CELIXAFOR®
Plerixafor 20mg/ml
Solución Inyectable para uso subcutáneo

Venta bajo Receta Archivada — Industria Argentina

FÓMULA CUALI-CUANTITATIVA
Plerixafor ..... 20,0 mg
Cloruro de sodio ..... 4,9 mg
Ácido Clorhídrico c.s.p. ..... pH 6,0-7,5
Hidróxido de Sodio c.s.p. ..... pH 6,0-7,5
Agua para Inyectables..... 1,0 ml

Las unidades de venta llevan un volumen nominal de 1.2 ml de solución, lo que permite extraer correctamente 1.0 ml mediante jeringa. Cada unidad de venta contiene un total de 24 mg de Plerixafor.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Movilizador de células madre hematopoyéticas. Código ATC: L03AX16

INDICACIONES
Esta indicado, en combinación con el factor estimulante de colonias de granulocitos (en inglés G-CSF), para aumentar la movilización de células madre hematopoyéticas (HSC) hacia la sangre periférica, para su recolección y posterior trasplante autólogo en pacientes con linfoma y mieloma múltiple (MM) cuyas células se movilicen con dificultad.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Mecanismo de acción
Plerixafor es un inhibidor del receptor de quimiocina CXCR4 y bloquea la unión de su ligando análogo, el factor-1α derivado de células estromales (SDF-1α). Se sabe que SDF-1α y CXCR4 tienen una función importante en la circulación y alojamiento de las células madre hematopoyéticas humanas en el compartimento medular. Una vez en la médula, el CXCR4 puede ayudar a fijar las células madre a la matriz medular, ya sea directamente a través de SDF-1α o a través de la inducción de otras moléculas de adhesión. El tratamiento con Plerixafor produce leucocitosis y aumentos en los niveles de circulación de células progenitoras hematopoyéticas en ratones, perros y humanos. En modelos de trasplante canino, las células CD34+ movilizadas por Plerixafor pueden injertarse con una capacidad de repoblación de hasta 1 año posterior al tratamiento.

Farmacodinamia
En dos estudios clínicos controlados con placebo en pacientes con linfoma no Hodgking y con Mieloma Múltiple (MM) (Estudio 1 y Estudio 2, respectivamente), se evaluó la magnitud del incremento en el recuento de células CD34+ en la sangre periférica (células/µl) en el día de la aféresis. En la Tabla 1 se resume la magnitud del incremento en el recuento de células CD34+ (células/µl) correspondiente a un período de 24 horas, que se inicia el día previo a la primera aféresis y culminando en la mañana siguiente, justo antes de la primera aféresis. Durante dicho período de 24 horas, se administró una única dosis de Plerixafor o de placebo, 10-11 horas antes de la aféresis.

Tabla 1: Magnitud del incremento en el recuento de células CD34+ en la sangre periférica después del pretratamiento con G-CSF y la administración del Plerixafor.

Estudio	Plerixafor y G-CSF		Placebo y G-CSF	
	Mediana	Media (DE)	Mediana	Media (DE)
1	5,0	6,2 (5,4)	1,4	1,9 (1,5)
2	4,8	6,4 (6,8)	1,7	2,4 (7,3)

En estudios de farmacodinamia con Plerixafor en voluntarios sanos, se observó la máxima movilización de células CD34+ de 6 a 9 horas luego de la administración. En estudios de farmacodinamia de Plerixafor junto con G-CSF en voluntarios sanos, se observó un aumento sostenido en el recuento de células CD34+ en la sangre periférica de 4 a 18 horas luego de la administración de Plerixafor, con un pico en el recuento entre 10 y 14 horas.

