

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Pleriksafor Accord 20 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 20 mg pleriksafora.
Jedna bočica sadrži 24 mg pleriksafora u 1,2 ml otopine.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna do blijedožuta otopina pH vrijednosti od 6,0 do 7,5 i osmolalnosti od 260 do 320 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli bolesnici

Pleriksafor Accord je u kombinaciji s čimbenikom poticanja rasta granulocita (G-CSF) indiciran za povećanje mobilizacije krvotvornih matičnih stanica u perifernu krv u svrhu prikupljanja i autologne transplantacije u odraslih bolesnika s limfomom ili multiplim mijelomom iz čije se koštane srži stanice slabo mobiliziraju (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijski bolesnici (od navršene 1 godine do manje od 18 godina)

Pleriksafor Accord je u kombinaciji s G-CSF-om indiciran za povećanje mobilizacije krvotvornih matičnih stanica u perifernu krv u svrhu prikupljanja i autologne transplantacije u djece s limfomom ili solidnim malignim tumorima, bilo:

- preventivno, kada se očekuje da će broj cirkulirajućih matičnih stanica na predviđeni dan prikupljanja, nakon odgovarajuće mobilizacije G-CSF-om (s ili bez kemoterapije), biti nedovoljan s obzirom na željeni prinos krvotvornih matičnih stanica, ili
- ako se prethodno nije uspjelo prikupiti dovoljno krvotvornih matičnih stanica (vidjeti dio 4.2).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Pleriksafor Accord mora započeti i nadgledati liječnik iskusan u onkologiji i/ili hematologiji. Postupci mobilizacije i afereze moraju se provoditi u suradnji s onkološko-hematološkim centrom s potrebnim iskustvom na tom području i u kojem je moguće primjereno pratiti progenitorske krvotvorne stanice.

Dob iznad 60 godina i/ili prethodna mijelosupresivna kemoterapija i/ili ekstenzivna prethodna kemoterapija i/ili vršna koncentracija cirkulirajućih matičnih stanica manja od 20 matičnih stanica/mikrolitru, identificirani su kao pokazatelji loše mobilizacije.

Doziranje

Odrasli

Preporučena dnevna doza pleriksafora supkutanom injekcijom je:

- fiksna doza od 20 mg ili 0,24 mg/kg tjelesne težine za bolesnike koji teže ≤ 83 kg (vidjeti dio 5.2).
- 0,24 mg/kg tjelesne težine za bolesnike koji teže > 83 kg.

Pedijatrijski bolesnici (od navršene 1 godine do manje od 18 godina)

Preporučena dnevna doza pleriksafora supkutanom injekcijom je:

- 0,24 mg/kg tjelesne težine (vidjeti dio 5.1).

Jedna bočica pleriksafora napunjena je za isporuku 1,2 ml vodene otopine za injekciju pleriksafora 20 mg/ml i sadrži 24 mg pleriksafora.

Pleriksafor se mora uvući u štrcaljku čija se veličina određuje sukladno težini bolesnika.

Za bolesnike male tjelesne težine, do 45 kg tjelesne težine, mogu se koristiti štrcaljke od 1 ml, namijenjene za primjenu u dojenčadi. Ovaj tip štrcaljke ima glavne oznake za 0,1 ml i dodatne oznake za 0,01 ml te je stoga prikladan za primjenu pleriksafora u dozi od 240 μ g/kg u pedijatrijskih bolesnika od najmanje 9 kg tjelesne težine.

Za bolesnike iznad 45 kg, može se koristiti štrcaljka od 1 ml ili 2 ml s oznakama koje omogućuju mjerenje volumena od 0,1 ml.

Lijek se primjenjuje supkutanom injekcijom 6 - 11 sati prije početka svake afereze nakon prethodnog četverodnevnog liječenja čimbenikom poticanja rasta granulocita (engl. *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*, G-CSF). U kliničkim se ispitivanjima pleriksafor obično primjenjivao 2 do 4 (čak i do 7) uzastopnih dana.

Tjelesnu težinu na temelju koje se određuje potrebna doza pleriksafora potrebno je izmjeriti unutar tjedan dana prije prve primjene lijeka. U kliničkim su ispitivanjima doze pleriksafora određivane na temelju tjelesne težine u bolesnika čija je težina iznosila do 175% idealne tjelesne težine. Doza pleriksafora i liječenje bolesnika čija je težina iznosila više od 175% idealne tjelesne težine nisu ispitani. Idealna tjelesna težina može se odrediti sljedećim jednadžbama:

$$\begin{aligned} \text{muškarci (kg):} & \quad 50 + 2,3 \times ((\text{visina (cm)} \times 0,394) - 60); \\ \text{žene (kg):} & \quad 45,5 + 2,3 \times ((\text{visina (cm)} \times 0,394) - 60). \end{aligned}$$

Budući da se izloženost povećava s porastom tjelesne težine, doza pleriksafora ne smije biti viša od 40 mg na dan.

Preporučeni lijekovi za istodobnu primjenu

U pivotalnim kliničkim ispitivanjima liječenja pleriksaforom svi su bolesnici primali jutarnju dozu G-CSF-a od 10 μ g/kg tijekom 4 uzastopna dana prije primjene prve doze pleriksafora i svako jutro prije afereze.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika čiji je klirens kreatinina 20 - 50 ml/min potrebno je dozu pleriksafora smanjiti za jednu trećinu na 0,16 mg/kg na dan (vidjeti dio 5.2). Klinički podaci o liječenju ovom prilagođenom dozom su ograničeni. Nema dovoljno kliničkog iskustva za odgovarajuću preporuku o alternativnom doziranju u bolesnika u kojih je klirens kreatinina < 20 ml/min kao niti za preporuku o doziranju u bolesnika na hemodijalizi.

Budući da se izloženost povećava s porastom tjelesne težine, doza pleriksafora ne bi smjela biti veća od 27 mg na dan ako je klirens kreatinina manji od 50 ml/min.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene pleriksafora u djece (od navršene 1 godine do manje od 18 godina) ispitivani su u otvorenom, multicentričnom, kontroliranom ispitivanju (vidjeti dijelove 4.8, 5.1 i 5.2).

Stariji bolesnici (> 65 godina)

U starijih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavati dozu.

