

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Pleriksafor Teva 20 mg/ml raztopina za injiciranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 20 mg pleriksaforja.  
Ena viala vsebuje 24 mg pleriksaforja v 1,2 ml raztopine.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina, praktično brez vidnih delcev, s pH 6,0-7,0 in osmolalnostjo 260-300 mOsm/kg.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Odrasli bolniki

Zdravilo Pleriksafor Teva je indicirano v kombinaciji z granulocitne kolonije stimulirajočim faktorjem (G-CSF- Granulocyte-Colony Stimulating Factor) za pospeševanje mobilizacije krvotvornih matičnih celic (KMC; HSC - Haematopoietic Stem Cells) v periferno kri, za zbiranje in kasnejšo avtologno presaditev pri odraslih bolnikih z limfomom ali multiplim mielomom (diseminiranim plazmocitomom), ki imajo nezadostno mobilizacijo celic (glejte poglavje 4.2).

#### Pediatrični bolniki (od 1 do manj kot 18 let)

Zdravilo Pleriksafor Teva je v kombinaciji z G-CSF indicirano pri otrocih z limfomom ali parenhimskimi (čvrstimi) malignimi tumorji za pospeševanje mobilizacije krvotvornih matičnih celic v periferno kri za zbiranje in poznejšo avtologno presaditev, in sicer:

- preventivno, če je pričakovano, da število matičnih celic v obtoku na predvideni dan zbiranja po ustrezni mobilizaciji z G-CSF (s kemoterapijo ali brez nje) ne bo zadostno glede na želeno število pridobljenih hematopoetskih matičnih celic, ali
- v primeru predhodnega neuspešnega zbiranja zadostne količine hematopoetskih matičnih celic (glejte poglavje 4.2).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Pleriksafor Teva mora pričeti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami v onkologiji in/ali hematologiji. Postopki mobilizacije in afereze morajo biti izvedeni v sodelovanju z onkološko-hematološkim centrom, kjer imajo ustrezne izkušnje na tem področju in kjer lahko natančno nadzirajo krvotvorne predniške celice.

Kot napovedniki slabe mobilizacije so se (bodisi posamezno bodisi skupaj) izkazali starost nad 60 let, predhodna mielosupresivna kemoterapija, obsežna predhodna kemoterapija in največje število matičnih celic v obtoku manj kot 20 matičnih celic/mikroliter.

## Odmerjanje

### Odrasli

Priporočeni dnevni odmerek pleriksaforja s subkutanim injiciranjem (s.c.) je:

- 20 mg fiksni odmerek ali 0,24 mg/kg telesne mase za bolnike, ki tehtajo  $\leq$  83 kg (glejte poglavje 5.2);
- 0,24 mg/kg telesne mase za bolnike, ki tehtajo  $>$  83 kg.

### Pediatrična populacija (od 1 do manj kot 18 let)

Priporočeni dnevni odmerek pleriksaforja s subkutanim injiciranjem (s.c.) je:

- 0,24 mg/kg telesne mase (glejte poglavje 5.1).

Ena viala pleriksaforja je napolnjena tako, da odmeri 1,2 ml vodne raztopine pleriksaforja za injiciranje s koncentracijo 20 mg/ml, ki vsebuje 24 mg pleriksaforja.

Pleriksafor je treba izvleči v brizgo, katere velikost je treba izbrati glede na bolnikovo telesno maso.

Za bolnike z nizko telesno maso do 45 kg je mogoče uporabiti 1-ml brizgo za uporabo pri dojenčkih.

Takšne brizge imajo večjo gradacijo na 0,1 ml in manjšo gradacijo na 0,01 ml in so zato primerne za dajanje pleriksaforja v odmerku 240  $\mu$ g/kg pediatričnim bolnikom s telesno maso vsaj 9 kg.

Za bolnike s telesno maso 45 kg ali več je mogoče uporabiti 1- ali 2-ml brizgo z gradacijo, ki omogoča odmerjanje količin na 0,1 ml.

Zdravilo se mora subkutano injicirati, in sicer od 6 do 11 ur pred pričetkom vsake afereze po 4-dnevnem predzdravljenju z G-CSF. V kliničnih preskušanjih so pleriksafor običajno dajali od 2 do 4 (in vse do 7) zaporedne dni.

Telesno maso za izračun odmerka pleriksaforja je treba izmeriti v času 1. tedna pred prvim odmerkom pleriksaforja. V kliničnih študijah so odmerek pleriksaforja izračunali na osnovi telesne mase pri bolnikih z do največ 175 % idealne telesne mase. Odmerjanja pleriksaforja in zdravljenja bolnikov z več kot 175 % idealne telesne mase niso raziskali. Idealno telesno maso lahko določite z uporabo naslednjih enačb:

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

Odmerek pleriksaforja ne sme preseči 40 mg/dan, saj se z naraščujočo telesno maso izpostavljenost pleriksaforju veča.

### Priporočena zdravila za sočasno jemanje

V ključnih kliničnih študijah uporabe pleriksaforja so vsi bolniki prejeli G-CSF v odmerku 10  $\mu$ g/kg vsako jutro 4 zaporedne dni pred prvim odmerkom pleriksaforja ter vsako jutro pred aferozo.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z vrednostjo kreatinina 20-50 ml/min je potrebno zmanjšati odmerek pleriksaforja za eno tretjino, in sicer na 0,16 mg/kg/dan (glejte poglavje 5.2). Kliničnih podatkov o tako prilagojenem odmerku je malo.

Ni dovolj kliničnih izkušenj, da bi lahko predlagali alternativno odmerjanje pri bolnikih z vrednostjo kreatinina  $<$  20 ml/min, kakor tudi ne za alternativno odmerjanje pri bolnikih na hemodializi.

