

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Plerixafor Accord 20 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 20 mg plerixaforu.

Každá injekčná liekovka obsahuje 24 mg plerixaforu v 1,2 ml roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný až bledožltý roztok s pH 6,0 - 7,5 a osmolalitou 260–320 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí pacienti

Plerixafor Accord je v kombinácii s faktorom stimulujúcim rast kolónií granulocytov (G-CSF) indikovaný na zvýšenie mobilizácie krvotvorných kmeňových buniek do periférnej krvi na odber a následnú autológnu transplantáciu u dospelých pacientov s lymfómom alebo mnohobočným myelómom, ktorých bunky sa zle mobilizujú (pozri časť 4.2).

Pediatrickí pacienti (1 rok až do 18 rokov)

Plerixafor Accord je indikovaný v kombinácii s G-CSF na zvýšenie mobilizácie krvotvorných kmeňových buniek do periférnej krvi na odber a následnú autológnu transplantáciu u detí s lymfómom alebo solidným maligným nádorom:

- preventívne, keď sa očakáva, že počet kmeňových buniek v predpokladaný deň odberu po adekvátnej mobilizácii s G-CSF (s chemoterapiou alebo bez nej) bude vzhľadom na požadovaný výťažok krvotvorných kmeňových buniek nedostatočný alebo
- u pacientov, u ktorých sa nepodarilo odobrať dostatok krvotvorných kmeňových buniek (pozri časť 4.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba liekom Plerixafor Accord sa má uskutočňovať na podnet a pod dohľadom lekára so skúsenosťami z onkológie a/alebo hematológie. Mobilizačné a aferézne postupy sa musia vykonávať v spolupráci s onkologicko-hematologickým centrom s prijateľnými skúsenosťami v tejto oblasti a za predpokladu zabezpečenia správneho monitorovania krvotvorných progenitorových buniek.

Ako indikátory slabej mobilizácie boli identifikované: vek nad 60 rokov a/alebo predchádzajúca myelosupresívna chemoterapia a/alebo rozsiahla predchádzajúca chemoterapia a/alebo maximálny počet cirkulujúcich kmeňových buniek nižší ako 20 kmeňových buniek/mikroliter.

Dávkovani

e

Dospelí

Odporúčaná denná dávka plerixaforu subkutánnou injekciou je:

- pevne stanovená 20 mg dávka alebo 0,24 mg/kg telesnej hmotnosti u pacientov s hmotnosťou ≤ 83 kg (pozri časť 5.2)
- 0,24 mg/kg telesnej hmotnosti u pacientov s hmotnosťou väčšou ako 83 kg.

Pediatrickí pacienti (1 rok až do 18 rokov)

Odporúčaná denná dávka plerixaforu subkutánnou injekciou je:

- 0,24 mg/kg telesnej hmotnosti (pozri časť 5.1).

Každá naplnená injekčná liekovka plerixaforu obsahuje 1,2 ml vodného injekčného roztoku plerixaforu 20 mg/ml obsahujúceho 24 mg plerixaforu.

Plerixafor musí byť pripravený v striekačke o veľkosti, ktorá sa má zvoliť podľa hmotnosti pacienta. Pre pacientov s nízkou hmotnosťou, do 45 kg telesnej hmotnosti, možno použiť 1 ml injekčné striekačky, ktoré sú určené na použitie u dojčiat. Tento typ injekčnej striekačky má veľké dieliky po 0,1 ml a malé dieliky po 0,01 ml a preto je vhodný na podávanie dávky plerixaforu 240 μ g/kg pediatrickým pacientom s telesnou hmotnosťou najmenej 9 kg. Pre pacientov s viac ako 45 kg možno použiť 1 ml alebo 2 ml injekčné striekačky s dielikmi, ktoré umožňujú odmerať objem 0,1 ml.

Má sa podávať podkožnou injekciou 6 až 11 hodín pred začiatkom každej aferézy po 4-dňovej predbežnej terapii G-CSF. V klinických štúdiách sa plerixafor používal spravidla 2 až 4 (max. do 7) dni po sebe.

Hmotnosť používanú pri výpočte dávky plerixaforu treba určovať najviac 1 týždeň pred podaním prvej dávky plerixaforu. Dávka plerixaforu sa pri klinických štúdiách vypočítala na základe telesnej hmotnosti pre pacientov s telesnou hmotnosťou dosahujúcou až 175 % ideálnej telesnej hmotnosti. Nebolo skúmané dávkovanie plerixaforu ani liečba pacientov vážiacich viac ako 175 % ideálnej telesnej hmotnosti. Ideálnu telesnú hmotnosť možno stanoviť použitím nasledujúcich vzťahov:

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

S ohľadom na rast expozície v závislosti od zvýšenia telesnej hmotnosti, dávka plerixaforu nesmie prekročiť 40 mg/deň.

Odporúčané súčasne podávané lieky

V pívotných klinických štúdiách na podporu používania liečby plerixaforom dostávali všetci pacienti denne ráno dávky 10 μ g/kg G-CSF počas 4 po sebe nasledujúcich dní pred podaním prvej dávky plerixaforu a každé ráno pred aferézou.

Osobitné skupiny pacientov

Poškodenie obličiek

U pacientov s klírensom kreatinínu 20 - 50 ml/min je potrebné znížiť dávkovanie plerixaforu o jednu tretinu na 0,16 mg/kg/deň (pozri časť 5.2). Klinické údaje o takejto úprave dávkovania sú obmedzené. Klinické skúsenosti sú nedostatočné na to, aby bolo možné vysloviť alternatívne odporúčania na dávkovanie pre pacientov s klírensom kreatinínu < 20 ml/min, a taktiež na vyslovenie alternatívnych odporúčaní na dávkovanie u pacientov, ktorí sú odkázaní na hemodialýzu.

S ohľadom na rast expozície so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou dávka nesmie prekročiť 27 mg/deň, ak je klírens kreatinínu nižší ako 50 ml/min.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť liečby plerixaforom u detí (1 až do 18 rokov) bola študovaná v otvorenej multicentrickej kontrolovanej štúdii (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2).

Starší pacienti (vo veku nad 65 rokov)

U starších pacientov s normálnou funkciou obličiek nie sú potrebné žiadne úpravy dávok. U starších pacientov s klírensom kreatinínu ≤ 50 ml/min sa odporúča úprava dávkovania (pozri vyššie Poškodenie obličiek). Pri určovaní dávkovania pre starších pacientov je potrebné postupovať so zvýšenou opatrnosťou, s ohľadom na zvýšený výskyt zníženej funkcie obličiek vo vyššom veku.

