

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Plerixafor Accord 20 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ml wiehed ta' soluzzjoni fih 20 mg ta' plerixafor.
Kull kunjett fih 24 mg ta' plerixafor f' soluzzjoni ta' 1.2 ml.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni
Soluzzjoni ċara, bla kulur jew ta' kulur isfar ċar, b'pH ta' 6.0-7.5 u osmolalità ta' 260 - 320 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Pazjenti adulti

Plerixafor Accord flimkien mal-fattur li jstimula kolonji ta' granulociti (G-CSF) hu indikat biex iżid il- mobilizzazzjoni ta' ċelluli staminali ematopojetici lejn id-demmm periferali biex dawn ikunu jistgħu jingabru u sussegwentement jintużaw għal trapjant awtologu f' pazjenti adulti b'limfoma jew b'majeloma multipla fejn dawn għandhom ċelluli li jbatu biex jimmobilizzaw (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti pedjatriċi (Sena sa inqas minn 18-il sena)

Plerixafor Accord flimkien ma' G-CSF hu indikat biex iżid il-mobilizzazzjoni ta' ċelluli staminali ematopojetici lejn id-demmm periferali biex dawn ikunu jistgħu jingabru u sussegwentement jintużaw għal trapjant awtologu fit-tfal b'limfoma jew tumuri solidi malinni jew,:

- bħala prevenzjoni, meta l-għadd ta' ċelluli staminali li qed jiċċirkolaw fil-ġurnata prevista tal- ġabra wara mobilizzazzjoni adegwata b'G-CSF (bi jew minghajr kimoterapija) ma jkunx mistenni li jkun suffiċjenti fir-rigward tal-produzzjoni mixtieqa ta' ċelluli staminali ematopojetici, jew
- min preċedentement ma rnexxielux jiġbor biżżejjed ċelluli staminali ematopojetici (ara sezzjoni 4.2).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija bi Plerixafor Accord trid tinbeda u tiġi mmanigġjata minn tabib b'esperjenza fl-onkoloġija u/jew ematoloġija. Il-proċeduri tal-mobilizzazzjoni u l-aferesi għandhom jitwettqu b'kollaborazzjoni ma' ċentru tal-onkoloġija-ematoloġija b'esperjenza aċċettabbli f'dan il-qasam u fejn il-monitoraġġ taċ- ċelluli ematopojetici proġenituri jkun jista' jitwettaq b'mod korrett.

Età ta' aktar minn 60 sena u/jew kimoterapija majelosuppressiva preċedenti u/jew kimoterapija estensiva preċedenti u/jew l-ogħla għadd ta' ċelluli staminali li jkunu qed jiċċirkolaw ikun anqas

minn 20 ċellula staminali/mikrolitru, ġew identifikati bħala indikaturi li l-mobilizzazzjoni se tkun dgħajfa.

Požoloġija

Adulti

Id-doża rakkomandata kuljum ta' plerixafor permezz ta' injezzjoni minn taħt il-ġilda (*subcutaneous injection*) hi:

- doża fissa ta' 20 mg jew 0.24 mg/kg ta' piż tal-ġisem għal pazjenti li jiżnu ≤83 kg (ara sezzjoni 5.2).
- 0.24 mg/kg ta' piż tal-ġisem għal pazjenti li jiżnu > 83 kg.

Pedjatriku (Sena sa inqas minn 18-il sena)

Id-doża rakkomandata kuljum ta' plerixafor permezz ta' injezzjoni minn taħt il-ġilda hi:

- 0.24 mg/kg ta' piż tal-ġisem (ara sezzjoni 5.1).

Kull kunjett ta' trattament bi plerixafor hija mimlija biex tagħti 1.2 ml ta' 20 mg/ml plerixafor soluzzjoni akweja għall-injezzjoni li fiha 24 mg ta' plerixafor. Plerixafor irid jingibed f'tip ta' siringa b'daq adegwat li trid tintgħazel skont il-piż tal-pazjent.

Għal pazjenti b'piż baxx, sa 45 kg ta' piż tal-ġisem, siringi ta' 1 ml għall-użu f'pazjenti trabi jistgħu jintużaw. Din it-tip ta' siringa għandha gradi maġġuri ta' kejl ta' 0.1 ml u gradi minuri ta' kejl ta' 0.01 ml u għalhekk hija tajba biex tagħti plerixafor, f'doża ta' 240 µg/kg, għal pazjenti pedjatriki ta' mill-inqas 9 kg ta' piż tal-ġisem.

Għal pazjenti ta' aktar minn 45 kg, tista' tintuża siringa ta' 1 ml jew 2 ml b'gradi ta' kejl li jippermettu li jitkejjel volum ta' 0.1 ml.

Għandha tingħata permezz ta' injezzjoni minn taħt il-ġilda minn 6 sa 11-il siegħa qabel ma tinbeda kull aferesi u wara 4 ijiem ta' kura minn qabel b'G-CSF. Fi provi kliniċi, intwera li fil-parti l-kbira plerixafor intuża għal minn 2 sa 4 (u sa 7) ijiem konsekuttivi.

Il-piż użat biex tiġi kkalkulata d-doża ta' plerixafor għandu jinkiseb fi żmien ġimgha qabel l-ewwel doża ta' plerixafor. Fi studji kliniċi, id-doża ta' plerixafor kienet ikkalkulata bbażata fuq il-piż tal- ġisem f'pazjenti li kellhom sa 175% tal-piż ideali tal-ġisem. Id-doża ta' Plerixafor u l-kura ta' pazjenti li jiżnu iktar minn 175% tal-piż ideali tal-ġisem ma kinux investigati. Il-piż ideali tal-ġisem jista' jiġi stabbilit bl-użu tal-formuli li ġejjin:

$$\begin{aligned} \text{irġiel (kg):} & \quad 50 + 2.3 \times ((\text{Tul (ċm)} \times 0.394) - 60); \\ \text{nisa (kg):} & \quad 45.5 + 2.3 \times ((\text{Tul (ċm)} \times 0.394) - 60). \end{aligned}$$

Peress li b'żieda fil-piż tal-ġisem ikun hemm żieda fl-espożizzjoni , id-doża ta' plerixafor m'għandhiex taqbeż 40 mg/kuljum.

Prodotti mediċinali li huma rakkomandati li jintużaw fl-istess hin

Fi studji kliniċi importanti hafna li jappoġġjaw l-użu ta' trattament bi Plerixafor, il-pazjenti kollha rċievew ta' kuljum filgħodu doži ta' 10 µg/kg G-CSF għal 4 ijiem konsekuttivi qabel l-ewwel doża ta' plerixafor u kull filgħodu qabel l-aferesi.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Pazjenti bi tneħhija tal-kreatinina ta' 20-50 ml/min għandu jkollhom id-doża tagħhom ta' plerixafor imnaqqsa b'terz għal 0.16 mg/kg/jum (ara sezzjoni 5.2). Dejta klinika b'dan l-aġġustament fid-doża hi limitata.

Hemm esperjenza klinika insuffiċjenti biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar pożoloġija alternattiva għal pazjenti bi tneħhija tal-kreatinina ta' < 20 ml/min, kif ukoll biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar pożoloġija għal pazjenti fuq l-emodjalisi.

Peress li b'żieda fil-piż tal-ġisem ikun hemm żieda fl-espożizzjoni, id-doża m'għandhiex taqbeż 27 mg/kuljum jekk it-tneħħija tal-kreġatinina tkun inqas minn 50 ml/min.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja tat-trattament bi Plerixafor fit-tfal (sena sa inqas minn 18-il sena) ġew studjati f' studju kkontrollat, *open-label* u multiċentriku (ara sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2).