Če je vrednost kreatinina manjša kot 50 ml/min, odmerek pleriksaforja ne sme preseči 27 mg/dan, saj se z naraščujočo telesno maso izpostavljenost pleriksaforju veča.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost pleriksaforja pri otrocih (starih od 1 do manj kot 18 let) je bila raziskana v odprti, multicentrični, kontrolirani študiji (glejte poglavja 4.8, 5.1, in 5.2).

### *Starejši bolniki (> 65 let)*

Pri starejših bolnikih z normalnim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagajati. Prilagoditev odmerka priporočamo pri starejših bolnikih z vrednostjo kreatinina  $\leq 50$  ml/min (glejte „Okvara ledvic“ zgoraj). Na splošno je potrebna previdnost pri izbiri odmerka pri starejših bolnikih, saj se s starostjo pogosto poslabša delovanje ledvic.

### Način uporabe

Zdravilo Pleriksafor Teva se subkutano injicira. Vsaka viala je namenjena samo enkratni uporabi.

Pred uporabo vial vizualno preglejte in njihove vsebine ne uporabite, če je barva le-te spremenjena ali če opazite vidne delce. Ker je zdravilo Pleriksafor Teva pripravljeno sterilno in brez konzervansov, morate uporabiti aseptični način za prenos vsebine vial v ustrezno brizgo za subkutano dajanje (glejte poglavje 6.3).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Mobilizacija tumorskih celic pri bolnikih z limfomom ali multiplim mielomom

Kadar se zdravilo Pleriksafor Teva uporablja skupaj z G-CSF za mobilizacijo krvotvornih matičnih celic pri bolnikih z limfomom ali multiplim mielomom, se lahko tumorske celice sprostijo iz kostnega mozga in nato zberejo v levkafereznem pripravku. Rezultati so pokazali, da v primeru mobilizacije tumorskih celic, število mobiliziranih tumorskih celic ni povečano pri uporabi pleriksaforja skupaj z G-CSF v primerjavi s samim G-CSF.

### Mobilizacija tumorskih celic pri bolnikih z levkemijo

V programu sočutne uporabe so pleriksafor in G-CSF uporabili pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo in plazmocelularno levkemijo. V nekaterih primerih se je pri teh bolnikih zvečalo število levkemičnih celic v obtoku. Namen pleriksaforja je mobilizacija krvotvornih matičnih celic, vendar pa lahko hkrati povzroči tudi mobilizacijo levkemičnih celic in posledično kontaminacijo afereznega pripravka. Zatorej pleriksaforja ne priporočamo za mobilizacijo in zbiranje krvotvornih matičnih celic pri bolnikih z levkemijo.

### Hematološki učinki

#### *Hiperlevkocitoza*

Dajanje zdravila Pleriksafor Teva skupaj z G-CSF zveča tako število levkocitov kot število krvotvornih matičnih celic v obtoku. Število levkocitov v krvi je treba spremljati med zdravljenjem z zdravilom Pleriksafor Teva. Izvesti je treba ustrezno klinično oceno, kadar se zdravilo Pleriksafor Teva daje bolnikom, katerih vrednost nevtrofilcev v periferni krvi je več kot  $50 \times 10^9/l$ .

#### *Trombocitopenija*

Trombocitopenija je znana komplikacija pri aferezi in se je pojavila tudi pri bolnikih, ki so jim dajali zdravilo Pleriksafor Teva. Spremljati je treba število trombocitov v krvi pri vseh bolnikih, ki prejemajo zdravilo Pleriksafor Teva in pri katerih se izvaja afereza.

### Alergijske reakcije

Uporaba pleriksaforja je bila občasno povezana z možnimi sistemskimi reakcijami, povezanimi s subkutanim injiciranjem, kot so urtikarija, periorbitalno otekanje, dispneja ali hipoksija (glejte poglavje 4.8).

Simptomi so bili odpravljeni z zdravljenjem (npr. z antihistaminiki, kortikosteroidi, hidracijo ali dodajanjem kisika) ali so izginili sami od sebe. V obdobju trženja zdravila po vsem svetu so bili zabeleženi primeri anafilaktičnih reakcij, vključno z anafilaktičnim šokom. Uvesti je treba ustrezne varnostne ukrepe, zaradi možnosti pojava navedenih reakcij.

### Vazovagalne reakcije

Vazovagalne reakcije, ortostatska hipotenzija in/ali sinkopa se lahko pojavijo po subkutanem injiciranju (glejte poglavje 4.8). Upoštevati je treba ustrezne varnostne ukrepe zaradi možnosti pojava navedenih reakcij.

### Vpliv na vranico

V predkliničnih študijah so po daljšem (od 2 do 4 tednov) dnevnem subkutanem dajanju pleriksatorja podganam, kjer je bil odmerek približno 4-krat večji od priporočenega odmerka pri ljudeh, opazili povečano absolutno in relativno maso vranice, povezano z ekstramedularno hematopoezo.

Učinek pleriksatorja na velikost vranice pri bolnikih še ni bil specifično ocenjen v kliničnih študijah. Po dajanju pleriksatorja skupaj z rastnim faktorjem G-CSF so poročali o primerih povečanja in/ali ruptur vranice. Pri posameznikih, ki prejemajo pleriksator skupaj z G-CSF in poročajo o bolečinah v levem zgornjem predelu trebušne votline in/ali pod lopaticami ali v ramenih, morate pregledati vranico.

