

## CELIXAFOR®

### Plerixafor 20 mg/ml

#### Solución inyectable para uso subcutáneo

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

#### FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Plerixafor ..... 20,0 mg  
Cloruro de sodio ..... 4,9 mg  
Acido Clorhídrico c.s.p. .... pH 6,0-7,5  
Hidróxido de Sodio c.s.p. .... pH 6,0-7,5  
Agua para inyectable ..... 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

##### Pacientes adultos:

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 adultos con linfoma y mieloma múltiple (MM) cuyas células se movilizan con dificultad. **Pacientes pediátricos (de 1 a menos de 18 años):** Está 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 niños con linfoma o tumores sólidos malignos, ya sea:

- de forma preventiva, cuando se considera que el recuento de células madre circulantes en el día previsto de recogida, después de la movilización adecuada con G-CSF, es insuficiente respecto al rendimiento deseado de células madre hematopoyéticas, o
- cuando no se logra recoger de forma previa suficientes células madre hematopoyéticas.

#### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

##### Mecanismo de acción

Plerixafor es un derivado bicíclico, antagonista selectivo reversible del receptor de quinina CXCR4 y bloquea la unión de su ligando análogo, el factor derivado de células estromales (SDF-1 $\alpha$ ), también conocido como CXCL12. Se cree que la leucocitosis inducida por Plerixafor y las elevaciones de los niveles de células progenitoras hematopoyéticas en circulación son el resultado de una alteración de la unión de CXCR4 con su ligando afín, lo que da lugar a la aparición tanto de células maduras como plúricentes en la circulación sistémica. Las células CD34+ movilizadas por Plerixafor son funcionales y capaces de recuperarse con capacidad de repoblación a largo plazo.

##### Efectos farmacodinámicos

En estudios de farmacodinamia con Plerixafor en monoterapia 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.

##### Eficacia clínica y seguridad

En dos estudios publicados en fase III controlados y aleatorizados, pacientes con linfoma no Hodgkin o mieloma múltiple (Estudios 1 y Estudios 2, respectivamente) recibieron 0,24 mg/kg de Plerixafor o placebo cada noche antes de la afeéresis. Los pacientes recibieron dosis diarias matutinas de 10 µg/kg de G-CSF durante cuatro días previos de la primera dosis de Plerixafor o placebo y cada mañana antes de la afeéresis.

En los análisis de eficacia primaria del Estudio 1 fueron incluidos 298 pacientes con linfoma No Hodgkin. La edad promedio fue de 55,1 años (de 29 a 5 años) y 57,5 años (de 2 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 Hodgkin sometidos a movilización con Plerixafor y con G-CSF alcanzaron el objetivo primario de recolección de  $\geq 5 \times 10^6$  células CD34+/kg de sangre periférica, a lo largo de 4 o menos sesiones de afeéresis, 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 1).

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

| Criterios de valoración de la eficacia*  | Plerixafor y G-CSF (n = 150) | Placebo y G-CSF (n = 148) | Valor p <sup>†</sup> |
|--|------------------------------|---------------------------|----------------------|
| Pacientes que alcanzan $\geq 5 \times 10^6$ células/kg en $\leq 4$ días de afeéresis | 89 (59,3%)                   | 29 (19,6%)                | < 0,001              |

| Pacientes que alcanzan $\geq 2 \times 10^6$ células/kg en $\leq 4$ días de afeéresis | 130 (86,7%) | 70 (47,3%) | < 0,001 |
|--|-------------|------------|---------|
|--|-------------|------------|---------|

\*valor de p calculado utilizando la prueba de Chi-cuadrado de Pearson

La mediana de días para alcanzar la recolección de  $\geq 5 \times 10^6$  células CD34+/kg fue de 3 días para el grupo de Plerixafor y no se pudo evaluar en el grupo de placebo. La tabla 2 presenta la proporción de pacientes que alcanzaron a recolectar  $\geq 5 \times 10^6$  células CD34+/kg por días de afeéresis.

