

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Pleriksafor Seacross, 20 mg/mL, rastvor za injekciju
INN: pleriksafor

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora sadrži 20 mg pleriksafora.
Jedna bočica sadrži 24 mg pleriksafora u 1,2 mL rastvora.

Pomoćne supstance koje imaju potvrđeno dejstvo:

Jedan mililitar rastvora sadrži približno 5 mg (0,2 mmol) natrijuma.
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.
Bistar, bezbojan rastvor, praktično bez vidljivih čestica, pH vrednosti od 6,0-7,5 i osmolalnosti od 270 – 310 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli pacijenti

Lek Pleriksafor Seacross je indikovano u kombinaciji sa faktorom stimulacije granulocitnih kolonija (G-CSF), za pojačanje mobilizacije hematopoetskih matičnih ćelija u perifernu krv radi prikupljanja i nakon toga obavljanja autologne transplantacije, kod pacijenata sa limfomom i multiplim mijelomom čije se ćelije slabo mobilizuju (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijski pacijenti (od 1 do manje od 18 godina)

Lek Pleriksafor Seacross je indikovano u kombinaciji sa G-CSF za pojačanje mobilizacije hematopoetskih matičnih ćelija u perifernu krv radi prikupljanja i nakon toga obavljanja autologne transplantacije, kod dece sa limfomom ili solidnim malignim tumorima bilo:

- preventivno, kada se očekuje da broj matičnih ćelija u cirkulaciji na predviđeni dan sakupljanja posle adekvatne mobilizacije sa G-CSF (sa ili bez hemoterapije) bude nedovoljan u pogledu željenog prinosa hematopoetskih matičnih ćelija, ili
- koji prethodno nisu uspeli da sakupe dovoljno hematopoetskih matičnih ćelija (videti odeljak 4.2).

4.2. Doziranje i način primene

Terapija lekom Pleriksafor Seacross treba da se započne i sprovodi pod nadzorom lekara koji ima iskustva u oblasti onkologije i/ili hematologije. Proceduru mobilizacije i afereze treba sprovoditi u saradnji sa onkološko- hematološkim centrom koji ima potrebno iskustvo u ovoj oblasti i gde se praćenje progenitorskih ćelija hematopoeze može obaviti korektno.
Starost iznad 60 godina i/ili prethodna mijelosupresivna hemioterapija i/ili prethodna ekstenzivna hemioterapija i/ili maksimalna koncentracija cirkulirajućih matičnih ćelija manja od 20 matičnih ćelija/mikrolitru, identifikovani su kao pokazatelji loše mobilizacije.

Doziranje

Odrasli

Preporučeni režim doziranja pleriksafora supkutanom injekcijom (SC) je:

- 20 mg fiksne doze ili 0,24 mg/kg telesne mase, za pacijente čija je telesna masa ≤ 83 kg (videti odeljak 5.2)
- 0,24 mg/kg telesne mase, za pacijente čija je telesna masa > 83 kg.

Deca (od 1 do manje od 18 godina)

Preporučena dnevna doza pleriksafora subkutanom injekcijom (SC) je:

- 0,24 mg/kg telesne mase (videti odeljak 5.1).

Svaka bočica pleriksafora je napunjena da obezbedi 1,2 mL 20 mg/ mL vodenog rastvora pleriksafora za injekcije koji sadrži 24 mg pleriksafora.

Lek Pleriksafor se mora izvući u vrstu šprica koju treba izabrati u skladu sa telesnom masom pacijenta.

Za pacijente male telesne mase, do 45 kg telesne mase, mogu se koristiti špricevi od 1 mL za upotrebu kod odojčadi. Ovaj tip šprica ima velike podele za 0,1 mL i manje podele za 0,01 mL i stoga je pogodan za davanje pleriksafora, u dozi od 240 mikrogram/kg, pedijatrijskim pacijentima od najmanje 9 kg telesne mase.

Za pacijente veće od 45 kg, špric od 1 mL ili 2 mL sa stepenicama koje dozvoljavaju zapreminu do 0,1 mL može se koristiti.

Treba ga primeniti u vidu supkutane injekcije i to 6 do 11 sati pre započinjanja svake afereze, a nakon obavljenog četvorodnevno predtretmana sa faktorom stimulacije granulocitnih kolonija (G-CSF). U kliničkim ispitivanjima, lek Pleriksafor Seacross je obično primenjivan tokom 2 do 4 (i najviše do 7) uzastopnih dana.

Telesnu masu pacijenta za izračunavanje doze pleriksafora, treba izmeriti u toku perioda od jedne nedelje pre primene prve doze pleriksafora. U kliničkim ispitivanjima, doza pleriksafora određivana je na osnovu telesne mase pacijenata i to sve do 175% idealne telesne mase. Doza pleriksafora i tretman pacijenata sa telesnom masom većom od 175% idealne telesne mase, nisu ispitivani. Idealna telesna masa može se odrediti korišćenjem sledećih jednačina:

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

Usled veće izloženosti leku sa porastom telesne mase, doza pleriksafora ne sme biti veća od 40 mg/dan.

Preporučeni, istovremeno primenjivani lekovi

U pivotalnim kliničkim ispitivanjima primene leka Pleriksafor Seacross, svi pacijenti su tokom 4 uzastopna dana pre primene prve doze pleriksafora primali G-CSF u jutarnjoj dozi 10 mikrograma/kg, koju su nastavili da dobijaju i dalje svakog jutra pre afereza.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Pacijenti sa klirensom kreatinina od 20-50 mL/min treba da dobiju smanjenu dozu pleriksafora za jednu trećinu sve do 0,16 mg/kg/dan (videti odeljak 5.2). Klinički podaci o ovom prilagođavanju doze su ograničeni. Nema dovoljno kliničkog iskustva za preporučivanje drugog doziranja kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 20 mL/min, kao ni kod pacijenata na hemodijalizi.