### Natrij

Zdravilo Pleriksator Teva vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. *In vitro* testiranja so pokazala, da encimi P450 CYP niso presnovili pleriksatorja ter da pleriksator ni zaviral ali spodbujal P450 CYP encimov. Pleriksator v študiji *in vitro* ni deloval kot substrat ali zaviralec P-glikoproteina.

V kliničnih študijah pri bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom dodatek rituksimaba, k predpisanemu odmerjanju pleriksatorja in G-CSF za mobilizacijo, ni vplival na varnost bolnikov ali na število za KMC značilnih celičnih označevalcev CD34+.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi pleriksatorja pri nosečnicah.

Zaradi farmakodinamičnega mehanizma delovanja se domneva, da pleriksator lahko povzroča kongenitalne malformacije, če se ga uporablja med nosečnostjo. Študije na živalih so pokazale teratogenost (glejte poglavje 5.3). Zdravila Pleriksator Teva se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če klinično stanje bolnice zahteva zdravljenje s pleriksatorjem.

### Dojenje

Ni znano, če se pleriksator izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Dojenje je treba prekiniti med zdravljenjem z zdravilom Pleriksator Teva.

### Plodnost

Učinki pleriksatorja na plodnost pri moških in ženskah niso znani (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Pleriksator Teva lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih so se pojavile omotica, utrujenost ali vazovagalne reakcije, zato se priporoča previdnost pri vožnji ali upravljanju strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

Povzetek varnostnega profila

Podatke o varnosti pleriksaforja v povezavi z G-CSF pri onkoloških bolnikih z limfomom in multiplim mielomom so zbrali v 2 s placebom kontroliranih študijah faze III (301 bolnik), in v 10 nekontroliranih študijah faze II (242 bolnikov). Bolniki so v glavnem prejeli dnevne odmerke pleriksaforja 0,24 mg/kg s subkutanim injiciranjem. V navedenih študijah so bili bolniki pleriksaforju izpostavljeni od 1 do 7 zaporednih dni (mediana = 2 dni).

V dveh študijah faze III pri bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom (AMD3100-3101) in multiplim mielomom (AMD3100-3102) so zdravili 301 bolnika v skupini, ki je prejela pleriksafor in G-CSF, ter 292 bolnikov v skupini, ki je prejela placebo in G-CSF. Bolniki so 4 zaporedne dni pred prvim odmerkom pleriksaforja ali placeba vsako jutro pred aferezo prejeli G-CSF v odmerku 10 µg/kg. V preglednici 1 so prikazani neželeni učinki, ki so se pojavili bolj pogosto pri skupini z G-CSF in pleriksaforjem kot pri skupini z G-CSF in placebom ter katere so zabeležili kot povezane z zdravljenjem pri ≥ 1 % bolnikov, ki so prejeli pleriksafor, in sicer med mobilizacijo krvotvornih matičnih celic in aferezo ter pred kemoterapijo/ablativnim zdravljenjem kot pripravo na presaditev.

V razdobju od kemoterapije/ablativnega zdravljenja kot priprave na presaditev do konca 12. meseca po presaditvi niso opazili pomembnih razlik v pojavnosti neželenih učinkov pri vseh skupinah zdravljenja.

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki so prikazani glede na organske sisteme in pogostost. Navedba pogostosti neželenih učinkov je opredeljena, kot sledi: zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100 do < 1/10); občasni (≥ 1/1000 do < 1/100), redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000); zelo redki (< 1/10 000); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Preglednica 1. Neželeni učinki, ki so se pojavili bolj pogosto pri uporabi pleriksaforja kot pri uporabi placeba in ki naj bi bili povezani z uporabo pleriksaforja, med mobilizacijo in aferezo v študijah faze III**

<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
neznana pogostnost	splénomegalija, ruptura vranice (glejte poglavje 4.4)**
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
občasni	alergijske reakcije* anafilaktične reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom (glejte poglavje 4.4)**
<b>Psihiatrične motnje</b>	
pogosti	insomnija
občasni	nenormalne sanje, nočne more
<b>Bolezni živčevja</b>	
pogosti	omotica, glavobol
<b>Bolezni prebavil</b>	
zelo pogosti	driska, navzea
pogosti	bruhanje, bolečine v trebuhu, neugodje v želodcu, dispepsija, napihnjenost trebuha, konstipacija, flatulenca, hipestezija ust, suha usta
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
pogosti	hiperhidroza, eritem
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
pogosti	artralgija, bolečine v mišicah in kosteh
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
zelo pogosti	reakcije na mestu injiciranja in infundiranja
pogosti	utrujenost, splošno slabo počutje

\* Navedena pogostost alergijskih reakcij temelji na neželenih reakcijah, do katerih je prišlo v onkoloških študijah (679 bolnikov). Le-te vključujejo enega ali več od naslednjih neželenih učinkov: urtikarija (n = 2),

periorbitalno otekanje (n = 2), dispneja (n = 1) ali hipoksija (n = 1). Navedeni neželeni učinki so bili na splošno blagi ali zmerni ter so se pojavili približno 30 minut po prejetju pleriksatorja.

\*\* Izkušnje v obdobju trženja zdravila.