Tabla 2: Resultados de eficacia del estudio 1: Proporción de con Linfomas No Hodgkin que alcanzaron a recolectar  $\geq 5 \times 10^6$  células/kg CD34+ células/kg por días de afeéresis.

| Días | Proporción* en el grupo Plerixafor y G-CSA (n=147) <sup>†</sup> | Proporción* en el grupo placebo y G-CSA (n=142) <sup>†</sup> |
|------|---|--|
| 1    | 27,9%   | 4,2%   |
| 2    | 49,1%   | 14,2%  |
| 3    | 57,7%   | 21,6%  |
| 4    | 65,6%   | 24,2%  |

\*Los porcentajes fueron calculados con el método Kaplan Meier

<sup>†</sup>n incluye todos los pacientes que recibieron al menos un día de afeéresis

En el estudio 2, el 72% de los pacientes con Mieloma Múltiple sometidos a movilización con Plerixafor y G-CSF recolectaron  $\geq 6 \times 10^6$  células CD34+/kg de sangre periférica en 2 o menos sesiones de afeéresis, comparado con el 34% de pacientes movilizadas con placebo y G-CSF (p < 0,001). Otros resultados de movilización de células CD34+ mostraron hallazgos similares (Tabla 3).

Tabla 3. 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 <sup>†</sup> |
|--|----------------------------|-------------------------|----------------------|
| Pacientes que alcanzaron $\geq 6 \times 10^6$ células/kg en $\leq 2$ días de afeéresis | 106 (71,6%)                | 53 (34,4%)              | < 0,001              |
| Pacientes que alcanzaron $\geq 6 \times 10^6$ células/kg $\leq 4$ días de afeéresis    | 112 (75,7%)                | 79 (51,3%)              | < 0,001              |
| Pacientes que alcanzaron $\geq 2 \times 10^6$ células/kg $\leq 4$ días de afeéresis    | 141 (95,3%)                | 136 (88,3%)             | 0,031                |

\*Los porcentajes fueron calculados con el método Kaplan Meier

<sup>†</sup>valor de p calculado con la prueba del Chi-cuadrado de Pearson

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

Tabla 4. Estudio 2: Proporción de pacientes con Mieloma Múltiple que alcanzaron a recolectar  $\geq 6 \times 10^6$  células /kg CD34+ células/kg por días de afeéresis.

| Días | Proporción* en el grupo Plerixafor y G-CSA (n=144) <sup>†</sup> | Proporción* en el grupo placebo y G-CSA (n=150) <sup>†</sup> |
|------|---|--|
| 1    | 54,2%   | 17,3%  |
| 2    | 77,9%   | 35,3%  |
| 3    | 86,8%   | 48,9%  |
| 4    | 86,8%   | 55,9%  |

\*Los porcentajes fueron calculados con el método Kaplan Meier

<sup>†</sup>n incluye todos los pacientes que recibieron al menos un día de afeéresis

Factores múltiples pueden influenciar el tiempo de implantación del injerto y la duración del mismo, después del trasplante de células madre. En estudios publicados de fase III, para aquellos pacientes que recibieron trasplantes, 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.

##### Terapia de rescate

En el Estudio 1, 62 pacientes (10 del grupo Plerixafor + G-CSF y 52 del grupo placebo + G-CSF), que no pudieron movilizar el número suficiente de células CD34+ y por tanto no prosiguieron para el trasplante, ingresaron en un procedimiento abierto de rescate con Plerixafor y G-CSF. De estos pacientes, el 55 % (34 de 62) movilizó  $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ células y se les realizó el trasplante con prednimidato satisfactorio. En el Estudio 2, 7 pacientes (todos del grupo placebo + G-CSF) ingresaron en la terapia de rescate. De estos pacientes, el 100% (7 de 7) movilizó  $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ células y se les realizó el trasplante con prednimidato satisfactorio.

El investigador determinó la cantidad de células madre hematopoyéticas usadas para cada trasplante por lo que no necesariamente se trasplantaban todas las células madre hematopoyéticas que se recogieron. En el caso de los pacientes trasplantados de los estudios publicados en fase III, la mediana del tiempo hasta la recuperación de neutrófilos (10-11 días), la mediana del tiempo hasta la recuperación de plaquetas (18-20 días) y la durabilidad del injerto hasta 12 meses después del trasplante fueron similares en los grupos de Plerixafor y placebo.

Los datos de movilización y recuperación procedentes de los estudios adicionales fase II (0,24 mg/kg de Plerixafor administrados la noche o la mañana previas a la afeéresis) en pacientes con linfoma no Hodgkin o enfermedad de Hodgkin o mieloma múltiple fueron similares a los datos

obtenidos en los estudios publicados en fase III.

En los estudios publicados controlados con placebo se evaluó el número de veces que aumentaba el recuento de células CD34+ en sangre periférica (células/µl) durante el periodo de 24 horas desde el día previo a la primera afeéresis hasta justo antes de la primera afeéresis (Tabla 5). Durante ese periodo de 24 horas, la primera dosis de 0,24 mg/kg de Plerixafor o placebo se administró de 10 a 11 horas antes de la afeéresis.

