

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА**  
**ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Плериксафор Accord 20 mg/ml инжекционен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Един ml от разтвора съдържа 20 mg плериксафор (plerixafor).  
Всеки флакон съдържа 24 mg плериксафор в 1,2 ml разтвор.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор

Бистър, безцветен до бледожълт разтвор с рН 6,0-7,5 и осмолалитет 260-320 mOsm/kg.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

#### Възрастни пациенти

Плериксафор Accord е показан в комбинация с гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) за подобряване на мобилизацията на хемопоеичните стволови клетки към периферната кръв с цел събиране и последваща автоложна трансплантация при възрастни пациенти с лимфом или мултиплен миелом, чиито клетки се мобилизират слабо (вж. точка 4.2).

#### Педиатрични пациенти (на възраст от 1 до 18 години)

Плериксафор Accord е показан в комбинация с G-CSF за подобряване на мобилизацията на хемопоеичните стволови клетки към периферната кръв с цел събиране и последваща автоложна трансплантация при деца с лимфом или солидни злокачествени тумори:

- превантивно, когато броят на стволовите клетки в кръвта в прогнозирания ден на събиране след адекватна мобилизация с G-CSF (със или без химиотерапия) се очаква да бъде недостатъчен с оглед на желанието да се добият стволови клетки, или
- при които преди това събирането на достатъчно хемопоеични стволови клетки е било неуспешно (вж. точка 4.2).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението с Плериксафор Accord трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в областта на онкологията и/или хематологията. Мобилизацията и процедурите на афереза трябва да се извършат със съдействието на онкологично-хематологичен център с приемлив опит в тази област, където контролът на хемопоеичните прогениторни клетки може да се извърши правилно.

Възраст над 60 години и/или преди миелосупресивна химиотерапия, и/или продължителна предшестваща химиотерапия, и/или максимален брой циркулиращи стволови клетки по-малък от 20 стволови клетки/микролитър, са идентифицирани като предиктори за слаба мобилизация.

## Дозировка

### *Възрастни*

Препоръчителната дневна доза плериксафор чрез подкожно инжектиране е:

- 20 mg фиксирана доза или 0,24 mg/kg телесно тегло за пациенти с тегло  $\leq$  83 kg (вж. точка 5.2).
- 0,24 mg/kg телесно тегло за пациенти с тегло  $>$  83 kg.

### *Деца (на възраст от 1 до 18 години)*

Препоръчителната дневна доза плериксафор чрез подкожно инжектиране е:

- 0,24 mg/kg телесно тегло (вж. точка 5.1).

Всеки флакон за лечение с плериксафор доставя 1,2 ml плериксафор 20 mg/ml воден инжекционен разтвор, съдържащ 24 mg плериксафор.

Плериксафор трябва да се изтегли в спринцовка с обем, който трябва да се подбере в зависимост от теглото на пациента.

При пациенти с ниско телесно тегло, до 45 kg, може да се използва спринцовка от 1 ml за употреба при кърмачета. Този вид спринцовка има големи деления за 0,1 ml и малки деления за 0,01 ml, затова е подходяща за приложение на плериксафор с доза 240  $\mu$ g/kg при педиатрични пациенти с телесно тегло най-малко 9 kg.

При пациенти с тегло над 45 kg, може да се използва спринцовка от 1 ml или 2 ml с деления, които позволяват да се измери обем до 0,1 ml.

Трябва да се прилага като подкожна инжекция 6 до 11 часа преди започването на всяка афереза, след 4-дневно предварително лечение с G-CSF. В клиничните изпитвания плериксафор често е прилаган за 2 до 4 (и до 7) последователни дни.

Теглото, използвано, за да се пресметне дозата плериксафор, трябва да се измери в рамките на 1 седмица преди първата доза плериксафор. В клиничните проучвания дозата плериксафор е пресметната въз основа на телесното тегло на пациентите до 175% от идеалното телесно тегло. Дозата и лечението с плериксафор при пациенти с тегло над 175% от идеалното телесно тегло не са проучени. Идеалното телесно тегло може да се определи, като се използват следните уравнения:

мъже (kg):  $50 + 2,3 \times ((\text{Ръст (cm)} \times 0,394) - 60)$ ;  
жени (kg):  $45,5 + 2,3 \times ((\text{Ръст (cm)} \times 0,394) - 60)$ .

Дозата плериксафор, изчислена на базата на увеличаването на експозицията с увеличаване на теглото, не трябва да превишава 40 mg/ден.

### *Препоръчителни лекарствени продукти за съвместно приложение*

В основните клинични проучвания, подкрепящи употребата на лечение с плериксафор, всички пациенти са получили сутрешни дневни дози от 10  $\mu$ g/kg G-CSF за 4 последователни дни преди първата доза плериксафор и всяка сутрин преди афереза.

## Специални популации

### *Бъбречно увреждане*

Пациенти с креатининов клирънс 20-50 ml/мин трябва да приемат дози плериксафор, намалени с една трета до 0,16 mg/kg/ден (вж. точка 5.2). Клиничните данни за тази корекция на дозата са ограничени. Има недостатъчен клиничен опит, за да се направят препоръки за алтернативна дозировка за пациенти с креатининов клирънс  $<$  20 ml/мин, както и да се направят препоръки за алтернативна дозировка за пациенти на хемодиализа.

Дозата, изчислена на базата на увеличаването на експозицията при увеличаване на теглото, не трябва да превишава 27 mg/ден, ако креатининовият клирънс е под 50 ml/мин.

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на лечение с плериксафор при деца (на възраст от 1 до 18 години) са проучени в открито, многоцентрово, контролирано проучване (вж. точки 4.8, 5.1 и 5.2).

### *Пациенти в старческа възраст (> 65-годишна възраст)*

Няма нужда от промяна на дозата при пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция. Препоръчва се корекция на дозата при пациенти в старческа възраст с креатининов клирънс  $\leq 50$  ml/min (вж. „Бъбречно увреждане” по-горе). Като цяло трябва да се внимава при избирането на дозата за пациенти в старческа възраст поради по-голямата честота на намалена бъбречна функция в напреднала възраст.