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z limfomom in multiplim mielomom, ki so prejeli pleriksator v kontroliranih študijah faze III ter v nekontroliranih študijah, vključno s študijo faze II, v kateri so bolniki prejeli pleriksator v monoterapiji za mobilizacijo krvotvornih matičnih celic, so si podobni. Pomembnih razlik v pojavnosti neželenih učinkov pri onkoloških bolnikih glede na bolezen, starost ali spol niso opazili.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Srčni infarkt*

V kliničnih študijah je pri 7 izmed 679 onkoloških bolnikov prišlo do srčnega infarkta po mobilizaciji krvotvornih matičnih celic s pleriksatorjem in G-CSF. Do vseh pojavov je prišlo vsaj 14 dni po zadnjem odmerku pleriksatorja. Poleg tega je pri dveh onkoloških bolnicah v programu sočutne uporabe prišlo po mobilizaciji krvotvornih matičnih celic s pleriksatorjem in G-CSF do srčnega infarkta. Do enega izmed teh dogodkov je prišlo 4 dni po zadnjem odmerku pleriksatorja. Pomanjkanje časovne povezave pri 8 izmed 9 bolnikov, skupaj s profilom tveganj pri bolnikih, ki so imeli srčni infarkt, ne nakazuje, da bi uporaba pleriksatorja predstavljala neodvisno tveganje za srčni infarkt pri bolnikih, ki hkrati prejema G-CSF.

##### *Hiperlevkocitoza*

V študijah faze III so pri 7 % bolnikov, ki so prejeli pleriksator, ter pri 1 % bolnikov, ki so prejeli placebo, opazili vrednost levkocitov v krvi v višini  $100 \times 10^9/l$  ali več na dan pred aferezo ali na katerikoli dan med aferezo. Zapletov ali kliničnih simptomov levkostaze niso opazili.

##### *Vazovagalne reakcije*

V kliničnih študijah s pleriksatorjem pri onkoloških bolnikih in pri zdravih prostovoljcih je po subkutanem prejemanju odmerkov  $\leq 0,24$  mg/kg pleriksatorja pri manj kot 1 % oseb prišlo do vazovagalnih reakcij (ortostatska hipotenzija in/ali sinkopa). Večina navedenih dogodkov se je pojavila v 1 uri po prejetju pleriksatorja.

##### *Bolezni prebavil*

V kliničnih študijah s pleriksatorjem pri onkoloških bolnikih so redko poročali o hudih neželenih učinkih na prebavila, vključno z drisko, navzeo, bruhanjem in bolečinami v trebuhu.

##### *Parestezija*

Parestezijo so pogosto opazili pri onkoloških bolnikih pri katerih so opravili avtologno presaditev in po večkratnih posegih zaradi bolezni. V s placebom kontroliranih študijah faze III je bila pojavnost parestezije 20,6 % v skupini s pleriksatorjem ter 21,2 % v skupini s placebom.

##### *Starejši bolniki*

V dveh s placebom kontroliranih študijah s pleriksatorjem je bilo 24 % bolnikov starih  $\geq 65$  let. Bistvenih razlik v pojavnosti neželenih učinkov pri teh starejših bolnikih v primerjavi z mlajšimi bolniki niso opazili.

##### *Pediatrična populacija*

V odprti, multicentrični kontrolirani študiji (DFI 12860) (glejte poglavje 5.1) so 30 bolnikov zdravili z 0,24 mg/kg pleriksatorja.

Varnostni profil v tej pediatrični študiji je bil skladen s tem, kar so opazili pri odraslih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja. Maloštevilni podatki o odmerkih nad priporočenim odmerkom in do 0,48 mg/kg kažejo, da bi lahko prišlo do večje pogostosti bolezni prebavil, vazovagalnih reakcij, ortostatske hipotenzije in/ali sinkope.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L03AX16

#### Mehanizem delovanja

Pleriksafor je derivat biciklama, ki je selektivni reverzibilni antagonist CXC kemokinskega receptorja tipa 4 (CXCR4) in blokira vezavo njemu sorodnega liganda, in sicer iz stromalnih celic pridobljenega 1 $\alpha$  faktorja (SDF-1 $\alpha$  - Stromal cell-Derived Factor-1 $\alpha$ ), znanega tudi kot CXCL12. Smatra se, da so s pleriksaforjem povzročena levkocitoza in zvišane vrednosti krvotvornih predniških celic v obtoku posledica motnje vezave njemu sorodnega liganda SDF-1 $\alpha$  na CXCR4, kar se kaže kot pojav tako zrelih kot pluripotentnih celic v sistemske obtoku. Celice CD34+, ki jih mobilizira pleriksafor, so funkcionalne in so zmožne vcepljanja z dolgoročno sposobnostjo množenja.

#### Farmakodinamični učinki

V farmakodinamičnih študijah pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli pleriksafor sam, so opazili največjo mobilizacijo celic CD34+ v času od 6 do 9 ur po prejetju odmerka. V farmakodinamičnih študijah pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli pleriksafor skupaj z G-CSF po enakem režimu odmerjanja kot v študijah pri bolnikih, so opazili nepretrgano zvečevanje števila celic CD34+ v periferni krvi od 4 do 18 ur po prejetju pleriksaforja, z najvišjo vrednostjo med 10 in 14 ur.

Za primerjavo farmakokinetike in farmakodinamike pleriksaforja po uporabi odmerka 0,24 mg/kg in fiksnega odmerka (20 mg) je bilo izvedeno preskušanje pri odraslih bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom (NHL) (N = 61), ki so prejeli 0,24 mg/kg ali 20 mg pleriksaforja. Preskušanje so izvedli pri bolnikih s telesno maso 70 kg ali manj (mediana: 63,7 kg, najmanj: 34,2 kg, največ: 70 kg). S fiksnim odmerkom 20 mg je bila izpostavljenost (AUC<sub>0-10h</sub>) 1,43-krat večja kot z odmerkom 0,24 mg/kg (preglednica 2). Tudi kar zadeva doseganje cilja  $\geq 5 \times 10^6$  celic CD34+/kg, je bil delež odziva s fiksnim odmerkom 20 mg številsko večji (5,2 % [60,0 % v primerjavi s 54,8 %] na podlagi podatkov lokalnega laboratorija in 11,7 % [63,3 % v primerjavi z 51,6 %] na podlagi podatkov centralnega laboratorija) kot z odmerkom na podlagi mg/kg. Mediani čas, potreben za doseganje vrednosti  $\geq 5 \times 10^6$  celic CD34+/kg, je bil v obeh terapevtskih skupinah 3 dni, varnostne značilnosti pa so bile med skupinama podobne. Kot mejna telesna masa za prehod bolnikov s fiksnega odmerka na odmerek na podlagi telesne mase je bila izbrana telesna masa 83 kg (83 kg x 0,24 mg = 19,92 mg/kg).

