

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Plerixafor Accord 20 mg/ml injektioneste, liuos.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 20 mg pleriksaforia.

Yksi injektioampulli sisältää 24 mg pleriksaforia 1,2 millilitrassa liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos, jonka pH on 6,0–7,5 ja osmolaliteetti 260–320 mOsm/kg.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Aikuispotilaat

Plerixafor Accord on tarkoitettu annettavaksi yhdessä granulosityttikasvutekijän (G-CSF) kanssa hematopoieettisten kantasolujen mobilisoimiseksi ääreisverenkiertoon verenottoa ja sen jälkeistä autologista kantasolujensiirtoa varten aikuispotilaille, joilla on lymfooma tai multippeli myelooma ja joiden kantasolut mobilisoituvat huonosti (ks. kohta 4.2).

#### Pediatriiset potilaat (vähintään 1- ja alle 18-vuotiaat)

Plerixafor Accord on tarkoitettu annettavaksi yhdessä G-CSF:n kanssa hematopoieettisten kantasolujen mobilisoimiseksi ääreisverenkiertoon verenottoa ja sen jälkeistä autologista kantasolujensiirtoa varten lapsille, joilla on lymfooma tai kiinteä pahanlaatuinen kasvain:

- joko ennakkoivana hoitona, kun verenkierron kantasolumäärän odotetaan asianmukaisen G-CSF-mobilisaation (yhdistettynä kemoterapiaan tai ilman kemoterapiaa) jälkeen olevan ennakoituna verenottopäivänä riittämätön suhteessa toivottuun hematopoieettisten kantasolujen saantoon
- tai kun aiemmalla kerralla ei ole onnistuttu keräämään riittävää määrää hematopoieettisia kantasoluja (ks. kohta 4.2).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Plerixafor Accord -hoito tulee antaa syöpä- ja/tai veritauteihin perehtyneen lääkärin valvonnassa. Mobilisaatio- ja afereesitoimenpiteet tulee tehdä yhteistyössä syöpä- ja veritauteihin erikoistuneen yksikön kanssa, jossa on asianmukainen tämän alan kokemus ja jossa hematopoieettisten esisolujen seuranta voidaan tehdä asianmukaisesti.

Yli 60 vuoden ikä ja/tai aiempi myelosuppressiivinen kemoterapia ja/tai aiempi laajamittainen kemoterapia ja/tai verenkierron kantasolumäärän huippulukema alle 20 kantasolua/mikrolitra ennustavat huonoa mobilisaatiota.

#### Annostus

##### *Aikuiset*

Suositteltu päivittäinen pleriksaforiannos ihonalaisena injektiona on:

- 20 mg kiinteä annos tai 0,24 mg/kg (kehon painokilo) potilaille, jotka painavat ≤ 83 kg (ks. kohta 5.2)
- 0,24 mg/kg (kehon painokilo) potilaille, jotka painavat > 83 kg.

*Pediatriiset (vähintään 1- ja alle 18-vuotiaat)*

Suositteltu päivittäinen pleriksaforiannos ihonalaisena injektiona on:

- 0,24 mg/kg (kehon painokilo) (ks. kohta 5.1).

Yksi pleriksafori-injektiopullo sisältää 1,2 ml vesipitoista injektiooliuosta, jonka pleriksaforipitoisuus on 20 mg/ml ja joka sisältää 24 mg pleriksaforia.

Pleriksafori on vedettävä ruiskuun, jonka koko valitaan potilaan painon mukaan.

Pienipainoisille, enintään 45 kg painaville potilaille voidaan käyttää imeväisikäisille potilaille tarkoitettuja 1 ml:n ruiskuja. Tämän tyyppisen ruiskun mitta-asteikossa on pitkät viivat 0,1 ml:n välein ja lyhyet viivat 0,01 ml:n välein, joten se soveltuu 240 µg/kg:n pleriksaforiannoksen antamiseen vähintään 9 kg painaville pediatriisille potilaille.

Yli 45 kg painaville potilaille voidaan käyttää 1 ml:n tai 2 ml:n ruiskua, jonka mitta-asteikko sallii 0,1 ml:n tilavuuden mittaamisen.

Lääke annetaan injektiona ihon alle 6–11 tuntia ennen kunkin afereesin aloittamista, jota on edeltänyt 4 vuorokauden esihoito G-CSF:llä. Kliinisissä tutkimuksissa pleriksaforia on yleensä käytetty 2–4 (korkeintaan 7) peräkkäistä päivää.

Pleriksaforiannoksen laskemiseen käytettävä potilaan paino on mitattava ensimmäistä pleriksaforiannosta edeltävän viikon kuluessa. Kliinisissä tutkimuksissa pleriksaforiannosta laskettaessa on käytetty potilaan painoa korkeintaan 175 %:iin asti ihannepainosta. Yli 175 % ihannepainostaan painavien potilaiden pleriksaforiannosta ja hoitoa ei ole tutkittu. Ihannepaino voidaan määrittää seuraavien kaavojen avulla:

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

Potilaan altistus lääkeaineelle suurenee painon lisääntyessä. Pleriksaforiannos ei saa kuitenkaan ylittää 40 mg/vrk.

*Suosittelvat samanaikaisesti otettavat lääkevalmisteet*

Pleriksaforihoidon käyttöä koskevissa avaintutkimuksissa kaikki potilaat saivat G-CSF:tä annoksin 10 µg/kg neljänä peräkkäisenä aamuna ennen ensimmäistä pleriksaforiannosta ja joka aamu ennen afereesia.

*Erityisryhmät*

*Munuaisten vajaatoiminta*

Jos potilaan kreatiniinin puhdistuma on 20–50 ml/min, on pleriksaforin annosta pienennettävä kolmanneksella annokseen 0,16 mg/kg/vrk (ks. kohta 5.2). Tästä annosmuutoksesta on rajoitetusti kliinisiä tietoja. Kliinistä kokemusta ei ole riittävästi annossuositusten antamiseksi potilaille, joiden kreatiniinin puhdistuma on < 20 ml/min, tai hemodialyysipotilaille.

Koska potilaan altistus kasvaa painon lisääntyessä, annos ei saa ylittää 27 mg/vrk, jos kreatiniinin puhdistuma on alle 50 ml/min.

*Pediatriiset potilaat*

Pleriksaforihoidon turvallisuutta ja tehoa vähintään 1- ja alle 18-vuotiailla lapsilla tutkittiin avoimessa, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2).

*Iäkkäät potilaat (> 65-vuotiaat)*

Annosmuutokset eivät ole tarpeen iäkkäillä potilailla, joilla on normaali munuaistoiminta.

Annosmuutosta suositellaan iäkkäille potilaille, joiden kreatiniinin puhdistuma on  $\leq 50$  ml/min (ks. kohta Munuaisten vajaatoiminta edellä). Ylipäänsä haettaessa sopivaa annosta iäkkäille potilaille on noudatettava varovaisuutta, sillä munuaistoiminnan heikkenemisen esiintyvyys kasvaa iäkkäillä potilailla.

#### Antotapa

Plerixafor Accord annetaan ihon alle. Kukin injektiopullo on kertakäyttöinen.