### Начин на приложение

Плериксафор Accord се прилага като подкожна инжекция. Всеки флакон е предназначен само за еднократна употреба.

Флаконите трябва да се проверят визуално преди приложение и да не се използват, ако има видими частици или промяна на цвета. Тъй като Плериксафор Accord се предлага като стерилна лекарствена форма без консерванти, трябва да се спазва асептична техника при прехвърлянето на съдържанието на флакона в подходяща спринцовка за подкожно приложение (вж. точка 6.3).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Мобилизация на туморни клетки при пациенти с лимфом и мултиплен миелом

Когато лечението с плериксафор се използва заедно с G-CSF за мобилизация на хемопоеични стволови клетки при пациенти с лимфом или мултиплен миелом, туморни клетки могат да се освободят от костния мозък и след това да попаднат в продукта на левкоферезата. Резултатите показват, че в случай на мобилизация на туморни клетки, броят на мобилизираните туморни клетки не се увеличава при приложение на плериксафор плюс G-CSF, в сравнение със самостоятелното приложение на G-CSF.

#### Мобилизация на туморни клетки при пациенти с левкемия

В програма за състрадателна употреба, лечението с плериксафор и G-CSF са прилагани на пациенти с остра миелогенна левкемия и плазмоклетъчна левкемия. В някои случаи тези пациенти са показали увеличение на броя на циркулиращите левкемични клетки. Когато се използва за мобилизация на хемопоеични стволови клетки, плериксафор може да причини мобилизация на левкемични клетки и последващо замърсяване на продукта на аферезата. Следователно плериксафор не се препоръчва за мобилизация и събиране на хемопоеични стволови клетки при пациенти с левкемия.

#### Хематологични реакции

##### *Хиперлевкоцитоза*

Приложението на лечение с плериксафор заедно с G-CSF увеличава циркулиращите левкоцити, както и популациите на хемопоеичните стволови клетки. Броят на белите кръвни клетки трябва да се наблюдава по време на лечение с плериксафор. Трябва да се прави клинична оценка при прилагане на лечение с плериксафор на пациенти с нива на неутрофили в периферната кръв над  $50 \times 10^9/l$ .

### Тромбоцитопения

Тромбоцитопенията е известно усложнение на аферезата и се наблюдава при пациенти, приемащи лечение с плериксафор. Нивата на тромбоцитите трябва да се следят при всички пациенти, които приемат лечение с плериксафор и при които се провежда афереза.

### Алергични реакции

Лечението с плериксафор рядко се свързва с потенциален риск от системни реакции, свързани с подкожното инжектиране, като уртикария, периорбитален оток, задух или хипоксия (вж. точка 4.8).

Симптомите се повлияват от лечението (например с антихистамини, кортикостероиди, хидратация или подаване на кислород) или изчезват спонтанно. На база постмаркетинговия опит от цял свят се съобщава за случаи на анафилактични реакции, включително анафилактичен шок. Трябва да се вземат необходимите предпазни мерки поради възможността за такива реакции.

### Вазовагални реакции

Вазовагални реакции, ортостатична хипотония и/или синкоп могат да възникнат след подкожно инжектиране (вж. точка 4.8). Трябва да се вземат необходимите предпазни мерки поради възможността за такива реакции.

### Ефект върху слезката

В предклинични проучвания по-високо абсолютно и относително тегло на слезката, свързано с екстремедуларна хемопоеза, се наблюдава след продължително (2 до 4 седмици) ежедневно подкожно приложение на плериксафор при плъхове в дози, приблизително 4 пъти по-високи от препоръчителната доза при хора.

Ефектът от плериксафор върху размерите на слезката при пациенти не е специално оценяван в клиничните проучвания. Случаи на уголемяване на слезката и/или руптура са съобщавани след прилагане на лечение с плериксафор заедно с растежен фактор G-CSF. Пациенти, приемащи лечение с плериксафор заедно с G-CSF, които съобщават за коремна болка горе вляво и/или болка в областта на лопатката или рамото, трябва да бъдат проверени за целостта на слезката.

### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. *In vitro* тестовете показват, че плериксафор не се метаболизира от CYP450 ензимите, не инхибира или индуцира P450 CYP ензимите. Плериксафор не действа като субстрат или инхибитор на P-гликопротеина при проучване *in vitro*.

В клинични проучвания при пациенти с Неходжкинов лимфом добавянето на ритуксимаб към терапията за мобилизация с плериксафор и G-CSF не повлиява безопасността за пациента или броя на мобилизираните CD34+ клетки.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението.

## Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на плериксафор при бременни жени.

Въз основа на фармакодинамичния механизъм на действие се смята, че плериксафор причинява вродени малформации, когато се прилага по време на бременност. Проучванията при животни показват тератогенност (вж. точка 5.3). Плериксафор не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не налага лечение с плериксафор.

## Кърмене

Не е известно дали плериксафор се екскретира в кърмата. Рискът за кърмените деца не може да бъде изключен. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Плериксафор Assord.

## Фертилитет

Ефектите на плериксафор върху фертилитета при мъжете и при жените не са известни (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Плериксафор Assord повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Някои пациенти са имали замаяност, умора или вазовагални реакции; затова се препоръчва повишено внимание при шофиране или работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила за безопасност

Данните за безопасност на плериксафор при съвместно приложение с G-CSF при онкологични пациенти с лимфом и мултиплен миелом са получени от 2 плацебо-контролирани проучвания Фаза III (301 пациенти) и 10 неконтролирани проучвания Фаза II (242 пациенти). Пациентите първоначално са лекувани с дневни дози 0,24 mg/kg плериксафор чрез подкожно инжектиране. Експозицията на плериксафор в тези проучвания варира от 1 до 7 последователни дни (медиана = 2 дни).