Na osnovu veće izloženosti leku sa porastom telesne mase, doza pleriksafora ne sme biti veća od 27 mg/dan, ukoliko je klirens kreatinina < 50 mL/min.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Pleriksafor Seacross kod dece (od 1 do manje od 18 godina) ispitivana je u otvorenoj, multicentričnoj, kontrolisanoj studiji (videti odeljke 4.8, 5.1 i 5.2)

Stariji pacijenti (>65 godina)

Kod starijih pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, nije potrebna modifikacija doze. Preporučuje se prilagođavanje doze kod starijih pacijenata sa klirensom kreatinina ≤ 50 mL/min (videti u prethodnom tekstu *Oštećenje funkcije bubrega*). Uopšteno, treba obratiti pažnju na izbor doze kod starijih pacijenata, usled učestalije pojave smanjenja funkcije bubrega u odmakloj dobi.

Način primene

Lek se primenjuje u vidu supkutane injekcije. Svaka bočica leka Pleriksafor Seacross namenjena je samo za jednokratnu upotrebu.

Neposredno pre primene leka treba izvršiti vizuelni pregled bočica i ukoliko se primete vidljive čestice ili promena boje, rastvor ne treba primeniti. Pošto je lek Pleriksafor Seacross sterilan rastvor bez konzervansa, aseptičnu tehniku treba primeniti pri prenosu sadržaja (rastvora) iz bočice u odgovarajući špric (videti odeljak 6.3).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Mobilizacija tumorskih ćelija kod pacijenata sa limfomom i multiplim mijelomom

Kada je lek Pleriksafor Seacross primenjen u kombinaciji sa G-CSF za mobilizaciju hematopoetskih matičnih ćelija kod pacijenata sa limfomom i multiplim mijelomom, iz koštane srži mogu se osloboditi tumorske ćelije i posledično nakupiti u leuko-afereznom proizvodu.

Rezultati su pokazali, da u slučaju mobilizacije tumorskih ćelija, broj mobilisanih tumorskih ćelija nije povećan nakon primene leka Pleriksafor Seacross u kombinaciji sa G-CSF, u poređenju sa primenom samog G-CSF.

Mobilizacija tumorskih ćelija kod pacijenata sa leukemijom

U programu milosrdne primene leka (*compassionate use programme*), lek Pleriksafor Seacross i G-CSF primenjivani su kod pacijenata sa akutnom mijelogenom leukemijom i leukemijom plazma ćelija (PCL). U nekim slučajevima, kod ovih pacijenata došlo je do porasta broja cirkulišućih leukemijskih ćelija. U svrhu mobilizacije matičnih ćelija hematopoeze, pleriksafor može prouzrokovati mobilizaciju leukemijskih ćelija i posledičnu kontaminaciju produkta afereze. Stoga se kod pacijenata sa leukemijom ne preporučuje primena pleriksafora za mobilizaciju matičnih ćelija hematopoeze i njihovo prikupljanje iz periferne krvi.

Hematološki efekti

Hiperleukocitoza

Istovremena primena leka Pleriksafor Seacross sa G-CSF-om dovodi do porasta broja cirkulišućih leukocita kao i populacije matičnih ćelija hematopoeze. Treba pratiti broj belih krvnih zrnaca (leukocita) u toku terapije lekom Pleriksafor Seacross. Neophodna je pažljiva klinička procena pri primeni leka Pleriksafor Seacross kod pacijenata kod kojih je broj neutrofila u perifernoj krvi iznad $50 \times 10^9/L$.

Trombocitopenija

Trombocitopenija je poznata komplikacija afereze, a primećena je i kod pacijenata koji su primali lek Pleriksafor Seacross. Kod svih pacijenata koji primaju Pleriksafor Seacross i podvrgavaju se aferezi, treba pratiti broj krvnih pločica (trombocita).

Alergijske reakcije

Lek Pleriksafor Seacross povremeno može biti povezan sa pojavom potencijalnih sistemskih reakcija povezanih sa primenom supkutane injekcije, kao što su urtikarija, periorbitalno oticanje, dispneja ili hipoksija (videti odeljak 4.8). Ovi simptomi povoljno reaguju na terapiju (npr. antihistaminike, kortikosteroide, rehidraciju ili dopunsku oksigenaciju) ili se spontano povlače. U post marketinškom praćenju leka širom sveta zabeleženi su slučajevi anafilaktičkih reakcija uključujući anafilaktički šok. Potrebno je preduzeti odgovarajuće mere opreza usled mogućnosti nastanka ovih reakcija.

Vazovagalna reakcija

Nakon supkutane injekcije leka Pleriksafor Seacross mogu se pojaviti vazovagalna reakcija, ortostatska hipotenzija i/ili sinkopa (videti odeljak 4.8). Treba preduzeti odgovarajuće mere opreza usled potencijala leka za pojavu ovih reakcija.

Dejstvo na slezinu

U pretkliničkim ispitivanjima, zapažena je veća apsolutna i relativna masa slezine usled ekstrapredularne hematopoeze, i to nakon produžene supkutane primene pleriksafora (tokom 2 - 4 nedelje) jednom dnevno kod pacova, u dozama oko 4 puta većim od preporučene doze kod ljudi. Dejstvo pleriksafora na veličinu slezine kod pacijenata, nije posebno procenjivano u kliničkim ispitivanjima. Prijavljeni su slučajevi uvećanja i/ili rupture slezine nakon primene leka Pleriksafor Seacross istovremeno sa G-CSF. Pacijenti koji istovremeno primaju lek Pleriksafor Seacross sa G-CSF i koji su prijavili bol u gornjem levom predelu abdomena i/ili bol u predelu skapule (lopatice) ili ramena, treba proceniti sa aspekta integriteta slezine.