Spôsob podávania

Plerixafor Accord je na podkožné podávanie. Každá injekčná liekovka je určená iba na jedno použitie.

Injekčné liekovky sa pred podaním musia vizuálne skontrolovať. V prípade usadenín alebo zmeny sfarbenia sa liek nesmie použiť. Pretože Plerixafor Accord sa dodáva ako sterilný liek bez konzervačných látok, pri prenášaní obsahu injekčnej liekovky do vhodnej injekčnej striekačky na podkožné podanie sa musí dodržiavať aseptický postup (pozri časť 6.3).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Mobilizácia nádorových buniek u pacientov s lymfómom a mnohopočetným myelómom

Pri použití liečby plerixaforom spolu s G-CSF na mobilizáciu krvotvorných kmeňových buniek u pacientov s lymfómom alebo mnohopočetným myelómom sa nádorové bunky môžu uvoľniť z drene a následne zozbierať v leukaferéznom produkte. Výsledky preukázali, že pri mobilizácii nádorových buniek sa počet mobilizovaných nádorových buniek po plerixaforu a G-CSF nezvyšuje v porovnaní so samotným G-CSF.

Mobilizácia nádorových buniek u pacientov s leukémiou

V programe milosrdného používania (compassionate use programme) bola liečba plerixaforom a G-CSF podávaná pacientom s akútnou myelogénnou leukémiou a leukémiou buniek plazmy. V niektorých prípadoch sa u týchto pacientov zvýšil počet leukemických buniek v obeh. Na účely mobilizácie krvotvorných kmeňových buniek môže plerixafor spôsobovať aj mobilizáciu leukemických buniek a následnú kontamináciu výsledku aferézy. Z tohto dôvodu sa plerixafor neodporúča na mobilizáciu krvotvorných kmeňových buniek a ich odber u pacientov s leukémiou.

Hematologické účinky

Hyperleukocytóza

Podávanie liečby plerixaforom v spojení s G-CSF zvyšuje množstvo leukocytov v obeh a taktiež populácií krvotvorných kmeňových buniek. Počas liečby plerixaforom je potrebné sledovať počty bielych krviniek. Pri podávaní liečby plerixaforom pacientom s počtami neutrofilov v periférnej krvi nad $50 \times 10^9/l$ je potrebné riadiť sa klinickým úsudkom.

Trombocytopenia

Trombocytopenia patrí k známym komplikáciám aferézy a bola pozorovaná aj u pacientov

liečených plerixaforom. Počty krvných doštičiek je potrebné sledovať u všetkých pacientov, ktorí sú liečení plerixaforom a absolvujú aferézu.

Alergické reakcie

Liečba plerixaforom bol v menej častých prípadoch spojovaný s potenciálnymi systémovými reakciami, ktoré súviseli s podkožným injekčným podávaním, ako je žihľavka, periorbitálny opuch, dyspnoe alebo hypoxia (pozri časť 4.8). Tieto príznaky reagovali na liečbu (napr. antihistaminiká, kortikosteroidy, hydratácia alebo podávanie kyslíka) alebo spontánne ustúpili. Po uvedení tohto lieku na trh boli celosvetovo hlásené prípady anafylaktických reakcií, vrátane anafylaktického šoku. S ohľadom na potenciál týchto účinkov je potrebné použiť vhodnú profylaxiu.

Vazovagálne reakcie

Po podaní podkožnej injekcie sa môžu vyskytovať vazovagálne reakcie, ortostatická hypotenzia a/alebo synkopa (pozri časť 4.8). S ohľadom na potenciál týchto účinkov je potrebné použiť vhodnú profylaxiu.

Vplyv na slezinu

V predklinických štúdiách boli pozorované zvýšené absolútne a relatívne hmotnosti sleziny súvisiace s extramedulárnou hematopoézou po dlhodobejšom (2 až 4 týždne) každodennom podkožnom podávaní plerixaforu u potkanov pri dávkach približne štvornásobne vyšších ako je odporúčaná dávka u ľudí.

Účinok plerixaforu na veľkosť sleziny u pacientov sa v klinických štúdiách výslovne nevyhodnocoval. Boli hlásené prípady zväčšenia sleziny a/alebo jej roztrhnutia nasledujúce po podaní liečby plerixaforom, v spojení s nárastom faktoru G-CSF. Jednotlivci, ktorí dostávajú plerixafor v spojení s G-CSF a sťažujú sa na bolesti v ľavej hornej časti brušnej dutiny alebo bolesti lopatky alebo ramena, majú byť vyšetrení na neporušenosť sleziny.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v zásade „neobsahuje sodík“.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Testy *in vitro* preukázali, že plerixafor nebol metabolizovaný enzýmami P450 CYP, a že neinhiboval ani neindukoval enzýmy P450 CYP. Plerixafor nepôsobil ako substrát alebo inhibítor P-glykoproteínu v *in vitro* štúdií.

V klinických štúdiách u pacientov s lymfómom ne-Hodgkinovho typu nemalo pridanie rituximabu k mobilizačnej dávkovacej schéme plerixaforu a G-CSF vplyv na bezpečnosť pacienta ani na výťažok buniek CD34+.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku musia počas liečby používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

K dispozícii nie sú dostatočné údaje o používaní plerixaforu u gravidných žien. Na základe farmakodynamického mechanizmu účinku sa predpokladá, že pri podávaní počas gravidity plerixafor môže spôsobiť kongenitálne malformácie. Štúdie na zvieratách preukázali teratogenitu (pozri časť 5.3). Plerixafor sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav

ženy nevyhnutne nevyžaduje liečbu s plerixaforom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa plerixafor uvoľňuje do ľudského materského mlieka. Riziko pre dojčenie dieťa nemožno vylúčiť. Počas liečby liekom Plerixafor Accord sa dojčenie musí prerušiť.

Fertilita

Účinky plerixaforu na mužskú a ženskú fertilitu nie sú známe (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Plerixafor Accord má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Niektorí pacienti pociťovali závraty, únavu alebo vazovagálne reakcie; z tohto dôvodu sa odporúča zvýšená opatnosť pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Údaje o bezpečnosti plerixaforu v súvislosti s G-CSF u onkologických pacientov s lymfómom a mnohopočetnými myelómami boli získané z 2 placebom kontrolovaných štúdií fázy III (301 pacientov) a 10 nekontrolovaných štúdií fázy II (242 pacientov). Pacienti boli primárne liečení dennými dávkami 0,24 mg/kg plerixaforu, podávanými podkožnou injekciou. Expozícia plerixaforu pri týchto štúdiách sa pohybovala v rozsahu od 1 do 7 po sebe nasledujúcich dní (medián = 2 dni).