Prilagođavanje doze preporučuje se u starijih bolesnika s klirensom kreatinina ≤ 50 ml/min (vidjeti dio *Oštećenje funkcije bubrega* iznad). U starijih bolesnika općenito je potrebno pažljivo određivati dozu jer se sa starijom dobi povećava učestalost oslabljene funkcije bubrega.

Način primjene

Lijek Pleriksafor Accord se primjenjuje supkutanom injekcijom. Svaka bočica namijenjena je isključivo za jednokratnu uporabu.

Prije primjene bočicu je potrebno vizualno pregledati, a lijek se ne smije primijeniti ako se uoče čestice ili promjena boje. Budući da je Pleriksafor Accord sterilan lijek bez konzervansa, premještanje sadržaja iz bočice u prikladnu štrcaljku za supkutanu primjenu treba provesti primjenjujući aseptičku tehniku (vidjeti dio 6.3).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mobilizacija tumorskih stanica u bolesnika s limfomom i multiplim mijelomom

Kada se liječenje pleriksaforom primjenjuje u kombinaciji s G-CSF-om za mobilizaciju krvotvornih matičnih stanica u bolesnika s limfomom ili multiplim mijelomom, može doći do oslobađanja tumorskih stanica iz koštane srži i njihova nakupljanja u produktu leukaferenze.

Rezultati su pokazali da u slučaju da su tumorske stanice mobilizirane, broj mobiliziranih tumorskih stanica nije povećan nakon primjene pleriksafora u kombinaciji s G-CSF-om u usporedbi s primjenom samo G-CSF-a.

Mobilizacija tumorskih stanica u bolesnika koji boluju od leukemije

U programu milosrdne primjene, liječenje pleriksaforom i G-CSF-om primjenjivani su u bolesnika s akutnom mijelogeničnom leukemijom i plazmastaničnom leukemijom. U nekim je slučajevima u tih bolesnika došlo do povećanja broja cirkulirajućih leukemičnih stanica. U svrhu mobilizacije krvotvornih matičnih stanica, pleriksafor može izazvati mobilizaciju leukemičnih stanica i posljedičnu kontaminaciju produkta afereze. Stoga se ne preporučuje primjena pleriksafora za mobilizaciju i prikupljanje krvotvornih matičnih stanica u bolesnika s leukemijom.

Hematološki učinci

Hiperleukocitoza

Liječenje pleriksaforom u kombinaciji s G-CSF-om povećava broj cirkulirajućih leukocita i broj krvotvornih matičnih stanica. Tijekom liječenja pleriksaforom potrebno je kontrolirati diferencijalnu krvnu sliku. Prije primjene pleriksafora u bolesnika koji u perifernoj krvi imaju više od 50×10^9 neutrofila/L potrebna je odgovarajuća klinička procjena.

Trombocitopenija

Trombocitopenija je poznata komplikacija afereze koja je uočena u bolesnika koji su primali terapiju pleriksafomom. Potrebno je kontrolirati broj trombocita u svih bolesnika u postupku afereze koji primaju terapiju pleriksafomom.

Alergijske reakcije

Liječenje pleriksafomom manje se često povezuje s potencijalnim sustavnim reakcijama nakon supkutane injekcije, poput urtikarije, periorbitalnog edema, dispneje ili hipoksije (vidjeti dio 4.8). Simptomi su reagirali na liječenje (npr. antihistaminike, kortikosteroide, hidraciju ili primjenu kisika) ili bi se povukli spontano. Slučajevi anafilaktičkih reakcija, uključujući anafilaktički šok, zabilježeni su temeljem iskustva iz svijeta nakon stavljanja lijeka u promet. Zbog mogućnosti nastanka navedenih reakcija potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere opreza.

Vazovagalne reakcije

Nakon supkutane injekcije mogu se javiti vazovagalne reakcije, ortostatska hipotenzija i/ili sinkopa (vidjeti dio 4.8). Zbog mogućnosti nastanka navedenih reakcija potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere opreza.

Učinak na slezenu

U pretkliničkim istraživanjima u štakora su tijekom dugotrajne (2 do 4 tjedna) svakodnevne supkutane primjene pleriksafora u dozama približno 4 puta većima od preporučene doze za ljude zabilježene veće apsolutne i relativne težine slezene povezane s ekstramedularnom hematopoezom.

U kliničkim ispitivanjima nije posebno procijenjen učinak pleriksafora na veličinu slezene u bolesnika. Slučajevi povećanja i/ili ruptur slezene prijavljeni su nakon primjene terapije pleriksafomom u kombinaciji s G-CSF faktorom rasta. U bolesnika koji primaju terapiju pleriksafomom u kombinaciji s G-CSF-om, a žale se na bol u gornjem lijevom abdomenu i/ili bol u lopatici odnosno ramenu, potrebno je provjeriti cjelovitost slezene.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se pleriksafor ne metabolizira putem enzima CYP P450 te da on ne inhibira niti inducira enzime CYP P450. U jednom *in vitro* ispitivanju pleriksafor nije djelovao kao supstrat niti inhibitor p-glikoproteina.

U kliničkim ispitivanjima bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom dodavanje rituksimaba protokolu mobilizacije pleriksafomom i G-CSF-om nije utjecalo na sigurnost bolesnika niti na broj CD34+ stanica.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju tijekom liječenja primjenjivati učinkovitu kontracepciju.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni pleriksafora u trudnica.

S obzirom na farmakodinamički mehanizam djelovanja pleriksafora, pretpostavlja se da njegova primjena u trudnoći može prouzročiti prirodene anomalije. Ispitivanja na životinjama pokazala su da je lijek teratogen (vidjeti dio 5.3). Pleriksafor se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje pleriksaforom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se pleriksafor u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Dojenje je potrebno prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Pleriksafor Accord.

Plodnost

Učinak pleriksafora na plodnost muškaraca i žena nije poznata (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pleriksafor Accord malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Neki su bolesnici osjetili omaglicu, umor ili vazovagalne reakcije. Stoga je pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima potreban oprez.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Podaci o sigurnosti primjene pleriksafora u kombinaciji s G-CSF-om u onkoloških bolesnika s limfomom i multiplim mijelomom prikupljeni su u dva placebom kontrolirana ispitivanja faze III (301 bolesnik) te u deset nekontroliranih ispitivanja faze II (242 bolesnika). Bolesnici su prvenstveno liječeni supkutanim injekcijama pleriksafora u dozi od 0,24 mg/kg na dan. Izloženost pleriksaforu u tim se ispitivanjima kretala u rasponu od 1 do 7 uzastopnih dana (medijan = 2 dana).