Injektiopullot on tarkistettava silmämääräisesti ennen lääkkeen antoa, eikä lääkettä saa käyttää, jos liuoksessa näkyy hiukkasia tai värjäntymiä. Koska Plerixafor Accord toimitetaan steriilinä ja säilöntäaineettomana, on noudatettava aseptista tekniikkaa, kun injektiopullon sisältö siirretään sopivaan ruiskuun ihonalaista antoa varten (ks. kohta 6.3).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Syöpäsolujen mobilisoituminen lymfoomaa tai multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla

Kun pleriksaforihoitoa annetaan samanaikaisesti G-CSF:n kanssa hematopoeettisten kantasolujen mobilisoimiseksi lymfoomaa tai multippelia myeloomaa sairastaville potilaille, syöpäsoluja voi vapautua luuytimeistä, ja ne voivat joutua kerätyiksi leukafereesituotteeseen. Tulokset osoittivat, että jos syöpäsolut mobilisoituvat, mobilisoituneiden syöpäsolujen määrä ei ole suurempi käytettäessä pleriksaforia samanaikaisesti G-CSF:n kanssa verrattuna G-CSF:n käyttöön yksinään.

#### Syöpäsolujen mobilisaatio leukemiapotilailla

Compassionate use -ohjelmassa (erityisluvallinen käyttökokeilu) pleriksaforihoitoa ja G-CSF:ää on annettu akuuttia myelooista leukemiaa ja plasmasoluleukemiaa sairastaville potilaille. Joissakin tapauksissa näiden potilaiden kiertävien leukemiasolujen määrä on jopa lisääntynyt. Kun pleriksaforia käytetään hematopoeettisten kantasolujen mobilisoimiseen, se voi aiheuttaa myös leukemiasolujen mobilisoitumisen ja sen seurauksena afereesituotteen kontaminoitumisen. Siksi pleriksaforia ei suositella leukemiapotilaille hematopoeettisten kantasolujen mobilisaatioon ja keräämiseen.

#### Hematologiset vaikutukset

##### *Hyperleukosytoosi*

Pleriksaforihoidon anto yhdessä G-CSF:n kanssa lisää sekä kiertävien leukosyyttien määrää että hematopoeettista kantasolukkoa. Pleriksaforihoidon aikana on veren valkosolumäärää seurattava. Kliinistä harkintaa on käytettävä, jos pleriksaforihoitoa annetaan potilaille, joiden perifeerisen veren neutrofiilimäärä on yli  $50 \times 10^9/l$ .

##### *Trombosytopenia*

Trombosytopenia tunnetaan afereesin komplikaationa, ja sitä on havaittu pleriksaforihoitoa saavilla potilailla. Verihiutalemäärää on seurattava kaikilla pleriksaforihoitoa saavilla afereesipotilailla.

#### Allergiset reaktiot

Pleriksaforihoitoon on harvoin yhdistetty mahdollisia systeemisiä reaktioita, jotka liittyvät valmisteen antoon ihon alle, kuten nokkosrokko, periorbitaalinen turvotus, hengenahdistus tai hypoksia (ks. kohta 4.8). Oireet ovat vastanneet hoidolle (esim. antihistamiinien, kortikosteroidien, nesteytyksen tai lisähapen anto) tai hävinneet itsestään. Anafylaktisia reaktioita, kuten anafylaktista sokkia, on

ilmoitettu maailmanlaajuisesti myyntiin tulon jälkeen. Asianmukaisia varotoimia on noudatettava näiden reaktioiden varalta.

### Vasovagaaliset reaktiot

Vasovagaalisia reaktioita, ortostaattista hypotensiota ja/tai pyörtymistä voi esiintyä ihon alle annettujen injektioiden jälkeen (ks. kohta 4.8). Asianmukaisia varotoimia on noudatettava näiden reaktioiden varalta.

### Vaikutus pernaan

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että pernan sekä absoluuttinen että suhteellinen paino suureni, mikä liittyi ekstramedullaariseen hematopoiesiin, kun rotille annettiin pitkään (2–4 viikkoa) päivittäinen ihonalainen pleriksaforiannos, joka oli noin nelinkertainen verrattuna suositeltuun ihmisen annokseen.

Pleriksaforin vaikutusta potilaiden pernan kokoon ei ole erityisesti tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Pernan suurentumis-/repeytymistapauksia on raportoitu sen jälkeen, kun pleriksaforihoitoa on annettu yhdessä G-CSF-kasvutekijän kanssa. Pleriksaforihoitoa ja G-CSF:ää saavan potilaan pernan tilaa on seurattava, jos hän valittaa vatsan vasemman yläneljänneksen ja/tai lapaluun tai olkapään kipua.

### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. *In vitro* -testit osoittivat, että pleriksafori ei metaboloitu P450 CYP -entsyymien vaikutuksesta, eikä se estä eikä indusoi P450 CYP -entsyymejä. Pleriksafori ei toiminut P-glykoproteiinin substraattina tai inhibiittorina *in vitro* -tutkimuksessa.

Non-Hodgkin-lymfoomaa sairastaville potilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa rituksimabin lisääminen mobilisaatiohoito-ohjelmaan pleriksaforin ja G-CSF:n lisäksi ei vaikuttanut potilasturvallisuuteen eikä CD34+-solusaaliiseen.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

### Raskaus

Raskaana olevien naisten pleriksaforin käytöstä ei ole riittävästi tietoa.

Pleriksaforin farmakodynaamisen toimintamekanismin perusteella pleriksafori saattaa aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia, jos sitä annetaan raskauden aikana. Eläinkokeissa pleriksafori on ollut teratogeeninen (ks. kohta 5.3). Pleriksaforia ei tule käyttää raskauden aikana, ellei potilaan kliininen tila edellytä pleriksaforihoitoa.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö pleriksafori äidinmaitoon. Riskiä imeväisellä ei voida sulkea pois. Imetys tulee keskeyttää Plerixafor Accord -hoidon ajaksi.

### Hedelmällisyys

Pleriksaforin vaikutuksia miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei tunneta (ks. kohta 5.3).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Plerixafor Accord saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Joillakin potilailla on ollut huimausta, väsymystä tai vasovagaalisia reaktioita; siksi varovaisuus ajettaessa tai koneita käytettäessä on suositeltavaa.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Pleriksaforin ja G-CSF:n samanaikaista käyttöä koskevat turvallisuustiedot lymfoomaa tai multippelia myeloomaa sairastavilla syöpäpotilailla perustuvat kahteen lumelääkekontrolloituun, III vaiheen tutkimukseen (301 potilasta) ja 10 kontrolloimattomaan II vaiheen tutkimukseen (242 potilasta). Potilaita hoidettiin ensisijaisesti pleriksaforilla, jota annettiin päivittäin injektiona ihon alle annoksella 0,24 mg/kg. Pleriksaforialtistus kesti näissä tutkimuksissa 1–7 peräkkäistä päivää (mediaani = 2 päivää).