В двете проучвания Фаза III при пациенти с Неходжкинов лимфом и мултиплен миелом (съответно AMD3100-3101 и AMD3100-3102) общо 301 пациенти са лекувани в групата на плериксафор и G-CSF, а 292 пациенти са лекувани в групата на плацебо и G-CSF. Пациентите получавали всекидневни сутрешни дози G-CSF 10 µg/kg за 4 дни преди първата доза плериксафор или плацебо и всяка сутрин преди афереза. Нежеланите реакции, които настъпват по-често при плериксафор и G-CSF, отколкото при плацебо и G-CSF, са съобщени като свързани при  $\geq 1\%$  от пациентите, които приемат плериксафор, по време на мобилизация на хемопоетичните стволови клетки и афереза и преди химиотерапия/аблативно лечение при подготовка за трансплантация, и са показани в таблица 1.

При химиотерапията/аблативното лечение при подготовката за трансплантация до 12 месеца след трансплантация не са наблюдавани значими разлики в появата на нежелани реакции сред лекуваните групи.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по системно-органи класове и честота. Честотите са дефинирани съгласно следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 1. Нежелани реакции, настъпващи по-често при плериксафор, отколкото при плацебо, и смятани за свързани с плериксафор по време на мобилизация и афереза в проучвания Фаза III**

<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
С неизвестна честота	Спленомегалия, руптура на слезката (вж. точка 4.4)**
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Нечести	Алергични реакции* Анафилактични реакции, включително анафилактичен шок (вж. точка 4,4) **
<b>Психични нарушения</b>	
Чести	Безсъние
Нечести	Ярки сънища, кошмари
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Чести	Замаяност, главоболие
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Много чести:	Диария, гадене
Чести	Повръщане, коремна болка, тежест в стомаха, диспепсия, подуване на корема, запек, флатуленция, хипоестезия в устата, сухота в устата.
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Чести	Хиперхидроза, еритем
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Чести	Артралгия, болка в мускулите и костите
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Много чести:	Реакции на мястото на инжектиране и инфузия
Чести	Умора, неразположение
* Посочената честота на алергичните реакции се основава на нежелани реакции, възникнали в рамките на онкологичните проучвания (679 пациенти). Събитията включват един или повече от следните признаци: уртикария (n = 2), периорбитален оток (n = 2), задух (n = 1) или хипоксия (n = 1). Тези събития като цяло са леки или умерени и настъпват в рамките на около 30 минути след приложение на плериксафор.	
** От постмаркетинговия опит	

Нежеланите реакции, съобщени при пациенти с лимфом и мултиплен миелом, които са получавали плериксафор в контролирани проучвания Фаза III и неконтролирани проучвания, включително проучване Фаза II на плериксафор като монотерапия за мобилизация на хемопоеични стволови клетки, са сходни. Не са наблюдавани значими разлики в честотата на нежеланите реакции при онкологични пациенти по отношение на болестта, възрастта или пола.

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Миокарден инфаркт*

В клинични проучвания 7 от 679 онкологични пациенти са претърпели миокарден инфаркт след мобилизация на хемопоеични стволови клетки с плериксафор и G-CSF. Всички събития са настъпили поне 14 дни след последното приложение на плериксафор. В допълнение, двама онкологични пациенти от женски пол в програмата за състрадателна употреба са претърпели

миокарден инфаркт след мобилизация на хемопоеични стволови клетки с плериксафор и G-CSF. Едно от тези събития е настъпило 4 дни след последното приложение на плериксафор. Липсата на времева връзка при 8 от 9 пациенти в комбинация с профила на риска при пациенти с миокарден инфаркт не предполага, че плериксафор представлява самостоятелен риск за миокарден инфаркт при пациенти, които също приемат G-CSF.

#### *Хиперлевкоцитоза*

Наблюдавани са нива на белите кръвни клетки  $100 \times 10^9/L$  или по-високи, в деня преди или който и да е ден на афереза, при 7% от пациентите, приемащи плериксафор, и при 1% от пациентите, приемащи плацебо, в проучвания Фаза III. Не се наблюдават усложнения или клинични симптоми на левкостаза.

#### *Вазовагални реакции*

При проучвания с плериксафор при онкологични и здрави доброволци по-малко от 1% от пациентите имат вазовагални реакции (ортостатична хипотония и/или синкоп) след подкожно приложение на дози плериксафор  $\leq 0,24 \text{ mg/kg}$ . По-голямата част от тези събития настъпват в рамките на 1 час след приложение на плериксафор.

#### *Стомашно-чревни нарушения*

При клинични проучвания с плериксафор при онкологични пациенти има редки съобщения за тежки стомашно-чревни събития, включително диария, гадене, повръщане и коремни болки.

#### *Парестезия*

Парестезия често се наблюдава при онкологични пациенти, подлежащи на автоложна трансплантация след многократни интервенции при заболявания. В плацебо-контролирани проучвания Фаза III честотата на парестезията е 20,6% и 21,2%, съответно при групите с плериксафор и плацебо.

#### *Пациенти в старческа възраст*

В двете плацебо-контролирани клинични проучвания с плериксафор, 24% от пациентите са на възраст  $\geq 65$  години. Не са наблюдавани значими разлики в честотата на нежеланите реакции при тези пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти.

#### *Педиатрична популация*

Тридесет пациенти са лекувани с  $0,24 \text{ mg/kg}$  плериксафор в открито, многоцентрово, контролирано проучване (DFI 12860) (вж. точка 5.1). Профилът на безопасност в това педиатрично проучване съответства на този при възрастни.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

Няма съобщения за случаи на предозиране. Въз основа на ограничените данни при дози над препоръчителните и до  $0,48 \text{ mg/kg}$  честотата на стомашно-чревните нарушения, вазовагалните реакции, ортостатичната хипотония и/или синкопа може да е по-висока.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Имуностимуланти, други имуностимуланти; АТС код: L03AX16



## Механизъм на действие

Плериксафор е производно на бициклам, селективен обратим антагонист на CXCR4 хемокиния рецептор, който блокира свързването на съответния лиганд, стромалноклетъчен фактор-1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ), известен също като CXCL12. Смята се, че плериксафор-индуцираните левкоцитози и повишения на нивата на циркулиращите хематопоеитични прогениторни клетки се дължат на нарушаване на връзката на CXCR4 със съответния лиганд, което води до появата както на зрели, така и на плурипотентни клетки в системната циркулация. CD34+ клетки, мобилизирани от плериксафор, са функциониращи и могат да се присаждат с дългосрочен капацитет за репопулация.