V dvoch štúdiách fázy III s pacientmi s ne-Hodgkinovským lymfómom a mnohopočetnými myelómami (AMD3100-3101, resp. AMD3100-3102), bolo liečených celkom 301 pacientov v skupine G-CSF a plerixafor a 292 pacientov v skupine G-CSF a placebo. Pacienti dostávali denne ráno dávky 10 µg/kg G-CSF počas 4 po sebe nasledujúcich dní pred podaním prvej dávky plerixaforu alebo placebo a každé ráno pred aferézou. Nežiaduce účinky sa vyskytovali častejšie v prípade plerixaforu a G-CSF ako v prípade placebo a G-CSF a boli vykázané ako súvisiace u ≥ 1 % pacientov, ktorí dostávali plerixafor, počas mobilizácie krvotvorných kmeňových buniek a aferézy a pred chemoterapiou/ablačnou liečbou v rámci prípravy na transplantáciu. Prehľad sa uvádza v Tabuľke 1.

Žiadne významné rozdiely vo výskyte nežiaducich účinkov medzi liečebnými skupinami neboli pozorované od chemoterapie/ablačnej liečby v rámci prípravy na transplantáciu až do 12 mesiacov po transplantácii.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkovom formáte

Nežiaduce účinky sú zoradené podľa tried orgánových systémov a frekvencie výskytu. Frekvencie sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa častejšie s plerixaforom ako s placebom a považované za súvisiace s plerixaforom počas mobilizácie a aferézy v štúdiách fázy III

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Neznáme	Splenomegália, roztrhnutie sleziny (pozri časť 4.4)**
Poruchy imunitného systému	

Menej časté	Alergické reakcie* Anafylaktické reakcie, vrátane anafylaktického šoku (pozri časť 4.4)**
Psychické poruchy	
Časté	Nespavosť
Menej časté	Abnormálne sny, nočné mory
Poruchy nervového systému	
Časté	Závrat, bolesti hlavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Hnačka, nauzea
Časté	Vracanie, bolesti brucha, žalúdočné ťažkosti, dyspepsia, abdominálna distenzia, zápcha, plynatosť, orálna hypoestézia, sucho v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Hyperhidróza, erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Artralgia, muskuloskeletárne bolesti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	Reakcie miesta vpichu injekcie a podania infúzie
Časté	Únava, malátnosť
* Frekvencia uvedených alergických reakcií vychádza z nežiaducich reakcií, ktoré sa vyskytli v onkologických štúdiách (679 pacientov). Tieto príhody zahŕňali jednu alebo viaceré z týchto možností: žihľavka (n = 2), periorbitálny opuch (n = 2), dyspnoe (n = 1) alebo hypoxia (n = 1). Príznaky týchto príhod boli spravidla mierne až stredne závažné a vyskytovali sa približne 30 minút po podaní plerixaforu. ** Zo skúseností po uvedení lieku na trh	

Nežiaduce účinky hlásené u pacientov s lymfómom a mnohopočetnými myelómami, ktorí dostávali plerixafor pri kontrolovaných štúdiách fázy III a nekontrolovaných štúdiách, vrátane štúdie fázy II plerixaforu ako monoterapie pri mobilizácii krvotvorných kmeňových buniek, sú podobné. Neboli pozorované významnejšie rozdiely výskytu nežiaducich účinkov u onkologických pacientov podľa ochorenia, veku ani pohlavia.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Infarkt myokardu

V klinických štúdiách došlo u 7 zo 679 onkologických pacientov k infarktu myokardu po mobilizácii krvotvorných kmeňových buniek plerixaforom a G-CSF. Všetky tieto príhody sa vyskytli najmenej 14 dní po poslednom podaní plerixaforu. Okrem toho dve onkologické pacientky v programe milosrdného používania dostali infarkt myokardu po mobilizácii krvotvorných kmeňových buniek plerixaforom a G-CSF. K jednej z týchto príhod došlo 4 dni po poslednom podaní plerixaforu.

Absencia časovej súvislosti u 8 z 9 pacientov, v spojení s rizikovým profilom pacientov s infarktom myokardu nenasvedčuje, že plerixafor prináša nezávislé riziko infarktu myokardu u pacientov, ktorí dostávali aj G-CSF.

Hyperleukocytóza

Počty bielych krviniek na úrovni $100 \times 10^9/l$ alebo vyššej boli zaznamenané v deň pred aferézou alebo v deň aferézy u 7 % pacientov, ktorí dostávali plerixafor, a u 1 % pacientov,

ktorí dostávali placebo v štúdiách fázy III. Neboli pozorované žiadne komplikácie ani klinické príznaky leukostázy.

Vazovagálne reakcie

V klinických štúdiách plerixaforu u onkologických a zdravých dobrovoľníkov pociťovalo menej ako 1 % pacientov vazovagálne reakcie (ortostatická hypotenzia alebo synkopa) po podkožnom podaní plerixaforu v dávke $\leq 0,24$ mg/kg. Väčšina týchto príhod sa vyskytovala do 1 hodiny od podania plerixaforu.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

V klinických štúdiách plerixaforu u onkologických pacientov boli zriedkavo hlásené závažné gastrointestinálne príhody vrátane hnačky, nauzey, vracania a bolesti žalúdka.

Parestézia

U onkologických pacientov, ktorí sa podrobujú autológnej transplantácii, je často pozorovaná parestézia po liečbe na viaceré ochorenia. V placebom kontrolovaných štúdiách fázy III bol výskyt parestézie v skupinách dostávajúcich plerixafor a placebo 20,6 % a 21,2 %, v uvedenom poradí.

Starší pacienti

V dvoch klinických skúšaní plerixaforu s kontrolou placebom bolo 24 % pacientov starších ako 65 rokov. U týchto starších pacientov neboli pozorované významnejšie rozdiely výskytu nežiaducich účinkov v porovnaní s mladšími pacientmi.

Pediatrická populácia

Tridsať pacientov bolo liečených s 0,24 mg/kg plerixaforu v otvorenej multicentrickej kontrolovanej štúdii (DFI 12860) (pozri časť 5.1).