Non-Hodgkin-lymfoomaa (tutkimus AMD3100-3101) tai multippelia myeloomaa (tutkimus AMD3100-3102) sairastaville potilaille tehdyssä kahdessa III vaiheen tutkimuksessa 301 potilasta sai pleriksafori- ja G-CSF -hoitoa ja 292 potilasta sai lumelääkettä ja G-CSF-hoitoa. Potilaat saivat aamuisin 10 µg/kg suuruisen annoksen G-CSF:ää 4 päivän ajan ennen ensimmäistä pleriksafori- tai lumelääkeannosta sekä jokaisena aamuna ennen afereesia. Taulukossa 1 on esitetty ne haittavaikutukset, joita ilmaantui useammin pleriksaforia ja G-CSF:ää saaneille kuin lumelääkettä ja G-CSF:ää saaneille ja joita oli  $\geq 1\%$  lla pleriksaforia saaneista potilaista. Pleriksaforia annettiin sekä hematopoeettisten kantasolujen mobilisaation ja afereesin aikana että ennen solunsalpaaja- tai ablaatiohoitoa kantasolusiirron valmisteluvaiheessa.

Merkittäviä eroja haittavaikutusten esiintymisessä eri hoitoryhmien välillä ei havaittu kantasolusiirron valmisteluvaiheen solunsalpaaja- tai ablaatiohoidosta aina ajankohtaan 12 kuukautta kantasolusiirron jälkeen.

##### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokituksen ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyydet on määritetty seuraavan käytännön mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

##### **Taulukko 1: III vaiheen tutkimuksissa ilmenneet haittavaikutukset, joita esiintyi useammin potilailla, jotka käyttivät pleriksaforia kuin lumelääkettä ja joiden katsottiin liittyneen mobilisaation ja afereesin aikana annettuun pleriksaforiin**

<b>Veri ja imukudos</b>	
Tuntematon	Splenomegalia, pernan repeytyminen (ks. kohta 4.4)**
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Melko harvinainen	Allerginen reaktio* Anafylaktiset reaktiot, kuten anafylaktinen sokki (ks. kohta 4.4)**
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Yleinen	Unettomuus
Melko harvinainen	Poikkeavat unet, painajaisunet

<b>Hermosto</b>	
Yleinen	Huimaus, päänsärky
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleinen	Ripuli, pahoinvointi
Yleinen	Oksentelu, vatsakipu, vatsavaivat, dyspepsia, vatsan turpoaminen, ummetus, ilmavaivat, suun heikentynyt tunto, suun kuivuus
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Yleinen	Hyperhidroosi, eryteema
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Yleinen	Nivelkipu, TULE-kipu
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Hyvin yleinen	Injektio- ja infuusiokohdan reaktiot
Yleinen	Väsytys, huonovointisuus

\* Esitettyjen allergisten reaktioiden esiintyvyys perustuu haittavaikutuksiin, joita ilmeni onkologiatutkimuksissa (679 potilasta). Tapahtumat sisälsivät yhden tai useamman seuraavista: urtikaria (n = 2), periorbitaalinen turvotus (n = 2), hengenahdistus (n = 1) tai hypoksia (n = 1). Nämä tapahtumat olivat yleensä lieviä tai keskivaikeita, ja ne ilmenivät noin 30 minuutin kuluessa pleriksaforin annosta.

\*\*Markkinoille tulon jälkeen havaittuja

Haittavaikutukset olivat samankaltaisia lymfoomaa ja multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat pleriksaforia kontrolloiduissa III vaiheen tutkimuksissa ja kontrolloimattomissa tutkimuksissa, mukaan lukien II vaiheen tutkimus (pleriksaforia annettiin monoterapiana hematopoieettisten kantasolujen mobilisaatioon). Haittavaikutusten esiintyvyydessä ei havaittu merkittäviä eroja syöpäpotilailla sairauden, iän eikä sukupuolen mukaan.

#### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

##### *Sydäninfarkti*

Kliinisissä tutkimuksissa 7 syöpäpotilasta 679:stä sai sydäninfarktin, kun hematopoieettisten kantasolujen mobilisaatioon oli käytetty pleriksaforia ja G-CSF:ää. Kaikki tapahtumat ilmenivät aikaisintaan 14 vuorokauden kuluttua viimeisestä pleriksaforiannoksesta. Lisäksi compassionate use -ohjelmassa kaksi naispuolista syöpäpotilasta sai sydäninfarktin sen jälkeen, kun hematopoieettisten kantasolujen mobilisaatioon oli käytetty pleriksaforia ja G-CSF:ää. Toinen näistä tapahtumista ilmeni 4 vuorokauden kuluttua viimeisestä pleriksaforiannoksesta. Ajallisen suhteen puuttuminen kahdeksalla potilaalla yhdeksästä sekä potilaiden riskiprofiili saada sydäninfarkti eivät viittaa siihen, että pleriksaforiin liittyisi riippumatonta sydäninfarktirisä potilailla, jotka saavat myös G-CSF:ää.

##### *Hyperleukosytoosi*

III vaiheen tutkimuksissa 7 %:lla pleriksaforia ja 1 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista havaittiin päivää ennen afereesia tai afereesipäivänä vähintään  $100 \times 10^9/l$  arvoiset valkosolumäärät veressä. Leukostaasiin liittyviä komplikaatioita tai kliinisiä oireita ei havaittu.

##### *Vasovagaaliset reaktiot*

Syöpäpotilailla ja terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä pleriksaforin kliinisissä tutkimuksissa alle 1 %:lla tutkittavista esiintyi vasovagaalisia reaktioita (ortostaattinen hypotensio ja/tai pyörtyminen) ihon alle annetun pleriksaforiannoksen ( $\leq 0,24$  mg/kg) jälkeen. Suurin osa näistä tapahtumista ilmeni tunnin kuluessa pleriksaforin antamisesta.

##### *Ruoansulatuselimistö*

Syöpäpotilaille tehdyissä pleriksaforin kliinisissä tutkimuksissa on harvoin raportoitu vaikeita

ruoansulatuselimistön tapahtumia, kuten ripulia, pahoinvointia, oksentelua ja vatsakipua.

#### *Parestesia*

Parestesiat ovat yleisiä syöpäpotilailla, joille on tehty autologinen kantasolujensiirto useiden hoitojen jälkeen. Lumekontrolloidussa III vaiheen tutkimuksissa parestesioiden esiintyvyys oli 20,6 % pleriksaforiryhmässä ja 21,2 % lumelääkeryhmässä.

#### *Iäkkäät potilaat*

Kahdessa pleriksaforin lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa  $\geq 65$ -vuotiaita potilaita oli 24 %. Haittavaikutusten esiintyvyydessä ei havaittu merkittäviä eroja iäkkäiden ja nuorempien potilaiden välillä.

#### *Pediatriiset potilaat*

30 potilasta sai pleriksaforia annoksella 0,24 mg/kg avoimessa kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (DFI 12860) (ks. kohta 5.1).

