara eller planerar att bli gravid. Du bör använda preventivmedel om du är i fertil ålder.

Du bör inte amma om du använder Plerixafor Accord, eftersom det inte är känt om Plerixafor Accord utsöndras i bröstmjölk.

**Körförmåga och användning av maskiner**
Plerixafor Accord kan orsaka yrsel och trötthet. Du bör därför undvika att köra om du känner dig yr, trött eller dålig.

**Plerixafor Accord innehåller natrium**
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

## 3. Hur du använder Plerixafor Accord

Läkemedlet injiceras av en läkare eller sjuksköterska.

**Du får först G-CSF och därefter Plerixafor Accord**
Mobiliseringen startar genom att du först får ett annat läkemedel som heter G-CSF (granulocytkolonistimulerande faktor). G-CSF hjälper Plerixafor Accord att fungera ordentligt i din kropp. Du kan ta reda på mer om G-CSF genom att fråga din läkare och läsa tillhörande bipacksedel.

**Hur stor Plerixafor Accord-dos ges?**
Den rekommenderade dosen för vuxna är antingen 20 mg (fast dos) eller 0,24 mg/kg kroppsvikt/dag. Din dos beror på din kroppsvikt. Du kommer att vägas veckan innan du får din första dos. Om du har måttliga eller allvarliga njurproblem kommer läkaren att sänka dosen. Den rekommenderade dosen för barn, 1 år till yngre än 18 år är 0,24 mg/kg kroppsvikt/dag.

**Hur ges Plerixafor Accord?**
Plerixafor Accord ges via subkutan injektion (under huden).

**När ges Plerixafor Accord första gången?**
Du får din första dos 6 till 11 timmar före aferes (insamling av blodstamceller).

**Hur länge kommer Plerixafor Accord att ges?**
Behandlingen pågår i 2-4 dagar i följd (i vissa fall upp till 7 dagar), tills tillräckligt många stamceller har samlats in för din transplantation. I vissa fall går det inte att samla in tillräckligt många stamceller och insamlingsförsöket kommer då att stoppas.

## 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Informera din läkare omedelbart om**

- du kort efter det du fått plerixafor får utslag, svullnad runt ögonen, andnöd eller syrebrist, känner dig yr när du står eller sitter, känner dig svag eller svimmar
- du har ont i övre vänstra delen av buken (magen) eller i vänster axel.

**Mycket vanliga biverkningar** (kan påverka fler än 1 av 10 användare)

- diarré, illamående, rodnad eller irritation på injektionsstället
- lågt antal röda blodkroppar från laboratorietest (anemi hos barn)

**Vanliga biverkningar** (kan påverka upp till 1 av 10 användare)

- huvudvärk
- yrsel, känna sig trött eller dålig
- sömnproblem
- gasbildning, förstoppning, problem med matsmältningen, kräkningar
- magsymtom som t.ex. smärta, svullnad eller obehag
- muntorrhet, domning runt munnen
- svettning, allmän hudrodnad, ledvärk, muskel- och benvärk

**Mindre vanliga biverkningar** (kan påverka upp till 1 av 100 användare)

- allergiska reaktioner som t.ex. hudutslag, svullnad runt ögonen, andnöd
- anafylaktiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock
- onormala drömmar, mardrömmar

I sällsynta fall kan biverkningar i magtarmkanalen vara allvarliga (diarré, kräkningar, magvärk och illamående).

**Hjärtattack**
I kliniska studier har patienter med riskfaktorer för hjärtattack i mindre vanliga fall drabbats av hjärtattack efter att ha fått Plerixafor Accord och G-CSF. Informera din läkare omedelbart om du känner obehag i bröstkorgen.

**Myrkrypningar och domningar**
Myrkrypningar och domningar är vanliga hos patienter som behandlas för cancer. Ungefär en av fem patienter får dessa obehag. Men det verkar inte som om dessa effekter förekommer oftare när Plerixafor Accord används.

Dina blodprov kan visa att du även har en ökning av antalet vita blodkroppar (leukocytos).

**Rapportering av biverkningar**
Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.
Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Plerixafor Accord ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i

angiven månad..

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Efter att injektionsflaskan har öppnats, ska Plerixafor Accord användas omedelbart.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

**Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är plerixafor. Varje ml injektionsvätska, lösning, innehåller 20 mg plerixafor. Varje injektionsflaska innehåller 24 mg plerixafor i 1,2 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är natriumklorid, saltsyra (koncentrerad) och natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 ”Plerixafor Accord innehåller natrium”).

**Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**
Plerixafor Accord levereras som en klar, färglös eller svagt gul injektionsvätska, lösning, i en glasinjektionsflaska med gummipropp, flip-off-aluminiumtätning och blått topplock av polypropenplast. Varje injektionsflaska innehåller 1,2 ml lösning.

Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

**Innehavare av godkännande för försäljning**
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanien

**Tillverkare**
Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polen

Eller
Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040,
Spanien

Eller
Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Nederländerna

Eller
Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

**Denna bipacksedel ändrades senast**