Natrijum

Lek Pleriksafor Seacross sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po jednoj dozi odnosno suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedene studije interakcija ovog leka sa drugim lekovima. U *in vitro* ispitivanjima pokazano je da se pleriksafor ne metaboliše posredstvom enzima citohroma P450, ne inhibira, niti indukuje ove enzime. U *in vitro* ispitivanju, pleriksafor nije pokazivao aktivnost supstrata ili inhibitora P-glikoproteina.

U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa *non-Hodgkin*-ovim limfomom, dodavanje rituksimaba na mobilizacioni režim pleriksafor i G-CSF, nije uticalo na bezbednost pacijenata ili na porast CD34+ ćelija.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu, moraju koristiti efikasnu kontracepciju u toku tretmana pleriksaforom.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o upotrebi pleriksafora kod trudnica. Na osnovu farmakodinamskog mehanizma delovanja, smatra se da pleriksafor može uzrokovati kongenitalne malformacije kada se primenjuje tokom trudnoće. U ispitivanjima na eksperimentalnim životinjama pokazana je teratogenost pleriksafora (videti odeljak 5.3). Lek Pleriksafor Seacross ne treba primenjivati u periodu trudnoće, osim kada kliničko stanje trudnice zahteva primenu pleriksafora.

Dojenje

Nije poznato da li se pleriksafor izlučuje putem majčinog mleka. Rizik za odojče se ne može isključiti. U toku primene leka Pleriksafor Seacross, dojenje treba prekinuti.

Plodnost

Nije poznat uticaj pleraksifora na plodnost muškaraca i žena (videti odeljak 5.3)

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Pleriksafor Seacross može uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Kod nekih pacijenata može se ispoljiti vrtoglavica, premorenost ili vazovagalna reakcija, te se stoga savetuje oprez pri upravljanju vozilima i rukovanju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni podaci o istovremenoj upotrebi leka Pleriksafor Seacross sa G-CSF kod onkoloških pacijenata sa limfomom i multiplim mijelomom dobijeni su iz dve placebo-kontrolisane studije faze III (301 pacijent) i 10 studija faze II, bez kontrolne grupe (242 pacijenta). Pacijenti su primarno dobijali dnevnu dozu pleriksafora od 0,24 mg/kg telesne mase u vidu supkutanih injekcija. Izloženost pacijenata pleriksaforu u ovim studijama kretala se od 1 do 7 uzastopnih dana (medijana = 2 dana).

Kod dve placebo-kontrolisane studije faze III kod pacijenata sa *non-Hodgkin*-ovim limfomom i multiplim mijelomom (AMD3100-3101 i AMD3100-3102, tim redom), ukupno 301 pacijent je lečen lekom Pleriksafor Seacross i G-CSF, dok je 292 pacijenta lečeno placebom i G-CSF. Pacijenti su primali dnevne doze G-CSF od 10 mikrograma/kg telesne mase svakog jutra tokom 4 uzastopna dana pre prve doze pleriksafora ili placeba, kao i svakog jutra pre postupaka afereze.

Neželjene reakcije koje su se ispoljile češće u grupi koja je primala lek Pleriksafor Seacross i G-CSF, nego u grupi koja je primala placebo i G-CSF, a koje su prijavljene kod $\geq 1\%$ pacijenata koji su primali lek Pleriksafor Seacross u toku mobilizacije matičnih ćelija hematopoeze i afereznih postupaka i to pre hemioterapije ili ablativnih tretmana u pripremi za transplantaciju, prikazane su u Tabeli 1.

Počevši od hemioterapije ili ablativnih tretmana u pripremi za transplantaciju i tokom 12 meseci post-transplantacionog perioda, nisu primećene značajne razlike u učestalosti neželjenih reakcija između obe ispitivane grupe.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava leka

Neželjene reakcije prikazane su prema klasi sistema organa i po kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definisane su prema sledećoj konvenciji : veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retke ($< 1/10000$) i nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 1. Neželjena dejstva koja su se javila češće pri primeni leka Pleriksafor Seacross u odnosu na primenu placeba, u toku ispitivanja faze III, a za koja se smatra da su u vezi sa primenom leka Pleriksafor Seacross tokom mobilizacije i afereze

Poremećaji krvnog i limfnog sistema	
nepoznata učestalost	Splenomegalija, ruptura slezine (videti odeljak 4.4)**
Poremećaji imunskog sistema	
povremeni	alergijske reakcije* anafilaktičke reakcije uključujući anafilaktički šok (videti odeljak 4.4) **
Psihijatrijski poremećaji	
Česti	insomnija

Povremeni	abnormalni snovi, noćne more
Poremećaji nervnog sistema	
česti	vrtočlavlja, glavobolja
Gastrointestinalni poremećaji	
veoma česti	dijareja, mučnina
česti	povraćanje, abdominalni bol, nelagodnost u želucu, dispepsija, abdominalna distenzija, konstipacija, flatulencija, oralna hipoestezija, suvoća usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Česti	hiperhidroza, eritem
Poremećaji mišićno koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Česti	artralgija, mišićno-koštani bolovi
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
veoma česti	reakcije na mestu davanja injekcije i infuzije
Česti	premorenost, malaksalost

Prikazana učestalost alergijskih reakcija je bazirana na neželjenim dejstvima koja su se pojavljivala u onkološkim ispitivanjima (679 pacijenata). Neželjeni događaji koji uključuju jedan ili više simptoma od sledećih: urtikarija (n=2), periorbitalno oticanje (n=2), dispneja (n=1) ili hipoksija (n=1). Ovi događaji bili su generalno blagog ili umerenog karaktera i ispoljili su se u periodu od oko 30 minuta nakon davanja leka Pleriksafor Seacross.