Tässä pediatriisessa tutkimuksessa todettu turvallisuusprofiili vastasi aikuisilla todettua.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu. Suositeltua annosta suuremmista ja korkeintaan 0,48 mg/kg suuruisista annoksista saatujen rajallisten tietojen perusteella ruoansulatushäiriöiden, vasovagaalisten reaktioiden, ortostaattisen hypotension ja/tai pyörtymisen esiintyvyys voi olla suurempi.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunostimulantit, muut immunostimulantit; ATC-koodi: L03AX16

#### Vaikutusmekanismi

Pleriksafori on bisyklamiinijohdos. Se on selektiivinen ja reversiibeli CXCR4-kemokiinireseptorin salpaaja. Se salpaa siihen kuuluvan ligandin, stroomasoluperäisen tekijä-1 $\alpha$ :n (SDF-1 $\alpha$ ), sitoutumisen; tämä tekijä tunnetaan myös nimellä CXCL12. Pleriksaforin indusoiman leukosytoosin ja kiertävien hematopoieettisten progenitorisolujen määrän lisääntymisen katsotaan johtuvan CXCR4:n ja siihen kuuluvan ligandin sidoksen katkeamisesta, mikä saa aikaan sen, että sekä kypsät että pluripotentit solut ilmaantuvat verenkiertoon. Pleriksaforin mobilisoimat CD34+-solut ovat toiminnallisia ja ne tarttuvat vastaanottavan potilaan luuytimeen, jossa niiden repopuloiva kyky säilyy pitkään.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Farmakodynaamisissa tutkimuksissa, joissa tutkittiin pelkästään pleriksaforia saaneita terveitä vapaaehtoisia henkilöitä, CD34+-solujen mobilisaation huippu havaittiin 6–9 tuntia lääkkeen annon jälkeen. Farmakodynaamisissa tutkimuksissa, joissa terveille vapaaehtoisille henkilöille annettiin pleriksaforia yhdessä G-CSF:n kanssa samoin annoksin kuin potilastutkimuksissa, verisolujen CD34+-solumäärän pysyvä nousu havaittiin 4–18 tunnin kuluttua pleriksaforin annosta ja huippuvaste 10–14 tunnin kuluttua.



Pleriksaforiannoksen 0,24 mg/kg ja kiinteän (20 mg) annoksen farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan vertaamiseksi tehtiin kliininen tutkimus aikuispotilailla, joilla oli non-Hodgkin-lymfooma (NHL) (N = 61), ja jotka saivat pleriksaforihoitoa joko 0,24 mg/kg tai 20 mg. Tutkimukseen otettiin potilaita, jotka painoivat 70 kg tai vähemmän (mediaani: 63,7 kg, pienin paino: 34,2 kg, suurin paino: 70 kg). Kiinteällä 20 mg:n annoksella todettiin 1,43 kertaa suurempi altistus (AUC<sub>0-10h</sub>) kuin annoksella 0,24 mg/kg (taulukko 2). Kiinteällä 20 mg:n annoksella todettiin myös numeerisesti suurempi vasteen saaneiden osuus (5,2 % [60,0 % vs. 54,8 %] paikallisen laboratorion tietojen perusteella ja 11,7 % [63,3 % vs. 51,6 %] keskuslaboratorion tietojen perusteella) tavoitearvon  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+-solua/kg saavuttamisessa kuin mg/kg-perusteisella annoksella. Mediaaniaika arvon  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+-solua/kg saavuttamiseen oli 3 vuorokautta kummassakin hoitoryhmässä, ja turvallisuusprofiilit olivat ryhmissä samanlaiset. Kehon paino 83 kg valittiin raja-arvoksi, josta lähtien potilaat siirrettiin kiinteästä annostuksesta kehon painoon perustuvaan annostukseen (83 kg x 0,24 mg = 19,92 mg/kg).

**Taulukko 2. Systeeminen altistus (AUC<sub>0-10h</sub>) kiinteän ja painoon perustuvan annostusohjelman vertailussa**

Annostusohjelma	Geometrinen keskiarvo AUC
Kiinteä 20 mg (n = 30)	3 991,2
0,24 mg/kg (n = 31)	2 792,7
Suhde (90 %:n luottamusväli)	1,43 (1,32; 1,54)

#### Kliininen teho ja turvallisuus

**Kahdessa satunnaistetussa III vaiheen tutkimuksessa non-Hodgkin-lymfoomaa tai multippelia myeloomaa sairastavat potilaat saivat pleriksaforia 0,24 mg/kg tai lumelääkettä iltaisin ennen afereesia. Potilaat saivat aamuisin G-CSF:ää annoksella 10 µg/kg neljänä päivänä ennen ensimmäistä pleriksafori- tai lumelääkeannosta ja joka aamu ennen afereesia. Taulukoissa 3 ja 5 on esitetty optimi- (5 tai 6 x 10<sup>6</sup> solua/kg) ja minimi- (2 x 10<sup>6</sup> solua/kg) CD34+-solumäärät (solua/kg) määrättyinä päivinä sekä primaariset yhdistetyt tulosmuuttujat, joihin sisältyy onnistunut siirteen tarttuminen. Taulukot 4 ja 6 esittävät niiden potilaiden osuuden, jotka saavuttivat optimaalisen CD34+-solumäärän (solua/kg) afereesipäivään mennessä.**

**Taulukko 3. AMD3100-3101-tutkimuksen tehokkuustulokset – CD34+-solujen mobilisaatio non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavilla potilailla**

Tehomuuttuja <sup>b</sup>	Pleriksafori ja G-CSF (n=150)	Lumelääke ja G-CSF (n=148)	p-arvo <sup>a</sup>
Potilaat, jotka saavuttivat määrän $\geq 5 \times 10^6$ solua/kg $\leq 4$ afereesipäivänä ja joilla luuydinsiirre tarttui	86 (57,3 %)	28 (18,9 %)	< 0,001
Potilaat, jotka saavuttivat määrän $\geq 2 \times 10^6$ solua/kg $\leq 4$ afereesipäivänä ja joilla luuydinsiirre tarttui	126 (84,0 %)	64 (43,2 %)	< 0,001

<sup>a</sup> p-arvo laskettu Pearsonin khiin neliö -testillä

<sup>b</sup> Tilastollisesti merkitsevästi useampi potilas saavutti määrän  $\geq 5 \times 10^6$  solua/kg  $\leq 4$  afereesipäivänä pleriksafori- ja G-CSF- hoidossa (n=89; 59,3 %) kuin lumelääke- ja G-CSF-hoidossa (n=29; 19,6 %), p < 0,001; tilastollisesti merkitsevästi useampi potilas saavutti määrän  $\geq 2 \times 10^6$  solua/kg  $\leq 4$  afereesipäivänä pleriksafori- ja G-CSF-hoidossa (n=130; 86,7 %) kuin lumelääke- ja G-CSF-hoidossa (n=70; 47,3 %), p < 0,001.