Farmacocinética
Se ha evaluado la farmacocinética del Plerixafor en pacientes con linfoma no Hodgking y Mieloma Múltiple con una dosis clínica de 0,24 mg/kg luego del tratamiento previo con G-CSF (10 mcg/kg una vez por día durante 4 días consecutivos).
Plerixafor exhibe una cinética lineal entre las dosis de 0,04mg/kg y 0,24 mg/kg. Los parámetros farmacocinéticos de Plerixafor fueron similares en general entre los estudios clínicos con sujetos sanos que recibieron Plerixafor solo y pacientes con linfoma no Hodgking y Mieloma Múltiple (MM) que recibieron Plerixafor en combinación con G-CSF.
El análisis farmacocinético poblacional para Plerixafor incluyó datos obtenidos de 63 sujetos (pacientes con linfoma no Hodgking y Mieloma Múltiple (MM), sujetos con diferente grado de insuficiencia renal y sujetos sanos) que recibieron una única dosis subcutánea de Plerixafor (entre 0,04mg/kg y 0,24 mg/kg).
El modelo que describe adecuadamente el perfil concentración-tiempo de Plerixafor fue un modelo bicompartimental con absorción y eliminación de primer orden. Se observaron relaciones significativas entre la depuración y el Clearence de Creatinina (CL_{CR}), así como también entere el volumen central y el peso corporal. El tiempo de semivida plasmática (t1/2α) se estimó en 0,3 hs y en pacientes con función renal normal el tiempo de semivida terminal poblacional (t1/2β) fue 5,3 hs.
El análisis farmacocinético poblacional demostró que la posología ajustada en mg/kg, ocasiona un incremento en la exposición a Plerixafor (área bajo la curva concentración vs tiempo $AUC_{0-24\ hs}$) a medida que aumenta el peso corporal. La experiencia de uso de la dosis 0,24 mg/kg en pacientes cuyo peso corporal es superior a 160 kg es limitada.
Por lo tanto, la dosis no debería exceder aquella que se utiliza para un paciente de 160 kg (esto es 40 mg/día si CLcr > 50 ml/min y 27 mg/día si CLcr es ≤ 50 ml/min). [Ver Posología y Administración]
Absorción: Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron aproximadamente entre 30 y 60 minutos después de la inyección subcutánea (SC) de Plerixafor.
Distribución: El Plerixafor se une a las proteínas plasmáticas humanas hasta en un 58%. El volumen de distribución aparente del Plerixafor en seres humanos es 0,3 l/kg, lo que demuestra que el Plerixafor queda mayormente restringido, pero no exclusivamente limitado, al espacio de fluidos extravasculares.
Metabolismo: El Plerixafor no se metaboliza *in vitro* utilizando los microsomas del hígado humano ni hepatocitos primarios humanos y no presenta actividad inhibidora *in vitro* hacia las principales enzimas CYP450 que metabolizan fármacos (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2El y 3A4/5). En estudios *in vitro* con hepatocitos humanos, el Plerixafor no induce a las enzimas CYPIA2, CYP2B6 y CYP3A4. Estos hallazgos sugieren que el Plerixafor tiene pocas posibilidades de estar involucrado en interacciones entre fármacos dependientes de P450.
Eliminación: La vía principal de eliminación del Plerixafor es la urinaria. Luego de la administración de una dosis de 0,24 mg/kg a voluntarios sanos con función renal normal, aproximadamente el 70% de la dosis se excretó en la orina, como fármaco original durante las primeras 24 horas, luego de la administración. En estudios con sujetos sanos y pacientes, la vida media plasmática oscila entre 3 a 5 horas. La capacidad de Plerixafor de actuar como sustrato o como inhibidor de glucoproteina P no ha sido investigada.
Insuficiencia Renal: Luego de una dosis única de 0,24 mg/kg de Plerixafor, el clearance disminuyó en sujetos con distintos grados de insuficiencia renal y tuvo una correlación positiva con el Clearence de Creatinina (Cl_{Cr}). El área bajo la curva de concentración plasmática AUC $_{0-24}$ del Plerixafor en sujetos con insuficiencia renal leve (Cl_{Cr} 51-80 ml/min), moderada (Cl_{Cr} 31-50 ml/min) y severa (Cl_{Cr} ≤ 30 ml/min) fue respectivamente 7%, 32% y 39%, mayor que las de los sujetos sanos con función renal normal. La insuficiencia renal no tuvo efecto sobre la $C_{máx}$. El analisis farmacocinético poblacional indicó un incremento en la exposición (AUC_{0-24hs}) en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa comparada con pacientes cuyo CL_{CR}>50 ml/min. Estos resultados respaldan la disminución de la dosis en un tercio en aquellos pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (CL_{CR}≤50 ml/min) con el objetivo de ajustar la exposición a Plerixafor con la de los pacientes con función renal normal. El análisis farmacocinético poblacional demostró que la posología basada en mg/kg ocasiona un incremento en la exposición a Plerixafor (AUC_{0-24HS}) a medida que aumenta el peso corporal; por lo tanto si CL_{CR} es ≤ 50ml/min, la dosis no debería exceder los 27mg/día. Plerixafor es fundamentamente eliminado a traves de los riñones. La administración de Plerixafor con drogas que reducen la función renal o que compiten por la secreción tubular activa, puede incrementar la concentración sérica de Plerixafor o de la droga coadministrada. No ha sido evaluado el efecto de la coadministración de Plerixafor con otras drogas eliminadas a través del riñón o que se conoce que afectan la función renal.
Raza: Los datos clínicos muestran que los parámetros farmacocinéticos de Plerixafor en la población caucásica y afroamericana son similares. No se ha estudiado el efecto en otras razas y/o grupos étnicos.
Sexo: Los datos clínicos de la población demostró que el sexo de los pacientes no afectaba la farmacocinética del plerixafor.
Edad: Los datos clínicos de la población demostró que la edad no afectaba la farmacocinética del Plerixafor.