** na osnovu postmarketinskog praćenja leka

Neželjene reakcije prijavljene kod pacijenata sa limfomom i multiplim mijelomom koji su primali lek Pleriksafor Seacross u kontrolisanim kliničkim studijama faze III i studijama bez kontrolne grupe, uključujući i studiju faze II u kojoj je lek Pleriksafor Seacross primenjivan u vidu monoterapije za mobilizaciju matičnih ćelija hematopoeze, bile su veoma slične. Nisu primećene značajne razlike u učestalosti neželjenih reakcija između onkoloških pacijenata u odnosu na oboljenje, godine ili pol.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Infarkt miokarda

U kliničkim studijama, 7 od ukupno 679 onkoloških pacijenata imalo je infarkt miokarda nakon mobilizacije matičnih ćelija hematopoeze pomoću pleriksafora i G-CSF. Svi ovi neželjeni događaji ispoljili su se najmanje 14 dana nakon poslednje primene leka Pleriksafor Seacross. Dodatno, kod 2 onkološka pacijenta ženskog pola, u programu milosrdne primene leka nakon kliničkog ispitivanja, infarkt miokarda desio se nakon mobilizacije matičnih ćelija hematopoeze pomoću pleriksafora i G-CSF.

Jedan od ova dva infarkta desio se čak 4 dana nakon poslednje primene leka Pleriksafor Seacross.

Nepostojanje vremenske povezanosti između pojave infarkta i primene leka Pleriksafor Seacross kod 8 od ukupno 9 opisanih slučajeva, udruženo sa profilom rizika pacijenata kod kojih se infarkt miokarda desio, ne ukazuje na to da primena leka Pleriksafor Seacross predstavlja nezavisan rizik od pojave infarkta miokarda kod pacijenata koji primaju još i G-CSF.

Hiperleukocitoza

Zabeležen je porast broja belih krvnih zrnaca od $100 \times 10^9/L$ ili veći, i to na dan pre primene afereza ili bilo kog afereznog dana, kod 7% pacijenata koji su primali lek Pleriksafor Seacross i kod 1% pacijenata koji su primali placebo u studijama faze III. Nisu primećene komplikacije ili kliničke manifestacije leukostaze.

Vazovagalna reakcija

U kliničkim ispitivanjima kod onkoloških pacijenata i zdravih dobrovoljaca, manje od 1% ispitanika imalo je vazovagalne reakcije (ortostatska hipotenzija i/ili sinkopa) nakon supkutane primene pleriksafora u dozi $\leq 0,24$ mg/kg. Većina ovih neželjenih događaja desila se u toku jednog sata od primene leka Mozob.

Gastrointestinalni poremećaji

U kliničkim ispitivanjima kod onkoloških pacijenata, retko su prijavljeni teži gastrointestinalni poremećaji, uključujući dijareju, mučnina, povraćanje i abdominalne bolove.

Parestezije

Parestezije su često primećene kod onkoloških pacijenata podvrgnutih autolognoj transplantaciji nakon multiplih intervencija povezanih sa oboljenjem. U placebo-kontrolisanim ispitivanjima faze III, učestalost parestezija bila je 20,6% u grupi koja je primala pleriksafor i 21,2% u grupi koja je primala placebo.

Stariji pacijenti

U dva placebo-kontrolisana klinička ispitivanja sa pleriksaforom, 24% pacijenata imalo je ≥ 65 godina. Nisu primećene značajnije razlike u učestalosti neželjenih reakcija ispoljenih kod starijih i kod mlađih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Trideset pacijenata je primalo 0,24 mg/kg leka Pleriksafor Seacross u otvorenoj, multicentričnoj, kontrolisanoj studiji (DFI 12860) (videti odeljak 5.1).

Bezbednosni profil u ovoj pedijatrijskoj studiji bio je u skladu sa onim što je primećeno kod odraslih.

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458,

11221 Beograd

Republika Srbija

Fax: +381 (0)11 3951 131

Website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja lekom Pleriksafor Seacross. Na osnovu ograničenih podataka o primeni pleriksafora u dozama koje su iznad preporučenih do najviše 0,48 mg/kg, učestalost gastrointestinalnih poremećaja, vazovagalnih reakcija, ortostatske hipotenzije i/ili sinkope može biti povećana.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali imunostimulansi

ATC šifra: L03AX16

Mehanizam dejstva

Pleriksafor je derivat biciklama, selektivni reverzibilni antagonist CXCR4 hemokinskih receptora,

koji blokira vezivanje srodnog liganda, faktor-1 alfa (SDF-1 α) izvedeni iz stromalne ćelije (engl. *stromal cell derived factor-1 α , SDF-1 α*), poznat još i kao CXCL12, za hemokinske receptore. Smatra se da leukocitoza indukovana pleriksaforom i porast broja cirkulišućih progenitorskih ćelija hematopoeze, nastaju kao rezultat raskida veze između CXCR4 i njegovog srodnog liganda, što dalje rezultira pojavom i zrelih i multipotentnih ćelija u sistemskoj cirkulaciji. Ćelije CD34+ mobilisane pleriksaforom, funkcionalne su i sposobne za implantaciju (usađivanje matičnih ćelija) i imaju dugotrajnu sposobnost stvaranja novih ćelija.

Farmakodinamski efekti

U farmakodinamskim ispitivanjima kod zdravih dobrovoljaca koji su primali samo pleriksafor, najveća mobilizacija CD34+ ćelija uočena je 6-9 sati nakon primene pleriksafora. U farmakodinamskim ispitivanjima kod zdravih dobrovoljaca koji su istovremeno primali pleriksafor sa G-CSF u istom režimu doziranja kao i u ispitivanjima kod obolelih osoba, održivo povećanje broja CD34+ ćelija u perifernoj krvi zapaženo je 4-18 sati nakon primene pleriksafora, uz najveći odgovor između 10 i 14 sati od njegove primene.