Tabla 5. Número de veces que aumenta el recuento de células CD34+ en sangre periférica tras la administración de Plerixafor

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

#### Población pediátrica

Se evaluaron la eficacia y seguridad de Plerixafor en un estudio publicado abierto, multicéntrico y controlado en pacientes pediátricos con tumores sólidos (incluyendo neuroblastoma, sarcoma, sarcoma de Ewing) o linfoma que eran elegibles para el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (Estudio 3). Se excluyeron los pacientes con leucemia, porcentaje persistente alto de compromiso de médula ósea antes de la movilización, o trasplante previo de células madre.

Se aleatorizaron cuarenta y cinco pacientes pediátricos (de 1 a menos de 18 años), 2:1, utilizando 0,24 mg/kg de Plerixafor más movilización estándar (G-CSF más o menos quimioterapia) frente a control (solo movilización estándar). La mediana de edad fue de 5,3 años (mín. máx. 1;18) en el grupo de Plerixafor frente a 4,7 años (mín. máx. 1;17) en el grupo de control.

Solo un paciente menor de 2 años fue asignado aleatoriamente al grupo de tratamiento con Plerixafor. Hubo un desequilibrio entre los grupos de tratamiento en el recuento de CD34+ en sangre periférica el día anterior a la primera afeéresis (es decir, antes de la administración de Plerixafor), con un PB CD34+ más alto en el grupo de Plerixafor. La mediana de los recuentos de células PB CD34+ al inicio del estudio fue de 15 células/µl en el grupo de Plerixafor frente a 35 células/µl en el grupo de control.

El análisis primario mostró que el 80% de los pacientes en el grupo de Plerixafor experimentaron al menos una duplicación del recuento de PB CD34+, observado desde la mañana del día anterior a la primera afeéresis planificada hasta la mañana anterior a la afeéresis, en comparación con el 28,6% de los pacientes en el grupo de control (p = 0,0018). La mediana del aumento del recuento de células PB CD34+ desde inicio del estudio hasta el día de afeéresis fue de 3,2 veces en el grupo de Plerixafor frente a 1,4 veces en el grupo de control.

#### Farmacocinética

Se aleatorizaron cuarenta y cinco pacientes pediátricos en pacientes con linfoma 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).

#### Absorción

Plerixafor se absorbe rápidamente tras inyección subcutánea, alcanzando las concentraciones máximas en aproximadamente 30-60 minutos (t<sub>max</sub>). Tras la administración subcutánea de una dosis de 0,24 mg/kg, las concentraciones después de recibir 4 días de pretratamiento con G-CSF, la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) y la exposición sistémica (AUC<sub>0-24h</sub>) de Plerixafor eran de 887 ± 217 ng/ml y 4,337 ± 922 ng.h/ml, respectivamente.

#### Distribución

El Plerixafor se une moderadamente 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 las microsomas del hígado humano o hepatocitos primarios humanos y no presenta actividad inhibidora *in vitro* hacia las principales enzimas CYP450 que metabolizan fármacos (1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4/5). En estudios *in vitro* con hepatocitos humanos, el Plerixafor no induce a las enzimas CYP1A2, 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 73% 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. Plerixafor no actuó como sustrato o inhibidor de la glicoproteína P en un estudio *in vitro* con modelos celulares MDCK1 y MDCK1-MDR1.

#### Poblaciones especiales

**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 Clearance de Creatinina (Cl<sub>cr</sub>). El área bajo la curva de concentración plasmática AUC<sub>0-24h</sub> del Plerixafor en sujetos con insuficiencia renal leve (Cl<sub>cr</sub> 51-80 ml/min), moderada (Cl<sub>cr</sub> 31-50 ml/min) y severa (Cl<sub>cr</sub>  $\leq$  30 ml/min) fue respectivamente 7%, 34% y 38%, mayor que las de los sujetos sanos con función renal normal. La insuficiencia renal no tuvo efecto sobre la C<sub>max</sub>.

**Sexo:** Los datos clínicos de la población demostró que el sexo de los pacientes no afectaba la farmacocinética del Plerixafor.