## Фармакодинамични ефекти

При фармакодинамичните проучвания при здрави доброволци, на които се прилага само плериксафор, пикова мобилизация на CD34+ клетките се наблюдава от 6 до 9 часа след приложението. При фармакодинамичните проучвания при здрави доброволци на плериксафор заедно с G-CSF по схема на приложение, идентична на тази при проучванията с пациенти, се наблюдава стабилно повишение на нивата на CD34+ клетки в периферната кръв от 4 до 18 часа след приложението на плериксафор, с пиков отговор след 10 до 14 часа.

С цел да се сравнят фармакокинетиката и фармакодинамиката на плериксафор след доза, базирана на теглото (0,24 mg/kg), и фиксирана (20 mg) доза, е проведено изпитване при възрастни пациенти с неходжкинов лимфом (N=61), които са лекувани с 0,24 mg/kg или 20 mg плериксафор. Изпитването е проведено при пациенти с телесно тегло 70 kg или по-малко (медиана: 63,7 kg, min: 34,2 kg, max: 70 kg). Фиксираната доза от 20 mg показва 1,43 пъти по-висока експозиция (AUC<sub>0-10h</sub>), в сравнение с дозата 0,24 mg/kg (таблица 7). Фиксираната доза 20 mg показва също числено по-висока честота на отговор (5,2% [60,0% спрямо 54,8%] въз основа на данните на местната лаборатория, и 11,7% [63,3% спрямо 51,6%] въз основа на данните на централна лаборатория) при постигане на целевата стойност  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+ клетки/kg, в сравнение с дозата, базирана на mg/kg. Медианата на времето за достигане на  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+ клетки/kg е 3 дни при двете групи на лечение и профилът на безопасност при групите е сходен. Телесно тегло 83 kg е избрано като гранична стойност за преминаване на пациентите от фиксирана доза на доза, базирана на теглото (83 kg x 0,24 mg = 19,92 mg/kg).

**Таблица 2. Сравняване на системната експозиция (AUC<sub>0-10h</sub>) при схемите с фиксирана доза и доза, базирана на телесното тегло**

Схема	Геометрична средна AUC
Фиксирана 20 mg (n=30)	3991,2
0,24 mg/kg (n=31)	2792,7
Съотношение (90% CI)	1,43 (1,32;1,54)

## Клинична ефикасност и безопасност

В две рандомизирани контролирани проучвания Фаза III, пациенти с неходжкинов лимфом или мултиплен миелом приемат плериксафор 0,24 mg/kg или плацебо всяка вечер преди афереза. Пациентите получават ежедневни сутрешни дози G-CSF 10  $\mu$ g/kg за 4 дни преди първата доза плериксафор или плацебо и всяка сутрин преди афереза. Оптимален ( $5$  или  $6 \times 10^6$  клетки/kg) и минимален ( $2 \times 10^6$  клетки/kg) брой на CD34+ клетки/kg в рамките на даден брой дни, както и първичните крайни точки на комбинацията, които включват успешно присаждане, са представени в таблици 3 и 5; делът на пациентите, достигащи оптимален брой CD34+ клетки/kg в деня на афереза, е представен в таблици 4 и 6.

**Таблица 3. Резултати за ефикасност на проучване AMD3100-3101 - CD34+ клетъчна**

### мобилизация при пациенти с Неходжкинов лимфом

Крайни точки за ефикасност <sup>б</sup>	Плериксафор и G-CSF (n = 150)	Плацебо и G-CSF (n = 148)	р-стойност <sup>а</sup>
Пациенти, достигащи $\geq 5 \times 10^6$ клетки/kg за $\leq 4$ дни на афереза и успешно присаждане	86 (57,3%)	28 (18,9%)	< 0,001
Пациенти, достигащи $\geq 2 \times 10^6$ клетки/kg за $\leq 4$ дни на афереза и успешно присаждане	126 (84,0%)	64 (43,2%)	< 0,001

<sup>а</sup> р-стойност е изчислена с използване на теста за Хи-квадрат на Пийърсън

<sup>б</sup> Статистически значимо повече пациенти постигат  $\geq 5 \times 10^6$  клетки/kg за  $\leq 4$  дни на аферезия при плериксафор и G-CSF (n = 89; 59,3%) отколкото при плацебо и G-CSF (n = 29; 19,6%), p < 0,001; статистически значимо повече пациенти постигат  $\geq 2 \times 10^6$  клетки/kg за  $\leq 4$  дни на афереза при плериксафор и G-CSF (n = 130; 86,7%) отколкото с плацебо и G-CSF (n = 70; 47,3%), p < 0,001.

**Таблица 4. Проучване AMD3100-3101 – Дял на пациентите, постигнали  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+ клетки/kg до деня на афереза, при пациенти с неходжкинов лимфом**

Дни	Дял <sup>а</sup> при плериксафор и G-CSF (n = 147 <sup>б</sup> )	Дял <sup>а</sup> При Плацебо и G-CSF (n = 142 <sup>б</sup> )
1	27,9%	4,2%
2	49,1%	14,2%
3	57,7%	21,6%
4	65,6%	24,2%

<sup>а</sup> Проценти, определени чрез метода на Kaplan-Meier

<sup>б</sup> n включва всички пациенти, които имат поне един ден на афереза

**Таблица 5. Резултати за ефикасност на проучване AMD3100-3102 – мобилизация на CD34+ клетки при пациенти с мултиплен миелом**