U dvama ispitivanjima faze III u bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom (AMD3100-3101) i multiplim mijelomom (AMD3100-3102) ukupno je 301 bolesnik primao Pleriksafor Accord i G-CSF, a 292 bolesnika primala su placebo i G-CSF. Bolesnici su svako jutro tijekom 4 dana prije prve doze pleriksafora ili placeba te svako jutro prije afereze primili dozu od 10 µg/kg G-CSF-a na dan. U Tablici 1 prikazane su nuspojave koje su se javljale češće uz primjenu pleriksafora i G-CSF-a nego uz primjenu placeba i G-CSF-a i koje su prijavljene kao povezane s liječenjem u $\geq 1\%$ bolesnika koji su primali pleriksafor tijekom mobilizacije krvotvornih matičnih stanica i afereze te prije kemoterapije/ablativnog liječenja u pripremi za transplantaciju.

U razdoblju od kemoterapije/ablativnog liječenja u pripremi za transplantaciju do 12 mjeseci nakon transplantacije nisu zabilježene značajne razlike među skupinama u incidenciji nuspojava.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Za učestalost pojavljivanja korištena je sljedeća kategorizacija: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave koje su javljale češće kod primjene pleriksafora nego kod primjene

placeba, a smatraju se povezanim s primjenom pleriksafora tijekom mobilizacije i afereze u ispitivanjima faze III

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
nepoznato	splenomegalija, ruptura slezene (vidjeti dio 4.4)**
Poremećaji imunološkog sustava	
manje često	alergijska reakcija* anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok (vidjeti dio 4.4) **
Psihijatrijski poremećaji	
često	nesanica
manje često	abnormalni snovi, noćne more
Poremećaji živčanog sustava	
često	omaglica, glavobolja
Poremećaji probavnog sustava	
vrlo često	proljevi, mučnina
često	povraćanje, bol u abdomenu, nelagoda u želucu, dispepsija, distenzija abdomena, konstipacija, flatulencija, oralna hipoestezija, suhoća usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
često	hiperhidroza, eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
često	artralgija, mišićno-koštana bol
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
vrlo često	reakcije na mjestu primjene injekcije i infuzije
često	umor, malaksalost
<p>* Učestalost prikazanih alergijskih reakcija temelji se na nuspojavama koje su se dogodile u onkološkim ispitivanjima (679 bolesnika). Događaji su uključivali jedno ili više od navedenog: urtikariju (n = 2), periorbitalni edem (n = 2), dispneju (n = 1) ili hipoksiju (n = 1). Te su nuspojave općenito bile blage ili umjerene, a pojavile su se u roku od približno 30 minuta nakon primjene pleriksafora.</p> <p>**Na temelju iskustva nakon stavljanja lijeka u promet</p>	

Slične su nuspojave zabilježene u bolesnika s limfomom i multiplim mijelomom koji su primali pleriksafor u kontroliranim ispitivanjima faze III i u nekontroliranim ispitivanjima, uključujući ispitivanje faze II u kojem je pleriksafor primjenjivan kao monoterapija za mobilizaciju krvotvornih matičnih stanica. U onkoloških bolesnika nisu zabilježene značajne razlike u incidenciji nuspojava s obzirom na bolest, dob ili spol.

Opis odabranih nuspojava

Infarkt miokarda

U kliničkim je ispitivanjima 7 od 679 onkoloških bolesnika pretrpjelo infarkt miokarda nakon mobilizacije krvotvornih matičnih stanica pleriksaforom i G-CSF-om. Svi su se slučajevi dogodili najmanje 14 dana nakon posljednje primjene pleriksafora. Uz to su infarkt miokarda pretrpjele i dvije onkološke bolesnice u programu milosrdne primjene lijeka nakon mobilizacije krvotvornih matičnih stanica pleriksaforom i G-CSF-om. Jedan od tih slučajeva zabilježen je 4 dana nakon posljednje primjene pleriksafora. Izostanak vremenske povezanosti u 8 od 9 bolesnika te profil bolesnika koji su pretrpjeli infarkt miokarda ne upućuju na to da primjena pleriksafora predstavlja neovisan rizik za infarkt miokarda u bolesnika koji primaju i G-CSF.

Hiperleukocitoza

U 7% bolesnika koji su primali pleriksafor te u 1% bolesnika koji su primali placebo u ispitivanjima faze III na dan prije afereze ili na bilo koji dan afereze zabilježen je broj leukocita od $100 \times 10^9/L$ ili veći. Nisu zabilježene komplikacije ni klinički simptomi leukostaze.

Vazovagalne reakcije

U kliničkim ispitivanjima pleriksafora na onkološkim bolesnicima i zdravim dobrovoljcima u manje od 1% ispitanika zabilježene su vazovagalne reakcije (ortostatska hipotenzija i/ili sinkopa) nakon supkutane primjene pleriksafora u dozi od $\leq 0,24$ mg/kg. Većina tih reakcija zabilježena je unutar jednog sata od primjene pleriksafora.

Poremećaji probavnog sustava

U kliničkim ispitivanjima pleriksafora na onkološkim bolesnicima rijetko su prijavljene teške nuspojave probavnog sustava koje uključuju proljev, mučninu, povraćanje i bol u abdomenu.

Parestezija

Parestezija je često zabilježena u onkoloških bolesnika podvrgnutih autolognoj transplantaciji, i to nakon brojnih intervencija povezanih s bolešću. U placebom kontroliranim ispitivanjima faze III incidencija parestezije bila je 20,6% u skupini koja je primala pleriksafor i 21,2% u skupini koja je primala placebo.

Stariji bolesnici

U dvama placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima pleriksafora 24% bolesnika imalo je 65 godina ili više. U starijih bolesnika nisu zabilježene značajne razlike u incidenciji nuspojava u usporedbi s mlađim bolesnicima.