Bezpečnostný profil v tejto pediatrickej štúdii bol konzistentný s tým, ktorý bol pozorovaný u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiadny prípad predávkovania. Na základe obmedzených údajov pri použití dávok vyšších ako je odporúčaná dávka až do 0,48 mg/kg sa môže zvýšiť frekvencia porúch a ochorení gastrointestinálneho traktu, vazovagálnych reakcií, ortostatickej hypotenzie alebo synkopy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulanciá, iné imunostimulanciá; kód ATC: L03AX16.

Mechanizmus účinku

Plerixafor je derivátom bicyklamu, selektívneho reverzibilného antagonistu receptora chemokínu CXCR4 a blokuje väzbu svojho príbuzného ligandu, faktora-1 α odvodeného od stromálnych buniek (SDF-1 α), známeho aj ako CXCL12. Predpokladá sa, že leukocytóza a zvýšené hladiny krvotvorných progenitorových buniek v obeh, indukované plerixaforom, sú

spôsobené narušením väzby CXCR4 na jeho príbuzný ligand, čo má za dôsledok vznik zreých a pluripotentných buniek v systémovom obeh. Bunky CD34+ mobilizované plerixaforom sú funkčné a schopné uchytenia a majú dlhodobý repopulačný potenciál.

Farmakodynamické účinky

Vo farmakodynamických štúdiách u zdravých dobrovoľníkov so samotným plerixaforom bol vrchol mobilizácie CD34+ buniek pozorovaný 6 až 9 hodín po podaní. Vo farmakodynamických štúdiách plerixaforu u zdravých dobrovoľníkov v spojení s G-CSF podávaným v rovnakej dávkovacej schéme ako pri štúdiách u pacientov bolo pozorované dlhodobé zvýšenie počtu CD34+ buniek v periférnej krvi 4 až 18 hodín po podaní plerixaforu s vrcholom odpovede medzi 10. a 14. hodinou.

Za účelom porovnania farmakokinetiky a farmakodynamiky plerixaforu po podaní dávky 0,24 mg/kg vypočítanej podľa hmotnosti a pevne stanovenej dávky (20 mg) bola vykonaná štúdia u pacientov s NHL (N = 61), ktorí boli liečení plerixaforom 0,24 mg/kg alebo 20 mg. Štúdia bola vykonaná u pacientov s hmotnosťou do 70 kg (vrátane) (stredná hodnota: 63,7 kg, min: 34,2 kg, max: 70 kg).

Pevne stanovená 20 mg dávka preukázala 1,43 – násobne vyššiu expozíciu (AUC_{0-10h}) ako dávka 0,24 mg/kg (Tabuľka 2). Pevne stanovená 20 mg dávka tiež preukázala numericky vyššiu mieru odpovede (5,2 % [60,0 % oproti 54,8 %] na základe lokálnych laboratórnych údajov z miestnych laboratórií a 11,7 % [63,3 % oproti 51,6 %] na základe centrálnych laboratórnych údajov) pri dosiahnutí cieľa $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ buniek/kg v porovnaní s dávkou vypočítanou podľa hmotnosti mg/kg. Stredná doba na dosiahnutie $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ buniek/kg bola 3 dni pre obe liečené skupiny a bezpečnostný profil medzi skupinami bol podobný. Telesná hmotnosť 83 kg bola zvolená ako hraničná hodnota prechodu pacientov z pevne stanovenej dávky na dávku vypočítanú podľa hmotnosti (83 kg x 0,24 mg = 19,92 mg/kg).

Tabuľka 2. Porovnania systémovej expozície (AUC_{0-10h}) pevnej stanovenej dávky a režimov na základe hmotnosti

Režim	Geometrický priemer AUC
Pevne stanovená 20 mg (n = 30)	3991,2
0,24 mg/kg (n = 31)	2792,7
Pomer (90 % CI)	1,43 (1,32; 1,54)

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V dvoch randomizovaných kontrolovaných štúdiách fázy III dostávali pacienti s ne-Hodgkinovským lymfómom alebo mnohopočetným myelómom plerixafor 0,24 mg/kg alebo placebo každý večer pred aferézou. Pacienti dostávali denne ráno dávky G-CSF 10 µg/kg počas 4 po sebe nasledujúcich dní pred podaním prvej dávky plerixaforu alebo placebo a každé ráno pred aferézou. Optimálne (5 alebo 6×10^6 buniek/kg) a minimálne (2×10^6 buniek/kg) počty buniek CD34+/kg za určený počet dní, a taktiež primárne kombinované koncové ukazovatele, ktoré zahŕňali aj úspešné uchytenie, sú uvedené v Tabuľke 3 a 5; podiel pacientov dosahujúcich optimálne počty buniek CD34+/kg v deň aferézy sú uvedené v Tabuľke 4 a 6.

Tabuľka 3. Výsledky štúdie AMD3100-3101 z hľadiska účinnosti – mobilizácia buniek CD34+ u pacientov s ne-Hodgkinovským lymfómom

Koncový ukazovateľ účinnosti ^b	Plerixafor a G-CSF (n = 150)	Placebo a G-CSF (n = 148)	Hodnota p ^a

Pacienti, ktorí dosiahli $\geq 5 \times 10^6$ buniek/kg za ≤ 4 dni aferézy a úspešné uchytenie	86 (57,3 %)	28 (18,9 %)	< 0,001
Pacienti, ktorí dosiahli $\geq 2 \times 10^6$ buniek/kg za ≤ 4 dni aferézy a úspešné uchytenie	126 (84,0 %)	64 (43,2 %)	< 0,001

^a Hodnota p vypočítaná použitím Pearsonovho testu chí-kvadrát

^b Štatisticky významne väčší počet pacientov dosiahol $\geq 5 \times 10^6$ buniek/kg za ≤ 4 dni aferézy s plerixaforom a G-CSF (n = 89; 59,3 %) ako s placebom a G-CSF (n = 29; 19,6 %), p < 0,001; štatisticky významne väčší počet pacientov dosiahol $\geq 2 \times 10^6$ buniek/kg za ≤ 4 dni aferézy s plerixaforom a G-CSF (n = 130; 86,7 %) ako s placebom a G-CSF (n = 70; 47,3 %), p < 0,001.