Крайни точки за ефикасност <sup>б</sup>	плериксафор и G-CSF (n = 148)	Плацебо и G-CSF (n = 154)	р-стойност <sup>а</sup>
Пациенти, достигащи $\geq 6 \times 10^6$ клетки/kg за $\leq 2$ дни на афереза и успешно присаждане	104 (70,3%)	53 (34,4%)	< 0,001

<sup>а</sup> р-стойност, изчислена с помощта на статистиката на Cochran-Mantel-Haenszel, блокирана от базовия брой на тромбоцити

<sup>б</sup> Статистически значимо повече пациенти постигат  $\geq 6 \times 10^6$  клетки/kg за  $\leq 2$  дни на афереза при плериксафор и G-CSF (n = 106; 71,6%) отколкото плацебо и G-CSF (n = 53; 34,4%), p < 0,001; статистически значимо повече пациенти постигат  $\geq 6 \times 10^6$  клетки/kg за  $\leq 4$  дни на афереза при плериксафор и G-CSF (n = 112; 75,7%) отколкото плацебо и G-CSF (n = 79; 51,3%), p < 0,001; статистически значимо повече пациенти постигат  $\geq 2 \times 10^6$  клетки/kg за  $\leq 4$  дни на афереза при плериксафор и G-CSF (n = 141; 95,3%) отколкото плацебо и G-CSF (n = 136; 88,3%), p = 0,031.

**Таблица 6. Проучване AMD3100-3102 – Дял на пациентите, постигнали  $\geq 6 \times 10^6$  CD34+ клетки/kg до деня на афереза при пациенти с мултиплен миелом**

Дни	Дял <sup>а</sup> при плериксафор и G-CSF (n = 144 <sup>б</sup> )	Дял <sup>а</sup> при плацебо и G-CSF (n = 150 <sup>б</sup> )
1	54,2%	17,3%
2	77,9%	35,3%
3	86,8%	48,9%
4	86,8%	55,9%

<sup>а</sup> Проценти, определени чрез метода на Kaplan Meier

<sup>б</sup> n включва всички пациенти, които имат поне един ден на афереза

#### *Пациенти подложени на спасителна процедура*

В проучването AMD3100-3101 62 пациенти (10 в групата плериксафор + G-CSF и 52 в групата плацебо + G-CSF), които не могат да мобилизират достатъчен брой CD34+ клетки и по този начин не може да се пристъпи към трансплантация, са включени в отворена спасителна процедура с плериксафор и G-CSF. От тези пациенти 55% (34 от 62) мобилизират  $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$  CD34+ клетки и са с успешна трансплантация. В проучването AMD3100-3102 7 пациенти (всички от групата плацебо + G-CSF) са включени в спасителната процедура. От тези пациенти 100% (7 от 7) мобилизират  $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$  CD34+ клетки и са с успешно присаждане.

Дозата хемопоеични стволови клетки, използвани за всяка трансплантация, се определя от изследователя, и всички хемопоеични стволови клетки, които са събрани, не се трансплантират непременно. За пациенти с трансплантация при проучвания Фаза III, медианата на времето на присаждане на неутрофили (10-11 дни), медианата на времето за присаждане на тромбоцити (18-20 дни) и трайността на присадката до 12 месеца след трансплантация са близки сред групите на плериксафор и плацебо.

Данните за мобилизация и присаждане от подкрепящите проучвания Фаза II (плериксафор 0,24 mg/kg, прилаган вечерта и сутринта преди афереза) при пациенти с неходжкинов лимфом, болест на Hodgkin или мултиплен миелом са подобни на данните за проучванията Фаза III.

В плацебо-контролираните проучвания е оценявано кратното повишение на нивата на CD34+ клетки в периферната кръв (клетки/ $\mu\text{l}$ ) за 24-часов период от деня, предшестващ първата афереза, до момента непосредствено преди първата афереза (таблица 7). По време на този 24-часов период първата доза плериксафор 0,24 mg/kg или плацебо се прилагат 10-11 часа преди аферезата.

**Таблица 7. Кратно повишение на нивата на CD34+ клетки в периферната кръв след приложение на плериксафор**

Проучване	Плериксафор и G-CSF		Плацебо и G-CSF	
	Медиана	Средна стойност (SD)	Медиана	Средна стойност (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)

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с плериксафор при деца на възраст от 0 до 1 година в миелосупресия, причинена от химиотерапия за лечение на злокачествени нарушения, която изисква автоложна хематопоетична трансплантация на стволови клетки (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Ефикасността и безопасността на плериксафор са оценени в открито, многоцентрово, контролирано проучване при педиатрични пациенти със солидни тумори (включително невробластом, сарком, сарком на Ewing) или лимфом, които са подходящи за автоложна трансплантация на хемопоеични стволови клетки (DFI12860).

Пациенти с левкемия, с персистиращ висок процент засягане на костния мозък преди мобилизацията, или предшестваща трансплантация на стволови клетки, са изключени.

Четиридесет и пет педиатрични пациенти (на възраст от 1 до 18 години) са рандомизирани в съотношение 2:1, с използване на 0,24 mg/kg плериксафор плюс стандартна мобилизация (G-CSF със или без химиотерапия), спрямо контрола (само стандартна мобилизация). Медианата

на възрастта е 5,3 години (min: max 1:18) в групата на плериксафор спрямо 4,7 години (min:max 1:17) в контролната група.

Само един пациент на възраст под 2 години е рандомизиран в групата на лечение с плериксафор. Налице е дисбаланс между групите на лечение в броя на CD34+ клетките в периферната кръв в деня преди първата афереза (т.е. преди приложението на плериксафор), с по-малко CD34+ в периферната кръв в групата на плериксафор. Медианата на броя на CD34+ клетките в периферната кръв на изходно ниво е 15 клетки/ $\mu$ l в групата на плериксафор спрямо 35 клетки/ $\mu$ l в групата на плацебо. Първичният анализ показва, че 80% от пациентите в групата на плериксафор са имали поне удвояване на броя на CD34+ в периферната кръв, наблюдавано от сутринта на деня преди първата планирана афереза до сутринта преди аферезата, спрямо 28,6% от пациентите в контролната група ( $p=0,0019$ ). Медианата на увеличението на броя на CD34+ клетките в периферната кръв от изходното ниво до деня на аферезата е с 3,2 пъти в групата на плериксафор спрямо 1,4 пъти в контролната група.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на плериксафор е оценена при пациенти с лимфом и мултиплен миелом в клинично ниво на дозата от 0,24 mg/kg след предварително лечение с G-CSF (10  $\mu$ g/kg веднъж дневно за 4 последователни дни).