Pedijatrijska populacija

Trideset bolesnika primalo je pleriksafor u dozi od 0,24 mg/kg u otvorenom, multicentričnom, kontroliranom ispitivanju (DFI 12860) (vidjeti dio 5.1). Sigurnosni profil u ovom pedijatrijskom ispitivanju bio je u skladu s onim što je primijećeno u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja. S obzirom na ograničene podatke kod primjene doza viših od preporučenih, a najviše do 0,48 mg/kg, učestalost poremećaja probavnog sustava, vazovagalnih reakcija, ortostatske hipotenzije i/ili sinkope može biti povećana.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunostimulatori, ostali imunostimulatori, ATK oznaka: L03AX16

Mehanizam djelovanja

Pleriksafor je derivat biciklama, selektivni reverzibilni antagonist kemokinskog receptora CXCR4 koji blokira vezanje njemu srodnog liganda, iz stromalnih stanica dobivenog čimbenika-1 α (engl. *stromal cell- derived factor-1 α* , SDF-1 α) poznatog i kao CXCL12. Smatra se da su leukocitoza i porast broja cirkulirajućih krvotvornih progenitornih stanica koje potiče pleriksafor posljedica prekida vezanja kemokinskog receptora CXCR4 za njegov srodni ligand, što dovodi do pojave kako zrelih tako i pluripotentnih stanica u sustavnom krvotoku. CD34+ stanice koje pleriksafor mobilizira su funkcionalne i mogu se usaditi s dugotrajnom sposobnošću umnažanja.

Farmakodinamički učinci

U farmakodinamičkim ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima koji su primali samo pleriksafor, maksimalna mobilizacija CD34+ stanica uočena je 6 do 9 sati nakon primjene. U farmakodinamičkim ispitivanjima pleriksafora u kombinaciji s G-CSF-om u zdravih dobrovoljaca, pri čemu je primijenjen isti režim doziranja kao i u ispitivanjima na bolesnicima, ravnomjerno povišenje broja CD34+ stanica u perifernoj krvi uočeno je 4 do 18 sati nakon primjene pleriksafora, s maksimalnim odgovorom u razdoblju između 10 i 14 sati.

Kako bi se usporedila farmakokinetika i farmakodinamika pleriksafora nakon doze od 0,24 mg/kg i fiksne (20 mg) doze, provedeno je ispitivanje u odraslih bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom (N=61) koji su bili liječeni s 0,24 mg/kg ili 20 mg pleriksafora. Ispitivanje je provedeno u bolesnika tjelesne težine 70 kg ili manje (medijan: 63,7 kg, minimalno: 34,2 kg, maksimalno: 70 kg). Fiksna doza od 20 mg pokazala je 1,43 puta veću izloženost (AUC_{0-10h}) nego doza od 0,24 mg/kg (Tablica 2). Fiksna doza od 20 mg također je pokazala brojčano veću stopu odgovora (5,2% [60,0% nasuprot 54,8%] na temelju podataka iz lokalnog laboratorija i 11,7% [63,3% nasuprot 51,6%] na temelju podataka iz središnjeg laboratorija) u postizanju ciljne vrijednosti $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ stanica/kg nego doza temeljena na mg/kg. Medijan vremena za dostizanje $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ stanica/kg bio je 3 dana za obje ispitivane skupine te je sigurnosni profil između skupina bio sličan. Tjelesna težina od 83 kg označena je kao granična točka za prijelaz bolesnika s fiksnog doziranja na doziranje temeljeno na tjelesnoj težini (83 kg x 0,24 mg = 19,92 mg/kg).

Tablica 2. Usporedbe sistemske izloženosti (AUC_{0-10h}) fiksnog režima i režima temeljenog na tjelesnoj težini

Režim	Geometrijska srednja vrijednost AUC-a
Fiksni 20 mg (n=30)	3991,2
0,24 mg/kg (n=31)	2792,7
Omjer (90% CI)	1,43 (1,32; 1,54)

Klinička djelotvornost i sigurnost

U dvama randomiziranim kontroliranim ispitivanjima faze III bolesnici s ne-Hodgkinovim limfomom i multiplim mijelomom primali su pleriksafor u dozi od 0,24 mg/kg ili placebo svaku večer prije afereze. Bolesnici su svako jutro tijekom 4 dana prije prve doze pleriksafora ili placeba te svako jutro prije afereze primili dozu G-CSF-a od 10 μ g/kg. U Tablicama 3 i 5 prikazani su optimalni (5 ili 6 x 10^6 stanica/kg) i minimalni (2 x 10^6 stanica/kg) broj CD34+ stanica/kg unutar zadanog broja dana te primarni kompozitni ishodi koji su uključivali i uspješno usađivanje; u Tablicama 4 i 6 navedeni su udjeli bolesnika kod kojih je dosegnut optimalan broj CD34+ stanica/kg po danu afereze.

Tablica 3. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju AMD3100-3101 – mobilizacija CD34+ stanica u bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom

Mjera ishoda za djelotvornost ^b	Pleriksafor i G-CSF (n = 150)	Placebo i G-CSF (n = 148)	P-vrijednost ^a
Bolesnici koji su postigli $\geq 5 \times 10^6$ stanica/kg u ≤ 4 dana afereze i uspješno usađivanje	86 (57,3%)	28 (18,9%)	<0,001
Bolesnici koji su postigli $\geq 2 \times 10^6$ stanica/kg u ≤ 4 afereze i uspješno usađivanje	126 (84,0%)	64 (43,2%)	<0,001

^ap-vrijednost izračunata je primjenom Pearsonovog hi-kvadrat testa

^bstatistički je značajno više bolesnika postiglo $\geq 5 \times 10^6$ stanica/kg u ≤ 4 dana afereze kod primjene pleriksafora i G-CSF-a (n = 89; 59,3%) nego kod primjene placeba i G-CSF-a (n = 29; 19,6%), p < 0,001; statistički je značajno više bolesnika postiglo $\geq 2 \times 10^6$ stanica/kg u ≤ 4 dana afereze kod primjene pleriksafora i G-CSF-a (n = 130; 86,7%) nego kod primjene placeba i G-CSF-a (n = 70; 47,3%), p<0,001.