**Taulukko 4. AMD3100-3101-tutkimus – Niiden non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavien potilaiden osuus, jotka saavuttivat määrän  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+-solua/kg afereesipäivään mennessä**

Päivät	Osuus <sup>a</sup> Pleriksafori- ja G-CSF-hoitoa saaneista (n=147 <sup>b</sup> )	Osuus <sup>a</sup> lumelääke- ja G-CSF-hoitoa saaneista (n=142 <sup>b</sup> )
1	27,9 %	4,2 %
2	49,1 %	14,2 %
3	57,7 %	21,6 %
4	65,6 %	24,2 %

<sup>a</sup> Prosentit määritetty Kaplan-Meierin menetelmällä

<sup>b</sup> n sisältää kaikki potilaat, joille tehtiin afereesi ainakin yhtenä päivänä

### Taulukko 5. AMD3100-3102-tutkimuksen tehokkuustulokset – CD34+-solujen mobilisaatio multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla

Tehomuuttuja <sup>b</sup>	Pleriksafori ja G-CSF (n=148)	Lumelääke ja G-CSF (n=154)	p-arvo <sup>a</sup>
Potilaat, jotka saavuttivat määrän $\geq 6 \times 10^6$ solua/kg $\leq 2$ afereesipäivänä ja joilla luuydinsiirre tarttui	104 (70,3 %)	53 (34,4 %)	< 0,001

<sup>a</sup> p-arvo laskettiin Cochran-Mantel-Haenszelin tilastollisen testin mukaan perustason verihäviöasteella jaksotettuna

<sup>b</sup> Tilastollisesti merkitsevästi useampi potilas saavutti määrän  $\geq 6 \times 10^6$  solua/kg  $\leq 2$  afereesipäivänä pleriksafori- ja G-CSF -hoidossa (n=106; 71,6 %) kuin lumelääke- ja G-CSF -hoidossa (n=53; 34,4 %),  $p < 0,001$ ; tilastollisesti merkitsevästi useampi potilas saavutti määrän  $\geq 6 \times 10^6$  solua/kg  $\leq 4$  afereesipäivänä pleriksafori- ja G-CSF -hoidossa (n=112; 75,7 %) kuin lumelääke- ja G-CSF-hoidossa (n=79; 51,3 %),  $p < 0,001$ ; tilastollisesti merkitsevästi useampi potilas saavutti määrän  $\geq 2 \times 10^6$  solua/kg  $\leq 4$  afereesipäivänä pleriksafori- ja G-CSF -hoidossa (n=141; 95,3 %) kuin lumelääke- ja G-CSF-hoidossa (n=136; 88,3 %),  $p=0,031$ .

### Taulukko 6. AMD3100-3102-tutkimus – Niiden multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden osuus, jotka saavuttivat määrän $\geq 6 \times 10^6$ CD34+-solua/kg afereesipäivään mennessä

Päivät	Osuus <sup>a</sup> pleriksafori- ja G-CSF-hoitoa saaneista (n=144 <sup>b</sup> )	Osuus <sup>a</sup> lumelääke- ja G-CSF-hoitoa saaneista (n=150 <sup>b</sup> )
1	54,2 %	17,3 %
2	77,9 %	35,3 %
3	86,8 %	48,9 %
4	86,8 %	55,9 %

<sup>a</sup> Prosentit määritetty Kaplan-Meierin menetelmällä

<sup>b</sup> n sisältää kaikki potilaat, joille tehtiin afereesi ainakin yhtenä päivänä

#### Hoidolle riittämättömästi vastanneet potilaat

AMD3100-3101-tutkimuksessa 62 potilasta (10 oli pleriksafori- ja G-CSF-ryhmässä ja 52 lumelääke- ja G-CSF-ryhmässä), joiden CD34+-solut eivät mobilisoituneet riittävästi ja joille ei sen vuoksi voitu tehdä siirtoa, osallistui avoimeen pleriksafori- ja G-CSF-hoitomenettelyyn. Näistä potilaista 55 %:lla (34 potilasta 62:sta) CD34+-solut mobilisoituivat  $\geq 2 \times 10^6$ /kg ja siirre tarttui. AMD3100-3102-tutkimuksessa 7 potilasta (joista kaikki lumelääke- ja G-CSF-ryhmässä) osallistui avoimeen hoitomenettelyyn. Näistä potilaista 100 %:lla (7 potilasta 7:stä) CD34+-solut mobilisoituivat  $\geq 2 \times 10^6$ /kg ja siirre tarttui.

Tutkimuslääkäri määrittäi kuhunkin siirtoon käytettävän hematopoeettisten kantasoluannoksen, eikä kaikkia kerättyjä hematopoeettisia kantasoluja välttämättä siirretty. III vaiheen tutkimuksissa sekä pleriksafori- että lumelääkeryhmissä olleilla siirtopotilailla oli samankaltaiset neutrofiililuvun palautumisen mediaaniajat (10–11 vuorokautta) ja verihäviöasteen palautumisen mediaaniajat (18–20 vuorokautta) sekä samankaltainen siirteen kestävyys

12 kuukautta siirron jälkeen.

II vaiheen tutkimusten tiedot (pleriksaforia annettiin 0,24 mg/kg joko iltaisin tai aamuisin ennen afereesia) mobilisaatiosta ja siirteen tarttumisesta non-Hodgkin-lymfoomaa, Hodgkinin tautia ja multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla vastasivat III vaiheen tutkimusten tietoja.

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa arvioitiin verisolujen CD34+-solumäärän (solua/ $\mu$ l) kertautumista 24 tunnin aikana ensimmäistä afereesia edeltävästä päivästä aikaan juuri ennen ensimmäistä afereesia (taulukko 7). Tämän 24 tunnin aikajakson aikana ensimmäinen pleriksaforiannos 0,24 mg/kg tai lumelääkeannos annettiin 10–11 tuntia ennen afereesia.

**Taulukko 7. Verisolujen CD34+-solumäärän kertautuminen pleriksaforin annon jälkeen**

Tutkimus	Pleriksafori ja G-CSF		Lumelääke ja G-CSF	
	Mediaani	Keskiarvo (keski- hajonta)	Mediaani	Keskiarvo (keski- hajonta)
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)

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset pleriksaforin käytöstä sellaisten 0–1-vuotiaiden lasten hoidossa, jotka saavat hoitoa pahanlaatuisten häiriöiden hoitamiseksi annetun solusalpaajahoidon aiheuttamaan myelosuppressioon, mikä vaatii autologista hematopoeettisten kantasolujen siirtoa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Pleriksaforin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui pediatria potilaita, joilla oli kiinteitä kasvaimia (mukaan lukien neuroblastooma, sarkooma ja Ewingin sarkooma) tai lymfooma ja jotka soveltuivat saamaan autologisen hematopoeettisen kantasolusiirron (DFI12860). Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli leukemia tai pysyvästi luuytimeen prosentuaalisesti laajalti levinnyt sairaus ennen mobilisaatiota tai joille oli tehty aiemmin kantasolusiirto.

45 pediatria potilasta (vähintään 1- ja alle 18-vuotiaita) satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan 0,24 mg/kg pleriksaforia ja lisäksi tavanomainen mobilisaatiohoito (G-CSF yhdistettynä kemoterapiaan tai ilman kemoterapiaa) tai vertailuhoitoa (vain tavanomainen mobilisaatiohoito). Mediaani-ikä oli pleriksaforihoitohaarassa 5,3 vuotta (nuorin: 1, vanhin: 18) ja vertailuhoitohaarassa 4,7 vuotta (nuorin: 1, vanhin: 17).

