



## DISPOSICIÓN N° 9270

BUENOS AIRES, 16 DE AGOSTO DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000071-14-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

## DISPOSICIÓN N° 9270



Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

## DISPOSICIÓN N° 9270



ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial CELIXAFOR® y nombre/s genérico/s PLERIXAFOR , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION05.PDF - 05/05/2016 10:08:55, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION05.PDF - 05/05/2016 10:08:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF - 31/03/2016 16:40:10, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF - 31/03/2016 16:40:10 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación

## DISPOSICIÓN N° 9270



técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF - 21/04/2016 16:23:45 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

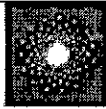
ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000071



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113





LABORATORIO  
**VARIFARMA**  
S.A.

**CELIXAFOR®**

**PLERIXAFOR 20 mg/ml**  
**SOLUCION INYECTABLE PARA USO SUBCUTÁNEO**

**Prospecto:**  
**Información para el Paciente**

**CELIXAFOR®**  
**PLERIXAFOR 20 mg/ml - Solución Inyectable**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**Contenido del prospecto**

1. Qué es Celixafor® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Celixafor®
3. Cómo usar Celixafor®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Celixafor®
6. Contenido del envase e información adicional

**1. Qué es Celixafor® y para qué se utiliza**

Celixafor® contiene el principio activo plerixafor que bloquea una proteína de la superficie de células madre hematopoyéticas. Esta proteína "sujeta" las células madre de la sangre a la médula ósea. Plerixafor mejora la liberación de las células madre al torrente circulatorio (movilización). Las células madre se pueden recoger con un aparato de aféresis y, posteriormente, congelarlas y almacenarlas hasta su trasplante.

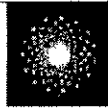
Si la movilización es escasa, se administra Celixafor® para ayudar a recoger células madre de la sangre para trasplantarlas en pacientes con linfoma (un cáncer de glóbulos blancos) y mieloma múltiple (un cáncer que afecta a las células plasmáticas de médula ósea).

**2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Celixafor®**

**NO use Celixafor®**

- Si es alérgico a plerixafor o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).





LABORATORIO  
**VARIFARMA**  
S.A.

**CELIXAFOR®**

**PLERIXAFOR 20 mg/ml**  
**SOLUCION INYECTABLE PARA USO SUBCUTÁNEO**

### **Advertencias y precauciones**

Informe a su médico:

- Si tiene o ha tenido cualquier problema de corazón.
- Si tiene problemas de riñón. Puede que su médico necesite modificarle la dosis.
- Si tiene un número alto de glóbulos blancos.
- Si tiene un número bajo de plaquetas.
- Si tiene antecedentes de sensación de desmayo/debilidad o aturdimiento estando de pie o sentado o se ha desmayado anteriormente tras las inyecciones.
- Si es menor de 18 años. No se han estudiado los efectos de Celixafor® sobre niños y adolescentes.

Su médico puede realizarle **análisis de sangre periódicamente** para controlar el número de células de la sangre.

No se recomienda el uso de Celixafor® para la movilización de células madre si tiene leucemia (un cáncer de la sangre o de médula ósea).

### **Potencial de movilización de células tumorales:**

Las células tumorales pueden ser liberados de la médula durante la movilización de HSC con Celixafor® y G-CSF. Efecto de la reinfusión de las células tumorales es desconocido

### **Efectos hematológicos**

#### **Leucocitosis**

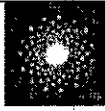
La administración de Celixafor® en conjunción con aumentos de G-CSF leucocitos circulantes, así como las poblaciones de HSC. Supervisar los recuentos de glóbulos blancos durante el uso de Celixafor® [Ver Reacciones Adversas (6.1)]

#### **La trombocitopenia**

La trombocitopenia se ha observado en los pacientes que recibieron Celixafor®. Monitorear el recuento de plaquetas en todos los pacientes que reciben Celixafor® y luego se someten a aféresis.