Ensayos Clínicos
Se evaluaron la eficacia y la seguridad del uso de Plerixafor junto con G-CSF en pacientes con linfoma no Hodgking y Mieloma Múltiple (MM) en 2 estudios de fase 3 controlados con placebo (Estudios 1 y Estudio 2). Se distribuyó a los pacientes de manera aleatoria para que recibieran Plerixafor 0,24 mg/kg o placebo cada noche antes de la aféresis. Los pacientes recibieron dosis diarias por la mañana de G-CSF 10 µg/kg durante 4 días antes de la primera dosis de Plerixafor o placebo, y cada mañana antes de la aféresis. En los análisis de eficacia primaria del Estudio 1 fueron incluidos 298 pacientes con linfoma No Hodgking. La edad promedio fue de 55,1 años (de 29 a 75 años) y 57,5 años (de 22 a 75) en los grupos de Plerixafor y placebo respectivamente y 93% de los sujetos eran caucásicos. En los análisis de eficacia primaria del Estudio 2 fueron incluidos 302 pacientes con Mieloma Múltiple. La edad promedio fue de 58,2 años (de 28 a 75) y 58,5 años (de 28 a 75) en los grupos de Plerixafor y placebo respectivamente y el 81% de los sujetos eran caucásicos.
En el estudio 1, el 59% de los pacientes con linfoma No Hodgking sometidos a movilización con Plerixafor y con G-CSF alcanzaron el objetivo primario de recolección de ≥5 X 10^6 células CD34+/kg de sangre periférica a lo largo de 4 o menos sesiones de aféresis, comparado con el 20% de los pacientes sometidos a movilización de células con placebo y G-CSF (p <0,001). Otros resultados de movilización de células CD34+ mostraron hallazgos similares. (Tabla 2).

Tabla 2: Resultados de eficacia del Estudio 1: Movilización de células CD34+ en pacientes con Linfoma No Hodgking

Criterios de valoración de la eficacia	Plerixafor y G- CSF (n = 150)	Placebo y G- CSF (n = 148)	Valor p[a]
Pacientes que alcanzan ≥5 X 10^6 células/kg en ≤ 4 días de aféresis	89 (59%)	29 (20%)	<0,001
Pacientes que alcanzan ≥2 X 10^6 células/kg en ≤4 días de aféresis	130 (87%)	70 (47%)	<0,001

[a]valor de p calculado utilizando la prueba de Chi-cuadrado de Pearson

La mediana de días para alcanzar la recolección de ≥5 x 10^6 células CD34+/kg fue de 3 días para el grupo de Plerixafor y no se pudo evaluar en el grupo de placebo. La tabla 3 presenta la proporción de pacientes que alcanzaron a recolectar ≥5 x 10^6 células CD34+/kg pr días de aféresis.

Tabla 3: Resultados de eficacia del estudio 1 Proporción de pacientes con Linfomas No Hodgking que alcanzaron a recolectar ≥5 x 10^6 células/kg CD34+ células/ kg por días de aféresis.