Pacientes de edad avanzada: Los datos clínicos de la población demostró que la edad no afectaba la farmacocinética del Plerixafor. Pacientes pediátricos: Se evaluó las farmacocinéticas de Plerixafor en 48 pacientes pediátricos (de 1 a menos de 18 años) con tumores sólidos en dosis subcutáneas basadas en el peso de 0,16, 0,24 y 0,32 mg/kg con movilización estándar (G-CSF más o menos quimioterapia). En base a modelos farmacocinéticos poblacionales y similares a los adultos, la dosificación en µg/kg resulta en un aumento en la exposición a Plerixafor con incremento del peso corporal en pacientes pediátricos. En las mismas pautas de dosificación basadas en el peso de 240 µg/kg, la exposición media a Plerixafor (AUC<sub>0-24h</sub>) es menor en pacientes pediátricos de 2 a < 6 años (1410 ng.h/mL), de 6 a < 12 años (2.318 ng.h/mL), y de 12 a < 18 años (2981 ng.h/mL) que en adultos (4.337 ng.h/mL). En base al modelo farmacocinético poblacional, la exposiciones medias a Plerixafor (AUC<sub>0-24h</sub>) en pacientes pediátricos de 2 a < 6 años (190 ng.h/mL), de 6 a < 12 años (3063 ng.h/mL) y de 12 a < 18 años (4015 ng.h/mL), a la dosis de 320 µg/kg están más cerca de la exposición en adultos que reciben 240 µg/kg. Sin embargo, la movilización del recuento de PB CD34+ se observó en la etapa 2 del ensayo.

#### Datos preclínicos sobre seguridad

Los resultados de los estudios a dosis únicas subcutáneas en ratas y ratones mostraron que Plerixafor puede inducir efectos neuromusculares transitorios, pero graves (movimientos descoordinados), efectos similares a la sedación (hipoactividad), disnea, inactividad en posición de decubito prono o lateral y/o espasmos musculares. Efectos adicionales de Plerixafor observados sistemáticamente en estudios animales a dosis repetidas fueron: aumento de los niveles de leucocitos después de respiratorios urinaria de calcio y magnesio en ratas y perros, pesos ligeramente superiores del bazo en ratas y diarrea y taquiartria en ratas. Los hallazgos histopatológicos de hematopoyesis extramedular se observaron en hígado y bazo de ratas y/o perros. Uno o más de estos hallazgos se observaban normalmente en ratas y/o perros con el mismo orden de magnitud o ligeramente superior que la exposición clínica en humanos.

Los resultados del estudio de ajuste de dosis en ratas jóvenes jóvenes y el ajuste de dosis y estudios definitivos en ratas jóvenes fueron similares a los resultados en ratas adultas. Los márgenes de exposición en el estudio con ratas jóvenes a la dosis máxima tolerada (DMT) fueron 18 veces mayores comparado con la dosis clínica pediátrica más alta en niños de hasta 18 años.

Una prueba *in vitro* general de actividad de receptores mostró que Plerixafor, a una concentración (5 µg/ml) varias veces superior al nivel sistémico humano, tiene una afinidad de unión fuerte o moderada con varios receptores ubicados principalmente en los extremos de nervios presinápticos en el sistema nervioso central (SNC) y/o el sistema nervioso periférico (SNP) (receptores del canal de calcio tipo 1, canal SK<sub>v</sub>, de potasio, histamina H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, M<sub>1</sub> de acetilcolina muscarínica, adrenergico α1B y α2C, neuroéptico Y<sub>1</sub>/Y<sub>2</sub>, y poliamina NMDA glutamato). Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados.

Los estudios de farmacología de seguridad con Plerixafor administrado por vía intravenosa en ratas y perros mostraron efectos respiratorios y cardíacos con exposiciones sistémicas ligeramente por encima de la exposición clínica en humanos, mientras que la administración subcutánea solo provocó efectos respiratorios y cardíacos con exposiciones sistémicas mayores.

Plerixafor desempeña funciones importantes en el desarrollo embrionario. Se ha demostrado que Plerixafor causa el aumento de reabsorciones, reducción de los pesos fetales, retraso del desarrollo esquelético y aumento de las anomalías fetales en ratas y conejos. Los datos de modelos animales también sugieren que SDF-1 $\alpha$  y CXCR4 modulan la hematopoyesis fetal, la vascularización y el desarrollo del cerebro. La exposición sistémica al nivel sin efectos adversos observables (NOAEL) para efectos teratogénicos en ratas y conejos fue de la misma magnitud o inferior a las dosis terapéuticas en pacientes. Este potencial teratogénico es debido probablemente a su mecanismo de acción farmacodinámico.

En estudios de distribución en ratas, se detectaron concentraciones de Plerixafor marcado radioactivamente en órganos reproductores (testículos, ovarios y útero) dos semanas después de la administración de una dosis única o de 7 dosis repetidas diariamente en machos y de 7 dosis repetidas diariamente en hembras. Las tasas de eliminación de los tejidos era lenta.