Vain yksi alle 2-vuotias potilas satunnaistettiin pleriksaforihoitoaaraan. Ensimmäistä afereesipäivää edeltävän päivän (eli pleriksaforin antoa edeltävän päivän) äärisverenkierron CD34+-solumäärät olivat epätasapainossa hoitoaarojen välillä siten, että äärisverenkierron CD34+-solumäärät olivat pienemmät pleriksaforihoitohaarassa. Äärisverenkierron CD34+-solumäärien mediaani lähtötilanteessa oli 15 solua/ $\mu$ l pleriksaforihoitohaarassa ja 35 solua/ $\mu$ l vertailuhoitohaarassa. Primaarianalyysi osoitti, että äärisverenkierron CD34+-solumäärä vähintään kaksinkertaistui ensimmäistä suunniteltua afereesia edeltävän päivän aamun ja afereesia edeltävän aamun välisenä aikana 80 %:lla pleriksaforihoitoaaran potilaista ja 28,6 %:lla ( $p = 0,0019$ ) vertailuhoitoaaran potilaista. Äärisverenkierron CD34+-solumäärien mediaani suureni lähtötilanteesta afereesipäivään pleriksaforihoitohaarassa 3,2-kertaiseksi ja vertailuhoitohaarassa 1,4-kertaiseksi.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Pleriksaforin farmakokinetiikkaa on tutkittu G-CSF-esihoidon jälkeen (10 µg/kg kerran päivässä 4 peräkkäisen päivän ajan) lymfoomaa ja multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, joiden hoitoannos oli 0,24 mg/kg.

### Imeytyminen

Pleriksafori imeytyy nopeasti ihon alle annetun injektion jälkeen. Sen huippupitoisuus saavutetaan noin 30–60 minuutissa ( $t_{max}$ ). Kun potilaille annettiin pleriksafori-injektio ihon alle annoksella 0,24 mg/kg neljän päivän G-CSF-esihoidon jälkeen, pleriksaforin maksimipitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) oli  $887 \pm 217$  ng/ml ja systeeminen altistus (pitoisuuspinta-ala eli  $AUC_{0-24}$ ) oli  $4337 \pm 922$  ng·hr/ml.

### Jakautuminen

Pleriksafori sitoutuu jossain määrin ihmisplasman proteiineihin, enintään 58-prosenttisesti. Pleriksaforin näennäinen jakautumistilavuus ihmisessä on 0,3 l/kg, mikä osoittaa että pleriksafori sijaitsee pääosin, joskaan ei täysin, suoniston ulkoisessa tilassa.

### Biotransformaatio

Pleriksafori ei metaboloidu *in vitro* ihmisen maksan mikrosomien eikä primaaristen maksasolujen välityksellä, eikä sillä ole tärkeimpien lääkeaineita metaboloivien CYP450-entsyymien (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4/5) toimintaa estävää vaikutusta *in vitro*. Ihmisen maksasoluja koskevissa *in vitro* -tutkimuksissa pleriksafori ei indusoinut CYP1A2-, CYP2B6- eikä CYP3A4-entsyymejä. Nämä löydökset viittaavat siihen, että pleriksaforiin liittyy vain pieni lääkeyhteisvaikutusten mahdollisuus p450-entsyymijärjestelmän kautta.

### Eliminaatio

Pleriksaforin tärkein eliminaatioreitti on virtsa. Kun terveille vapaaehtoisille henkilöille, joilla on normaali munuaistoiminta, annettiin pleriksaforia 0,24 mg/kg, noin 70 % annoksesta erittyi muuttumattomana virtsaan ensimmäisen 24 tunnin aikana lääkkeen annosta. Eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) plasmasta on 3–5 tuntia. Pleriksafori ei toiminut P-glykoproteiinin substraattina tai inhibiittorina *in vitro* -tutkimuksessa, jossa käytettiin MDCKII- ja MDCKII-MDR1-solumalleja.

### Erytysryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kun eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville tutkimuspotilaille annettiin kerta-annos pleriksaforia 0,24 mg/kg, puhdistuma pieneni ja se korreloi positiivisesti kreatiniinin puhdistuman kanssa. Pleriksaforin pitoisuuspinta-alan keskiarvot lievää (Krea-Cl 51–80 ml/min), keskivaikeaa (Krea-Cl 31–50 ml/min) tai vaikeaa (Krea-Cl  $\leq 30$  ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimuspotilailla olivat vastaavasti 5 410, 6 780 ja 6 990 ng·hr/ml. Nämä altistusta mittaavat arvot olivat korkeampia kuin terveillä vapaaehtoisilla, joilla on normaali munuaistoiminta (5 070 ng·hr/ml). Munuaisten vajaatoiminnalla ei ollut vaikutusta  $C_{max}$ -arvoon.

#### *Sukupuoli*

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan sukupuoli ei vaikuta pleriksaforin farmakokinetiikkaan.

#### *Iäkkäät*

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan ikä ei vaikuta pleriksaforin farmakokinetiikkaan.

#### *Pediatriset potilaat*

Pleriksaforin farmakokinetiikkaa arvioitiin 48 pediatrisella potilaalla (vähintään 1- ja alle 18-vuotiailla), joilla oli kiinteitä kasvaimia ja joille annettiin ihon alle 0,16, 0,24 ja 0,32 mg/kg:n annoksia yhdessä tavanomaisen mobilisaatiohoidon kanssa (G-CSF yhdistettynä kemoterapiaan tai ilman

kemoterapiaa). Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella ja samoin kuin aikuisilla,  $\mu\text{g}/\text{kg}$ -perusteinen annostus johtaa pediatriisilla potilailla pleriksaforialtistuksen suurenemiseen painon lisääntyessä. Samalla painoon perustuvalla  $240 \mu\text{g}/\text{kg}$ :n annostuksella keskimääräinen pleriksaforialtistus ( $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ) on pienempi 2 – < 6-vuotiailla ( $1\,410 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ), 6 – < 12-vuotiailla ( $2\,318 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) ja 12 – < 18-vuotiailla ( $2\,981 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) pediatriisilla potilailla kuin aikuisilla ( $4\,337 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ). Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella keskimääräiset pleriksaforialtistukset ( $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ )  $320 \mu\text{g}/\text{kg}$ :n annostuksella ovat 2 – < 6-vuotiailla ( $1\,905 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ), 6 – < 12-vuotiailla ( $3\,063 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) ja 12 – < 18-vuotiailla ( $4\,015 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) pediatriisilla potilailla lähempänä altistusta aikuisilla, joilla annostus on  $240 \mu\text{g}/\text{kg}$ . Ääreisverenkierron CD34+-solumäärän mobilisaatiota kuitenkin havaittiin tutkimuksen vaiheessa 2.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tulokset rotilla ja hiirillä tehdyistä tutkimuksista, joissa pleriksaforia annettiin kerta-annoksena ihon alle, osoittavat, että pleriksafori voi aiheuttaa ohimeneviä mutta vakavia neuromuskulaarisia vaikutuksia (kömpelyys), sedatiivisia vaikutuksia (hypoaktiivisuus), hengenahdistusta, vatsallaan tai kyljellään makaamista ja/tai lihaskouristuksia. Pleriksaforin muita vaikutuksia, joita havaittiin jatkuvan altistuksen eläinkokeissa, olivat mm. kiertävien valkosolujen määrän suureneminen ja suurentunut kalsiumin ja magnesiumin eritysvirtsaan rotilla ja koirilla, pernan painon lievä suureneminen rotilla sekä ripuli ja takykardia koirilla. Rotilla ja/tai koirilla havaittiin histologisessa tutkimuksessa ekstramedullaarista hematopoiesia maksassa ja pernassa. Vähintään yksi näistä löydöksistä ilmeni, kun systeeminen altistus on sama tai hieman suurempi kuin ihmisten hoitoaltistus.