### Абсорбция

Плериксафор се абсорбира бързо след подкожно инжектиране, достигайки пикови концентрации след приблизително 30-60 минути ( $t_{max}$ ). След подкожно приложение на дозата от 0,24 mg/kg на пациенти след провеждане на 4-дневно предварително лечение с G-CSF, максималната плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) и системното излагане ( $AUC_{0-24}$ ) на плериксафор са съответно  $887 \pm 217$  ng/ml и  $4\ 337 \pm 922$  ng.h/ml.

### Разпределение

Плериксафор се свързва в умерена степен с човешките плазмени протеини до 58%. Обемът на разпределение на плериксафор при хора е 0,3 l/kg, което показва, че плериксафор е до голяма степен изолиран във, но не е ограничен само до извънсъдовото пространство.

### Биотрансформация

Плериксафор не се метаболизира *in vitro* с помощта на човешки чернодробни микрозомни ензими или човешки първични хепатоцити и не показва инхибираща активност *in vitro* спрямо основните лекарство-метаболизиращи CYP450 ензими (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4/5). При *in vitro* проучванията с човешки хепатоцити плериксафор не индуцира CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4 изоензими. Тези открития предполагат, че плериксафор има нисък потенциал за включване в P450-зависими лекарствени взаимодействия.

### Елиминиране

Основният път на елиминиране на плериксафор е чрез урината. След доза от 0,24 mg/kg при здрави доброволци с нормална бъбречна функция приблизително 70% от дозата се екскретира непроменена с урината през първите 24 часа след приложението. Полуживотът ( $t_{1/2}$ ) при елиминиране от плазмата е 3-5 часа. Плериксафор не действа като субстрат или инхибитор на P-гликопротеина при проведено проучване *in vitro* върху MDCKII и MDCKII-MDR1 клетъчни модели.

### Специални популации

#### *Бъбречно увреждане*

След единична доза 0,24 mg/kg плериксафор клирънсът се понижава при пациенти с различна

степен на бъбречно увреждане и е правопрпорционален на креатининовия клирънс (CrCl). Средните стойности на AUC<sub>0-24</sub> за плериксафор при пациенти с леко (CrCl 51-80 ml/мин), умерено (CrCl 31-50 ml/мин) и тежко (CrCl ≤ 30 ml/мин) бъбречно нарушение са съответно 5 410, 6 780 и 6 990 ng.h/ml, което е повече от експозицията, наблюдавана при здрави пациенти с нормална бъбречна функция (5 070 ng.h/ml). Бъбречното нарушение няма ефект върху C<sub>max</sub>.

#### *Пол*

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че полът не оказва влияние върху фармакокинетиката на плериксафор.

#### *Пациенти в старческа възраст*

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че възрастта не оказва влияние върху фармакокинетиката на плериксафор.

#### *Педиатрична популация*

Фармакокинетиката на плерифаксор е оценена при 48 педиатрични пациенти (на възраст от 1 до 18 години) със солидни тумори, при подкожни дози 0,16, 0,24 и 0,32 mg/kg със стандартна мобилизация (G-CSF със или без химиотерапия). Въз основа на популационно фармакокинетично моделиране и както при възрастните, дозата, базирана на µg/kg води до увеличаване на експозицията на плерифаксор и повишаване на телесното тегло при педиатрични пациенти. При същата, базирана на теглото схема на приложение на 240 µg/kg, средната експозиция на плерифаксор (AUC<sub>0-24h</sub>) е по-ниска при педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 6 години (1 410 ng.h/ml), 6 до <12 години (2 318 ng.h/ml), и 12 до <18 години (2 981 ng.h/ml), отколкото при възрастни (4337 ng.h/ml). Въз основа на популационно фармакокинетично моделиране, средната експозиция на плерифаксор (AUC<sub>0-24h</sub>) при педиатрични пациенти на възраст от 2 до <6 години (1 905 ng.h/ml), 6 до <12 години (3 063 ng.h/ml) и 12 до <18 години (4 015 ng.h/ml), при доза 320 µg/kg е по-близка до експозицията при възрастни, получаващи 240 µg/kg. Мобилизация на броя на CD34+ в периферната кръв обаче е наблюдавана във 2-рия етап на изпитването.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Резултатите от проучвания с единична подкожна доза при плъхове и мишки показват, че плериксафор може да индуцира краткотрайни, но тежки невромускулни ефекти (некоординирани движения), ефекти, подобни на седативните (хипоактивност), задух, лежане по корем или на една страна, и/или мускулни спазми. Допълнителни ефекти на плериксафор, постоянно отбелязвани при проучвания с многократни дози при животни, включват повишени нива на циркулиращите бели кръвни клетки и повишена екскреция на калций и магнезий с урината при плъхове и кучета, слабо повишено тегло на слезката при плъхове и диария и тахикардия при кучета. Хистопатологични находки на екстрамедуларна хемопоеза са наблюдавани в черен дроб и слезка на плъхове и/или кучета. Една или повече от тези находки обикновено се наблюдават при системни експозиции от същия порядък на големина или малко по-големи от клинична експозиция при хора.

Резултатите от проучването за определяне на дозата при ювенилни минипрасета и проучването за определяне на дозата и окончателните проучвания при ювенилни плъхове са подобни на тези, наблюдавани при възрастни мишки, плъхове и кучета. Границите на експозиция в проучването при ювенилни плъхове при максималната поносима доза (MTD) са ≥ 18 пъти по-високи в сравнение с най-високата клинична педиатрична доза при деца на възраст до 18 години.