#### **Preglednica 2. Primerjava sistemske izpostavljenosti (AUC<sub>0-10h</sub>) med uporabo fiksnega odmerka in odmerka na podlagi telesne mase**

Shema	Geometrična sredina AUC (ng*h/ml)
Fiksni odmerek 20 mg (n = 30)	3991,2
Odmerek 0,24 mg/kg (n = 31)	2792,7



Razmerje (90 % IZ)	1,43 (1,32,1,54)
--------------------	------------------

### Klinična učinkovitost in varnost

V dveh randomiziranih in kontroliranih študijah faze III so bolniki z ne-Hodgkinovim limfomom ali multiplim mielomom vsak večer pred aferezo prejeli pleriksafor v odmerku 0,24 mg/kg ali placebo. Bolniki so vsako jutro 4 dni pred prvim odmerkom pleriksaforja ali placeba ter vsako jutro pred aferezo prejeli G-CSF v odmerku 10 µg/kg. V preglednicah 3 in 5 je predstavljeno optimalno (5 ali 6 x 10<sup>6</sup> celic/kg) in minimalno (2 x 10<sup>6</sup> celic/kg) število celic CD34+/kg v določenem številu dni, kakor tudi primarni sestavljeni končni cilji študije, ki so vključevali uspešno vcepljanje. V preglednicah 4 in 6 pa je predstavljen delež bolnikov, ki so dosegli optimalno število celic CD34+/kg po dnevih trajanja afereze.

### **Preglednica 3. Rezultati učinkovitosti v študiji AMD3100-3101 – Mobilizacija celic CD34+ pri bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom**

končni cilj učinkovitosti <sup>b</sup>	pleriksafor in G-CSF (n = 150)	placebo in G-CSF (n = 148)	p-vrednost <sup>a</sup>
bolniki z $\geq 5 \times 10^6$ celicami/kg v $\leq 4$ dneh afereze in uspešnim vcepljanjem	86 (57,3 %)	28 (18,9 %)	< 0,001
bolniki z $\geq 2 \times 10^6$ celicami/kg v $\leq 4$ dneh afereze in uspešnim vcepljanjem	126 (84,0 %)	64 (43,2 %)	< 0,001

<sup>a</sup> p-vrednost je izračunana na osnovi Pearsonovega testa hi-kvadrat.

<sup>b</sup> Statistično značilno več bolnikov je doseglo  $\geq 5 \times 10^6$  celic/kg v  $\leq 4$  dneh afereze s pleriksaforjem in G-CSF (n = 89; 59,3 %) kot s placebom in G-CSF (n = 29; 19,6 %), p < 0,001; statistično značilno več bolnikov je doseglo  $\geq 2 \times 10^6$  celic/kg v  $\leq 4$  dneh afereze s pleriksaforjem in G-CSF (n = 130; 86,7 %) kot s placebom in G-CSF (n = 70; 47,3 %), p < 0,001.

### **Preglednica 4. Študija AMD3100-3101 – Delež bolnikov, ki so dosegli $\geq 5 \times 10^6$ celic CD34+/kg po dnevih trajanja afereze, pri bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom**

dnevi	delež <sup>a</sup> v skupini pleriksafor in G-CSF (n = 147 <sup>b</sup> )	delež <sup>a</sup> v skupini placebo in G-CSF (n = 142 <sup>b</sup> )
1	27,9 %	4,2 %
2	49,1 %	14,2 %
3	57,7 %	21,6 %
4	65,6 %	24,2 %

<sup>a</sup> Odstotki so izračunani po metodi Kaplan Meier.

<sup>b</sup> n zajema vse bolnike, pri katerih se je izvajala afereza najmanj en dan.

### **Preglednica 5. Rezultati učinkovitosti v študiji AMD3100-3102 – Mobilizacija celic CD34+ pri bolnikih z multiplim mielomom**

končni cilj učinkovitosti <sup>b</sup>	pleriksafor in G-CSF (n = 148)	placebo in G-CSF (n = 154)	p-vrednost <sup>a</sup>
bolniki z $\geq 6 \times 10^6$ celicami/kg v $\leq 2$ dneh afereze in uspešnim vcepljanjem	104 (70,3 %)	53 (34,4 %)	< 0,001

<sup>a</sup> p-vrednost je izračunana na osnovi statističnega postopka Cochran-Mantel-Haenszel in omejena z izhodiščno vrednostjo trombocitov.

<sup>b</sup> Statistično značilno več bolnikov je doseglo  $\geq 6 \times 10^6$  celic/kg v  $\leq 2$  dneh afereze s pleriksaforjem in G-CSF (n = 106; 71,6 %) kot s placebom in G-CSF (n = 53; 34,4 %), p < 0,001; statistično značilno več bolnikov je doseglo  $\geq 6 \times 10^6$  celic/kg v  $\leq 4$  dneh afereze s pleriksaforjem in G-CSF (n = 112; 75,7 %) kot s placebom in G-CSF (n = 79; 51,3 %), p < 0,001; statistično značilno več bolnikov je doseglo  $\geq 2 \times 10^6$  celic/kg v  $\leq 4$  dneh afereze s pleriksaforjem in G-CSF (n = 141; 95,3 %) kot s placebom in G-CSF (n = 136; 88,3 %), p < 0,031.