Nuorilla minisioilla tehdyn annosmääritystutkimuksen ja nuorilla rotilla tehtyjen annosmääritystutkimuksen ja varsinaisen tutkimuksen tulokset olivat samankaltaisia kuin täysikasvuisilla hiirillä, rotilla ja koirilla saadut havainnot. Nuorilla rotilla tehdyssä tutkimuksessa altistusmarginaalit suurimmalla siedetyllä annoksella olivat  $\geq 18$ -kertaisia verrattuna suurimpaan enintään 18-vuotiaille lapsille annettavaan kliiniseen pediatriiseen annokseen.

*In vitro* -tutkimus yleisestä reseptoriaktiiviteettiseulonasta osoitti, että moninkertaisesti ihmisen systeemistä enimmäistasoa korkeammalla pitoisuudella ( $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) pleriksaforilla on kohtalainen tai voimakas sitova vaikutus lukuisiin eri reseptoreihin, jotka sijaitsevat pääasiassa presynaptisissa hermopäätteissä keskushermostossa ja/tai perifeerisessä hermostossa (N-tyypin kalsiumkanava, kaliumkanava  $\text{SK}_{\text{CA}}$ , histamiini  $\text{H}_3$ , asetykoliinimuskariini  $\text{M}_1$  ja  $\text{M}_2$ , adrenerginen  $\alpha_{1\text{B}}$  ja  $\alpha_{2\text{C}}$ , neuropeptidi  $\text{Y}/\text{Y}_1$  ja glutamaatti-NMDA-polyamiinireseptorit). Näiden löydösten kliininen merkitys on tuntematon.

Farmakologista turvallisuutta koskevissa tutkimuksissa, jossa pleriksaforia annettiin rotille laskimoon, ilmeni hengitystä ja sydäntä lamaavia vaikutuksia, kun systeemiset altistukset olivat hieman suurempia kuin ihmisen altistus terapeuttisilla annoksilla, mutta anto ihon alle aiheutti haittatapahtumia hengitykseen ja sydämeen vasta kun systeemisen altistuksen taso oli korkea.

SDF-1 $\alpha$  ja CXCR4 ovat tärkeitä alkion/sikiön kehitykselle. Pleriksaforin lisää sikiöresorptiota ja aiheuttaa sikiön painon pienentymistä, hidastunutta luuston kehitystä ja sikiövaurioiden lisääntymistä rotilla ja kaneilla. Eläinmalleista saadut tiedot viittaavat myös siihen, että SDF-1 $\alpha$  ja CXCR4 muuttavat sikiön hematopoiesin, vaskularisaation ja pikkuaivojen kehitystä.

Teratogeeniset vaikutukset rotille ja kaneille, kun systeeminen altistus oli vaikuttamattomalla tasolla (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL), olivat samansuuruisia tai vähempiä kuin ihmisillä havaituilla hoitoannoksilla. Tämä teratogeenisuus johtuu todennäköisesti lääkeaineen farmakodynaamisesta vaikutustavasta.

Rotille tehdyissä jakautumistutkimuksissa, joissa käytettiin radioaktiivisesti merkittyä pleriksaforia, lääkeainepitoisuuksia havaittiin sukupuolielimissä (kivekset, munasarjat, kohtu) kerta-annoksen tai 7 vuorokauden toistuvan annoksen jälkeen koirilla ja 7 vuorokauden toistuvan annoksen jälkeen naarailla. Eliminaatio kudoksista oli hidasta.

Pleriksaforin mahdollisia vaikutuksia miesten hedelmällisyyteen ja synnytyksen jälkeiseen kehitykseen ei ole arvioitu nonkliinisisissä tutkimuksissa.

Pleriksaforilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. Pleriksafori ei ollut genotoksinen asianmukaisen laajassa genotoksisuustestien sarjassa.

Pleriksafori esti tuumorien kasvua non-Hodgkin-lymfooman, glioblastooman, medulloblastooman ja akuutin lymfoblastileukemian *in vivo* -malleissa, kun pleriksaforia annettiin jaksoittain. Non-Hodgkin-lymfooman kasvun lisääntymistä ilmeni, kun pleriksaforia annettiin jatkuvasti 28 päivän ajan. Tähän vaikutukseen liittyvä riski lienee pieni, sillä ihmisille tarkoitettu pleriksaforihoito on lyhyt.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Kloorivetyhappo, väkevä (pH:n säätöön)  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kestoaika**

Avaamaton  
injektiopullo

24 kuukautta.

Avaamisen jälkeen

Mikrobiologisesta näkökulmasta katsoen tuote tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Kirkas, tyyppin I lasista valmistettu 2 ml:n injektiopullo, jossa klorobutyylimuovipulppu ja repäistävä alumiinisinetti sekä polypropeenimuovista valmistettu sininen korkki. Yksi injektiopullo sisältää 1,2 ml liuosta.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Vain kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,  
Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Espanja

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/22/1701/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. joulukuuta 2022.

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**



## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.  
ul. Lutomińska 50,  
95-200 Pabianice, Łódzkie, Puola

tai

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

tai

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

tai

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa

johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**  
**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Plerixafor Accord 20 mg/ml injektioneste, liuos  
pleriksafori

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi ml sisältää 20 mg pleriksaforia.  
Yksi injektioampulli sisältää 24 mg pleriksaforia 1,2 millilitrassa liuosta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: natriumkloridi, kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi sekä injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste,  
liuos

1 injektioampulli

24 mg/1,2 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Vain kertakäyttöön.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön liuos on hävitettävä.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/22/1701/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Plerixafor Accord 20 mg/ml injektioneste, liuos  
pleriksafori  
Ihon alle

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

24 mg/1,2 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Plerixafor Accord 20 mg/ml injektioneste, liuos pleriksafori**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Plerixafor Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Plerixafor Accord -valmistetta
3. Miten Plerixafor Accord -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Plerixafor Accord -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Plerixafor Accord on ja mihin sitä käytetään**

Plerixafor Accord -valmisteen vaikuttavana aineena on pleriksafori, joka salpaa veren kantasolujen pinnalla olevan proteiinin. Tämä proteiini ”sitoo” veren kantasolut luuytimeen. Pleriksafori edistää kantasolujen vapautumista verenkiertoon (mobilisaatio). Kantasolut voidaan sitten kerätä talteen laitteella (afereesikone), joka erottelee veren aineosat, ja tämän jälkeen pakastaa ja varastoida kantasolusiirtoa varten.

Jos kantasolujen vapautuminen verenkiertoon on heikkoa, Plerixafor Accord -valmistetta käytetään edistämään veren kantasolujen keräämistä, jotta ne voidaan varastoida ja siirtää uudelleen (kantasolusiirto)

- aikuisille, joilla on lymfooma (veren valkosolujen syöpä) tai multippeli myelooma (luuytimen plasmassoluissa vaikuttava syöpä)
- vähintään 1- ja alle 18-vuotiaille lapsille, joilla on lymfooma tai kiinteä kasvain.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Plerixafor Accord -valmistetta**

##### **Älä käytä Plerixafor Accord -valmistetta**

- jos olet allerginen pleriksaforille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Plerixafor Accord -valmistetta.