No se han evaluado en estudios no clínicos los posibles efectos de Plerixafor sobre la fertilidad de machos y sobre el desarrollo postnatal. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Plerixafor. Plerixafor no resultó genotóxico en una batería de pruebas de genotoxicidad adecuadas.

Plerixafor inhibe el crecimiento tumoral en modelos *in vivo* de linfoma no Hodgkin, glioblastoma, meduloblastoma y leucemia linfoblástica aguda cuando las dosis se administran de forma intermitente. Se observó un aumento del crecimiento del linfoma no Hodgkin después de la administración continua de Plerixafor durante 28 días. Se espera que el riesgo potencial asociado con este efecto sea bajo para la administración de Plerixafor en humanos proyectada a corto plazo.

#### POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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 afeéresis y antes de iniciar el tratamiento con G-CSF, por un período de hasta 4 días consecutivos.

#### POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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 afeéresis y antes de iniciar el tratamiento con G-CSF, por un período de hasta 4 días consecutivos.

#### Infarto de miocardio

En los estudios clínicos publicados, 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.

#### Hiperleucocitosis

En estudios en fase III publicados se observaron recuentos de leucocitos de 100 x 10<sup>9</sup>/l o superior, el día anterior o cualquiera de los días de afeéresis, en el 7% de los pacientes que recibieron Plerixafor y en el 1% de los pacientes que recibieron placebo. No se observaron complicaciones ni síntomas clínicos de leucostasis.

#### Reacciones vasovasogales

En estudios clínicos publicados con Plerixafor en pacientes oncológicos y voluntarios sanos, menos del 1% de los sujetos experimentaron reacciones vasovasogales (hipotensión ortostática y/o síncope) tras la administración subcutánea de dosis de Plerixafor  $\leq$  0,24 mg/kg. La mayoría de estas reacciones se produjeron en el plazo de 1 hora tras la administración de Plerixafor.

#### Trastornos gastrointestinales

En estudios clínicos publicados de Plerixafor en pacientes oncológicos, se han descrito en raras ocasiones reacciones gastrointestinales severas, como diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal.

#### Parestesia

La parestesia se observa frecuentemente en pacientes oncológicos sometidos a trasplante autólogo tras intervenciones múltiples relacionadas con la enfermedad. En los estudios en fase III publicados y controlados con placebo, la incidencia de parestesia fue del 20,6% y del 21,2% en los grupos de Plerixafor y placebo, respectivamente.

#### Pacientes de edad avanzada

En los dos estudios clínicos controlados con placebo de Plerixafor, el 24% de los pacientes eran  $\geq$  de 65 años. No se observaron diferencias destacables en la incidencia de reacciones adversas en estos pacientes de edad avanzada cuando se comparaban con pacientes más jóvenes.

#### Pacientes pediátricos

Se trataron treinta pacientes con 0,24 mg/kg de Plerixafor en un estudio publicado abierto, multicéntrico y controlado. El perfil de seguridad en este estudio pediátrico fue concordante con el observado en adultos.

#### SOBREDOSIS

Según datos limitados, la frecuencia de desórdenes gastrointestinales, reacciones vasovasogales, 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/ 4658-7777 Línea Gratuita Nacional: 0-800-333-0160

#### CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30 °C, en su envase original.

#### PRESENTACIÓN

Presentación 1 Frasco Ampolla. Cada frasco ampolla de 2,0 ml se llena para suministrar 1,2 ml de una solución de 20 mg/ml que, a su vez, contiene 24,0 mg de Plerixafor.

#### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe guardarse bajo receta médica y no puede retirarse sin una nueva receta.

**"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llevar la ficha que está en el frasco de ANMAT a:**  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>  
**llamar a ANMAT Responde al 0800-333-1234."**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado Nº: 58.073

#### Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina  
Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica  
Importador y distribuidor por: BIETHIC PHARMA S.A.  
Tacuary 221 y Eligio Ayala. Tel. 021492032/4.  
D.T. Q.F. Andrea Paciello, Reg. Prof.: 4637  
Venta autorizada por el D.N.V. del MSP y B.S.  
Reg. San.: 24877-01-EP  
VENTA BAJO RECETA  
En caso de sobredosis acudir al centro Paraguayo de Toxicología.  
Avda. Gral Santos y F.R. Moreno.  
Tel. 02 1204800. Asunción - Paraguay

VARIFARMA

310 mm x 230 mm