U cilju upoređivanja farmakokinetike i farmakodinamike pleriksafora nakon doze od 0,24 mg/kg i fiksne od (20mg) sprovedeno je ispitivanje kod odraslih pacijenata sa NHL (N=61), koji su bili lečeni dozom od 0,24mg/kg ili fiksnom od 20mg. Ispitivanje je sprovedeno kod pacijenata telesne mase 70 kg ili manje. (medijana: 63,7 kg, min: 34,2 kg, max: 70 kg). Fiksna doza od 20 mg pokazala je 1,43 puta veću izloženost (PIK_{0-10h}) od doze 0,24 mg/kg (Tabela 7). Fiksna doza od 20 mg takođe je pokazala numerički veću stopu odgovora (5,2% [60,0% prema 54,8%], na osnovu lokalnih laboratorijskih podataka i 11,7% [63,3% prema 51,6%], na osnovu podataka centralne laboratorije, u postizanju cilja od $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ ćelija/kg u odnosu na dozu zasnovanu na mg/kg. Medijana vremena se dostigne $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ ćelija/kg bilo je tri dana za obe ispitivane grupe, a bezbednosni profil u obe grupe je bio sličan. Telesna masa od 83 kg izabrana je kao tačka preseka za pacijente na prelasku doziranja sa fiksne doze ka dozi određenoj na osnovu telesne mase pacijenta (83 kg x 0,24 mg = 19,92 mg/kg).

Tabela 2. Sistemska izloženost (PIK_{10h}) poređenja fiksnih i težinskih režima

Režim	Geometrijske srednje vrednosti (PIK)
Fiksna 20 mg (n=30)	3991,2
0,24 mg/kg (n=31)	2792,7
Odnos (90% CI)	1,43 (1,32; 1,54)

Klinička efikasnost i bezbednost

U dva randomizovana kontrolisana klinička ispitivanja faze III, pacijenti sa *non-Hodgkin*-ovim limfomom i multiplim mijelomom primali su svako veće pre afereze lek Pleriksafor Seacross u dozi od 0,24 mg/kg ili placebo. Pacijenti su svakog jutra, tokom 4 uzastopna dana, pre primene prve doze pleriksafora ili placeba, kao i pre afereze, primali G-CSF u dnevnim dozama od 10 mikrograma/kg. Tabele 3 i 5 prikazuju optimalan (5 ili 6 x 10⁶ ćelija/kg) i minimalan (2 x 10⁶ ćelija/kg) broj CD34+ ćelija/kg unutar datog broja dana, kao i primarni kompozitni parametar praćenja efikasnosti koji uključuje i uspešnu implantaciju ćelija. Tabele 4 i 6 prikazuju udeo pacijenata kod kojih je postignut optimalan broj CD34+ ćelija/kg po afereznom danu.

Tabela 3. Rezultati efikasnosti u studiji AMD3100-3101 – mobilizacija CD34+ ćelija kod pacijenata sa *non-Hodgkin*-ovim limfomom

Parametar praćenja efikasnosti ^b	Pleriksafor Seacross i G-CSF (n=150)	Placebo i G-CSF (n=148)	p- vrednost ^a

pacijenti koji su postigli $\geq 5 \times 10^6$ ćelija/kg tokom ≤ 4 aferezna dana i uspešnu implantaciju	86 (57,3%)	28 (18,9%)	< 0,001
pacijenti koji su postigli $\geq 2 \times 10^6$ ćelija/kg tokom ≤ 4 aferezna dana i uspešnu implantaciju	126 (84,0%)	64 (43,2%)	< 0,001

^a p-vrednost izračunata je primenom *Pearson*-ovog *Chi*-kvadrat statističkog testa

^b statistički značajno više pacijenata postiglo je $\geq 5 \times 10^6$ ćelija/kg tokom ≤ 4 aferezna dana uz lek Pleriksafor Seacross i G- CSF (n = 89; 59,3%), nego uz placebo i G-CSF (n = 29; 19,6%), p< 0,001; statistički značajno više pacijenata postiglo je $\geq 2 \times 10^6$ ćelija/kg tokom ≤ 4 aferezna dana uz lek Pleriksafor Seacross i G-CSF (n = 130; 86,7%), nego uz placebo i G-CSF (n = 70; 47,3%), p< 0,001.

Tabela 4. Studija AMD3100-3101 – udeo pacijenata sa *non-Hodgkin*-ovim limfomom koji su postigli $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ ćelija/kg po afereznom danu

Dani	Udeo pacijenata ^a u grupi koja je primala lek Pleriksafor Seacross i G-CSF (n=147 ^b)	Udeo pacijenata ^a u grupi koja je primala placebo i 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 procenti određeni primenom *Kaplan-Meier* metode

^b n uključuje sve pacijente koji su imali aferezu bar jedan dan

Tabela 5. Rezultati efikasnosti u studiji AMD3100-3102 – mobilizacija CD34+ ćelija kod pacijenata sa multiplim mijelomom

Parametar praćenja efikasnosti ^b	Pleriksafor Seacross i G-CSF (n=148)	Placebo i G-CSF (n=154)	p- vrednost ^a
pacijenti koji su postigli $\geq 6 \times 10^6$ ćelija/kg tokom ≤ 2 aferezna dana i uspešnu implantaciju	104 (70,3%)	53 (34,4%)	< 0,001

^a p-vrednost izračunata je primenom *Cochran-Mantel-Haenszel* statističkog testa, uzimajući u obzir bazalnu vrednost za broj trombocita

^b statistički značajno više pacijenata postiglo je $\geq 6 \times 10^6$ ćelija/kg tokom ≤ 2 aferezna dana uz lek Pleriksafor Seacross i G- CSF (n = 106; 71,6%), nego uz placebo i G-CSF (n = 53; 34,4%), p< 0,001; statistički značajno više pacijenata

postiglo je $\geq 6 \times 10^6$ ćelija/kg tokom ≤ 4 aferezna dana uz lek Pleriksafor Seacross i G-CSF (n = 112; 75,7%), nego uz placebo i G-CSF (n = 79; 51,3%), p< 0,001; statistički značajno više pacijenata postiglo je $\geq 2 \times 10^6$ ćelija/kg tokom ≤ 4 aferezna dana uz lek Pleriksafor Seacross i G-CSF (n = 141; 95,3%), nego uz placebo i G-CSF (n = 136; 88,3%), p< 0,031.