Días	Proporción[a] en el grupo plerixafor y G-CSF (n=147[b])	Proporción[a] en el grupo placebo y 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] Los porcentajes fueron calculados con el método Kaplan Meier
[b] n incluye todos los pacientes que recibieron al menos un día de aféresis

En el estudio 2, el 72% de los pacientes con Mieloma Múltiple sometidos a movilización con Plerixafor y G-CSF recolectaron ≥ 6 X 10^6 células CD34+/kg de sangre periférica en 2 o menos sesiones de aféresis, comparado con el 34% de pacientes movilizados con placebo y G-CSF (p <0,001). Otros resultados de movilización de células CD34+ mostraron hallazgos similares (Tabla 4).

Tabla 4: Resultados de eficacia del Estudio 2: Movilización de células CD34+ en pacientes con Mieloma Múltiple

Criterios de valoración de la eficacia	Plerixafor y G-CSF (n=148)	Placebo y G-CSF (n=157)	valor p[a]
Pacientes que alcanzaron ≥ 6 X 10^6 células/kg en ≤ 2 días de aféresis	106 (72%)	53 (34%)	<0,001
Pacientes que alcanzaron ≥ 6 X 10^6 células/kg ≤ 4 días de aféresis	112 (76%)	79 (51%)	<0,001
Pacientes que alcanzaron ≥ 2 X 10^6 células/kg ≤ 4 días de aféresis	141 (95%)	136 (88%)	0,028

[a] valor de p calculado con la prueba del Chi-cuadrado de Pearson

La mediana de días para cumplir con la recolección de ≥ 6 X 10^6 células CD34+/kg fue 1 día para el grupo de Plerixafor y 4 para el grupo de placebo. La tabla 5 presenta la proporción de pacientes que alcanzaron a recolectar ≥ 6 X 10^6 células CD34+/kg por días de aféresis.

Tabla 5: Estudio 2: Proporción de pacientes con Mieloma Múltiple que alcanzaron a recolectar ≥ 6 X 10^6 células /kg CD34+ células/kg por días de aféresis.

Días	Proporción[a] en el grupo plerixafor y G-CSF (n=144[b])	Proporción[a] en el grupo placebo y 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] Los porcentajes fueron calculados con el método Kaplan Meier
[b] n incluye todos los pacientes que recibieron al menos un día de aféresis

Factores múltiples pueden influenciar el tiempo de implantación del injerto y la duración del mismo, después del transplante de células madres. En estudios de fase 3, para aquellos pacientes que recibieron transplantes, el tiempo para la implantación del injerto de neutrófilos y de plaquetas y la duración del injerto fueron similares para todos los grupos de tratamiento.

POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION
Previo a la administración, los frascos ampolla deben ser inspeccionados visualmente para determinar la presencia de material particulado y decoloración. No deben ser utilizados si se observan partículas o si la solución se encuentra decolorada. Cada frasco ampolla de Plerixafor está destinado exclusivamente para uso único. Se debe desechar todo el resto del frasco que no se haya usado en la inyección.
Iniciar el tratamiento con Plerixafor una vez que el paciente haya recibido una dosis diaria de G-CSF por 4 días. Se debe administrar Plerixafor de 6 a 11 horas antes del inicio de la aféresis, por un período de hasta 4 días consecutivos.
La dosis recomendada de Plerixafor es de 0,24 mg/kg de peso/día por inyección subcutánea (SC). Utilice el peso corporal del paciente para calcular el volumen de Plerixafor que va a ser administrado.
Cada frasco ampolla suministra 1,2 ml de solución de 20 mg/ml y el volumen que debe administrarse a los pacientes se debe calcular usando la siguiente ecuación:
0,012 X peso corporal actual del paciente (en kg) = volumen a administrar (en ml)
En los estudios clínicos, la dosis de Plerixafor se ha calculado sobre la base del peso corporal en pacientes cuyo peso era de hasta 175% del peso corporal ideal. No se han investigado la dosis de Plerixafor ni el tratamiento con dicho medicamento para pacientes que pesan más de 175% del peso ideal.
En función del aumento de exposición con el aumento del peso corporal, la dosis de Plerixafor no debe superar los 40 mg/día.
Medicamentos concomitantes recomendados
Administrar dosis diarias matutinas de 10 µg/kg del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés), durante los 4 días previos a la primera administración vespertina de Plerixafor y cada día previo a la aféresis. [Consulte ENSAYOS CLÍNICOS]
Posología en insuficiencia renal:
En los pacientes con insuficiencia renal moderada y severa con Clearance de Creatinina Cr_{Cl} ≤50 ml/min, reducir la dosis de Plerixafor en un tercio a 0,16 mg/kg como se indica en la tabla 6. Si Cr_{Cl} ≤50 ml/min la dosis no debe exceder los 27 mg/día, ya que la posología ajustada en mg/kg resulta en una exposición incrementada de Plerixafor con el incremento del peso corporal. En pacientes con insuficiencia renal moderada y severa se puede predecir una exposición sistémica similar a la de los sujetos con función renal normal si la dosis es reducida en un tercio.
[Ver Farmacología Clínica].