Tablica 4. Ispitivanje AMD3100-3101 – Udio bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom koji su postigli $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ stanica/kg po danu afereze

Dani	Udio ^a kod primjene pleriksafora i G-CSF-a (n=147 ^b)	Udio ^a kod primjene placeba i G-CSF-a (n=142 ^b)
1	27,9%	4,2%
2	49,1%	14,2%
3	57,7%	21,6%
4	65,6%	24,2%

^apostoci određeni Kaplan-Meierovom metodom

^bn uključuje sve bolesnike koji su imali barem jedan dan afereze

Tablica 5. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju AMD3100-3102 – mobilizacija CD34+ stanica u bolesnika s multiplim mijelomom

Mjera ishoda za djelotvornost ^b	Pleriksafor Accord i G-CSF (n = 148)	Placebo i G-CSF (n = 154)	p-vrijednost ^a
Bolesnici koji su postigli $\geq 6 \times 10^6$ stanica/kg u ≤ 2 afereze i uspješno usađivanje	104 (70,3%)	53 (34,4%)	<0,001

^ap-vrijednost izračunata je primjenom Cochran-Mantel-Haenszelove statistike i ograničena početnim brojem trombocita

^bstatistički je značajno više bolesnika postiglo $\geq 6 \times 10^6$ stanica/kg u ≤ 2 dana afereze kod primjene pleriksafora i G-CSF-a (n = 106; 71,6%) nego kod primjene placeba i G-CSF-a (n = 53; 34,4%), p < 0,001; statistički je značajno više bolesnika postiglo $\geq 6 \times 10^6$ stanica/kg u ≤ 4 dana afereze kod primjene pleriksafora i G-CSF-a (n = 112; 75,7%) nego kod primjene placeba i G-CSF-a (n = 79; 51,3%), p < 0,001; statistički je značajno više bolesnika postiglo $\geq 2 \times 10^6$ stanica/kg u ≤ 4 dana afereze kod primjene pleriksafora i G-CSF-a (n = 141; 95,3%) nego kod primjene placeba i G-CSF-a (n = 136; 88,3%), p = 0,031.

Tablica 6. Ispitivanje AMD3100-3102 – Udio bolesnika s multiplim mijelomom koji su postigli $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ stanica/kg po danu afereze

Dani	Udio ^a kod primjene pleriksafora i G-CSF-a (n=144 ^b)	Udio ^a kod primjene placeba i G-CSF-a (n=150 ^b)
1	54,2%	17,3%
2	77,9%	35,3%
3	86,8%	48,9%
4	86,8%	55,9%

^apostoci određeni Kaplan-Meierovom metodom

^bn uključuje sve bolesnike koji su imali barem jedan dan afereze

Bolesnici kojima je bilo potrebno hitno liječenje

U ispitivanju AMD3100-3101 62 bolesnika (10 u skupini koja je primala pleriksafor + G-CSF i 52 u skupini koja je primala placebo + G-CSF) u kojih nije bilo moguće mobilizirati dovoljan broj CD34+ stanica i tako omogućiti postupak transplantacije, uključeno je u otvoreni postupak hitnog liječenja pleriksaforom i G-CSF-om. U 55% bolesnika (34 od 62) mobilizirano je $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ stanica uz uspješno usađivanje. U ispitivanju AMD3100-3102 je u postupak hitnog liječenja pleriksaforom uključeno 7 bolesnika (svi iz skupine koja je primala placebo + G-CSF). U 100% tih bolesnika (7 od 7) mobilizirano je $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ stanica uz uspješno usađivanje.

Dozu krvotvornih matičnih stanica za svaku transplantaciju odredio je ispitivač, ali nisu nužno bile transplantirane sve prikupljene krvotvorne matične stanice. U bolesnika koji su u

ispitivanjima faze III podvrgnuti transplantaciji medijan vremena do usađivanja neutrofila (10-11 dana), medijan vremena do usađivanja trombocita (18-20 dana) i trajnost usatka do 12 mjeseci nakon transplantacije bili su podjednaki u skupini koja je dobivala pleriksafor i u skupini koja je primala placebo.

Podaci o mobilizaciji i usađivanju iz potpornih ispitivanja faze II (pleriksafor u dozi od 0,24 mg/kg primijenjen navečer ili ujutro prije afereze) u bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom, Hodgkinovom bolešću ili multiplim mijelomom slični su ovim podacima iz ispitivanja faze III.

U placebo kontroliranim ispitivanjima procijenjen je stupanj porasta broja CD34+ stanica u perifernoj krvi (stanice/ μ l) tijekom 24 sata od dana prije prve afereze do neposredno prije prve afereze (Tablica 7). Tijekom tog 24-satnog razdoblja prva doza pleriksafora od 0,24 mg/kg ili placebo primijenjena je 10-11 sati prije afereze.

Tablica 7. Stupanj porasta broja CD34+ stanica u perifernoj krvi nakon primjene pleriksafora

Ispitivanje	Pleriksafor i G-CSF		Placebo i G-CSF	
	Medijan	Srednja vrijednost (SD)	Medijan	Srednja vrijednost (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)

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja pleriksafora u djece od dobi od 0 do 1 godine u mijelosupresiji uzrokovanoj kemoterapijom za liječenje zloćudnih bolesti, za koju je potrebna autologna transplantacija krvotvornih matičnih stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Djelotvornost i sigurnost pleriksafora ocijenjene su u otvorenom, multicentričnom, kontroliranom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika sa solidnim tumorima (uključujući neuroblastom, sarkom, Ewingov sarkom) ili limfomom koji su ispunjavali uvjete za autolognu transplantaciju krvotvornih matičnih stanica (DFI12860). Bolesnici s leukemijom, stalnim visokim postotkom zahvaćenosti koštane srži prije mobilizacije ili s prethodnom transplantacijom matičnih stanica bili su isključeni.

Četrdeset pet pedijatrijskih bolesnika (od navršene 1 godine do manje od 18 godina) bilo je randomizirano, 2:1, primjenom 0,24 mg/kg pleriksafora plus standardna mobilizacija (G-CSF plus ili minus kemoterapija) nasuprot kontroli (samo standardna mobilizacija). Medijan dobi iznosio je 5,3 godina (min:maks 1:18) u skupini koja je primala pleriksafor nasuprot 4,7 godina (min:maks 1:17) u kontrolnoj skupini.