Tabela 6. Studija AMD3100-3102 – udeo pacijenata sa multiplim mijelomom koji su postigli $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ ćelija/kg po afereznom danu

Dani	Udeo pacijenata ^a u grupi koja je primala lek Pleriksafor Seacross i G-CSF (n=144 ^b)	Udeo pacijenata ^a u grupi koja je primala placebo i 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 procenti određeni primenom *Kaplan-Meier*-ove metode

^b n uključuje sve pacijente koji su primili aferezu bar jedan dan

Spašavanje pacijenata

U ispitivanju AMD3100-3101, ukupno 62 pacijenta (10 na terapiji lekom Pleriksafor Seacross + G-CSF i 52 na terapiji placebo + G-CSF), kod kojih nije mogao da se mobilise dovoljan broj CD34+ ćelija i stoga nisu mogli da se podvrgnu transplantaciji, uključeno je u Proceduru spašavanja otvorenog dizajna u kojoj su primali lek Pleriksafor Seacross i G-CSF. Od njih, 55% pacijenata (34 od 62) postiglo je mobilizaciju CD34+ ćelija $\geq 2 \times 10^6$ ćelija/kg i imalo je uspešnu implantaciju matičnih ćelija. U ispitivanju AMD3100-3102, uključeno je 7 pacijenata (svi iz grupe koja je primala placebo + G-CSF) u Proceduru spašavanja. Od ovih pacijenata 100% (7 od 7) je postiglo mobilizaciju CD34+ ćelija $\geq 2 \times 10^6$ ćelija/kg i imalo je uspešnu implantaciju matičnih ćelija.

Dozu matičnih ćelija hematopoeze korišćenu pri svakom presađivanju ćelija određivao je istraživač i nije bila neophodna transplantacija svih matičnih ćelija koje su prikupljene. Kod transplantiranih pacijenata u studijama faze III, medijana vremena do implantacije neutrofila (10 - 11 dana), medijna vremena do implantacije trombocita (18 - 20 dana) i trajnost grafta (do 12 meseci u post-transplantacionom periodu), bili su slični između grupe koja je primala lek Pleriksafor Seacross i grupe koja je primala placebo.

Mobilizacija i podaci o implantaciji matičnih ćelija dobijeni u dopunskim ispitivanjima faze II (pleriksafor u jutarnjoj ili večernjoj dozi od 0,24 mg/kg/dan, datoj pre afereze) kod pacijenata sa *non-Hodgkin*-ovim limfomom, *Hodgkin*-ovim oboljenjem ili multiplim mijelomom, bili su slični podacima dobijenim u studijama faze III.

U placebo-kontrolisanim ispitivanjima, procenjivano je povećanje broja CD34+ ćelija u perifernoj krvi (ćelija/mikrolitru) tokom 24 sata, počevši od dana pre prve afereze i sve do neposrednog početka prve afereze (Tabela 6). Tokom tog perioda od 24 sata, prva doza pleriksafora 0,24 mg/kg ili placeba primenjena je 10 - 11 sati pre početka afereze.

Tabela 7. Povećanje broja CD34+ ćelija u perifernoj krvi nakon primene leka Pleriksafor Seacrossa

Ispitivanje	Pleriksafor Seacross i G-CSF (ispitivana grupa)		Placebo i G-CSF (kontrolna grupa)	
	Medijana	Srednja vrednost (SD)	Medijana	Srednja vrednost (SD)
AMD3100-3101	5,0	6,1 (5,4)	1,4	1,9 (1,5)
AMD3100-3102	4,8	6,4 (6,8)	1,7	2,4 (7,3)

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove prihvatila je da ne moraju da se podnesu rezultati ispitivanja sa lekom Pleriksafor Seacross kod dece uzrasta od 0 do 1 godine sa mijelosupresijom uzrokovanom hemioterapijom malignih oboljenja, koja zahtevaju autolognu transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze (za informacije o pedijatrijskoj primeni videti odeljak 4.2).

Efikasnost i bezbednost leka Pleriksafor Seacross procenjeni su u otvorenom, multicentričnom, kontrolisanom ispitivanju pedijatrijskih pacijenata sa solidnim tumorima (uključujući neuroblastom, sarkom, Ewingov sarkom) ili limfomom koji su ispunjavali uslove za autolognu transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija (DFI12860). Pacijenti sa leukemijom, stalnim visokim procentom zahvaćenosti koštane srži pre mobilizacije, ili sa prethodnom transplantacijom matičnih ćelija su bili isključeni.