Tabuľka 4. Štúdia AMD3100-3101 – Podiel pacientov, ktorí dosiahli $\geq 5 \times 10^6$ buniek CD34+/kg do dňa aferézy u pacientov s ne-Hodgkinovským lymfómom

Dní	Podiel ^a s plerixaforom a G-CSF (n = 147 ^b)	Podiel ^a s placebom a 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 Percentá stanovené Kaplan-Meierovej metódou

^b n zahŕňa všetkých pacientov, ktorí absolvovali najmenej jeden deň aferézy

Tabuľka 5. Výsledky štúdie AMD3100-3102 z hľadiska účinnosti – mobilizácia buniek CD34+ u pacientov s mnohopočetným myelómom

Koncový ukazovateľ účinnosti ^b	Plerixafor a G-CSF (n = 148)	Placebo a G-CSF (n = 154)	Hodnota p ^a
Pacienti, ktorí dosiahli $\geq 6 \times 10^6$ buniek/kg za ≤ 2 dni aferézy a úspešné uchytenie	104 (70,3 %)	53 (34,4 %)	< 0,001

^a Hodnota p bola vypočítaná pomocou štatistiky Cochran-Mantel-Haenszela blokovanej začiatočnými počtami krvných doštičiek

^b Štatisticky významný vyšší počet pacientov dosiahol $\geq 6 \times 10^6$ buniek/kg za ≤ 2 dni aferézy s plerixaforom a G-CSF (n = 106; 71,6 %) ako s placebom a G-CSF (n = 53; 34,4 %), p < 0,001; štatisticky významne vyšší počet pacientov dosiahol $\geq 6 \times 10^6$ buniek/kg za ≤ 4 dni aferézy s plerixaforom a G-CSF (n = 112; 75,7 %) ako s placebom a G-CSF (n = 79; 51,3 %), p < 0,001; štatisticky významne viac pacientov dosiaholo $\geq 2 \times 10^6$ buniek/kg za ≤ 4 dni aferézy s plerixaforom a G-CSF (n = 141; 95,3 %) ako s placebom a G-CSF (n = 136; 88,3 %), p = 0,031.

Tabuľka 6. Štúdia AMD3100-3102 – Podiel pacientov, ktorí dosiahli $\geq 6 \times 10^6$ buniek CD34+/kg do dňa aferézy u pacientov s mnohopočetným myelómom

Dní	Podiel ^a s plerixaforom a G-CSF (n = 144 ^b)	Podiel ^a s placebom a 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 Percentá stanovené Kaplan-Meierovej metódou

^b n zahŕňa všetkých pacientov, ktorí absolvovali najmenej jeden deň aferézy

Zachraňovaní pacienti

V štúdií AMD3100-3101, 62 pacientov (10 v skupine plerixafor + G-CSF a 52 v skupine placebo + G-CSF), ktorí nedokázali mobilizovať dostatočný počet buniek CD34+ a preto sa nemohli podrobiť transplantácii, vstúpilo do otvorenej záchranej procedúry s plerixaforom a G-CSF. Z týchto pacientov bolo 55 % (34 zo 62) mobilizovaných s $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ buniek a ich uchytenie bolo úspešné. V štúdií AMD3100-3102 bolo do záchranej procedúry prijatých 7 pacientov (všetci zo skupiny placebo + G-CSF). Z týchto pacientov bolo 100 % (7 zo 7) mobilizovaných s $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ buniek a ich uchytenie bolo úspešné.

Dávka krvotvorných kmeňových buniek použitých pri každej transplantácii bola stanovovaná investigátorom a nie všetky zhromaždené krvotvorné kmeňové bunky museli byť nevyhnutne transplantované. U pacientov po transplantácii v štúdiách fázy III bol medián času do uchytenia neutrofilov (10 - 11 dní), medián času do uchytenia krvných doštičiek (18 - 20 dní) a životnosť štetu do 12 mesiacov po transplantácii podobné v skupinách, ktoré dostávali plerixafor i placebo.

Údaje o mobilizácii a uchytení z podporných štúdií fázy II (dávka plerixafor 0,24 mg/kg sa podávala večer alebo ráno pred aferézou) u pacientov s ne-Hodgkinovským lymfómom, Hodgkinovou chorobou alebo mnohopočetným myelómom boli podobné údajom zo štúdie fázy III.

V placebom kontrolovanej štúdií sa hodnotil násobok zvýšenia počtu buniek CD34+ v periférnej krvi (bunky/ μl) za 24-hodinové obdobie odo dňa pred prvou aferézou do dňa bezprostredne predchádzajúceho prvej aferéze (Tabuľka 7). Počas tohto 24-hodinového obdobia sa podávala prvá dávka plerixaforu 0,24 mg/kg alebo placebo 10 - 11 hodín pred aferézou.

Tabuľka 7. Násobok zvýšenia počtu buniek CD34+ v periférnej krvi po podaní plerixaforu

Štúdia	Plerixafor a G-CSF		Placebo a G-CSF	
	Medián	Priemer (ŠO)	Medián	Priemer (ŠO)
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)

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre plerixafor u detí od 0 do 1 roka pri myelosupresii spôsobenej chemoterapiou pri liečbe malígnych porúch, ktoré vyžadujú transplantáciu autológnych hematopoietických kmeňových buniek (pre informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

Účinnosť a bezpečnosť plerixaforu bola hodnotená v otvorenej multicentrickej kontrolovanej štúdií u pediatrických pacientov so solidnými tumormi (vrátane neuroblastómu, sarkómu, Ewingovho sarkómu) alebo s lymfómom, ktorí boli vhodní na autológnu transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek (DFI12860). Pacienti s leukémiou, pretrvávajúcim vysokým percentuálnym podielom účasti pred mobilizáciou alebo s predchádzajúcou transplantáciou kmeňových buniek boli vylúčení.

Štyridsaťpäť pediatrických pacientov (1 až do 18 rokov) bolo randomizovaných v pomere 2:1, s použitím 0,24 mg/kg plerixaforu so štandardnou mobilizáciou (G-CSF s chemoterapiou alebo bez nej) oproti kontrole (iba štandardná mobilizácia). Priemerný vek bol 5,3 rokov (min:max 1:18) v ramene s plerixaforom oproti 4,7 rokov (min:max 1:17) v kontrolnom ramene.

V liečebnom ramene s plerixaforom bol randomizovaný iba jeden pacient mladší ako 2 roky. Medzi liečebnými ramenami bola nerovnováha počtu CD34+ v periférnej krvi v deň prvej aferézy (t.j. pred podaním plerixaforu) s nižším počtom cirkulujúcich PB CD34+ v ramene s plerixaforom. Medián počtu buniek PB CD34+ na začiatku liečby bol 15 buniek/ μ l v ramene s plerixaforom oproti 35 bunkám/ μ l v kontrolnom ramene. Primárna analýza ukázala, že u 80 % pacientov v ramene s plerixaforom sa vyskytol aspoň dvojnásobok počtu PB CD34+ od rána dňa predchádzajúceho prvej plánovanej aferézy do rána pred aferézou, oproti 28,6 % pacientov v kontrolovanom ramene ($p = 0,0019$). Priemerné zvýšenie počtu buniek PB CD34+ od začiatku liečby do dňa aferézy bolo 3,2- násobné v ramene s plerixaforom oproti 1,4-násobnému zvýšeniu v kontrolnom ramene.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika plerixafora sa vyhodnocovala u pacientov s lymfómom a mnohopočetným myelómom pri úrovni klinickej dávky 0,24 mg/kg po predchádzajúcej liečbe s G-CSF (10 μ g/kg raz denne počas 4 po sebe nasledujúcich dní).