Pazjenti anzjani (> 65 sena)

L-ebda modifikazzjonijiet fid-doża mhuma meħtieġa għal pazjenti anzjani b'funzjoni normali tal-kliewi. Aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani bi tneħħija tal-kreġatinina ta' ≤ 50 ml/min hu rakkomandat (ara Indeboliment tal-kliewi hawn fuq). B'mod ġenerali, għandha tingħata attenzjoni fil- għażla tad-doża għal pazjenti anzjani minħabba l-frekwenza akbar ta' tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi hekk kif l-età tавvanza.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Plerixafor Accord huwa għal injezzjoni minn taħt il-ġilda. Kull kunjett hu intenzjonat biex jintuża darba biss.

Il-kunjetti għandhom jiġu eżaminati viżwalment qabel l-għoti u m'għandhomx jintużaw jekk ikun fihom il-fraġ jew ikun hemm tibdil fil-kulur. Minħabba li Plerixafor Accord hu fornut bħala formulazzjoni sterili, hielsa mill-preservattivi, għandha tiġi segwita teknika asettika meta l-kontenut tal-kunjett jiġi ttrasferit għal siringa adattata għall-għoti minn taħt il-ġilda (ara sezzjoni 6.3).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-mobilizzazzjoni ta' ċelluli tat-tumur f'pazjenti b'limfoma u majeloma multipla

Meta Plerixafor Accord jintuża flimkien ma' G-CSF għal mobilizzazzjoni ta' ċelluli staminali ematopojetici f'pazjenti b'limfoma jew majeloma multipla, ċelluli tat-tumur jistgħu jintreħew mill-mudullun u sussegwentement jingabru fil-prodott tal-lewkaferesi. Ir-riżutati juru li, f'każ li ċ-ċelluli tat-tumur jiġu mmobilizzati, in-numru ta' ċelluli tat-tumur li jiġu mmobilizzati ma jiżdiedx meta plerixafor jingħata ma' G-CSF meta mqabbel ma' G-CSF waħdu.

Mobilizzazzjoni taċ-ċelluli tat-tumur f'pazjenti bil-lewkimja

Fi programm ta' użu kompassjonali, it-trattament bi Plerixafor u G-CSF ingħataw lil pazjenti b'lewkimja majelogenika akuta u lewkimja taċ-ċelluli tal-plażma. F'xi każijiet, dawn il-pazjenti kellhom żieda fin-numru ta' ċelluli tal-lewkimja li jkunu qed jiċċirkolaw. Għall-iskop tal-mobilizzazzjoni taċ-ċelluli staminali ematopojetici, plerixafor jista' jikkawża l-mobilizzazzjoni ta' ċelluli lewkemici u kontaminazzjoni sussegwenti tal-prodott tal-aferesi. Għalhekk, plerixafor mhuwiex rakkomandat għal mobilizzazzjoni ta' ċelluli staminali ematopojetici u l-ġbir (*harvest*) f'pazjenti bil-lewkimja.

Effetti ematoloġici

Iperlewkocitosi

L-għoti tat-trattament bi Plerixafor flimkien ma' G-CSF iżid il-lewkoċiti li jkunu qed jiċċirkolaw, kif ukoll l-ammonti ta' ċelluli staminali ematopojetici. L-għadd taċ-ċelluli bojod tad-dem m'għandu jiġi mmonitorjat waqt it-terapija bi plerixafor. Għandu jintuża ġudizzju kliniku

meta it-trattament bi Plerixafor jingħata lil pazjenti b' għadd tan- newtrofilu tad-demmi periferali ta' iktar minn $50 \times 10^9/L$.

Tromboċitopenja

It-tromboċitopenja hi kumplikazzjoni magħrufa tal-aferezi u kienet osservata f' pazjenti li kienu qed jirċievu t-trattament bi Plerixafor. L-għadd tal-plejtliġi għandu jiġi mmonitorjat fil-pazjenti kollha li jkunu qed jirċievu it-trattament bi Plerixafor u li tkun qed issirilhom l-aferezi.

Reazzjonijiet allergiċi

It-trattament bi Plerixafor kien assoċjat b' mod mhux komuni mal-possibbiltà ta' reazzjonijiet sistemici marbuta ma' injezzjoni minn taħt il-ġilda bħal urtikarja, neġha periorbitali, qtugħ ta' nifs, jew nuqqas ta' ossiġnu (ara sezzjoni 4.8). Is-sintomi rrispondew għall-kura (eż., antistamini, kortikosteroidi, idratazzjoni jew ossiġnu supplimentali) jew fiequ spontanament. Każijiet ta' reazzjonijiet anafilattiċi, li jinkludu xokkanafilattiku, ġew irrappurtati minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq minn madwar id-dinja. Għandhom jittiehdu prekawzzjonijiet xierqa minhabba l-possibbiltà ta' dawn ir-reazzjonijiet.

Reazzjonijiet vasovagali

Reazzjonijiet vasovagali, pressjoni tad-demmi baxxa meta wiehed ikun bilwieqfa, u/jew sinkope jistgħu jsejnhu wara injezzjonijiet minn taħt il-ġilda (ara sezzjoni 4.8). Għandhom jittiehdu prekawzzjonijiet xierqa minhabba l-possibbiltà ta' dawn ir-reazzjonijiet.

Effett fuq il-milsa

Fil-firien, fi studji ta' qabel l-użu kliniku, kienu osservati piżijiet ogħla assoluti u relattivi tal-milsa assoċjati ma' ematopojesi ekstramedullari wara l-ġhoti minn taħt il-ġilda ta' kuljum u fit-tul (minn 2 sa 4 ġimgħat) ta' plerixafor b' dozi li kienu madwar 4 darbiet ogħla mid-doża rakkomandata għall- bnedmin.

L-effett ta' plerixafor fuq id-daqs tal-milsa fil-pazjenti ma kienx evalwat b' mod speċifiku fl-istudji klinici. Ġew irrappurtati każijiet ta' tkabbir tal-milsa u/jew ta' tifqigħ tal-milsa wara l-ġhoti tat-trattament bi Plerixafor flimkien mal-fattur ta' tkabbir G-CSF. Persuni li jirċievu t-trattament bi Plerixafor flimkien ma' G-CSF u li jirrapportaw uġigħ addominali fuq ix-xellug fin-naħa ta' fuq u/jew uġigħ skapulari jew fl-ispallejn, għandhom jiġu evalwati għall-integrità tal-milsa.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f' kull doża jiġifieri essenzjalment 'hieles mis- sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni. Testijiet *in vitro* wrew li plerixafor ma kienx metabolizzat minn enzimi P450 CYP u ma inibixxiex jew stimola enzimi P450 CYP. Plerixafor ma aġixxiex bħala substrat jew inibitur ta' P-glikoproteina fi studju *in vitro*.

Fi studji klinici ta' pazjenti b' limfoma mhux ta' Hodgkin, iż-żieda ta' rituximab ma' kors tal-mobilizzazzjoni bi plerixafor u G-CSF, ma affettwax is-sigurtà tal-pazjent jew il-produzzjoni ta' ċelluli CD34+.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jkollhom tfal

Nisa li jistgħu jkollhom tfal iridu jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura.

Tqala

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' plerixafor waqt it-tqala.

Ibbażat fuq il-mekkaniżmu farmakodinamiku ta' azzjoni, plerixafor jidher li jikkawża malformazzjonijiet kongenitali meta jingħata matul it-tqala. Studji fuq l-annimali wrew teratogeniċità (ara sezzjoni 5.3). Plerixafor m'għandux jintuża matul it-tqala ħlief jekk il-kundizzjoni klinika tal-mara tkun teħtiegħ il-kura bi plerixafor.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk plerixafor jitneħħiex fil-ħalib uman. Riskju għat-tarbija li tkun qed terda' mhux eskluż. It-treddiġh għandu jieqaf waqt it-trattament bi Plerixafor Accord.