Četrdeset pet pedijatrijskih pacijenata (od 1 do manje od 18 godina) bilo je randomizovano, 2:1, primenom 0,24 mg/kg leka Pleriksafor Seacross u kombinaciji sa standardnom mobilizacijom (G-CSF sa ili bez hemioterapije) nasuprot kontrolnoj grupi (samo standardna mobilizacija). Medijana uzrasta iznosila je 5,3 godina (min: max 1:18) u grupi koja je primala lek Pleriksafor Seacross u poređenju sa 4,7 godina (min: max 1:17) u kontrolnoj grupi. Samo je jedan pacijent mlađi od 2 godine bio randomizovan je u grupu koja je primala pleriksafor. Ostojala je neravnoteža između ispitivanih grupa u broju CD34+ ćelija u perifernoj krvi na dan koji prethodi prvoj aferezi (tj. pre primene pleriksafora) pri čemu je manje cirkulišućih CD34+ ćelija u perifernoj krvi bilo u grupi koja je primala pleriksafor. Na početku je medijana broja CD34+ ćelija u perifernoj krvi iznosila 15 ćelija/mikrolitar u grupi koja je primala lek Pleriksafor Seacross nasuprot 35 ćelija/mikrolitar u kontrolnoj grupi. Primarna analiza pokazala je da se kod 80% pacijenata u grupi koja je primala lek Pleriksafor Seacross uočilo bar udvostručenje broja CD34+ u perifernoj krvi, u periodu od jutra na dan koji prethodi prvoj planiranoj aferezi do jutra na dan same afereze nasuprot 28,6% pacijenata u kontrolnoj grupi ($p=0,0019$). Medijana povećanja broja CD34+ u perifernoj krvi od početne vrednosti do dana afereze bila je 3,2 puta u grupi koja je primala lek Pleriksafor Seacross u odnosu na 1,4 puta u kontrolnoj grupi.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika pleriksafora proučavana je kod pacijenata sa limfomom i multiplim mijelomom pri kliničkoj dozi od 0,24 mg/kg primenjenoj nakon prethodnog tretmana sa G-CSF (u dozi od 10 mikrograma/kg jednom dnevno, tokom 4 uzastopna dana).

Resorpcija

Pleriksafor se brzo resorbuje nakon supkutane injekcije, postizujući maksimalnu koncentraciju za oko 30-60 minuta (t_{max}). Nakon supkutane primene pleriksafora u dozi od 0,24 mg/kg, kod pacijenata koji su prethodno primali G-CSF tokom 4 uzastopna dana, maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) i sistemska izloženost (PIK_{0-24}) iznosili su 887 ± 217 nanograma/mL i 4337 ± 922 nanograma·h/mL, tim redosledom.

Distribucija

Pleriksafor se umereno vezuje za proteine plazme (do 58% primljene doze). Volumen distribucije pleriksafora kod ljudi iznosi 0,3 L/kg, što pokazuje da se pleriksafor široko distribuira u ekstra-vaskularnoj tečnosti, ali se ne ograničava samo na ovaj prostor.

Biotransformacija

Pleriksafor se nije metabolisao posredstvom enzima jetre u *in vitro* ispitivanjima sa humanim mikrozomima jetre ili humanim primarnim hepatocitima i stoga nije ispoljio inhibitorno dejstvo prema glavnim metabolišućim enzimima citohroma P450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4/5). U *in vitro* ispitivanjima sa humanim hepatocitima, pleriksafor nije indukovao enzime CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4. Ovi nalazi pokazuju da pleriksafor ima nizak potencijal za stupanje u lek-lek interakcije zavisne od enzima P450.

Eliminacija

Glavni put eliminacije pleriksafora je preko urina. Nakon primene doze od 0,24 mg/kg kod zdravih dobrovoljaca sa normalnom funkcijom bubrega, oko 70% unete doze izlučuje se u urin u nepromenjenom obliku i to tokom prva 24 sata od primene pleriksafora. Poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) u plazmi iznosi 3-5 sati. Pleriksafor nije pokazao osobine supstrata ili inhibitora P-glikoproteina u *in vitro* ispitivanjima na ćelijskim modelima MDCKII i MDCKII-MDR1 (ćelije *Madin-Darby Canine Kidney*, epitelne ćelije dobijene iz psećeg bubrega).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon primene pojedinačne doze od 0,24 mg/kg pleriksafora, kod pacijenata sa različitim stepenom oštećenja funkcije bubrega klirens je bio smanjen i u pozitivnoj korelaciji sa klirensom kreatinina

(ClCr). Kod pacijenata sa blagim (ClCr: 51-80 mL/min), umerenim (ClCr: 31-50 mL/min) i teškim (ClCr: ≤ 30 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega, srednje vrednosti za PIK_{0-24} pleriksafora iznosile su 5410, 6780 i 6990 nanograma·h/mL, istim redosledom, koje su bile veće od izloženosti zapažene kod zdravih dobrovoljaca sa normalnom funkcijom bubrega (5070 nanograma·h/mL). Oštećenje bubrega nije imalo uticaja na vrednost maksimalne koncentracije leka u krvi (C_{max}).

Pol

Populaciona farmakokinetička analiza nije pokazala da pol pacijenta utiče na farmakokinetiku pleriksafora.