Проведен *in vitro* скрининг за обща рецепторна активност е показал, че плериксафор, в концентрация (5 µg/ml), която е няколко пъти по-висока от максималното системно ниво при хора, има умерен до силен афинитет на свързване за няколко различни рецептора, които се намират предимно в пресинаптичните нервни окончания в централната нервна система (ЦНС) и/или в периферната нервна система (ПНС) (калциеви каналчета от тип N, калиеви каналчета SK<sub>CA</sub>, хистаминови H<sub>3</sub>, ацетилхолин мускаринови M<sub>1</sub> и M<sub>2</sub>, адренергични α<sub>1</sub> и α<sub>2</sub>,

невропептидни Y/Y<sub>1</sub> и глутамат NMDA полиаминови рецептори). Клиничното значение на тези резултати не е известно.

Фармакологичните проучвания за безопасност при интравенозно приложен плериксафор при плъхове показват респираторни и кардиодепресивни ефекти при системни експозиции малко над клиничната експозиция при хора, докато подкожното приложение предизвиква дихателни и сърдечно-съдови ефекти само при по-високи системни нива.

SDF-1 $\alpha$  и CXCR4 имат важна роля при ембрио-феталното развитие. Доказано е, че плериксафор причинява повишена резорбция, понижено тегло на фетуса, забавено развитие на скелета и увеличаване на феталните аномалии при плъхове и зайци. Данни от животински модели също така предполагат промяна на феталната хемопоеза, васкуларизацията и развитието на малкия мозък от SDF-1 $\alpha$  и CXCR4. Системната експозиция на ниво, при което не се наблюдават нежелани реакции, за тератогенни ефекти при плъхове и зайци е от същата големина или по-ниска, отколкото установената при терапевтични дози при пациенти. Възможно е този тератогенен потенциал да се дължи на фармакодинамичния механизъм на действие.

При проучвания за разпределението при плъхове, концентрации на радиомаркирания плериксафор са открити в репродуктивни органи (тестиси, яйчници, матка) две седмици след еднократна или 7-дневни повторни дози при мъжки и след 7-дневни повторни дози при женски. Елиминирането от тъканите е бавно.

Потенциалните ефекти на плериксафор върху фертилитета при мъжките и постнаталното развитие не са оценявани при неклинични проучвания.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност при плериксафор. Плериксафор не е генотоксичен при достатъчно количество тестове за генотоксичност.

Плериксафор инхибира туморния растеж в *in vivo* модели на Неходжкинов лимфом, глиобластом, медулобластом и остра лимфобластна левкемия, когато се дозира с прекъсвания. Забелязва се увеличение на растежа на Неходжкинов лимфом след продължително прилагане на плериксафор за 28 дни. Възможният риск, свързан с тази реакция, се очаква да бъде нисък на възнамеряваната краткотрайна продължителност на дозиране на плериксафор при хора.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев хлорид

Хлороводородна киселина, концентрирана (за корекция на рН)

Натриев хидроксид (за корекция на рН)

Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

Неотворен флакон

24 месеца

След отваряне

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, условията и времето на съхранение след отваряне преди всяка употреба са отговорност на потребителя.

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Флакон от прозрачно стъкло тип I от 2 ml с хлоробутилова гумена запушалка и алуминиева отчупваща се обкатка с PP пластмасова синя горна капачка. Всеки флакон съдържа 1,2 ml разтвор.

Опаковка, съдържаща 1 флакон.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Само за еднократна употреба.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

### **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/22/1701/001

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 16 декември 2022 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА  
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА  
ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И  
ИЗИСКВАНИЯ НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И  
ЭФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ  
ПРОДУКТ**



## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.  
ul. Lutomiarska 50,  
95-200 Pabianice, Łódzkie, Полша

или

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

или

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

или

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;

- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И**  
**ЛИСТОВКА**

## **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Плериксафор Accord 20 mg/ml инжекционен разтвор  
плериксафор

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един ml съдържа 20 mg плериксафор.  
Всеки флакон съдържа 24 mg плериксафор в 1,2 ml разтвор.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев хлорид, хлороводородна киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции. Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор

1 флакон

24 mg/1,2 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Само за еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

За подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Всеки неизползван разтвор трябва да се изхвърли.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/22/1701/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Плериксафор Accord 20 mg/ml инжекционен разтвор  
плериксафор  
Подкожно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦА**

24 mg/1,2 ml

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**



**Листовка: информация за  
потребителя**

**Плериксафор Accord 20 mg/ml  
инжекционен разтвор  
плериксафор (plerixafor)**

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка:**

1. Какво представлява Плериксафор Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Плериксафор Accord
3. Как да използвате Плериксафор Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Плериксафор Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**1. Какво представлява Плериксафор Accord и за какво се използва**

Плериксафор Accord съдържа активното вещество плериксафор, което блокира определен белтък на повърхността на кръвните стволови клетки. Този белтък „свързва“ кръвните стволови клетки с костния мозък. Плериксафор подобрява освобождаването на стволовите клетки в кръвотока (мобилизация). Стволовите клетки тогава могат да бъдат събрани чрез апарат, който разделя компонентите на кръвта (апарат за афереза) и след това замразени и съхранявани, докато се проведе трансплантацията.

Ако мобилизацията е слаба, Плериксафор Accord се използва за подпомагане на събирането на кръвни стволови клетки от пациента, за събиране, съхранение и повторно въвеждане (трансплантация),

- при възрастни, които имат лимфом (рак на белите кръвни клетки) или множествен миелом (рак, който засяга плазматичните клетки в костния мозък)
- при деца на възраст от 1 до 18 години с лимфом или солидни тумори.

**2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Плериксафор Accord**

**Не използвайте Плериксафор Accord**

- ако сте алергични към плериксафор или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б)

**Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт или медицинска сестра преди да използвате Плериксафор Accord.

Трябва да кажете на Вашия лекар:

- ако имате или сте имали сърдечни проблеми.