Fertilità

L-effetti ta' plerixafor fuq il-fertilità maskili u femminili mhumiex magħrufa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Plerixafor Accord għandu influwenza żgħira fuq il-hila biex issuq u biex tuża l-magni. Xi pazjenti kellhom sturdament, għeja kbira jew reazzjonijiet vasovagali; għalhekk l-attenzjoni hi rakkomandata waqt is-sewqan u t-thaddim ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Dejta dwar is-sigurtà ta' plerixafor flimkien ma' G-CSF f'pazjenti tal-onkoloġija b'limfoma u majeloma multipla nkisbu minn 2 studji ta' Fażi III kkontrollati bil-plaċebo (301 pazjenti) u 10 studji mhux ikkontrollati ta' fażi II (242 pazjent). Il-pazjenti kienu kkurati primarjament b'doži ta' kuljum ta'

0.24 mg/kg ta' plerixafor permezz ta' injezzjoni minn taħt il-ġilda. L-espożizzjoni għal plerixafor f'dawn l-istudji varjat minn 1 sa 7 ijiem konsekuttivi (medjan = jumejn).

Fiz-2 studji ta' fażi III f'pazjenti b'limfoma mhux ta' Hodgkin u b'majeloma multipla (AMD3100-3101 u AMD3100-3102, rispettivament), total ta' 301 pazjenti kienu kkurati fil-grupp ta'

G-CSF u Plerixafor u 292 pazjent kienu kkurati fil-grupp tal- plaċebo u G-CSF. Il-pazjenti rċievew ta' kuljum filgħodu doži ta' G-CSF 10 µg/kg għal 4 ijiem qabel l-ewwel doża ta' plerixafor jew tal- plaċebo u kull filgħodu qabel l-aferesi. Reazzjonijiet avversi li sehħew b'mod aktar frekwenti bi Plerixafor u G-CSF milli bil-plaċebo u G-CSF u li kienu rrapportati bhala li kienu marbuta mal- medicina f' $\geq 1\%$ tal-pazjenti li rċievew Plerixafor, matul il-mobilizzazzjoni taċ-ċelluli staminali ematopojetiči u l-aferesi u qabel il-kura kimoterapewtika/ablativa bhala preparazzjoni għat-trapjant, huma murija f'Tabella 1.

Mill-kura kimoterapewtika/ablativa bhala preparazzjoni għat-trapjant, sa 12-il xahar wara t-trapjant, ma kienu osservati l-ebda differenzi sinifikanti fl-incidanza ta' reazzjonijiet fil-gruppi tal-kura.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti skont din il-prattika li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$), rari ħafna ($< 1/10\ 000$),

mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi li sehhew b' mod aktar frekwenti bi plerixafor milli bil-plaċebo u li huma kkunsidrati li huma marbuta ma' plerixafor matul il-mobilizzazzjoni u l- aferesi fi studji ta' fazi III

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Mhux magħruf	Tkabbir tal-milsa, tifqigh tal-milsa (ara sezzjoni 4.4)**
Disturbi fis-sistema immuni	
Mhux komuni	Reazzjoni allergika* Reazzjonijiet anafilattiċi li jinkludu xokk anafilattiku (arasezzjoni 4.4)**
Disturbi psikjatriċi	
Komuni	Nuqqas ta' rqaq
Mhux komuni	Ħolm mhux tas-soltu, ħolm tal-biża
Disturbi fis-sistema nervuza	
Komuni	Ugigh ta' ras, sturdament
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni hafna	Dijarea, dardir
Komuni	Rimettar, ugigh ta' zaqq, skonfort fl-istonku, dispepsja, nefha addominali, stitikezza, gass, ipoestesija orali, halq xott
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni	Iperidrosi, ħakk
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni	Artralġja, ugigh muskoloskeletrali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Komuni hafna	Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni u tal-infużjoni
Komuni	Għeja kbira, telqa
* Il-frekwenza ta' reazzjonijiet allergiċi pprezentati hi bbażata fuq reazzjonijiet avversi li sehhew fl-istudji tal-onkoloġija (679 pazjent). L-avvenimenti kienu jinkludu waħda jew aktar minn dawn li ġejjin: urtikarja (n = 2), nefha periorbitali (n = 2), qtugh ta' nifs (n = 1) jew nuqqas ta' ossiġnu (n = 1). Dawn l-avvenimenti kienu ġeneralment ħfief jew moderati u sehhew fi żmien madwar 30 minuta wara l-ghoti ta' Plerixafor.	
** Mill-esperjenza wara li l-prodott tqiegħed fis-sug	

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati f' pazjenti b' limfoma u majeloma multipla li rċivew Plerixafor fl-istudji ikkontrollati ta' Fazi III u f' studji mhux ikkontrollati, li jinkludu studju ta' Fazi II ta' Plerixafor mogħti waħdu għal mobilizzazzjoni ta' ċelluli staminali ematopojetiċi, huma simili. Għal pazjenti tal-onkoloġija, ma kienu osservati l-ebda differenzi sinifikanti fl-incidenta ta' reazzjonijiet avversi skont il-marda, l-età, jew is-sess.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari

Infart mijokardijaku

Fi studji kliniċi, 7 minn 679 pazjent tal-onkoloġija kellhom infarti mijokardijaċi wara mobilizzazzjoni taċ-ċelluli staminali ematopojetiċi bi plerixafor u G-CSF. L-avvenimenti kollha sehhew mill-inqas 14- il jum wara l-aħħar għoti ta' plerixafor. Flimkien ma' dan, żewġ pazjenti

tal-onkoloġija nisa, fil- programm għall-użu kompassjonali, kellhom infart mijokardijaku wara mobilizzazzjoni taċ-ċelluli staminali ematopojetici bi plerixafor u G-CSF. Wiehed minn dawn l-avvenimenti seħħ mill-inqas 4 ijiem wara l-aħħar għoti ta' plerixafor. Nuqqas ta' relazzjoni temporali fi 8 minn 9 pazjenti, flimkien mal-profil tar-riskju ta' pazjenti b'infart mijokardijaku ma jissuġġerixxix li Plerixafor jikkawża riskju indipendenti għal infart mijokardijaku f'pazjenti li jirċievu G-CSF ukoll.

Iperleukoċitosi

Kien osservat għadd taċ-ċelluli tad-demem bojod ta' $100 \times 10^9/L$ jew akbar, fil-jum qabel, jew fi kwalunkwe jum tal-aferesi, f' 7 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Plerixafor u f' 1 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu l-placebo fl-istudji ta' Fażi III. Ma kienu osservati l-ebda kumplikazzjonijiet jew sintomi kliniċi ta' lewkostasi.

Reazzjonijiet vasovagali

Fi studji kliniċi dwar Plerixafor f'pazjenti tal-onkoloġija u f'voluntiera b'saħħithom, inqas minn 1 % tal- individwi kellhom reazzjonijiet vasovagali (ipotensjoni ortostatika u/jew sinkope) wara l-għoti taht il- ġilda ta' dozi ta' plerixafor ta' ≤ 0.24 mg/kg. Il-maġġoranza ta' dawn l-avvenimenti seħħew fi żmien siegħa mill-għoti ta' plerixafor.

Disturbi gastro-intestinali

Fi studji kliniċi bi Plerixafor fuq pazjenti tal-onkoloġija, kien hemm rapporti rari ta' avvenimenti gastro-intestinali severi, li jinkludu dijarea, nawseja, rimettar u uġiġh addominali.

Parestesija

Il-parestesija hi osservata b'mod komuni f'pazjenti tal-onkoloġija li jkunu għaddejjin minn trapjant awtologu wara interventi multipli minhabba l-marda. Fi studji ta' fażi III ikkontrollati bil-placebo, l- incidenza ta' parestesija kienet ta' 20.6 % u 21.2 % fil-grupp ta' plerixafor u placebo, rispettivament.