**Preglednica 6. Študija AMD3100-3102 – Delež bolnikov, ki so dosegli  $\geq 6 \times 10^6$  CD34+ celic/kg po dnevih trajanja afereze, pri bolnikih z multiplim mielomom**

dnevi	delež <sup>a</sup> v skupini pleriksafor in G-CSF (n = 144 <sup>b</sup> )	delež <sup>a</sup> v skupini placebo in G-CSF (n = 150 <sup>b</sup> )
1	54,2 %	17,3 %
2	77,9 %	35,3 %
3	86,8 %	48,9 %
4	86,8 %	55,9 %

<sup>a</sup> Odstotki so izračunani po metodi Kaplan Meier.

<sup>b</sup> n zajema vse bolnike, pri katerih se je izvajala afereza najmanj en dan.

#### Reševani bolniki

V študiji AMD3100-3101 so 62 bolnikov (10 v skupini, ki je prejela pleriksafor in G-CSF, ter 52 v skupini, ki je prejela placebo in G-CSF), ki niso mogli mobilizirati zadostnega števila celic CD34+ in pri katerih zaradi tega niso mogli opraviti transplantacije, vključili v odprt postopek reševanja s pleriksaforjem in G-CSF. Od teh bolnikov jih je 55 % (34 od 62) mobiliziralo  $\geq 2 \times 10^6$ /kg celic CD34+ in so prestali uspešno presaditev. V študiji AMD3100-3102 so 7 bolnikov (vseh sedem iz skupine, ki je prejela placebo in G-CSF) vključili v postopek reševanja. Od teh bolnikov jih je 100 % (7 od 7) mobiliziralo  $\geq 2 \times 10^6$ /kg celic CD34+ in so prestali uspešno presaditev.

Odmerek krvotvornih matičnih celic, uporabljenih za vsako presaditev, je določil raziskovalec; vse krvotvorne matične celice, ki so bile zbrane, niso bile tudi presajene. V kliničnih študijah faze III pri bolnikih pri katerih so opravili presaditev so bili - v skupini, v kateri so bolniki prejeli pleriksafor in v skupini, v kateri so bolniki prejeli placebo, mediani čas do vcepitve nevtrofilcev (10–11 dni), povprečni čas do vcepitve trombocitov (18–20 dni) in trajnost vcepitve do 12 mesecev po presaditvi, podobni.

Podatki o mobilizaciji in vcepitvi iz podpornih študij faze II (pleriksafor v odmerku 0,24 mg/kg zvečer ali zjutraj pred aferezo) pri bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom, Hodgkinovo boleznijo ali multiplim mielomom so bili podobni podatkom iz študij faze III.

V s placebom kontroliranih študijah so ocenili n-kratno povečanje števila celic CD34+ (celic/ $\mu$ l) v periferni krvi v razdobju 24 ur od dneva pred prvo aferezo do tik pred prvo aferezo (preglednica 7). Med navedenim 24-urnim obdobjem je bil prvi odmerek 0,24 mg/kg pleriksaforja ali placebo injiciran 10-11 ur pred aferezo.

**Preglednica 7. N-kratno povečanje števila celic CD34+ v periferni krvi po prejemu pleriksaforja**

študija	pleriksafor in G-CSF		placebo in G-CSF	
	mediano	povprečno (SD)	mediano	povprečno (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)

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje pleriksafor, pri otrocih, starih od 0 do 1 leta, ki imajo mielosupresijo zaradi kemoterapije za zdravljenje malignih bolezni, ki zahteva avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic (za informacije o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Učinkovitost in varnost uporabe pleriksaforja so ocenili v odprti, multicentrični, kontrolirani študiji pri pediatričnih bolnikih s čvrstimi tumorji (vključno z nevroblastomom, sarkomom, Ewingovim sarkomom) ali limfomom, ki so bili primerni za avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic

(DFI12860). Izključili so bolnike z levkemijo, trajno zvišanim odstotkom prizadetosti kostnega mozga pred mobilizacijo oz. bolnike s predhodno opravljeno presaditvijo matičnih celic.

Petinštirideset pediatričnih bolnikov (starih od 1 do manj kot 18 let) je bilo v razmerju 2:1 randomiziranih na uporabo 0,24 mg/kg pleriksaforja v kombinaciji s standardno mobilizacijo (G-CSF, s kemoterapijo ali brez nje) ali na primerjalno zdravljenje (samo standardna mobilizacija). Mediana starost je bila v skupini s pleriksaforjem 5,3 leta (najnižja:najvišja 1:18) in v primerjalni skupini 4,7 leta (najvišja:najnižja 1:17).

V terapevtsko skupino s pleriksaforjem je bil randomiziran le en bolnik, mlajši od 2 let. Na dan pred prvo aferezo (tj. pred uporabo pleriksaforja) je med terapevtskima skupinama obstajalo neravnovesje v številu celic CD34+ v periferni krvi, in sicer je imela skupina v kateri so nato prejeli pleriksafor v obtoku manj CD34+ celic v periferni krvi.