- ако имате бъбречни проблеми. Вашият лекар може да коригира дозата.
- ако имате високи нива на бели кръвни клетки.
- ако имате ниски нива на тромбоцити.
- ако сте имали припадъци или замаяност в изправено или седнало положение, или сте припадали преди при поставяне на инжекции.

Вашият лекар може да извърши **обичайните кръвни изследвания**, за да наблюдава нивата на Вашите кръвни клетки.

Не се препоръчва употребата на Плериксафор Accord за мобилизация на стволови клетки, ако имате левкемия (рак на кръвта или костния мозък).

### **Други лекарства и Плериксафор Accord**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

### **Бременност и кърмене**

Не трябва да използвате Плериксафор Accord, ако сте бременна, тъй като няма опит с Плериксафор Accord при бременни жени. Важно е да уведомите Вашия лекар, ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна, или планирате да забременеете. Препоръчва се да се използва контрацепция, ако сте в детеродна възраст.

Не трябва да кърмите, ако приемате Плериксафор Accord, тъй като не е известно дали Плериксафор Accord се отделя в кърмата при жени.

### **Шофиране и работа с машини**

Плериксафор Accord може да причини замаяност и умора. Затова трябва да избягвате да шофирате, ако се чувствате замаяни или уморени, или не се чувствате добре.

### **Плериксафор Accord съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да използвате Плериксафор Accord**

Лекарството ще Ви бъде injектирано от лекар или медицинска сестра.

### **Първоначално ще получите G-CSF, а след това – Плериксафор Accord.**

Мобилизацията ще започне, като първо Ви се приложи друго лекарство, наречено G-CSF (гранулоцит-колониостимулиращ фактор). G-CSF ще помогне на Плериксафор Accord да действа правилно във Вашия организъм. Ако искате да научите повече за G-CSF, попитайте Вашия лекар и прочетете съответната листовка.

### **Каква доза Плериксафор Accord се прилага?**

Препоръчителната доза за възрастни е 20 mg (фиксирана доза) или 0,24 mg/kg телесно тегло на ден.

Препоръчителната доза за деца на възраст от 1 до 18 години е 0,24 mg/kg телесно тегло на ден.

Вашата доза ще зависи от теглото Ви, което трябва да бъде измерено в седмицата преди да приемете първата доза. Ако имате умерени или тежки бъбречни проблеми, Вашият лекар ще намали дозата.

### **Как се прилага Плериксафор Accord?**

Плериксафор Accord се прилага като подкожна injекция (под кожата).

### **Кога се прилага за първи път Плериксафор Accord?**

Ще получите първата си доза Плериксафор Accord от 6 до 11 часа преди аферезата (събирането на Вашите кръвни стволови клетки).

#### **Колко дълго се прилага Плериксафор Accord?**

Лечението с Плериксафор Accord продължава 2 до 4 последователни дни (в някои случаи до 7 дни), докато се съберат достатъчно стволови клетки за Вашата трансплантация. В редки случаи може да не се съберат достатъчно стволови клетки и опитът за събиране да бъде прекратен.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

##### **Моля уведомете Вашия лекар незабавно, ако**

- скоро след приемане на плерифаксор получите обрив, подуване около очите, задух или недостиг на въздух, чувствате се замаяни в изправено или седнало положение, чувствате слабост или че ще припадате.
- имате болки в горния ляв участък на корема или в лявото рамо.

##### **Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)**

- диария, гадене (повдигане), зачервяване или възпаление на мястото на инжектиране
- нисък брой червени кръвни клетки при лабораторно изследване (анемия при деца)

##### **Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)**

- главоболие
- замаяност, чувство на умора и неразположение
- проблеми със съня
- изпускане на газове, запек, нарушено храносмилане, повръщане
- стомашни симптоми като болка, подуване или дискомфорт
- сухота в устата, изтръпване около устата
- потене, общо зачервяване на кожата, ставни болки, болки в мускулите и костите.

##### **Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)**

- алергични реакции като обрив, подуване около очите, задух
- анафилактични реакции, включително анафилактичен шок
- ярки сънища, кошмари

В редки случаи стомашно-чревните нежелани реакции могат да са тежки (диария, повръщане, болка в корема и гадене).

#### **Инфаркти**

При клиничните изпитвания пациенти с рискови фактори за инфаркт рядко претърпяват инфаркт, след като са приели Плериксафор Accord и G-CSF. Моля информирайте Вашия лекар незабавно, ако изпитвате дискомфорт в гърдите.

#### **Бодежи и изтръпване**

Бодежите и изтръпването са чести при пациенти, които са лекувани от рак. Около един на пет пациенти има тези оплаквания. Въпреки това тези ефекти изглежда не се появяват по-често, когато използвате Плериксафор Accord.

При изследванията на кръвта Ви може да има увеличение на броя на белите кръвни клетки (левкоцитоза).

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите

нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Plerifaxor Accord

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

След отваряне на флакона Плериксафор Accord трябва да се използва веднага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Плериксафор Accord

- Активно вещество: плериксафор. Всеки ml инжекционен разтвор съдържа 20 mg плериксафор. Всеки флакон съдържа 24 mg плериксафор в 1,2 ml разтвор.
- Други съставки: натриев хлорид, хлороводородна киселина (концентрирана) и натриев хидроксид и вода за инжекции (вижте точка 2 „Плериксафор Accord съдържа натрий“).

### Как изглежда Плериксафор Accord и какво съдържа опаковката

Плериксафор Accord се предлага като бистър, безцветен или бледожълт разтвор за инжектиране в стъклен флакон с гумена запушалка, алуминиева отчупваща се обкатка с PP пластмасова синя горна капачка. Всеки флакон съдържа 1,2 ml разтвор.

Всяка опаковка съдържа 1 флакон.

### Притежател на разрешението за употреба

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

### Производител

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.  
ul. Lutomska 50,  
95-200 Pabianice,  
Полша

или

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

или

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

Нидерландия

или

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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.

Тел: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Pharmaceutical S.A.

Тел: +30 210 7488 821

**Дата на последно преразглеждане на листовката**