Pazjenti anzjani

Fiż-żewġ studji kliniċi ta' plerixafor, ikkontrollati bil-placebo, 24 % tal-pazjenti kellhom ≥ 65 sena. Ma kienu osservati l-ebda differenzi notevoli fl-incidenza ta' reazzjonijiet avversi f'dawn il-pazjenti anzjani meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar.

Popolazzjoni pedjatrika

Tletin pazjent ġew ittrattati b' 0.24 mg/kg ta' plerixafor f' studju kkontrollat, open-label u multicentriku (DFI 12860) (ara sezzjoni 5.1).

Il-profil ta' sigurtà f'dan l-istudju pedjatriku kien konsistenti ma' dak li ġie osservat fl-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla** f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva ma ġie rrapportat. Ibbażat fuq dejta limitata b'dozi oġhla mid-doża rakkomandata u sa 0.48 mg/kg, il-frekwenza ta' disturbi gastro-intestinali, reazzjonijiet vasovagali, ipotensjoni ortostatika u/jew sinkope, jistgħu jkunu oġhla.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunostimulanti, immunostimulanti oħra; Kodiċi

ATC: L03AX16

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Plerixafor hu derivattiv *bicyclam*, antagonist reversibbli selettiv tar-riċettur chemokine CXCR4 u jimblokka t-twaħħil tal-ligand relatat tiegħu, fattur-1 α derivat miċ-ċelluli stromali (SDF-1 α), magħruf ukoll bħala CXCL12. Hu maħsub li l-lewkoċitosi kkaġunata minn plerixafor u ż-żidiet fil- livelli taċ-ċelluli progenituri ematopojetici fiċ-ċirkolazzjoni, jirriżultaw minn interruzzjoni tat-twaħħil ta' CXCR4 mal-ligand relatat tiegħu li jirriżulta fid-dehra kemm ta' ċelluli maturi kif ukoll pluripotenti fiċ-ċirkolazzjoni sistemika. Iċ-ċelluli CD34+ mmobilizzati minn plerixafor huma funzjonali u kapaċi jagħmlu *engraftment* b'possibbiltà ta' ripopolazzjoni fit-tul.

Effetti farmakodinamiċi

Fi studji farmakodinamiċi b'plerixafor mogħti waħdu f'voluntiera b'saħħithom, l-ogħla mobilizzazzjoni taċ-ċelluli CD34+ kienet osservata minn 6 sa 9 sigħat wara l-għoti. Fi studji farmakodinamiċi f'voluntiera b'saħħithom b'plerixafor mogħti flimkien ma' G-CSF f'kors ta' doża identiku bħal dak mogħti fl-istudji li saru fuq pazjenti, kienet osservata zieda sostnuta fl-għadd ta' ċelluli CD34+ fid-demm periferali minn 4 sa 18-il siegħa wara l-għoti ta' plerixafor, bl-ogħla rispons li seħħ bejn 10 u 14-il siegħa.

Sabiex jitqabblu l-farmakokinetika u l-farmakodinamikata' plerixafor wara dozi bbażati fuq 0.24 mg/kg u dawk fissi (20 mg), saret prova f'pazjenti adulti b' NHL (N=61) li ġew ittrattati b' 0.24 mg/kg jew 20 mg ta' plerixafor. Il-prova saret f'pazjenti li jiżnu 70 kg jew inqas (medjan: 63.7 kg, min: 34.2 kg, max: 70 kg). Id-doża fissa ta' 20 mg wriet espożizzjoni (AUC_{0-10h}) li kienet 1.43-darbiet ogħla mid-doża ta' 0.24 mg/kg dose (Tabella 2). Id-doża fissa ta' 20 mg wriet ukoll rata ta' rispons, sabiex tinkiseb il-mira ta' $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ ċelluli/kg, li mil-lat numeriku kien ogħla (5.2% [60.0% vs 54.8%] skont id-dejta mill-laboratorju lokali u 11.7% [63.3% vs 51.6%] skont id-dejta mill-laboratorju ċentrali) milli d-doża bbażata fuq il-mg/kg. Iż-żmien medjan sabiex jintlaħaq $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ cells/kg kien ta' 3 ijiem għaż-żewġ gruppi ta' trattament, u l-profil ta' sigurtà bejn il-gruppi kien simili. Ġie magħżul piż ta' 83 kg bħala l-punt fejn pazjenti jgħaddu minn dożaġġ fiss għal wiehed ibbażat fuq il-piż (83 kg x 0.24 mg = 19.92 mg/kg).

Tabella 2. Paragun ta' Espożizzjonijiet Sistemici (AUC_{0-10h}) ta' skedi ta' dożaġġ fiss u bbażat fuq il-piż

Skeda ta' dożaġġ	Medja ġeometrika AUC
Fiss 20 mg (n=30)	3991.2
0.24 mg/kg (n=31)	2792.7
Proporzjon (90% CI)	1.43 (1.32,1.54)

Effikaċja klinika u sigurtà

F'żewġ studji *randomised* u kkontrollati ta' fażi III, pazjenti b'limfoma mhux ta' Hodgkin jew b'majeloma multipla, irċiew plerixafor 0.24 mg/kg jew plaċebo kull filgħaxija qabel l-aferesi. Il- pazjenti rċiew ta' kuljum filgħodu, doži ta' G-CSF 10 μ g/kg għal 4 ijiem qabel l-ewwel doża ta' plerixafor jew tal-plaċebo, u kull filgħodu qabel l-aferesi. L-aħjar ammonti (5 jew 6 x 10⁶ ċelluli/kg) u l-inqas ammont (2 x 10⁶ ċelluli/kg) ta' ċelluli CD34+/kg f'perijodu ta' numru stabbilit ta' jiem, kif ukoll varji *endpoints* primarji, li kienu jinkorporaw *engraftment* li rnexxa, huma pprezentati f'Tabella 3 u 5; il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu l-aħjar ammonti ta' ċelluli CD34+/kg sal-jum tal-aferesi huma

ppreżentati f' Tabella 4 u 6.

Tabella 3. Riżultati tal-effikaċja ta' Studju AMD3100-3101 – mobilizzazzjoni taċ-ċelluli CD34+ f' pazjenti li kellhom limfoma mhux ta' Hodgkin

<i>Endpoint tal-effikaċja^b</i>	Plerixafor u G-CSF (n = 150)	Plaċebo u G-CSF (n = 148)	Valur p^a
Pazjenti li kisbu $\geq 5 \times 10^6$ ċelluli/kg f' ≤ 4 ijiem ta' aferesi u <i>engraftment</i> li rnexxa	86 (57.3%)	28 (18.9%)	< 0.001
Pazjenti li kisbu $\geq 2 \times 10^6$ ċelluli/kg f' ≤ 4 ijiem ta' aferesi u <i>engraftment</i> li rnexxa	126 (84.0%)	64 (43.2%)	< 0.001

^a Valur p ikkalkulat bl-użu ta' Pearson's Chi-Squared test

^b Aktar pazjenti b' mod statistikament sinifikanti kisbu $\geq 5 \times 10^6$ ċelluli/kg fi ≤ 4 ijiem ta' aferesi bi Plerixafor u G-CSF (n=89;

59.3%) milli bil-plaċebo u G-CSF (n=29; 19.6%), p<0.001; aktar pazjenti b' mod statistikament sinifikanti kisbu $\geq 2 \times 10^6$ ċelluli/kg fi ≤ 4 ijiem ta' aferesi bi Plerixafor u G-CSF (n=130; 86.7%) milli bil-plaċebo u G-CSF (n=70; 47.3%), p<0.001.