Absorpcia

Plerixafor sa rýchlo absorbuje po podkožnej injekcii a dosahuje vrcholové koncentrácie približne za 30 - 60 minút (t_{max}). Po podkožnom podaní dávky 0,24 mg/kg pacientom po predchádzajúcej 4-dňovej terapii G-CSF dosiahla maximálna koncentrácia v plazme (C_{max}) a systémová expozícia (AUC_{0-24}) plerixaforu 887 ± 217 ng/ml a $4\,337 \pm 922$ ng.hod/ml, v uvedenom poradí.

Distribúcia

Plerixafor sa mierne viaže na proteíny ľudskej plazmy až do 58 %. Zdanlivý distribučný objem plerixaforu u ľudí je 0,3 l/kg čo preukazuje, že plerixafor sa v prevažnej miere obmedzuje, nie však výhradne, na tekutiny mimocievneho priestoru.

Biotransformácia

Plerixafor nie je metabolizovaný *in vitro* použitím ľudských pečenevých mikrozómov ani ľudských primárnych hepatocytov a nevykazuje žiadny inhibičný účinok *in vitro* vo vzťahu k hlavným enzýmom CYP450 metabolizujúcim lieky (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4/5). V štúdiách *in vitro* s ľudskými hepatocytmi plerixafor neindukuje enzýmy CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4. Tieto zistenia naznačujú, že plerixafor má nízky potenciál účasti v interakciách medzi liekmi podmienených P450.

Eliminácia

Hlavnou cestou vylučovania plerixaforu je moč. Po dávke 0,24 mg/kg u zdravých dobrovoľníkov s normálnou funkciou obličiek bolo približne 70 % dávky vylúčených v nezmenenej podobe v moči počas prvých 24 hodín po podaní. Polčas vylučovania ($t_{1/2}$) v plazme je 3 - 5 hodín. Plerixafor nepôsobil ako substrát alebo inhibítor P-glykoproteínu v *in vitro* štúdií s MDCKII a MDCKII-MDR1 bunkových modeloch.

Osobitné skupiny pacientov

Poškodenie obličiek

Po jednej dávke 0,24 mg/kg plerixaforu sa klírens u pacientov s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek znížil a bol v pozitívnej korelácii s klírensom kreatinínu (CrCl). Priemerné hodnoty AUC_{0-24} plerixaforu u pacientov s miernou (CrCl 51 - 80 ml/min), stredne závažnou (CrCl 31 - 50 ml/min) a závažnou (CrCl \leq 30 ml/min) poruchou funkcie obličiek dosiahli 5 410, 6 780 a 6 990 ng.hod/ml, v uvedenom poradí, a boli vyššie ako expozícia pozorovaná u

zdravých dobrovoľníkov s normálnou funkciou obličiek (5 070 ng hod/ml). Porucha funkcie obličiek nemá žiadny vplyv na C_{max} .

Pohlavie

Farmakokinetická analýza jednotlivých skupín nepreukázala žiadny vplyv pohlavia na farmakokinetiku plerixafora.

Starší pacienti

Farmakokinetická analýza jednotlivých skupín nepreukázala žiadny vplyv veku na farmakokinetiku plerixaforu.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika plerixaforu bola hodnotená u 48 pediatrických pacientov (1 až do 18 rokov) so solidnými tumorami pri subkutánnych dávkach 0,16; 0,24 a 0,32 mg/kg so štandardnou mobilizáciou (GCSF s chemoterapiou alebo bez nej). Na základe farmakokinetického modelovania populácie a podobného u dospelých, dávkovanie vypočítané podľa hmotnosti v $\mu\text{g}/\text{kg}$ vyústilo do zvýšenia expozície plerixaforu so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou pediatrických pacientov. Pri tých istých dávkovacích režimoch s 240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ vypočítaných podľa hmotnosti, je priemerná expozícia plerixaforu (AUC_{0-24h}) nižšia u pediatrických pacientov vo veku 2 až <6 rokov (1410 ng.h/ml), 6 až <12 rokov (2318 ng.h/ml) a 12 až <18 rokov (2981 ng.h/ml) ako u dospelých (4337 ng.h/ml). Na základe farmakokinetického modelovania populácie priemerné expozície plerixaforu (AUC_{0-24h}) u pediatrických pacientov vo veku 2 až <6 rokov (1905 ng.h/ml), 6 až <12 rokov (3063 ng.h/ml) a 12 až <18 rokov (4015 ng.h/ml) pri dávke 320 $\mu\text{g}/\text{kg}$ sú bližšie k expozícii u dospelých dostávajúcich 240 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Avšak, mobilizácia počtu PB CD34+ bola pozorovaná vo fáze 2 skúšania.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Výsledky jednodávkových subkutánnych štúdií na potkanoch a myšiach preukázali, že plerixafor dokáže indukovať prechodné, avšak závažné neuromuskulárne účinky (nekoordinované pohyby), účinky podobné na sedatíva (hypoaktivita), dyspnoe, ventrálnu alebo laterálnu rekumbenciu alebo svalové kŕče. K ďalším účinkom systematicky pozorovaným v štúdiách na zvieratách s opakovaným podávaním dávky patrili zvýšené hladiny bielych krviniek v obehú a zvýšená exkrécia vápnika a horčička v moči u potkanov a psov, mierne zvýšenie hmotnosti sleziny u potkanov, a hnačka a tachykardia u psov. Histopatologické zistenia extramedulárnej krvotvorby boli pozorované v pečeni a slezine potkanov alebo psov. Spravidla bolo jedno alebo viaceré takéto zistenia pozorované pri rádovo rovnakých alebo mierne vyšších systémových expozíciách ako sú klinické expozície u ľudí.