Mediano izhodiščno število celic CD34+ v periferni krvi je bilo v skupini v kateri so prejeli pleriksafor 15 celic/ $\mu$ l in v primerjalni skupini 35 celic/ $\mu$ l. Primarna analiza je pokazala, da se je pri 80 % bolnikov v skupini v kateri so prejeli pleriksafor število celic CD34+ v periferni krvi vsaj podvojilo (v obdobju od jutra na dan pred prvo načrtovano aferezo do jutra pred aferezo), pri bolnikih v primerjalni skupini pa je bil ta delež 28,6 % ( $p = 0,0019$ ). Mediano povečanje števila celic CD34+ v periferni krvi od izhodišča do dneva afereze je bilo v skupini v kateri so prejeli pleriksafor 3,2-kratno in v primerjalni skupini 1,4-kratno.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko pleriksaforja so ocenili pri bolnikih z limfomom in multiplim mielomom, ki so prejeli klinične odmerke v višini 0,24 mg/kg po predzdravljenju z G-CSF (10  $\mu$ g/kg enkrat na dan, 4 zaporedne dni).

### Absorpcija

Pleriksafor se hitro absorbira po subkutanem injiciranju in doseže največje koncentracije v približno 30-60 minutah ( $t_{max}$ ). Po subkutanem injiciranju odmerka v višini 0,24 mg/kg bolnikom, ki so predhodno prejeli 4-dnevno predzdravljenje z G-CSF, je bila največja koncentracija pleriksaforja v plazmi ( $C_{max}$ )  $887 \pm 217$  ng/ml, najvišja sistemska izpostavljenost ( $AUC_{0-24}$ ) pleriksaforja pa je bila  $4337 \pm 922$  ng\*h/ml.

### Porazdelitev

Pleriksafor se zmerno veže na beljakovine v človeški plazmi v do 58 %. Navidezni volumen porazdelitve pleriksaforja pri ljudeh je 0,3 l/kg, kar kaže, da pleriksafor v glavnem ostaja v tekočini ekstravaskularnega prostora, ni pa nanj omejen.

### Biotransformacija

Pleriksafor se *in vitro* ne presnavlja z uporabljenimi mikrosomi iz človeških jeter ali človeškimi primarnimi hepatociti ter *in vitro* ne kaže zaviralnega delovanja na glavne encime CYP450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4/5), ki presnavljajo učinkovine. V *in vitro* študijah, v katerih so uporabili človeške hepatocite, pleriksafor ni induciral encimov CYP1A2, CYP2B6 in CYP3A4. Navedene ugotovitve kažejo, da ima pleriksafor majhen potencial za vključevanje v medsebojna delovanja z učinkovinami, ki so odvisna od P450.

### Izločanje

Pleriksafor se v glavnem izloča z urinom. Pri zdravih prostovoljcih z normalnim delovanjem ledvic se je po prejemu odmerka v višini 0,24 mg/kg prvih 24 ur približno 70 % odmerka izločilo z urinom v nespremenjeni obliki. Razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) izločanja v plazmi je od 3 do 5 ur. Pleriksafor v študiji *in vitro* na celičnih modelih MDCKII in MDCKII-MDR1 ni deloval kot substrat ali zaviralec P-glikoproteina.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Okvara ledvic*

Po enkratnem odmerku pleriksatorja v višini 0,24 mg/kg je bil očistek zmanjšan pri osebah z različnimi stopnjami okvare ledvic in je bil v pozitivni korelaciji z očistki kreatinina (CrCl). Povprečna vrednost  $AUC_{0-24}$  pleriksatorja pri osebah z blago okvaro ledvic (CrCl 51-80 ml/min) je bila 5410 ng\*h/ml, z zmerno okvaro ledvic (CrCl 31-50 ml/min) 6780 ng\*h/ml ter s hudo okvaro ledvic (CrCl  $\leq$  30 ml/min) 6990 ng\*h/ml, kar je večje kot izpostavljenost opažena pri zdravih osebah z normalnim delovanjem ledvic (5070 ng\*h/ml). Okvara ledvic ni imela nobenega vpliva na vrednost  $C_{max}$ .

#### *Spol*

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da spol nima nobenega vpliva na farmakokinetiko pleriksatorja.

#### *Starejši bolniki*

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da starost nima nobenega vpliva na farmakokinetiko pleriksatorja.

#### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetiko pleriksatorja so ocenili pri 48 pediatričnih bolnikih (v starosti od 1 do manj kot 18 let) s čvrstimi tumorji; zdravilo je bilo uporabljeno subkutano v odmerkih 0,16 mg/kg, 0,24 mg/kg in 0,32 mg/kg skupaj s standardno mobilizacijo (G-CSF, s kemoterapijo ali brez nje). Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in podobno kot pri odraslih odmerjanje na podlagi  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tudi pri pediatričnih bolnikih povzroči povečanje izpostavljenosti pleriksatorju s povečevanjem telesne mase. Ob enaki odmerni shemi na podlagi telesne mase (240  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) je povprečna izpostavljenost pleriksatorju ( $AUC_{0-24h}$ ) pri pediatričnih bolnikih v starosti od 2 do < 6 let (1410 ng\*h/ml), od 6 do < 12 let (2318 ng\*h/ml) in od 1 do < 18 let (2981 ng\*h/ml) manjša kot pri odraslih (4337 ng h/ml). Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modeliranja so povprečne izpostavljenosti pleriksatorju ( $AUC_{0-24h}$ ) pri pediatričnih bolnikih v starosti od 2 do < 6 let (1905 ng\*h/ml), od 6 do < 12 let (3063 ng\*h/ml) in od 12 do < 18 let (4015 ng\*h/ml) ob odmerku 320  $\mu\text{g}/\text{kg}$  bližje izpostavljenostim pri odraslih, ki prejemajo 240  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Vseeno pa so opažali mobilizacijo števila celic CD34+ v periferni krvi v 2. fazi preskušanja.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Rezultati študij z enkratnim subkutanim odmerkom pri podganah in miših so pokazali, da lahko pleriksator povzroči prehodne, vendar hude, živčno-mišične učinke (nekoordinirano gibanje), učinke, podobne sedativnim (hipoaktivnost), dispnejo, ležanje na trebuhu ali na strani in/ali mišične krče. Dodatni učinki pleriksatorja, ki so jih redno beležili v študijah s ponavljajočimi odmerki pri živalih, vključujejo zvišane vrednosti levkocitov v obtoku in zvišane vrednosti izločenega kalcija in magnezija v urinu pri podganah in psih, rahlo povečano maso vranice pri podganah ter drisko in tahikardijo pri psih. Opazili so histopatološke spremembe ekstramedularne hematopoeze v jetrih in vranici pri podganah in/ali psih. Eno ali več navedenih ugotovitev so navadno opazili pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila enaka ali rahlo večja, kot je klinična izpostavljenost pri ljudeh.