Tabla 6. Posología recomendada de Plerixafor en pacientes con insuficiencia renal

Clearance de Cretinina estimado (ml/min)	Dosis
>50	0,24 mg/kg/día (no exceder 40 mg/día diarios)
≤ 50	0,16 mg/kg/día (no exceder 27 mg/día diarios)

La siguiente fórmula (Cockroft-Gault) se puede usar para calcular el

310 mm x 190 mm

Clearance de Creatinina:

Hombres: Clearance de Creatinina (ml/min)= $\frac{\text{Peso (kg) x (140 – edad en años)}}{\text{72 x creatinina en suero (mg/dl)}}$

Mujeres: Clearance de Creatinina (ml/min) = 0,85 x valor calculado para hombres

No se cuenta con información suficiente para recomendar dosis para pacientes con hemodiálisis.

CONTRAINDICACIONES:
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES
Movilización de células tumorales en pacientes con leucemia
Con el propósito de movilizar células madre hematopoyéticas, Plerixafor podría causar también la movilización de las células leucémicas y resultar en la contaminación subsiguiente del producto de la aféresis. Por lo tanto, Plerixafor no ha sido concebido para la movilización y recolección de células madre hematopoyéticas en pacientes con leucemia.
Efectos Hemáticos:
Leucocitosis: La administración de Plerixafor conjuntamente con G-CSF aumenta los leucocitos circulantes así como también las poblaciones de células madre hematopoyéticas. Se debe vigilar el recuento de glóbulos blancos en sangre durante el uso de Plerixafor. Se debe realizar una evaluación clínica al administrar Plerixafor a pacientes cuyo recuento de neutrófilos en sangre periférica sea superior a 50.000 células/µl.
Trombocitopenia: Se ha observado trombocitopenia en pacientes que reciben Plerixafor. Se debe supervisar el recuento de plaquetas de todos los pacientes que reciben Plerixafor y que luego se someten a aféresis.
Posible movilización de células tumorales: Cuando se administra Plerixafor conjuntamente con G-CSF para la movilización de células madre hematopoyéticas se puede producir la liberación de células tumorales desde la médula ósea que serían luego recolectadas en el producto de la aféresis leucocitaria. Todavía no se ha estudiado en detalle el efecto de la reinfución potencial de células tumorales.
Esplenomegalia y posible ruptura esplénica: Se observó aumento del peso absoluto y relativo del bazo asociado a hematopoyesis extramedular, luego de la administración subcutánea diaria prolongada (2 a 4 semanas) de Plerixafor en ratas a dosis aproximadamente cuatro veces más altas que las que se recomiendan en seres humanos, ajustada según el área de superficie corporal. No se ha evaluado específicamente en los estudios clínicos el efecto de Plerixafor sobre el tamaño del bazo de los pacientes. Se debe evaluar la integridad del bazo de aquellos pacientes que reciben Plerixafor conjuntamente con G-CSF y que informan dolor en el cuadrante abdominal superior izquierdo y/o dolor escapular o de hombros.
Embarazo Categoría D: Plerixafor puede causar daño fetal cuando es administrado a la mujer embarazada. Los estudios en animales mostraron teratogenicidad. No existen estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas que reciben Plerixafor. A mujeres en edad reproductiva se les debe recomendar evitar el embarazo durante el tratamiento con Plerixafor. Si esta droga es utilizada durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, la paciente deberá ser informada acerca del riesgo potencial al feto.
Manejo y utilización de máquinas: No hay estudios realizados con Celixafor® sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas.
Reacciones vasovagales, hipotensión ortostática, y / o síncope pueden ocurrir después de las inyecciones subcutáneas. En estudios clínicos con voluntarios sanos, al menos de 1% de los sujetos experimentaron reacciones vasovagales después de la administración subcutánea de dosis Celixafor® ≤ 0,24 mg / kg. La mayoría de estos eventos se produjo dentro de 1 hora de la administración de Celixafor®. Debido al potencial de estas reacciones, se deben tomar las precauciones adecuadas.