##### **Kerro lääkärille**

- jos sinulla on tai on ollut sydänvaivoja.
- jos sinulla on munuaisvaivoja. Lääkäri saattaa muuttaa annosta.
- jos sinulla on kohonnut valkosolumäärä.
- jos sinulla on pieni verihiutaleiden määrä veressä.
- jos sinua on aiemmin heikottanut tai pyörryttänyt seisomaan noustessasi tai istuutuessasi

tai jos olet pyörtynyt pistoksen jälkeen.

Lääkäri saattaa otattaa sinulta **säännöllisiä verikokeita** verisolujen määrän seuraamiseksi. Plerixafor Accord -valmistetta ei suositella kantasolujen mobilisaatioon, jos sinulla on leukemia (veren tai luuytimen syöpä).

### **Muut lääkevalmisteet ja Plerixafor Accord**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

### **Raskaus ja imetys**

Älä käytä Plerixafor Accord -valmistetta, jos olet raskaana, sillä Plerixafor Accord -valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole kokemusta. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos olet tai arvelet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta. On suositeltavaa käyttää ehkäisyä, jos olet hedelmällisessä iässä.

Älä imetä, jos käytät Plerixafor Accord -valmistetta, koska ei tiedetä, erittyykö Plerixafor Accord äidinmaitoon.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Plerixafor Accord voi aiheuttaa huimausta tai väsymystä. Vältä sen takia ajamista, jos sinua huimaa tai jos olet väsynyt tai huonovointinen.

### **Plerixafor Accord sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Plerixafor Accord -valmistetta käytetään**

Lääkkeen pistää sinulle lääkäri tai sairaanhoitaja.

### **Saat ensin G-CSF-lääkettä, sen jälkeen sinulle annetaan Plerixafor Accord -valmistetta**

Mobilisaatio aloitetaan antamalla sinulle ensin toista lääkettä, jonka nimi on G-CSF (granulosyyttikasvutekijä). G-CSF auttaa Plerixafor Accord -valmistetta toimimaan kunnolla. Jos haluat tietää lisää G-CSF-lääkkeestä, kysy lääkäriltä ja lue lääkkeen pakkausseloste.

### **Kuinka paljon Plerixafor Accord -valmistetta annetaan?**

Suosittelut annos aikuisille on joko 20 mg (kiinteä annos) tai 0,24 mg/kg (kehon painokilo)/vrk. Suositeltu annos vähintään 1- ja alle 18-vuotiaille lapsille on 0,24 mg/kg (kehon painokilo)/vrk.

Annos riippuu painostasi, joka mitataan ensimmäistä annosta edeltävän viikon aikana. Jos sinulla on keskivaikeita tai vaikeita munuaisvaurioita, lääkäri pienentää annosta.

### **Miten Plerixafor Accord -valmistetta annetaan?**

Plerixafor Accord annetaan pistoksena ihon alle.

### **Milloin Plerixafor Accord -valmistetta annetaan ensimmäisen kerran?**

Saat ensimmäisen annoksen 6–11 tuntia ennen afereesia (veren kantasolujen keräys).

### **Miten kauan Plerixafor Accord -valmistetta annetaan?**

Hoito kestää 2–4 peräkkäistä päivää (joskus enintään 7 päivää), kunnes tarpeeksi kantasoluja on kerätty kantasolusiirtoa varten. Harvoin kantasoluja ei saada kerättyä tarpeeksi ja keräysyritys keskeytetään.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

**Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.**

**Kerro heti lääkärille, jos**

- pian pleriksaforin saamisen jälkeen sinulla ilmenee ihottumaa, silmien turpoamista, hengenahdistusta tai hapenpuutetta, heikotusta noustessa seisomaan tai istuuduttaessa, pyörryttämistä tai pyörtymistä
- jos sinulla on kipuja ylävatsassa vasemmalla puolella tai vasemmassa olkapäässä.

**Hyvin yleiset haittavaikutukset** (voivat ilmetä useammalla kuin yhdellä 10 henkilöstä)

- ripuli, pahoinvointi, pistoskohdan punoitus tai ärsytys
- laboratorikokeessa havaittu pieni veren punasolujen määrä (anemia lapsilla).

**Yleiset haittavaikutukset** (voivat ilmetä korkeintaan yhdellä 10 henkilöstä)

- päänsärky
- huimaus, väsymys tai huonovointisuus
- nukkumisvaikeudet
- ilmavaivat, ummetus, ruoansulatushäiriö, oksentelu
- vatsaoireet, kuten kipu, turvotus ja mahavaivat
- suun kuivuus, suuta ympäröivän alueen tunnottomuus
- hikoilu, ihon punoitus, nivelkivut, lihas- ja luukivut.

**Melko harvinaiset haittavaikutukset** (voivat ilmetä korkeintaan yhdellä 100 henkilöstä)

- allergiset reaktiot, kuten ihottuma, silmien turvotus, hengenahdistus
- anafylaktiset reaktiot, kuten anafylaktinen sokki
- poikkeavat unet, painajaisunet.

Joskus harvoin ruoansulatushäiriöt voivat olla vaikeita (ripuli, oksentelu, vatsakipu ja pahoinvointi).

**Sydänkohtaukset**

Kliinisissä lääketutkimuksissa potilaat, joilla oli sydänkohtaukseen (sydäninfarktiin) liittyviä riskitekijöitä, saivat melko harvoin sydänkohtauksen Plerixafor Accord -valmisteen ja G-CSF-lääkkeen antamisen jälkeen. Kerro heti lääkärillä, jos sinulla on rintatuntemuksia.

**Puutuminen ja tunnottomuus**

Puutuminen ja tunnottomuus ovat yleisiä syöpähoitoja saavilla potilailla. Yhdellä viidestä potilaasta on näitä tuntemuksia. Näitä vaikutuksia ei kuitenkaan nähtävästi ole muita useammin, kun käytät Plerixafor Accord -valmistetta.

Verikokeissa voi näkyä myös valkoisten verisolujen määrän kasvu (leukosytoosi).

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

**5. Plerixafor Accord -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Injektiopullon avaamisen jälkeen Plerixafor Accord tulisi käyttää välittömästi.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Plerixafor Accord sisältää**

- Vaikuttava aine on pleriksafori. Yksi ml injektionestettä sisältää 20 mg pleriksaforia. Yksi injektiopullo sisältää 24 mg pleriksaforia 1,2 millilitrassa liuosta.
- Muut aineet ovat natriumkloridi, kloorivetyhappo (väkevä) ja natriumhydroksidi sekä injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 ”Plerixafor Accord sisältää natriumia”).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Plerixafor Accord on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen injektioneste lasisessa injektiopullossa, jossa on kumitulppa, repäistävää alumiinisinetiä ja polypropeenimuovista valmistettu sininen korkki. Yksi injektiopullo sisältää 1,2 ml liuosta.

Jokaisessa pakkauksessa on yksi injektiopullo.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.  
ul. Lutomińska 50,  
95-200 Pabianice, Łódzkie, Puola

**tai**

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

**tai**

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

**tai**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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 74 88 821

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**