Tabella 4. Studju AMD3100-3101 – Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ ċelluli/kg sal-jum tal-aferesi f' pazjenti li kellhom limfoma mhux ta' Hodgkin

Jiem	Proporzjon^a f' Plerixafor u G-CSF (n=147^b)	Proporzjon^a fil-Plaċebo u G-CSF (n=142^b)
1	27.9%	4.2%
2	49.1%	14.2%
3	57.7%	21.6%
4	65.6%	24.2%

^a Il-perċentwali hi stabbilita permezz tal-metodu Kaplan Meier

^b n jinkludi l-pazjenti kollha li rċivew mill-inqas jum wiehed ta' aferesi

Tabella 5. Riżultati tal-effikaċja ta' Studju AMD3100-3102 – mobilizzazzjoni taċ-ċelluli CD34+ f' pazjenti b' majeloma multipla

<i>Endpoint tal-effikaċja^b</i>	Plerixafor u G-CSF (n = 148)	Plaċebo u G-CSF (n = 154)	valur p^a
Pazjenti li kisbu $\geq 6 \times 10^6$ ċelluli/kg f' \leq jumejn ta' aferesi u <i>engraftment</i> li rnexxa	104 (70.3%)	53 (34.4%)	< 0.001

^a Valur-p ikkalkulat bl-użu tal-istastika Cochran-Mantel-Haenszel imblukkata mill-ghadd tal-plejtlits fil-linja bażi

^b Aktar pazjenti b' mod statistikament sinifikanti kisbu $\geq 6 \times 10^6$ ċelluli/kg f' \leq jumejn ta' aferesi bi Plerixafor u G-CSF (n=106; 71.6%) milli bil-plaċebo u G-CSF (n=53; 34.4%), p<0.001; aktar pazjenti b' mod statistikament sinifikanti kisbu

$\geq 6 \times 10^6$ ċelluli/kg f' ≤ 4 ijiem ta' aferesi bi Plerixafor u G-CSF (n=112; 75.7%) milli bil-plaċebo u G-CSF (n=79; 51.3%), p<0.001; aktar pazjenti b' mod statistikament sinifikanti kisbu $\geq 2 \times 10^6$ ċelluli/kg f' ≤ 4 ijiem ta' aferesi bi Plerixafor u G-CSF (n=141; 95.3%) milli bil-plaċebo u G-CSF (n=136; 88.3%), p=0.031.

Tabella 6. Studju AMD3100-3102 – Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ ċelluli/kg sal-jum tal-aferesi f' pazjenti li kellhom majeloma multipla

Jiem	Proporzjon f'plerixafor u G-CSF (n = 144 ^b)	Proporzjon fil-plaċebo u G-CSF (n = 150 ^b)
1	54.2%	17.3%
2	77.9%	35.3%
3	86.8%	48.9%
4	86.8%	55.9%

^a Il-perċentwali hi stabbilita permezz tal-metodu Kaplan Meier

^b n jinkludi l-pazjenti kollha li rċievw mill-inqas jum wiehed ta' aferesi

Pazjenti Rescue

Fl-istudju AMD3100-3101, 62 pazjent (10 fil-grupp tal-plerixafor + G-CSF u 52 fil-grupp tal-plaċebo

+GCSF), li ma setgħux jimmobilizzaw numru suffiċjenti ta' ċelluli CD34+ u għaldaqstant ma setgħux ikomplu għal trapjant, iddaħħlu fi proċedura Rescue *open-label* bi Plerixafor u G-CSF. Minn dawn il-pazjenti, 55 % (34 minn 62) immobilizzaw $\geq 2 \times 10^6$ /kg ċelluli CD34+ u kellhom *engrafting* b'suċċess. Fl-istudju AMD3100-3102, 7 pazjenti (kollha mill-grupp tal-plaċebo + G-CSF) daħlu fil-proċedura Rescue.

Minn dawn il-pazjenti, 100% (7 minn 7) immobilizzaw $\geq 2 \times 10^6$ /kg ċelluli CD34+ u kellhom *engrafting* b'suċċess.

Id-doża ta' ċelluli staminali ematopojetici użata għal kull trapjant kienet stabbilita mill-investigatur u

ċ-ċelluli staminali ematopojetici kollha li ngabru mhux neċessarjament kienu ttrapjantati. Għal pazjenti li kellhom trapjant fl-istudji ta' fażi III, iż-żmien medjan għall-*engraftment* tan-newtrofilu (10-11-il jum), iż-żmien medjan għall-*engraftment* tal-plejtlits (18-20 jum) u żmien kemm dam effettiv it- trapjant sa 12-il xahar wara t-trapjant, kienu simili fil-gruppi kollha ta' Plerixafor u l-plaċebo.

Id-dejta dwar il-mobilizzazzjoni u l-*engraftment* minn studji ta' appoġġ ta' Fażi II (doża ta' plerixafor ta' 0.24 mg/kg mogħtija filgħaxija jew filgħodu qabel l-aferesi) f'pazjenti b'limfoma mhux ta' Hodgkin, bil-marda ta' Hodgkin, jew b'majeloma multipla, kienu simili għad-dejta tal-istudji ta' Fażi III.

Fl-istudji kkontrollati bil-plaċebo, l-ammont ta' kemm il-darba żdied l-għadd ta' ċelluli CD34+ fid- demm periferali (ċelluli/ μ l) fuq il-perijodu ta' 24 siegħa mill-jum ta' qabel l-ewwel aferesi sa dritt qabel l-ewwel aferesi kien evalwat (Tabella 6). Matul dak il-perijodu ta' 24 siegħa, l-ewwel doża ta' plerixafor 0.24 mg/kg jew plaċebo nġhatat 10-11-il siegħa qabel l-aferesi.

Tabella 7. Żieda ta' drabi fl-għadd ta' ċelluli CD34+ fid-demm periferali wara l-ghoti ta' plerixafor

Studju	Plerixafor u G-CSF		Plaċebo u G-CSF	
	Medjan	Medja (SD)	Medjan	Medja (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)

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat mill-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati ta' studji b'plerixafor fi tfal ta' età minn 0 sa sena f'majelosopressjoni kkawżata minn kimoterapija għall-kura ta' disturbi malinni, li teħtieġ trapjant awtologu ta' ċelluli staminali

ematopojetiċi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

L-effikaċja u s-sigurtà ta' plerixafor ġew evalwati f' studju kkontrollat, *open-label* u multicentriku f' pazjenti pedjatriċi b' tumuri solidi (inklużi newroblastoma, sarkoma, sarkoma ta' Ewing) jew limfoma li kienu eliġibbli għal trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetiċi awtologi (DFI12860).

Pazjenti b' lewkimja, persentaġġ għoli u persistenti ta' involviment tal-mudullun qabel il-mobilizzazzjoni jew trapjant preċedenti ta' ċelluli staminali kienu esklużi.

B' mod arbitrarju hamsa u erbghin pazjent pedjatriku (sena sa inqas minn 18-il sena) ġew magħzula 2:1, għall-użu ta' 0.24 mg/kg ta' plerixafor flimkien ma' mobilizzazzjoni standard (G-CSF flimkien ma' jew mingħajr kimoterapija) kontra kontroll (mobilizzazzjoni standard wahdu). L-età medjana kienet ta' 5.3 snin (min: max 1:18) fil-fergħa ta' plerixafor kontra 4.7 snin (min: max 1:17) fil-fergħa ta' kontroll.