INFORMACION PARA EL PACIENTE:
Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de posibles reacciones sistémicas como urticaria, hinchazón periorbital, disnea o hipoxia durante y después de la inyección de Plerixafor. [Ver Reacciones Adversas]
Los pacientes deben informar inmediatamente a su médico si presentan síntomas de reacciones vasovagales tales como hipotensión ortostática o síncope, durante o poco tiempo después de la inyección de Plerixafor. [Ver Reacciones Adversas]
Si los pacientes presentan purito, exantema o una reacción en el sitio de la inyección, deben informar a su médico ya que estos síntomas se han tratado satisfactoriamente durante los estudios clínicos con medicamentos de venta libre. [Ver Reacciones Adversas]
Informar a los pacientes que Plerixafor puede causar trastornos gastrointestinales, incluyendo diarrea, náuseas, vómitos, flatulencia y dolor abdominal. Se debe indicar a los pacientes cómo manejar y/o prevenir trastornos gastrointestinales específicos e informar a su médico si se producen eventos graves después de la inyección de Plerixafor. [Ver Reacciones Adversas]
Recomendar a las pacientes con posibilidad de embarazarse que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Plerixafor. [Ver Uso en Poblaciones Específicas]

Interacciones entre medicamentos
Según los estudios *in vitro*, Plerixafor no es sustrato, inhibidor o inductor de las enzimas humanas del Citocromo P450. Es poco probable que Plerixafor esté involucrado en interacciones farmacológicas *in vivo* (Droga-Droga) dependientes de las enzimas del grupo Citocromo P450. [Ver Farmacología Clínica]
Carcinogénesis
No se han realizado estudios de carcinogénesis con Plerixafor.
Mutagénesis
El Plerixafor demostró no ser genotóxico en un estudio in vitro de mutación bacteriana (prueba de Ames en Salmonella), en la prueba *in vitro* de aberración cromosómica utilizando células ováricas de hámster chino, ni tampoco después de la administración subcutánea de hasta 25 mg/kg (150 mg/m^2) en la prueba *in vivo* de micronúcleo de la médula ósea en rata.
Efectos sobre la Fertilidad
El efecto de Plerixafor sobre la fertilidad humana es desconocido. No se han llevado a cabo estudios específicamente designados como estudios toxicológicos reproductivos, para evaluar los efectos potenciales de Plerixafor sobre la fertilidad masculina o femenina. Las etapas de espermatogénesis medidas en un estudio de toxicidad de 28 días de dosis en ratas, no revelaron anomalías que se consideraran relacionadas con Plerixafor. No se observaron signos histopatológicas de toxicidad en los órganos reproductores femeninos ni masculinos durante los estudios de toxicidad de dosis repetidas de 28 días.
Embarazo
Plerixafor demostró ser teratogénico en animales. Cuando Plerixafor es administrado en ratas preñadas induce toxicidad embriofetal incluyendo: muerte fetal, incremento de resorciones y pérdida post-implantación, disminución del peso del feto, anoftalmía, acortamiento de los dígitos, defecto septal interventricular cardíaco, aorta anular, corazón globular, hidrocefalia, dilatación de los ventrículos olfatorios y retardo del desarrollo esquelético. La toxicidad embriofetal ocurre principalmente a las dosis de 90 mg/m^2 (aproximadamente 10 veces la dosis recomendada en humanos de 0,24 mg/kg, cuando se compara sobre la base de mg/m^2 ó 10 veces el área bajo la curva AUC en sujetos con función renal normal que recibieron una dosis única de 0,24 mg/kg).
Lactancia
Se desconoce si el Plerixafor se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tomar una decisión respecto de interrumpir la lactancia o el fármaco, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.
Uso pediátrico
No se ha determinado la inocuidad y la eficacia de Plerixafor en pacientes pediátricos en estudios clínicos controlados.
Uso geriátrico
Del número total de sujetos que participaron en estudios clínicos controlados de Plerixafor, 24% de los pacientes tenían ≥ 65 años de edad, mientras que 0,8% tenían ≥ 75 años. En general, no se observaron diferencias en la seguridad y eficacia de la droga entre los pacientes ancianos y los pacientes jóvenes. En otros reportes clínicos, no se han identificado diferencias en las respuestas a Plerixafor entre pacientes ancianos y jóvenes.
Sin embargo, no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos ancianos o individuos geriátricos.
Dado que el Plerixafor se excreta principalmente por los riñones, no es necesario modificar la dosis en los pacientes geriátricos con función renal normal. En general, se deberá proceder con cuidado al seleccionar la dosis para pacientes geriátricos dado que con la edad avanzada se observa más frecuentemente una disminución de la función renal. Se recomienda ajustar la dosis de pacientes de edad avanzada con Clearance de Creatinina Cr_{Cl} ≤ 50 ml/min. [Ver Farmacología Clínica y Posología y Administración]
Insuficiencia Renal
En pacientes con insuficiencia renal moderada y severa (CL_{CR} ≤50 ml/min) se debe reducir la dosis de Plerixafor en un tercio 0,16 mg/kg. [Ver Farmacología Clínica y Posología y Administración]