Výsledky štúdie na zistenie rozsahu dávkovania u juvenilných prasiatok a štúdií na zistenie rozsahu a vymedzujúcich štúdií u juvenilných potkanov boli podobné tým, ktoré boli pozorované u dospelých myší, potkanov a psov. Hraničné hodnoty expozície v štúdií u juvenilných potkanov pri maximálnej tolerovanej dávke (MTD) boli ≥ 18 -krát väčšie v porovnaní s najvyššou klinickou pediatrickou dávkou deťom vo veku do 18 rokov.

Skríning všeobecnej *in vitro* aktivity receptorov ukázal, že plerixafor v koncentrácii (5 $\mu\text{g}/\text{ml}$), niekoľkonásobne vyššej ako je ľudská systémová hladina, má miernu alebo silnú väzbovú afinitu na množstvo rôznych receptorov vyskytujúcich sa hlavne na presynaptických nervových zakončeniach

v centrálnom nervovom systéme (CNS) a/alebo periférnom nervovom systéme (PNS) (kalciový kanál typu N, draslíkový kanál SK_{CA}, histamín H₃, acetylcholinové muskarínové M₁ a M₂, adrenergické α_{1B} a α_{2C} , neuropeptidové Y/Y₁ a glutamátové NMDA polyamínové receptory). Klinický význam týchto nálezov nie je známy.

Štúdie farmakologickej bezpečnosti s intravenózne podávaným plerixaforom na potkanoch preukázali tlmiace respiračné a srdcové účinky pri systémových expozíciách mierne vyšších ako klinické expozície u ľudí, zatiaľ čo pri podkožnej aplikácii boli zistené respiračné a

srdcovo-vaskulárne účinky iba pri vyššej systemovej expozícii.

SDF-1 α a CXCR4 zohrávajú významnú úlohu pri embryofetálnom vývoji. Preukázalo sa, že plerixafor spôsobuje zvýšenie resorpcie, zníženie hmotnosti plodu, spomalenie skeletárneho vývoja a zvýšenie počtu abnormalít plodu u potkanov a králikov. Údaje získané na zvieracích modeloch nasvedčujú tiež na moduláciu krvotvorby plodu, vaskularizácie a cerebelárneho vývoja SDF-1 α a CXCR4. Systémová expozícia na úrovni *bez pozorovaných nežiaducich účinkov* bola z hľadiska teratogénnych účinkov u potkanov a králikov rádovo rovnaká alebo nižšia ako zisťovaná u pacientov pri terapeutických dávkach. Tento teratogénny potenciál je pravdepodobne spôsobovaný jeho farmakodynamickým mechanizmom pôsobenia.

V štúdiách distribuovaných koncentrácií na potkanoch bol izotópovo značený plerixafor detegovaný v reprodukčných orgánoch (semenníky, vaječníky, maternica) dva týždne po jednej dávke alebo po

7 denne opakovaných dávkach u samcov a po 7 denne opakovaných dávkach u samíc.

Rýchlosť vylučovania z tkanív bola pomalá.

Potenciálne účinky plerixaforu na plodnosť mužov a na popôrodný vývoj neboli v neklinických štúdiách hodnotené.

Štúdie karcinogenity s plerixaforom sa neuskutočnili. Plerixafor nebol genotoxický v adekvátnom súbore testov genotoxicity.

Pri intermitentnom podávaní plerixafor inhiboval v modeloch *in vivo* rast nádorov ne-Hodgkinovského lymfómu, glioblastómu, meduloblastómu a akútnej lymfoblastovej leukémie. Bol zaznamenaný zvýšený rast ne-Hodgkinovského lymfómu po kontinuálnom podávaní plerixaforu počas 28 dní. Predpokladá sa, že potenciálne riziko spojené s týmto účinkom bude nízke, s ohľadom na krátku dobu podávania plerixaforu u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný

Kyselina chlorovodíková, koncentrovaná (na úpravu pH) Hydroxid sodný, (na úpravu pH)

Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

24 mesiacov.

Po otvorení

Z mikrobiologického hľadiska by sa liek mal použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za časy a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka o objemu 2 ml z číreho skla triedy I so zátkou z chlóróbutylového kaučuku a s hliníkovým uzáverom s modrým matným polypropylénovým plastovým otváracím viečkom. Každá injekčná liekovka obsahuje 1,2 ml roztoku.

Veľkosť balenia je 1 injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Iba na jednorazové použitie.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1701/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. decembra 2022.

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

alebo

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

alebo

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

alebo

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom pláne riadenia rizík predloženom v module

1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný plán riadenia rizík je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE
POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Plerixafor Accord 20 mg/ml injekčný roztok
plerixafor

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý 1 ml obsahuje 20 mg plerixaforu.
Každá injekčná liekovka obsahuje 24 mg plerixaforu v 1,2 ml roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: chlorid sodný, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný a voda na injekcie.
Ďalšie informácie sa uvádzajú v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
1 injekčná liekovka
24 mg/1,2 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jedno použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na podkožné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý roztok má byť zlikvidovaný.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1701/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODEĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Plerixafor Accord 20 mg/ml injekčný roztok

plerixafor

Na podkožné použitie

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

24 mg/1,2 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa
Plerixafor Accord 20 mg/ml injekčný roztok
plerixafor

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Plerixafor Accord a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Plerixafor Accord
3. Ako používať Plerixafor Accord
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Plerixafor Accord
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Plerixafor Accord a na čo sa používa

Plerixafor Accord obsahuje liečivo plerixafor, ktoré blokuje proteín (bielkovinu) na povrchu kmeňových krvotvorných buniek. Tento proteín „viaže“ kmeňové krvotvorné bunky na kostnú dreň. Plerixafor zlepšuje uvoľňovanie kmeňových buniek do krvného obehu (mobilizácia). Kmeňové bunky potom možno odobrať prístrojom, ktorý oddeľuje zložky krvi (prístrojom na aferézu) a následne zmraziť a uložiť až dovtedy, kým sa podrobíte transplantácii.

Ak je mobilizácia nedostatočná, používa sa Plerixafor Accord na odber krvotvorných kmeňových buniek s cieľom ich odberu, uchovávania a opätovného zavedenia (transplantácie)

- u dospelých pacientov s lymfómom (rakovinou bielych krviniek) alebo mnohopočetným myelómom (rakovinou, ktorá postihuje plazmatické bunky v kostnej dreni)
- u detí vo veku 1 rok až do 18 rokov s lymfómom alebo solidnými nádormi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Plerixafor

Accord Nepoužívajte Plerixafor Accord

- ak ste alergický na plerixafor alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Plerixafor Accord, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Povedzte svojmu lekárovi:

- ak máte alebo ste mali akékoľvek srdcové problémy.
- ak máte problémy s obličkami. Váš lekár vám možno upraví dávku.
- ak máte vysoký počet bielych krviniek.