Pazjent wieħed biss inqas minn sentejn ġie magħżul b' mod arbitrarju għall-fergħa ta' trattament b' plerixafor. Kien hemm żbilanċ bejn il-fergħat ta' trattament fl-għadd ta' CD34+ fid-demmi periferali fil-ġurnata qabel l-ewwel afereżi (jiġifieri qabel l-għoti ta' plerixafor), b' inqas PB CD34+ fiċ-ċirkolazzjoni fil-fergħa ta' plerixafor. L-għadd medjan ta' ċelluli PB CD34+ fil-linja bażi kien ta' 15 – il ċellula/ μ l fil-fergħa ta' plerixafor kontra 35 ċellula/ μ l fil-fergħa ta' kontroll. L-analiżi primarja wriet li 80% tal-pazjenti fil-fergħa ta' plerixafor kellhom mill-inqas irduppar tal-għadd ta' PB CD34+, osservat minn filgħodu tal-ġurnata qabel l-ewwel afereżi ppjanata sa filgħodu ta' qabel l-afereżi kontra, 28.6 % tal-pazjenti fil-fergħa ta' kontroll ($p=0.0019$). Iż-żieda medjana fl-għadd ta' ċelluli PB CD34+ mil-linja bażi sal-ġurnata ta' afereżi kienet ta' 3.2 darbjet fil-fergħa ta' plerixafor kontra 1.4 darbjet fil-fergħa ta' kontroll.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' plerixafor kienet evalwata f' pazjenti b' limfoma u b' majeloma multipla fil-livell ta' doża klinika ta' 0.24 mg/kg wara kura minn qabel b' G-CSF (10 μ g/kg darba kuljum għal 4 ijiem konsekuttivi).

Assorbiment

Plerixafor jiġi assorbit malajr wara injezzjoni minn taħt il-ġilda u jilhaq il-konċentrazzjonijiet massimi wara madwar 30-60 minuta (t_{max}). Wara l-għoti minn taħt il-ġilda ta' doża ta' 0.24 mg/kg lil pazjenti li kienu diġà rċivew 4 ijiem ta' G-CSF bħala kura minn qabel, il-konċentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max}) u l-espożizzjoni sistemika (AUC_{0-24}) ta' plerixafor kienu ta' 887 ± 217 ng/ml u 4337 ± 922 ng.siegħa/ml, rispettivament.

Distribuzzjoni

Plerixafor jehel b' mod moderat mal-proteini fil-plażma tal-bniedem sa 58%. Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni ta' plerixafor fil-bnedmin hu ta' 0.3 l/kg li juri li plerixafor hu fil-biċċa l-kbira tiegħu ristrett għal, iżda mhux limitat għal, l-ispazju tal-fluwidu ekstravaskulari.

Bijotrasformazzjoni

In vitro, Plerixafor mhuwiex immetabolizzat permezz ta' mikrosomi mill-fwied uman jew epatoċiti primarji umani u ma jurix attività inibitorja *in vitro* lejn l-enzimi maġġuri CYP450 li jimmetabolizzaw il-medicina (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, u 3A4/5). Fi studji *in vitro* b' epatoċiti umani, plerixafor ma jstimulax l-enzimi CYP1A2, CYP2B6, u CYP3A4. Dawn is-sejbiet jissuggerixxu

li plerixafor għandu potenzjal baxx għal involviment f'interazzjonijiet bejn medicina u oħra li jiddependu fuq P450.

Eliminazzjoni

Ir-rotta principali tal-eliminazzjoni ta' plerixafor hi mill-awrina. Wara doża ta' 0.24 mg/kg lill-voluntiera b'saħħithom li kellhom funzjoni normali tal-kliewi, madwar 70% tad-doża tneħħiet mhux mibdula fl-awrina matul l-ewwel 24 siegħa wara l-għoti. Il-half-life tal-eliminazzjoni ($t_{1/2}$) fil-plażma hi ta' 3-5 sigħat. Fi studju *in vitro* b'mudelli ta' ċelluli MDCKII u MDCKII-MDR1, Plerixafor ma aġixxiex bħala substrat jew inibitur ta' P-glikoproteina.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Wara doża waħda ta' 0.24 mg/kg ta' plerixafor, it-tneħħija tnaqqset f'persuni li kellhom gradi differenti ta' indeboliment tal-kliewi u kienet ikkorrelata b'mod pożittiv mat-tneħħija tal-kreatinina (CrCl). Il-valuri medji ta' AUC_{0-24} ta' plerixafor f'persuni b'indeboliment hafif tal-kliewi (CrCl 51- 80 ml/min), moderat (CrCl 31-50 ml/min) u sever (CrCl \leq 30 ml/min) kienu 5410, 6780 u 6990 ng.siegħa/ml, rispettivament, u dawn kienu oghla mill-espożizzjoni osservata f'persuni b'saħħithom li kellhom funzjoni normali tal-kliewi (5070 ng.siegħa/ml). L-indeboliment tal-kliewi ma kellu l-ebda effett fuq $is-C_{max}$.

Sess

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li s-sess m'għandu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' plerixafor.

Anzjani

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li l-età m'għandha l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' plerixafor.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' plerixafor giet evalwata f'48 pazjent pedjatriku (sena sa inqas minn 18-il sena) b'tumuri solidi f'doži minn taht il-gilda ta' 0.16, 0.24 u 0.32 mg/kg b'mobilizzazzjoni standard (GCSF flimkien jew mingħajr kimoterapija). Abbaži ta' mudell ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni u b'mod simili għall-adulti, f'pazjenti pedjatriki dożaġġ ibbażat fuq $\mu\text{g}/\text{kg}$ irriżulta f'żieda fl-espożizzjoni ta' plerixafor hekk kif jiżdied il-piż tal-ġisem. Bl-istess skeda ta' dożaġġ skont il-piż ta' 240 $\mu\text{g}/\text{kg}$, l-espożizzjoni medja ta' plerixafor (AUC_{0-24h}) hija inqas f'pazjenti pedjatriki ta' età minn 2 sa <6 snin (1410 ng.h/mL), 6 sa <12-il sena (2318 ng.h/mL), u 12 sa <18-il sena (2981 ng.h/mL) milli fl-adulti (4337 ng.h/mL). Abbaži ta' mudell ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni, l-espożizzjonijiet medji ta' plerixafor (AUC_{0-24h}) f'pazjenti pedjatriki ta' età minn 2 sa <6 snin (1905 ng.h/mL), 6 sa <12-il sena (3063 ng.h/mL), u 12 sa <18-il sena (4015 ng.h/mL), f'doża ta' 320 $\mu\text{g}/\text{kg}$ huma aktar viċin għall-espożizzjoni f'adulti li qegħdin jirċievu 240 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Madankollu, il-mobilizzazzjoni tal-għadd ta' PB CD34+ gie osservat fil-faži 2 tal-prova.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ir-riżultati minn studji fuq doża waħda mogħtija taht il-gilda fil-firien u fil-grieden urew li plerixafor jista' jikkaġuna effetti newromuskolari temporanji iżda severi (moviment mhux ikkoordinat), effetti bħal meta wieħed ikun taht l-effett ta' sedattiv (ipoattività), qtugh ta' nifs, tmeddid laterali jew ventrali, u/jew spażmi tal-muskoli. Effetti addizzjonali ta'

plerixafor li kienu osservati b'mod konsistenti fi studji b'doži ripetuti fl-annimali kienu jinkludu żieda fil-livelli ta' ċelluli bojod tad- demm fiċ-ċirkolazzjoni u żieda fl-ammont ta' tneħħija ta' calcium u magnesium mill-awrina fil-firien u l-klieb, piżijiet ftit oghla tal-milsa fil-firien u dijarea u takikardija fil-klieb. Sejbiet istopatoloġiċi ta' ematopoiesi ekstramedullari kienu

osservati fil-fwied u l-milsa tal-firien u/jew tal-klieb. Ħafna drabi, waħda jew iżjed minn dawn is-sejbiet kienu osservati f'espożizzjonijiet sistemici li kienu fl-istess grad ta' qawwa jew ftit oghla mill-espożizzjoni klinika fil-bniedem.