REACCIONES ADVERSAS:
Las siguientes reacciones adversas graves son discutidas en la sección Advertencias y Precauciones.
- Posible movilización de células tumorales en pacientes con leucemia.
- Aumento de leucocitos circulantes y disminución del recuento de plaquetas.
- Posible esplenomegalia

Las reacciones adversas más comunes (≥10%) informadas por pacientes que recibieron Plerixafor conjuntamente con G-CSF sin tener en cuenta la causalidad y que fueron más frecuentes con Plerixafor que en el grupo placebo durante la movilización de células madre hematopoyéticas y la aféresis fueron: diarrea, náusea, fatiga, reacciones en el sitio de inyección , cefaleas, artralgia, mareos y vómitos.
Los datos de seguridad correspondientes a Plerixafor administrado conjuntamente con G-CSF se obtuvieron de dos estudios controlados con placebo y de 10 estudios no controlados en 543 pacientes. Los pacientes fueron tratados principalmente con dosis diarias de 0,24 mg/kg por vía subcutánea. La mediana de la exposición de Plerixafor en estos estudios fue de 2 días (entre 1 a 7 días).
En dos estudios aleatorios en pacientes con linfoma No Hodking y Mieloma Múltiple, se trataron un total de 301 pacientes en el grupo de Plerixafor y G-CSF Y 292 pacientes en el grupo placebo y G-CSF.
Los pacientes recibieron dosis matutinas diarias de G-CSF de 10 µg/kg durante los cuatro días previos a la primera dosis de Plerixafor o placebo cada mañana antes de la primera aféresis. En la Tabla 7 se muestran las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 5% de los pacientes que recibieron Plerixafor sin tomar en cuenta la causalidad y que fueron más frecuentes con Plerixafor que con placebo durante la movilización de células madre hematopoyéticas y la aféresis.
Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones variadas, los índices de reacciones adversas que se observan en los estudios clínicos de un fármaco no pueden comportarse directamente con los índices observados en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden ser diferentes de los observados en la práctica.

Tabla 7. Reacciones adversas en ≥ 5% de los pacientes con linfomas No Hodgkin y Mieloma Múltiple que recibieron Plerixafor y que fueron más frecuentes que en el grupo placebo durante la movilización de células madre hematopoyéticas y aféresis.