Samo je jedan bolesnik u dobi manjoj od 2 godine bio randomiziran u skupinu koja je primala pleriksafor. Postojala je neravnoteža između ispitivanih skupina u broju CD34+ stanica u perifernoj krvi na dan koji prethodi prvoj aferezi (tj. prije primjene pleriksafora) pri čemu je manje cirkulirajućih CD34+ stanica u perifernoj krvi bilo u skupini koja je primala pleriksafor. Na početku je medijan broja CD34+ stanica u perifernoj krvi iznosio 15 stanica/ μ l u skupini koja je primala pleriksafor nasuprot 35 stanica/ μ l u kontrolnoj skupini. Primarna analiza pokazala je da 80% bolesnika u skupini koja je primala pleriksafor doživjelo barem udvostručenje broja CD34+ u perifernoj krvi, uočeno od jutra na dan koji prethodi prvoj planiranoj aferezi do jutra na dan same afereze nasuprot 28,6% bolesnika u kontrolnoj skupini ($p=0,0019$). Medijan povećanja broja CD34+ u perifernoj krvi od početne vrijednosti do dana afereze bilo je 3,2 puta u skupini koja je primala pleriksafor u odnosu na 1,4 puta u kontrolnoj skupini.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika pleriksafora procijenjena je u bolesnika s limfomom i multiplim mijelomom u kliničkim dozama od 0,24 mg/kg nakon prethodnog liječenja G-CSF-om (10 µg/kg jedanput na dan tijekom 4 uzastopna dana).

Apsorpcija

Pleriksafor se nakon supkutane injekcije brzo apsorbira te doseže vršne koncentracije za približno 30-60 minuta (t_{max}). Nakon supkutano primijenjene doze od 0,24 mg/kg u bolesnika koji su prethodna 4 dana liječeni G-CSF-om, maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) bila je 887 ± 217 ng/ml, a sustavna izloženost (AUC_{0-24}) pleriksaforu 4337 ± 922 ng·hr/ml.

Distribucija

Pleriksafor se umjereno veže za ljudske proteine u plazmi, do 58%. Prividni volumen distribucije pleriksafora u ljudi iznosi 0,3 l/kg, što pokazuje da pleriksafor uglavnom ostaje u tekućini ekstravaskularnog prostora, ali nije na nju ograničen.

Biotransformacija

Pleriksafor se *in vitro* ne metabolizira preko ljudskih jetrenih mikrosoma niti ljudskih primarnih hepatocita te ne iskazuje inhibicijsko djelovanje *in vitro* prema enzimima CYP450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4/5) koji metaboliziraju većinu lijekova. U *in vitro* ispitivanjima na ljudskim hepatocitima pleriksafor nije inducirao enzime CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4. Ti nalazi upućuju na nizak potencijal pleriksafora za interakcije s lijekovima ovisnima o P450.

Eliminacija

Pleriksafor se uglavnom izlučuje mokraćom. Nakon primjene doze od 0,24 mg/kg u zdravih dobrovoljaca s normalnom funkcijom bubrega približno 70% doze izlučeno je u nepromijenjenu obliku mokraćom unutar 24 sata nakon primjene. Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) u plazmi iznosi 3 do 5 sati. U jednom ispitivanju *in vitro* sa staničnim modelima MDCKII i MDCKII-MDR1 pleriksafor nije djelovao kao supstrat ili inhibitor P-glikoproteina.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega klirens pleriksafora smanjio se nakon jedne doze od 0,24 mg/kg, pri čemu je uočena pozitivna korelacija s klirensom kreatinina (CrCl). Srednje vrijednosti AUC_{0-24} pleriksafora u ispitanika s blagim (CrCl 51-80 ml/min), umjerenim (CrCl 31-50 ml/min) odnosno teškim (CrCl \leq 30 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega bile su 5410, 6780 odnosno 6990 ng·hr/ml, što predstavlja veću izloženost od one opažene u zdravih ispitanika s normalnom funkcijom bubrega (5070 ng·hr/ml). Oštećenje funkcije bubrega nije utjecalo na C_{max} .

Spol

Populacijska farmakokinetička analiza nije ukazala na utjecaj spola na farmakokinetiku pleriksafora.

Stariji bolesnici

Populacijska farmakokinetička analiza nije ukazala na utjecaj dobi na farmakokinetiku pleriksafora.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika pleriksafora procijenjena je u 48 pedijatrijskih bolesnika (od navršene 1 godine do manje od 18 godina) sa solidnim tumorima kod supkutanih doza od 0,16; 0,24 i 0,32 mg/kg sa standardnom mobilizacijom (G-CSF plus ili minus kemoterapija). Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modeliranja i slično odraslima, doziranje temeljeno na $\mu\text{g/kg}$ rezultira u povećanju izloženosti pleriksaforu s povećanjem tjelesne težine u pedijatrijskih bolesnika. Pri istom režimu doziranja od 240 $\mu\text{g/kg}$ temeljenom na težini, srednja izloženost pleriksaforu ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) je manja u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do <6 godina (1410 ng.h/ml), 6 do <12 godina (2318 ng.h/ml) nego u odraslih (4337 ng.h/ml). Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modeliranja, srednja vrijednost izloženosti pleriksaforu ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) u pedijatrijskih bolesnika od 2 do <6 godina (1905 ng.h/ml), 6 do <12 godina (3063 ng.h/ml) i 12 do <18 godina (4015 ng.h/ml), pri doziranju od 320 $\mu\text{g/kg}$ bila je bliža izloženosti odraslih koji primaju dozu od 240 $\mu\text{g/kg}$. Međutim, mobilizacija populacije CD34+ zabilježena je u koraku 2 ispitivanja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Rezultati istraživanja s primjenom jednokratne supkutane doze u štakora i miševa pokazali su da pleriksafor može izazvati prolazne, ali ozbiljne neuromuskularne učinke (nekoordinirane pokrete), učinke slične učincima sedativa (hipoaktivnost), dispneju, ležanje na trbuhu ili na boku i/ili grčeve u mišićima. Dodatni učinci pleriksafora redovito uočeni u ispitivanjima ponovljenih doza na životinjama uključivali su povišenu razinu cirkulirajućih leukocita te pojačano izlučivanje kalcija i magnezija urinom u štakora i pasa, blago povećanje težine slezene u štakora te proljev i tahikardiju u pasa. Histopatološki nalazi ekstramedularne hematopoeze zabilježeni su u jetri i slezeni štakora i/ili pasa. Jedna ili više od navedenih promjena obično su uočene pri sustavnoj izloženosti koja je bila istog reda veličine ili nešto veća od kliničke izloženosti u ljudi.