Ir-riżultati tal-istudju sabiex tinstab il-marġni ta' doża fi hnieżer minjaturi żgħażaġh u l-istudji definitivi u sabiex tinstab il-marġni ta' doża f'firien żgħażaġh kienu simili għal dawk osservati f'grieden, firien u klieb adulti.

Il-marġni ta' espożizzjoni fl-istudju tal-far żgħażuġh fl-ogħla doża ttollerata (MTD *maximum tolerated dose*) kienu ≥ 18 -il darba meta mqabbla mal-ogħla doża klinika pedjatrika fit-tfal sa 18-il sena.

Numru ta' studji in vitro dwar l-attività ma' riċetturi varji wrew li plerixafor, f'koncentrazzjoni ta' (5 $\mu\text{g/ml}$), diversi drabi oghla mil-livell sistemiku massimu uman, għandu affinità moderata jew qawwija ta' twaħhil ma' numru ta' riċetturi differenti, li l-biċċa l-kbira tagħhom jinsabu fuq it-truf ta' nervaturi pre-sinattici fis-sistema nervuża ċentrali (CNS) u/jew fis-sistema nervuża periferika (PNS) (riċetturi tal-kanal tal-calcium ta' tip N, tal-kanal tal-potassium SK_{CA}, tal-istamina H₃, tal-acetylcholine muscarinic M₁ u M₂, adrenerġiċi α_{1B} u α_{2C} , tan-neuropeptide Y/Y₁ u tal-polyamine glutamate NMDA). Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijiex magħrufa.

Studji dwar is-sigurtà farmakoloġika b'plerixafor mogħti minn ġol-vina fil-firien urew effetti dipressanti fuq is-sistema respiratorja u kardijaka f'espożizzjonijiet sistemici li kienu ftit aktar mill-espożizzjoni klinika fil-bniedem, filwaqt li meta ġie mogħti minn taħt il-ġilda l-effetti dipressanti fuq is-sistema respiratorja u dik kardjovaskulari dehru biss b'livelli sistemici oghla.

SDF-1 α u CXCR4 għandhom rwol importanti fl-iżvilupp embrijo-fetali. Intwera li plerixafor jikkawża żieda fid-degradazzjoni tal-għadam, tnaqqis fil-piżijiet tal-fetu, żvilupp skeletriku li jittardja u żieda fl-anormalitajiet tal-fetu fil-firien u l-fniek. Dejta minn mudelli ta' annimali tissuġġerixxi wkoll modulazzjoni ta' ematopoiesi tal-fetu, vaskularizzazzjoni u żvilupp ċerebellari minn SDF-1 α u CXCR4. L-espożizzjoni sistemika Fil-Livell Fejn Ma Jidher l-Ebda Effett Avvers (NOAEL) għal effetti teratoġeniċi fil-firien u l-fniek, kienet tal-istess qawwa jew inqas minn dik li nstabet f'dozi terapewtiċi fil-pazjenti. Dan il-potenzjal teratoġeniku x'aktarx li jseħh minhabba l-mekkanizmu farmakodinamiku tal-azzjoni tiegħu.

Fi studji dwar id-distribuzzjoni fil-firien, koncentrazzjonijiet ta' plerixafor radjutikkettat kienu osservati fl-organi tar-riproduzzjoni (it-testikoli, l-ovarji, l-utru) ġimghatejn wara doża waħda jew dozi ripetuti ta' kuljum għal 7 darbiet fl-irġiel u wara dozi ripetuti ta' kuljum għal 7 darbiet fin-nisa. Ir-rata tal-eliminazzjoni mit-tessuti kienet bil-mod.

L-effetti potenzjali ta' plerixafor fuq il-fertilità fl-irġiel u fuq l-iżvilupp wara t-twelid ma kinux evalwati fi studji mhux klinici.

Ma sarux studji dwar il-karċinogeneċità bi plerixafor. Plerixafor ma kienx ġenotossiku f'sensiela adegwata ta' testijiet dwar il-ġenotossicità.

Plerixafor inibixxa t-tkabbir ta' tumuri f'mudelli *in vivo* ta' limfoma mhux ta' Hodgkin, glioblastoma, medulloblastoma u lewkimja limfoblastika akuta, meta ngħatat doża intermittenti. Żieda ta' tkabbir ta' limfoma mhux ta' Hodgkin kienet osservata wara l-ġhoti kontinwu ta' plerixafor għal 28 jum. Ir-riskju potenzjali assoċjat ma' dan l-effett hu mistenni li jkun baxx peress li fil-bniedem id-dożaġġ ta' plerixafor hu intenzjonat li jkun għal terminu qasir.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium chloride

Hydrochloric acid, koncentrat (għal aġġustament tal-pH)

Sodium hydroxide (għal aġġustament tal-pH)

Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

24 xahar.

Wara li jinfetħ

Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett tal-ħġieġ ċar ta' tip I ta' 2 ml, bl-għeluq jikkonsisti f'tapp tal-lastku tal-chlorobutyl u sigill *flip-off* tal-aluminju b'wiċċ matt blu tal-plastik PP. Kull kunjett fih 1.2 ml ta' soluzzjoni.

Daqs tal-pakkett ta' kunjett 1.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġjar iehor

Għal użu ta' darba biss.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1701/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Dicembru 2022.

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medicinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL- LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL- PROVVISTA U L-UŻU.**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200 Pabianice, Łódzkie, il-Polonja

Jew

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barçellona, 08040,
Spanja

Jew

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
In-Netherlands

Jew

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L- UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal- Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT- TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti għas-sottomissjoni ta' PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornamenti sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Plerixafor Accord 20 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni
plerixafor

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Ml wiehed fih 20 mg ta' plerixafor.
Kull kunjett fih 24 mg ta' plerixafor f'1.2 ml ta' soluzzjoni

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sodium chloride, hydrochloric acid, sodium hydroxide u ilma għal injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal iktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

Kunjett 1

24 mg/1.2 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ta' darba biss.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu. Għall-użu taħt il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kwalunkwe soluzzjoni mhux użata għandha tintrema.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1701 /001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Plerixafor Accord 20 mg/ml soluzzjoni għall-
injezzjoni plerixafor
Użu għal taħt il-ġilda

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

24 mg/1.2 ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Plerixafor Accord 20 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni plerixafor

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet preskritta għalik biss. Tagħtihiex lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Plerixafor Accord u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Plerixafor Accord
3. Kif għandek tuża Plerixafor Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Plerixafor Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Plerixafor Accord u għalxiex jintuża

Plerixafor Accord fih is-sustanza attiva plerixafor li timblokka proteina fuq il-wiċċ ta' ċelluli staminali tad- demm. Din il-proteina "torbot" iċ-ċelluli staminali tad-demm mal-mudullun. Plerixafor itejjeb il-ħruġ ta' ċelluli staminali fiċ-ċirkolazzjoni tad-demm (mobilizzazzjoni). Iċ-ċelluli staminali jistgħu mbagħad jingabru permezz ta' magna li tifred il-kostitwenti tad-demm (magna tal-aferesi) u sussegwentement jiġu ffrizati u jinħażnu sakemm jasal iż-żmien għat-trapjant tiegħek.

Jekk il-mobilizzazzjoni hija fqira, Plerixafor Accord jintuża biex jgħin jiġbor iċ-ċelluli staminali tad-demm mill-pazjent, għal ġbir, ħażna u re-introduzzjoni (trapjant),

- F'adulti li għandhom limfoma (kanċer taċ-ċelluli bojod tad-demm) jew majeloma multipla (kanċer li jaffettwa ċ-ċelluli tal-plażma fil-mudullun).
- Fi tfal minn età ta' sena sa inqas minn 18-il sena b'limfoma jew tumuri solidi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża

Plerixafor Accord

Tużax Plerixafor Accord

- jekk inti allergiku għal plerixafor jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis- sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tuża Plerixafor Accord.