Rezultati študije za ugotavljanje razpona odmerkov pri mladih miniaturnih prašičih ter študije ugotavljanja razpona in definitivne študije pri mladih podganah so bili podobni kot pri odraslih miših, podganah in psih. Stopnje izpostavljenosti v študiji mladih podgan pri največjem odmerku, ki so ga živali še prenašale (MTD - Maximum Tolerated Dose), so bile  $\geq$  18-krat večje v primerjavi z največjim kliničnim pediatričnim odmerkom pri otrocih do 18. leta starosti.

Splošno *in vitro* presejalno testiranje za receptorsko aktivnost je pokazalo, da ima pleriksator pri koncentraciji (5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), ki je večkrat višja od najvišje systemske ravni pri človeku, zmerno ali močno vezavno afiniteto za številne različne receptorje, ki se nahajajo predvsem na predsinaptičnih živčnih končičih v centralnem živčnem sistemu in/ali perifernem živčnem sistemu (kalcijev kanalček tipa N, kalijev kanalček tipa SKCa ter histaminski  $H_3$ , muskarinski  $M_1$  in  $M_2$  (ki vežejo acetilholin),  $\alpha_{1B}$  in  $\alpha_{2C}$ -adrenergični, neuropeptidni Y ( $Y_1$ ) in glutamatni NMDA (ki vežejo poliamine) receptorji). Klinična pomembnost teh ugotovitev ni znana.

Študije farmakološke varnosti uporabe pleriksatorja danega intravensko pri podganah so pokazale zavirajoče učinke na dihala in srce pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila rahlo večja, kot je klinična izpostavljenost pri ljudeh, medtem ko je subkutano dajanje izzvalo učinke na dihala in srce samo pri višjih sistemskih vrednostih.

SDF-1 $\alpha$  in CXCR4 imata veliko vlogo pri razvoju zarodka in ploda. Pokazali so, da pleriksator povzroča zvišane stopnje resorpcije, nižje mase zarodka, upočasnen razvoj kosti in povečane nepravilnosti zarodka pri podganah in kuncih. Podatki iz živalskih modelov kažejo tudi na spreminjanje hematopoeze, vaskularizacije in cerebelarnega razvoja pri zarodkih zaradi SDF-1 $\alpha$  in CXCR4.

Sistemska izpostavljenost teratogenim učinkom pri odmerkih, pri katerih niso opazili neželenih učinkov (NOAEL - No Observed Adverse Effect Level), pri podganah in kuncih, je bila istega obsega ali manjša kot pri odmerkih za zdravljenje pri ljudeh. Navedeni teratogeni potencial verjetno izhaja iz farmakodinamičnega mehanizma delovanja.

V študijah porazdelitve pri podganah so opazili koncentracije radioaktivno označenega pleriksatorja v reproduktivnih organih (moda, jajčniki, maternica) dva tedna po enkratnem odmerku ali po 7 dnevni ponavljajočih odmerkih pri samcih ter po 7 dnevni ponavljajočih odmerkih pri samicah. Stopnja izločanja iz tkiv je bila počasna.

Možnih vplivov pleriksatorja na plodnost samcev ter na postnatalni razvoj v nekliničnih študijah niso ocenili.

Študij karcinogenosti pleriksatorja niso izvedli. Pleriksator ni bil genotoksičen v ustreznem naboru testov genotoksičnosti.

Pleriksator je zaviral rast tumorjev v *in vivo* modelih ne-Hodgkinovega limfoma, glioblastoma, meduloblastoma in akutne limfatične levkemije, ko so ga odmerjali v presledkih. Povečano rast ne-Hodgkinovega limfoma so zabeležili po 28-dnevnem neprekinjenem dajanju pleriksatorja. Pričakovati je, da bo možno tveganje, povezano z navedenim vplivom, majhno, zaradi predvidenega kratkoročnega dajanja pleriksatorja pri ljudeh.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid  
klorovodikova kislina, koncentrirana (za uravnavanje pH)  
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### 6.3 Rok uporabnosti

#### Neodprta viala

2 leti

#### Po odprtju viala

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 14 dni pri temperaturi 2 °C–8 °C in 15 °C–25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila, pripravljenega za uporabo, ne uporabimo takoj, je za čas shranjevanja in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik sam, običajno pa ne smejo biti daljši od 24 ur pri 2 °C – 8 °C.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

2 ml viala iz prozornega stekla tipa I s sivim zamaškom iz klorobutila, zapečateni z aluminijastim zapornim obročkom z belo odstranljivo zaporko. Ena viala vsebuje 1,2 ml raztopine.

Pakiranje vsebuje 1 vialo.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm  
Nemčija

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/23/03016/001

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 11. 7. 2023

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

14. 3. 2023