	Porcentaje de pacientes (%)					
	Plerixafor y G-CSF (n=301)			Placebo y G-CSF (n=292)		
	Todos los Grados[a]	Grado 3	Grado 4	Todos los Grados	Grado 3	Grado 4
Trastornos Gastrointestinales						
Diarrea	37	<1	0	17	0	0
Náuseas	34	1	0	22	0	0
Vómitos	10	<1	0	6	0	0
Flatulencia	7	0	0	3	0	0
Trastornos generales y estado del área de administración						
Reacciones en el sitio de inyección	34	0	0	10	0	0
Fatiga	27	0	0	25	0	0
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo						
Artralgia	13	0	0	12	0	0
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	22	<1	0	21	1	0
Mareos	11	0	0	6	0	0
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	7	0	0	5	0	0

[a] Los grados se basan en los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)
En los estudios aleatorios, el 34% de los pacientes con Linfoma No Hodgking y Mieloma Múltiple tuvieron reacciones leves a moderadas en el sitio de inyección al administrar Plerixafor en forma subcutánea. Estas incluyeron: eritema, hematoma, hemorragia, induración, inflamación, irritación, dolor, parestesia, prurito, sarpullido, hinchazón y urticaria.
Aproximadamente 30 minutos después de la administración de Plerixafor, se observaron reacciones sistémicas leves a moderadas en menos del 1 % de los pacientes. Los eventos ocurrieron 1 o más de las siguientes reacciones: urticaria (n=2), hinchazón periorbital (n=2), disnea (n=1) o hipoxia (n=1). Los síntomas generalmente respondieron al tratamiento (por ejemplo: antihistamínicos, corticosteroides, hidratación o suplemento de oxígeno) o se resolvieron espontáneamente.
Luego de la administración subcutánea pueden presentarse reacciones vasovagales, hipotensión ortostática y/o síncope. En estudios clínicos con Plerixafor con sujetos sanos y oncológicos, menos del 1% de los pacientes experimentó reacciones vasovagales (hipotensión ortostática y/o síncope) luego de la administración subcutánea de Plerixafor en dosis ≤ 0,24 mg/kg. La mayoría de estos eventos ocurrieron durante una hora luego de la administración de Plerixafor. Debido a la posibilidad de estas reacciones, deberán tomarse las precauciones adecuadas.
Otras reacciones adversas observadas en <5% de los pacientes pero que se informaron como relacionadas a Plerixafor durante la movilización de células madre hematopoyéticas y la aféresis incluyeron: dolor abdominal, hiperhidrosis, distensión abdominal, sequedad en la boca, eritema, molestias estomacales, malestar, hipoestesia oral, estreñimiento, dispepsia y dolor osteomuscular.
Infarto de miocardio
En los estudios clínicos, 7 de 679 pacientes oncológicos sufrieron infartos de miocardio luego de la movilización de células madre hematopoyéticas con Plerixafor y G-CSF. Todos los eventos se produjeron al menos 14 días después de la última administración de Plerixafor. Además, 2 pacientes oncológicos de sexo femenino del programa de uso compasivo sufrieron un infarto de miocardio tras la movilización de células madre hematopoyéticas con Plerixafor y G-CSF. Uno de estos eventos ocurrió 4 días después de la última administración de Plerixafor. La falta de relación temporal en 8 de los 9 pacientes junto con el perfil de riesgo de los pacientes que sufrieron infarto de miocardio no sugiere que Plerixafor confiera un riesgo independiente de infarto de miocardio en pacientes que también reciben G-CSF.

SOBREDOSIS
Según datos limitados, la frecuencia de desórdenes gastrointestinales, reacciones vasovagales, hipotensión ortostática y/o síncope puede ser mayor si se utilizan dosis subcutáneas que superan la dosis recomendada de 0,24 mg/kg.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez - Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas - Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
Almacenar a 25ºC, se permiten variaciones entre 15ºC - 30ºC

PRESENTACION
Envase conteniendo 1 frasco ampolla. Cada frasco ampolla de 2,0 ml, contiene 1,2ml de una solución de 20mg/ml que, a su vez, contiene 24,0mg de Plerixafor.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
Este medicamento debe expenderse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado Nº 58073

Elaborado en:
Laboratorio Varifarma S.A.
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar,
Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

V1-Ago16 - 512-000-339