Għid lit-tabib tiegħek:

- jekk għandek jew kellek problemi tal-qalb.
- jekk għandek problemi tal-kliewi. It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża.
- jekk għandek għadd għoli ta' ċelluli bojod tad-demm.
- jekk għandek għadd baxx ta' plejtlits fid-demm.

- jekk għandek storja medika ta' hass hażin jew li jagħtik il-mejt meta tqum bilwieqfa jew toqgħod bilqiegħda jew jekk hassek hażin fil-passat meta hađt xi injezzjonijiet.

It-tabib tiegħek jista' jwettaq **testijiet regolari tad-demmm** biex jimmonitorja l-għadd ta' ċelluli tad- demm tiegħek.

Mhuwiex rakkomandat li tuża Plerixafor Accord għal mobilizzazzjoni ta' ċelluli staminali jekk għandek lewkimja (kanċer tad-demmm jew tal-mudullun).

Mediċini oħra u Plerixafor Accord

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicina oħra.

Tqala u treddigh

M'għandekx tuża Plerixafor Accord jekk inti tqila, għax m'hemm l-ebda esperjenza b' Plerixafor Accord f'nisa tqal. Hu importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Hu rakkomandat li tuża l-kontraċezzjoni jekk qiegħda f'età li jkollok it-tfal.

M'għandekx tredda' jekk qed tieħu Plerixafor Accord, għaliex mhux magħruf jekk Plerixafor Accord johroġx fil-ħalib tal-omm.

Sewqan u thaddim ta' magni

Plerixafor Accord jista' jikkawża sturdament u gheja kbira. Għalhekk, għandek tevita s-sewqan jekk thossok stordut, għajjen/a jew ma thossokx tajjeb.

Plerixafor Accord fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Plerixafor Accord

Il-mediċina tiegħek ser tiġi injettata minn tabib jew infermier/a.

L-ewwel ser tirċievi G-CSF, imbagħad ser tinghata Plerixafor Accord

Il-mobilizzazzjoni ser tinbeda billi l-ewwel tinghatalek mediċina oħra msejha G-CSF (fattur li jstimula kolonji ta' granulociti). G-CSF ser jgħin lil Plerixafor Accord biex jaħdem kif suppost ġo ġismek. Jekk tixtieq tkun taf iktar dwar G-CSF, staqsi lit-tabib tiegħek u aqra l-fuljett ta' tagħrif li jiġi miegħu.

Kemm ser jinghata Plerixafor Accord?

Id-doża rakkomandata fl-adulti hija ta' jew 20 mg (doża fissa) jew 0.24 mg/kg ta' piż tal-ġisem/kuljum. Id-doża rakkomandata fit-tfal, minn sena sa inqas minn 18-il sena hija ta' 0.24 mg/kg ta' piż tal-ġisem/kuljum.

Id-doża tiegħek ser tkun tiddependi fuq il-piż ta' ġismek. Għandek tintiżen il-ġimgha ta' qabel li inti tirċievi l-ewwel doża tiegħek. Jekk għandek mard moderat jew sever tal-kliewi, it-tabib tiegħek ser inaqqas id-doża.

Kif jinghata Plerixafor Accord?

Plerixafor Accord jinghata permezz ta' injezzjoni subkutaneja (taħt il-ġilda tiegħek).

Meta jinghata għall-ewwel darba Plerixafor Accord?

Inti ser tirċievi l-ewwel doża tiegħek minn 6 sa 11-il siegħa qabel l-aferesi (il-ġbir ta' ċelluli staminali tad-demmm tiegħek).

Kemm idum jinghata Plerixafor Accord?

Il-kura ddum bejn jumejn u 4 ijiem konsekuttivi (f'xi każijiet iddum sa 7 ijiem), sakemm ikunu ngabru ċelluli staminali biżżejjed għat-trapjant tiegħek. Fi ftit każijiet, jistgħu ma jingabrux ċelluli staminali biżżejjed u t-tentattiv tal-ġbir jitwaqqaf.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk

- ftit wara li tirċievi plerixafor, ikollok raxx, nefha madwar l-ghajnejn, qtugħ ta' nifs jew nuqqas ta' ossiġnu, thoss il-mejt meta tqum bilwieqfa jew toqgħod bilqiegħda, thoss li se jhossok hażin jew ikollok hass hażin
- ikollok uġiġh fin-naħa ta' fuq tax-xellug tal-addome (żaqq) jew f' spalltek ix-xellugija.

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10)

- dijarea, nawseja (thossok imdardar), hmura jew irritazzjoni fil-post fejn tingħata l-injezzjoni
- għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demem skont test fil-laboratorju (anemija fit-tfal)

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- uġiġh ta' ras
- sturdament, thossok għajjen/a jew ma thossokx tajjeb
- diffikultà biex torqod
- gass, stitikezza, indigestjoni, rimettar
- sintomi fl-istonku bħal uġiġh, nefha jew skonfort
- ħalq xott, tmewwit madwar il-ħalq
- għaraq, hmura ġeneralizzata tal-ġilda, uġiġh fil-ġogi, uġiġh fil-muskoli u l-ghadam.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- reazzjonijiet allergiċi bħal raxx fil-ġilda, nefha madwar l-ghajnejn, qtugħ ta' nifs
- reazzjonijiet anafilattiċi, li jinkludu xokk anafilattiku
- ħolm mhux tas-soltu, ħolm tal-biża

Rarament, l-effetti sekondarji gastrointestinali jistgħu jkunu severi (dijarea, rimettar, uġiġh fl-istonku u nawseja).

Attakki tal-qalb

Fi provi kliniċi, pazjenti b'fatturi ta' riskju għal attakk ta' qalb, sofrew b'mod mhux komuni minn attacchi tal-qalb wara li ngħataw Plerixafor Accord u G-CSF. Jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatement jekk ikollok kwalunkwe skonfort fis-sider.

Sensazzjoni bħal qisu xi hadd qed inigġżek bil-labar u tmewwit

Sensazzjoni bħal qisu xi hadd qed inigġżek bil-labar u tmewwit huma komuni f'pazjenti li jkunu qed jingħataw kura minħabba kanċer. Madwar wieħed minn kull ħames pazjenti batew minn dawn is- sensazzjonijiet. Madankollu, ma jidhirx li dawn l-effetti jseħħu b'mod iktar frekwenti meta tuża Plerixafor Accord.

Jista' wkoll ikollok zieda fin-numru taċ-ċelluli bojod tad-demem (lewkoċitożi), fit-testijiet tad-demem tiegħek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz

tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Plerixafor Accord

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta wara "EXP". Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Wara li l-kunjett ikun infetaħ, Plerixafor Accord għandu jintuża immedjatement.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni

ohra X'fih Plerixafor Accord

- Is-sustanza attiva hi plerixafor. Kull ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni fiha 20 mg ta' plerixafor.
Kull kunjett fih 24 mg ta' plerixafor f' 1.2 ml ta' soluzzjoni.
- Is-sustanzi l-oħra huma sodium chloride, hydrochloric acid (konċentrat) u sodium hydroxide u ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2 "Plerixafor Accord fih is-sodium").

Kif jidher Plerixafor Accord u l-kontenut tal-pakkett

Plerixafor Accord hu fornut bħala soluzzjoni għall-injezzjoni ċara, bla kulur jew safra ċara f' kunjett tal-ħgieg b'tapp tal-lastku, sigill *flip-off* tal-aluminju u b'wiċċ matt blu tal-plastik PP. Kull kunjett fih 1.2 ml ta' soluzzjoni.

Kull pakkett fih kunjett wiehed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

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

Jew
Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
The Netherlands

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'