Rezultati ispitivanja za određivanje raspona doza provedenih kod mladih minijaturnih svinja te ispitivanja za određivanje raspona doza i završnih ispitivanja kod mladih štakora bili su slični rezultatima u odraslih miševa, štakora i pasa. Granice izloženosti u ispitivanju mladih štakora s maksimalnom podnošljivom dozom (engl. *maximum tolerated dose*, MTD) bile su ≥ 18 -struke u usporedbi s najvećom kliničkom pedijatrijskom dozom u djece do 18 godina starosti.

Općeniti *in vitro* probir na aktivnost receptora pokazao je da pleriksafor pri koncentraciji (5 $\mu\text{g/ml}$) nekoliko puta višoj od maksimalne sustavne razine u ljudi ima umjeren ili jak afinitet vezanja za različite receptore, pretežno smještene na presinaptičkim krajevima živaca u središnjem živčanom sustavu i/ili perifernom živčanom sustavu (kalcijev kanal N-tipa, kalijev kanal SK_{CA}, histaminski receptor H₃, muskarinski acetilkolinški receptori M₁ i M₂, adrenergički receptori α_{1B} i α_{2c} , neuropeptidni receptori Y₁ i glutamatni NMDA poliaminski receptor). Klinički značaj tih nalaza nije poznat.

Ispitivanja sigurnosne farmakologije uz intravensku primjenu pleriksafora u štakora pokazala su učinke depresije disanja i rada srca pri sustavnoj izloženosti nešto višoj od kliničke izloženosti u ljudi, dok je supkutana primjena imala učinak na dišni sustav i srce samo kod viših razina sustavne izloženosti.

SDF-1 α i CXCR4 igraju veliku ulogu u embriofetalnom razvoju. Pokazalo se da pleriksafor uzrokuje povećanu resorpciju, smanjenu težinu fetusa, zastoj u razvoju koštanog sustava i povećanu učestalost abnormalnosti fetusa u štakora i kunića. Podaci dobiveni na životinjskim modelima također upućuju na to da SDF-1 α i CXCR4 utječu na hematopoezu, vaskularizaciju i razvoj malog mozga fetusa. Sustavna izloženost razini pri kojoj nisu opažene nuspojave (NOAEL) u smislu teratogenih učinaka u štakora i kunića bila je jednakog reda veličine ili nešto manja od one utvrđene u bolesnika nakon primjene terapijskih doza. Ovaj teratogeni potencijal vjerojatno je posljedica farmakodinamičkog mehanizma djelovanja.

U ispitivanjima raspodjele u štakora koncentracija radioaktivno obilježenog pleriksafora utvrđena je u reproduktivnim organima (testisima, jajnicima, maternici) 2 tjedna nakon jednokratne doze ili ponovljenih doza primijenjenih tijekom 7 dana u mužjaka te nakon ponovljenih doza primijenjenih tijekom 7 dana u ženki. Brzina eliminacije iz tkiva bila je mala. Mogući učinci pleriksafora na mušku plodnost te postnatalni razvoj nisu ispitani u pretkliničkim ispitivanjima.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti pleriksafora. Pleriksafor nije pokazao genotoksično djelovanje u odgovarajućem nizu genotoksičnih testova.

Pri intermitentnom doziranju pleriksafor je inhibirao rast tumora u *in vivo* modelima ne-Hodgkinova limfoma, glioblastoma, meduloblastoma i akutne limfoblastične leukemije. Nakon kontinuirane primjene pleriksafora tijekom 28 dana zabilježeno je povećanje rasta ne-Hodgkinova limfoma. S obzirom na preporučeno kratko vrijeme primjene pleriksafora u ljudi očekuje se bi potencijalan rizik povezan s prethodno opisanim učinkom trebao biti malen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
kloridna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

24 mjesec.

Nakon otvaranja

S mikrobiološkog stajališta lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja prije primjene lijeka odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od prozirnog stakla tipa I, volumena 2 ml, s klorbutilnim gumenim čepom i aluminijskim prstenom s „flip-off“ polipropilenskom mat plavom kapicom. Jedna bočica sadrži 1,2 ml otopine.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1701/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. prosinca 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA
PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ
OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ
SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

Ili

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

Ili

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

Ili

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Pleriksafor Accord 20 mg/ml otopina za injekciju
pleriksafor

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 20 mg pleriksafora.
Jedna bočica sadrži 24 mg pleriksafora u 1,2 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev klorid, kloridna kiselina, natrijev hidroksid i voda za injekcije. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

1 bočica

24 mg/1,2 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neupotrijebljenu otopinu potrebno je zbrinuti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1701/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Pleriksafor Accord 20 mg/ml otopina za injekciju
pleriksafor
Za supkutanu primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

24 mg/1,2 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Pleriksafor Accord 20 mg/ml otopina za injekciju pleriksafor

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Pleriksafor Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Pleriksafor Accord
3. Kako primjenjivati Pleriksafor Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Pleriksafor Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Pleriksafor Accord i za što se koristi

Pleriksafor Accord sadrži djelatnu tvar pleriksafor koja blokira protein na površini matičnih krvnih stanica. Taj protein "veže" matične krvne stanice u koštanoj srži. Pleriksafor poboljšava otpuštanje matičnih stanica u krvotok (mobilizacija). Matične se stanice zatim mogu prikupiti aparatom koji razdvaja sastavnice krvi (aparat za aferezu) te kasnije zamrznuti i pohraniti do presađivanja.

Ako je mobilizacija slaba, Pleriksafor Accord se primjenjuje kako bi pospješio prikupljanje matičnih krvnih stanica

od bolesnika, za prikupljanje, pohranu i ponovno uvođenje (presađivanje),

- u odraslih bolesnika s limfomom (rakom bijelih krvnih stanica) ili multiplim mijelomom (rakom plazma stanica u koštanoj srži).
- u djece u dobi od navršene 1 godine do manje od 18 godina s limfomom ili solidnim tumorima

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Pleriksafor Accord

Nemojte primjenjivati Pleriksafor Accord

- ako ste alergični (preosjetljivi) na pleriksafor ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije nego primijenite Pleriksafor Accord.