- ak máte nízky počet krvných doštičiek.
- ak ste v minulosti odpadli alebo ste pociťovali závraty v stoji alebo v sede, alebo ak ste v minulosti omdleli po podávaní injekcií.

Váš lekár môže vykonávať **pravidelné krvné rozbor**y na sledovanie vášho krvného obrazu.

Neodporúča sa používať Plerixafor Accord na mobilizáciu kmeňových buniek, ak máte leukémiu (rakovinu krvi alebo kostnej drene).

Iné lieky a Plerixafor Accord

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, nesmiete Plerixafor Accord používať, pretože nie sú k dispozícii skúsenosti s používaním lieku Plerixafor Accord u tehotných žien. Je dôležité, aby ste svojmu lekárovi povedali, ak ste, ak myslíte, že možno ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť. Ak ste vo veku plodnosti, odporúča sa používať antikoncepciu.

Keď používate Plerixafor Accord, nesmiete dojčiť, pretože nie je známe, či sa Plerixafor Accord vylučuje do materského mlieka u ľudí.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Plerixafor Accord môže spôsobovať závrat a únavu. Z tohto dôvodu sa musíte vyhýbať vedeniu vozidiel ak cítite závrat, únavu alebo ak sa necítite dobre.

Plerixafor Accord obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na 1 dávku, to znamená, že v podstate neobsahuje sodík.

3. Ako používať Plerixafor Accord

Váš liek vám podá injekciou lekár alebo zdravotná sestra.

Najprv budete dostávať G-CSF, potom budete dostávať Plerixafor Accord

Mobilizácia sa začne tak, že najprv vám bude podaný iný liek, nazývaný G-CSF (faktor stimulácie rastu granulocytových kolónií). G-CSF pomáha lieku Plerixafor Accord pri dosahovaní správneho účinku vo vašom organizme. Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia G-CSF, opýtajte sa svojho lekára a prečítajte si príslušnú písomnú informáciu pre používateľa.

Koľko lieku Plerixafor Accord sa podáva?

Odporúčaná dávka u dospelých je buď 20 mg (pevne stanovená dávka) alebo 0,24 mg/kg telesnej hmotnosti za deň.

Odporúčaná dávka pre deti vo veku 1 rok až do 18 rokov je 0,24 mg/kg telesnej hmotnosti za deň.

Vaša dávka bude závisieť od vašej telesnej hmotnosti, ktorá sa zistí týždeň pred podaním prvej dávky. Ak máte stredne závažné alebo závažné problémy s obličkami, lekár vám zníži dávku.

Ako sa Plerixafor Accord podáva?

Plerixafor Accord sa podáva podkožnou injekciou (pod kožu).

Kedy bude Plerixafor Accord podaný po prvý raz?

Prvú dávku dostanete 6 až 11 hodín pred aferézou (odberom krvotvorných kmeňových buniek).

Ako dlho sa bude podávať Plerixafor Accord?

Liečba trvá 2 až 4 po sebe nasledujúce dni (v niektorých prípadoch až 7 dní), pokiaľ nebude odobrané dostatočné množstvo kmeňových buniek na vašu transplantáciu. V malom počte prípadov nebude odobrané dostatočné množstvo kmeňových buniek a pokus o odber bude zastavený.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi,

- ak krátko po podaní plerixaforu dostanete vyrážky, opuchy okolo očí, pociťte dýchavičnosť alebo nedostatok kyslíka, závraty v stojacej alebo sediacej polohe, ak pociťte mdloby alebo omdliete
- ak v hornej ľavej časti brušnej dutiny (brucha) alebo v ľavom ramene pociťte bolesť.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- hnačka, nauzea (pocit nevoľnosti), sčervenanie alebo podráždenie miesta podania injekcie
- nízky počet červených krviniek stanovený laboratórnym vyšetrením (chudokrvnosť u detí)

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- bolesti hlavy
- závrat, pocit únavy alebo nezdravý pocit
- zhoršený spánok
- plynatosť, zápcha, poruchy trávenia, vracanie
- žalúdočné príznaky ako sú bolesti, opuchy alebo žalúdočné ťažkosti
- sucho v ústach, necitlivosť okolia úst
- potenie, celkové sčervenanie pokožky, bolesti kĺbov, bolesti svalstva a kostí.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- alergické reakcie ako sú kožné vyrážky, opuchy okolo očí, dýchavičnosť
- anafylaktické reakcie vrátane anafylaktického šoku
- abnormálne sny, nočné mory

V zriedkavých prípadoch môžu byť gastrointestinálne vedľajšie účinky závažného charakteru (hnačka, vracanie, žalúdočné bolesti a nauzea).

Srdcové záchvaty

Menej často sa v klinických štúdiách u pacientov s rizikovými faktormi vyskytli srdcové záchvaty po podaní lieku Plerixafor Accord a G-CSF. Prosím, okamžite informujte vášho lekára, ak by ste pociťovali bolesti na hrudi.

Mravčenie a necitlivosť

U pacientov liečených na rakovinu je častý výskyt mravčenia a necitlivosti. Týmito pocitmi trpel jeden z piatich pacientov. Zdá sa však, že ak používate Plerixafor Accord, tieto príznaky sa nevyskytujú častejšie.

Vo vašich krvných rozboroch môžete tiež mať zvýšený počet bielych krviniek (leukocytóza).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Plerixafor Accord

Tento liek uchovávajúce mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na

uchovávanie. Po otvorení injekčnej liekovky sa Plerixafor Accord

musí okamžite použiť.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Opýtajte sa svojho lekárnik, ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepoužívate. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie

informácie Čo Plerixafor Accord

obsahuje

- Liečivo je plerixafor. Každý mililiter injekčného roztoku obsahuje 20 mg plerixaforu. Každá injekčná liekovka obsahuje 24 mg plerixaforu v 1,2 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, kyselina chlorovodíková (koncentrovaná), hydroxid sodný a voda na injekcie (pozri časť 2 „Plerixafor Accord obsahuje sodík“).

Ako vyzerá Plerixafor Accord a obsah balenia

Plerixafor Accord sa dodáva ako číry bezfarebný alebo svetložltý injekčný roztok v sklenenej injekčnej liekovke so zátkou z kaučuku a s hliníkovým uzáverom s modrým matným polypropylénovým plastovým otváracím viečkom. Každá injekčná liekovka obsahuje 1,2 ml roztoku.

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

alebo

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

alebo

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

Holandsko

alebo

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v