Stariji pacijenti

Populaciona farmakokinetička analiza nije pokazala da starost pacijenta ima uticaja na farmakokinetiku pleriksafora.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika pleriksafora je procenjena kod 48 pedijatrijskih pacijenata (od 1 do manje od 18 godina) sa solidnim tumorima supkutanom primenom doza od 0,16 mg/kg; 0,24 mg/kg i 0,32 mg/kg sa standardnom mobilizacijom (G-CSF sa ili bez hemioterapije). Na osnovu populacionog farmakokinetičkog modeliranja i slično odraslima, određivanje doze na osnovu telesne mase (mikrograma/kg) dovodi do povećane izloženosti pleriksaforu sa povećanjem telesne mase kod pedijatrijskih pacijenata. Pri istom režimu doziranja od 240 mikrograma/kg određenom na osnovu telesne mase, srednja vrednost izloženosti pleriksaforu (PIK_{0-24h}) je manja kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do < 6 godina (1410 nanograma.h/mL), 6 do < 12 godina (2318 nanograma.h/mL) nego kod odraslih (4337 nanograma.h/mL). Na osnovu populacionog farmakokinetičkog modeliranja, srednja vrednost izloženosti pleriksaforu (PIK_{0-24h}) kod pedijatrijskih pacijenata od 2 do < 6 godina (1905 nanograma.h/mL), 6 do < 12 godina 11 od 14 (3063 nanograma.h/mL) i 12 to < 18 godina (4015 nanograma.h/mL), pri doziranju od 320 mikrograma/kg bila je bliža srednjoj vrednosti izloženosti kod odraslih koji su primali dozu od 240 mikrograma/kg. Međutim, mobilizacija populacije CD34+ zabeležena je u koraku 2 ispitivanja.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Rezultati prekliničkih studija toksičnosti pojedinačne supkutane doze leka kod pacova i miševa, pokazali su da pleriksafor može indukovati prolazne, ali zato teške neuromuskularne poremećaje (nekoordinisani pokreti), efekte slične sedativnim (hipoaktivnost), dispneju, ventralno ležanje (na grudima sa uvučenim nogama) ili lateralno ležanje (po strani) i/ili mišićne spazme. Dodatni efekti pleriksafora, konstantno su zapažani u prekliničkim ispitivanjima toksičnosti ponavljanih doza, uključujući povećane koncentracije belih krvnih zrnaca u cirkulaciji i porast urinarne ekskrecije kalcijuma i magnezijuma kod pacova i pasa, te neznatno povećanje mase slezine kod pacova, kao i dijareja i tahikardija kod pasa. Histopatološki nalazi ekstramedularne hematopoeze primećeni su u jetri i slezini pacova i/ili pasa. Jedan ili više ovih nalaza često su bili zapaženi pri sistemskoj izloženosti koja je odgovarala kliničkoj izloženosti (kod ljudi) ili je bila neznatno veća nego kod ljudi.

Rezultati ispitivanja za određivanje raspona doza sprovedenih kod mladih minijaturnih svinja, zatim ispitivanja za određivanje raspona doza i završnih ispitivanja kod mladih pacova bili su slični rezultatima kod odraslih miševa, pacova i pasa. Granice izloženosti u ispitivanju mladih pacova sa maksimalnom podnošljivom dozom (engl. maximum tolerated dose, MTD) bile su ≥ 18 puta veće u poređenju sa najvećom kliničkom pedijatrijskom dozom kod dece do 18 godina starosti.

In-vitro skriningom opšte receptorske aktivnosti pokazano je da pleriksafor pri koncentracijama od 5 mikrograma/mL, koje su nekoliko puta veće od maksimalnih sistemskih koncentracija kod ljudi, ispoljava umeren ili snažan afinitet vezivanja za veći broj različitih receptora predominantno smeštenih na presinaptičkim nervnim završecima u centralnom i/ili perifernom nervnom sistemu (kalcijumski kanali tipa N, kalijumski kanali SK_{CA} , te histaminski H_3 , acetilholinski muskarinski M_1 i

M₂, adrenergički α_{1B} i α_{2C} , neuropeptidni Y/Y₁ i glutamatni poliaminski NMDA receptori).

Klinički značaj ovih nalaza nije utvrđen.

Farmakološka ispitivanja bezbednosti intravenski primenjenog pleriksafora kod pacova, pokazala su depresivno dejstvo na respiratornu i kardiološku funkciju pri sistemskoj izloženosti koja je bila samo neznatno viša od kliničke izloženosti kod ljudi, dok je supkutano primenjen pleriksafor ispoljio respiratorne i kardiovaskularne efekte samo pri višim sistemskim koncentracijama.

SDF-1 α i CXCR4 imaju značajnu ulogu u embriofetalnom razvoju. Pokazano je da pleriksafor uzrokuje porast fetalne resorpcije, smanjenu masu fetusa, zaostatak u razvoju skeleta i porast abnormalnosti fetusa kod pacova i zečeva. Podaci dobijeni na animalnim modelima takođe ukazuju na modulaciju fetalne hematopoeze, vaskularizacije i cerebelarnog razvoja posredstvom SDF-1 α i CXCR4.

Sistemska izloženost kod pacova i kunića, pri koncentracijama NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) za teratogene efekte, bila je niža ili istog reda veličine kao i pri primeni terapijskih doza kod pacijenata. Ovaj teratogeni potencijal, verovatno proizilazi iz farmakodinamskog mehanizma delovanja.

U studijama distribucije (farmakokinetike) kod pacova, koncentracije radioaktivno-obeležnog pleriksafora otkrivene su u reproduktivnim organima (testisi, ovarijumi, uterus) dve nedelje posle primene pojedinačne doze ili sedmodnevnih ponavljanih doza kod mužjaka, kao i posle sedmodnevnih ponavljanih doza kod ženki. Brzina eliminacije leka iz tkiva bila je spora.

Potencijalni efekti pleriksafora na plodnost mužjaka i ženki, kao i na postnatalni razvoj, nisu proučavani u pretkliničkim studijama.

Nisu sprovedene studije kancerogenosti pleriksafora. Pokazano je da pleriksafor nije genotoksičan u seriji odgovarajućih genotoksičnih ispitivanja.

Pleriksafor je inhibirao rast tumora u *in vivo* modelima non-Hodgkin-ovog limfoma, glioblastoma, meduloblastoma i akutne limfoblastne leukemije kada se dozira intermitentno (periodično). Nakon kontinuirane primene pleriksafora tokom 28 dana, zapažen je povećan rast non-Hodgkin-ovog limfoma. Za nameravanu kratkotrajnu primenu pleriksafora kod ljudi, očekuje se nizak potencijalni rizik povezan sa ovim efektom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid;
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH);
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH);
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

S obzirom na to da studije kompatibilnosti nisu sprovedene, Pleriksafor Seacross se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice
4 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja
lek upotrebiti odmah.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena bočica (tip I) zapremine 2 mL sa čepom od hlorobutil gume i aluminijumskim prstenom sa plastičnom *flip off* kapicom. Jedna bočica sadrži 1,2 mL rastvora.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

CORAPHARM D.O.O., Filipa Kljajića 37, Sombor

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000462009 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 09.02.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2026.