Obratite se svom liječniku:

- ako imate ili ste imali srčanih tegoba
- ako imate tegoba s bubrezima. Liječnik će možda prilagoditi dozu.

- ako imate visok broj leukocita
- ako imate nizak broj trombocita
- ako ste ikada osjetili nesvjesticu ili ošamućenost pri ustajanju ili sjedenju, ili ako ste se ikada onesvijestili nakon primanja injekcije

Liječnik će možda provoditi **redovite krvne pretrage** kako bi pratio broj krvnih stanica.

Ne preporučuje se primjena lijeka Pleriksafor Accord za mobilizaciju matičnih stanica ako bolujete od leukemije (raka krvi ili koštane srži).

Drugi lijekovi i Pleriksafor Accord

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ne smijete primati Pleriksafor Accord ako ste trudni jer nema iskustva s primjenom lijeka Pleriksafor Accord u trudnica. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svome liječniku. Preporučuje se primjena kontracepcije u žena generativne dobi.

Ne smijete dojiti ako primete Pleriksafor Accord jer nije poznato izlučuje li se Pleriksafor Accord u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Pleriksafor Accord može prouzročiti omaglicu i umor. Ako osjećate omaglicu, umor ili se osjećate loše, nemojte voziti.

Pleriksafor Accord sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Pleriksafor Accord

Lijek će Vam injekcijom dati liječnik ili medicinska sestra.

Prvo ćete primiti čimbenik poticanja rasta granulocita, a zatim će Vam dati Pleriksafor Accord

Mobilizacija će početi nakon što prvo primite lijek koji se zove čimbenik poticanja rasta granulocita (G-CSF). Taj će lijek omogućiti pravilno djelovanje lijeka Pleriksafor Accord u tijelu. Ako želite saznati nešto više o čimbeniku poticanja rasta granulocita, upitajte o tome svog liječnika i pročitajte uputu priloženu uz lijek.

Kolika je doza lijeka Pleriksafor Accord?

Preporučena doza za odrasle je ili 20 mg (fiksna doza) ili 0,24 mg/kg tjelesne težine na dan. Preporučena doza za djecu, od navršene 1 godine do manje od 18 godina je 0,24 mg/kg tjelesne težine na dan.

Doza ovisi o tjelesnoj težini koju treba izmjeriti tjedan dana prije primanja prve doze. Ako imate umjerene ili teške tegobe s bubrezima, liječnik će Vam smanjiti dozu.

Kako se Pleriksafor Accord primjenjuje?

Pleriksafor Accord se daje potkožnom (supkutanom) injekcijom.

Kad se Pleriksafor Accord daje prvi puta?

Prvu dozu primit ćete 6 do 11 sati prije afereze (prikupljanja matičnih krvnih stanica).

Koliko se dugo Pleriksafor Accord primjenjuje?

Liječenje traje 2 do 4 dana zaredom (u nekim slučajevima i do 7 dana), dok se ne prikupi dovoljno matičnih stanica za presađivanje. U nekim slučajevima možda neće biti moguće prikupiti dovoljno matičnih stanica pa će se postupak prikupljanja prekinuti.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika:

- ako se ubrzo nakon primanja pleriksafora pojavi osip, oticanje područja oko očiju, zaduha ili nedostatak zraka, ošamućenost pri ustajanju ili sjedenju, osjećaj nesvjestice ili nesvjestica,
- ako osjetite bolove u gornjemu lijevom dijelu trbuha ili lijevom ramenu.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev, mučnina, crvenilo ili nadraženost na mjestu primjene injekcije
- nizak broj crvenih krvnih stanica u laboratorijskom testu (anemija u djece)

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- omaglica, umor ili loše osjećanje
- tegobe sa spavanjem
- vjetrovi, zatvor, probavne tegobe, povraćanje
- simptomi u trbuhu, poput bolova, oticanja ili osjećaja nelagode
- suha usta, utrnulost područja oko usta
- znojenje, prošireno crvenilo kože, bolovi u zglobovima, mišićima i kostima.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- alergijske reakcije poput kožnog osipa, oticanja područja oko očiju, nedostatka zraka
- anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok
- abnormalni snovi, noćne more

U rijetkim slučajevima nuspojave probavnog sustava mogu biti teške (proljev, povraćanje, bol u trbuhu i mučnina).

Srčani udar

U kliničkim su ispitivanjima bolesnici s faktorima rizika za srčani udar doživljavali srčani udar nakon primjene lijeka Pleriksafor Accord i čimbenika poticanja rasta granulocita s manje čestom učestalošću. Odmah obavijestite svoga liječnika ako osjetite nelagodu u prsima.

Trnci i utrnulost

Trnci i utrnulost česti su u bolesnika koji se liječe od raka i javljaju se u otprilike jednog na pet bolesnika. Međutim, ne čini se da je njihova učestalost veća pri primjeni lijeka Pleriksafor Accord. Također se na Vašim krvnim testovima može vidjeti porast broja bijelih krvnih stanica (leukocitoza).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog

sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka..

5. Kako čuvati Pleriksafor Accord

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nakon otvaranja bočice, Pleriksafor Accord se mora odmah primijeniti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Pleriksafor Accord sadrži

- Djelatna tvar je pleriksafor. Jedan ml otopine za injekciju sadrži 20 mg pleriksafora. Jedna bočica sadrži 24 mg pleriksafora u 1,2 ml otopine.
- Drugi sastojci su natrijev klorid, kloridna kiselina (koncentrirana), natrijev hidroksid i voda za injekcije (pogledajte dio 2 „Pleriksafor Accord sadrži natrij“).

Kako Pleriksafor Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Pleriksafor Accord je dostupan u obliku bistrer, bezbojne do blijedožute otopine za injekciju u staklenoj bočici s gumenim čepom i aluminijskim prstenom s „flip-off“ polipropilenskom mat plavom kapicom. Jedna bočica sadrži 1,2 ml otopine.

Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ii

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

Ii

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

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

<Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL /
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u