#### **Esplenomegalia y posible ruptura esplénica.**

Se observó aumento del peso absoluto y relativo del bazo asociado a hematopoyesis extramedular después de la administración diaria prolongada (2 o 4 semanas) de plerixafor por vía subcutánea en ratas que recibieron dosis aproximadamente 4 veces superiores a la dosis recomendada en humanos, ajustada según el área de superficie corporal. En los estudios clínicos no fue evaluado específicamente el efecto de CELIXAFOR® sobre el tamaño del bazo de los pacientes. Se debe evaluar la integridad del bazo de aquellos pacientes que reciben CELIXAFOR® conjuntamente con G-CSF y



LABORATORIO  
**VARIFARMA**  
S.A.

**CELIXAFOR®**

**PLERIXAFOR 20 mg/ml**  
**SOLUCION INYECTABLE PARA USO SUBCUTÁNEO**

que informan dolor en el cuadrante abdominal superior izquierdo y/o dolor escapular o en los hombros.

#### **Uso de Celixafor® con otros medicamentos**

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

#### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

No debe utilizar Celixafor® si está embarazada, puesto que no se dispone de datos de los efectos de Celixafor® en mujeres embarazadas. Es importante que informe a su médico si está embarazada, cree que podría estarlo o tiene intención de quedarse embarazada. Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos si está en edad fértil.

No debe dar el pecho si está usando Celixafor® ya que se desconoce si Celixafor® se excreta en la leche humana.

#### **Manejo y utilización de máquinas**

Celixafor® puede influenciar en la habilidad para manejar o utilizar máquinas. Algunos pacientes han experimentado mareos, fatiga y reacciones vasovagales. Por lo tanto se aconseja precaución al manejar u en caso de requerir manejar maquinaria.

#### **Contenido en sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

### **3. Cómo usar Celixafor®**

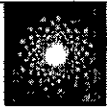
Su médico le inyectará su medicamento.

#### **Primero recibirá G-CSF y luego le administrarán Celixafor®**

La movilización comenzará administrándole primero otro medicamento llamado G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos). El G-CSF ayudará a Celixafor® a funcionar apropiadamente en su organismo. Si desea más información acerca de G-CSF, pregunte a su médico y lea el correspondiente prospecto.

#### **¿Cuánto Celixafor® se administra?**

La dosis normal es de 0,24 mg/kg de peso/día. Su dosis de Celixafor® dependerá de su peso corporal, que debe medirse la semana anterior a que reciba la primera dosis. Si tiene problemas de riñón moderado o grave, su médico reducirá la dosis.



LABORATORIO  
**VARIFARMA**  
S.A.

**CELIXAFOR®**

**PLERIXAFOR 20 mg/ml**  
**SOLUCION INYECTABLE PARA USO SUBCUTÁNEO**

**¿Cómo se administra Celixafor®?**

Celixafor® se administra mediante inyección subcutánea (bajo la piel).

**¿Cuándo se administra Celixafor® por primera vez?**

Recibirá la primera dosis de Celixafor® entre 6 y 11 horas antes de la aféresis (recogida de las células madre de su sangre).

**¿Cuánto durará la administración de Celixafor®?**

El tratamiento con Celixafor® dura de 2 a 4 días consecutivos (en algunos casos hasta 7 días), hasta que se hayan recogido suficientes células madre para su trasplante. En algunos casos, no es posible recoger suficiente número de células madres, por lo que se interrumpirá el intento de recogida.

**4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Informe a su médico inmediatamente si**

- Nada más recibir Celixafor®, presenta erupción cutánea, hinchazón alrededor de los ojos, dificultad para respirar o falta de oxígeno, sensación de aturdimiento estando de pie o sentado, mareos o desvanecimientos.
- Siente dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

**Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)**

- Diarrea, náuseas, enrojecimiento o irritación en el lugar de inyección.

**Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)**

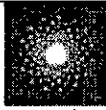
- Cefalea
- Mareos, sensación de cansancio o de malestar
- Dificultad para dormir
- Flatulencia, estreñimiento, indigestión, vómitos
- Síntomas estomacales como dolor, hinchazón o molestias
- Sequedad de boca, entumecimiento alrededor de la boca
- Sudoración, enrojecimiento generalizado de la piel, dolor en las articulaciones, dolor muscular y de huesos.

**Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)**

- Reacciones alérgicas como erupción cutánea, hinchazón alrededor de los ojos, dificultad para respirar
- Reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico

En raras ocasiones los efectos adversos pueden ser graves (diarrea, vómitos, dolor de estómago y náuseas).





LABORATORIO  
**VARIFARMA**  
S.A.

**CELIXAFOR®**

**PLERIXAFOR 20 mg/ml**

**SOLUCION INYECTABLE PARA USO SUBCUTÁNEO**

#### **Infarto de miocardio**

En los ensayos clínicos, con poca frecuencia, los pacientes con factores de riesgo para padecer un infarto de miocardio padecieron un infarto de miocardio después de la administración de Celixafor® y G-CSF. Informe a su médico inmediatamente si tiene molestias en el pecho.

#### **Hormigueo y entumecimiento**

El hormigueo y entumecimiento son frecuentes en pacientes que están recibiendo tratamiento para el cáncer. Aproximadamente uno de cada cinco pacientes los sufren. Sin embargo, estos efectos no parecen ocurrir con más frecuencia cuando se utiliza Celixafor®.

Reacciones vasovagales, hipotensión ortostática, y / o síncope pueden ocurrir después de las inyecciones subcutáneas. En estudios clínicos con voluntarios sanos, a menos de 1% de los sujetos experimentaron reacciones vasovagales después de la administración subcutánea de dosis Celixafor®  $\leq 0,24$  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.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### **5. Conservación de Celixafor®**

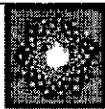
Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el frasco ampolla.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Una vez abierto el frasco ampolla, Celixafor® debe utilizarse inmediatamente.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.



LABORATORIO  
**VARIFARMA**  
S.A.

**CELIXAFOR®**

**PLERIXAFOR 20 mg/ml**

**SOLUCION INYECTABLE PARA USO SUBCUTÁNEO**

#### **6. Contenido del envase e información adicional**

##### **Composición de Celixafor®**

- El principio activo es plerixafor. Cada ml de solución inyectable contiene 20 mg de plerixafor. Cada frasco ampolla contiene 24 mg de plerixafor en 1,2 ml de solución.
- Los demás componentes son cloruro sódico, ácido clorhídrico (concentrado) e hidróxido sódico para ajustar el pH, agua para preparaciones inyectables.

##### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Celixafor es una solución inyectable transparente incolora o amarilla pálida contenida en un frasco ampolla de vidrio con un tapón de goma. Cada frasco ampolla contiene 1,2 ml de solución.

Cada envase contiene 1 frasco ampolla.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MÉDICA  
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°:

##### **Elaborado por:**

**Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**Directora Técnica:** Silvina A. Gosis – Farmacéutica.

*"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:*

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>  
al 0800-333-1234."*



**MATIAS Carlos Alberto**  
CUIL 20120911113

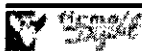


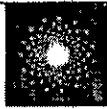
**firma  
Digital**

GOSIS Silvina Ana  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio Varifarma S.A.  
30-68266770-9



CAS AIS Fernando Ariel  
APODERADO  
LABORATORIO VARIFARMA SA  
30682667709





LABORATORIO  
**VARIFARMA**  
S.A.

**CELIXAFOR®**

**PLERIXAFOR 20 mg/ml**  
**SOLUCION INYECTABLE PARA USO SUBCUTÁNEO**

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**CELIXAFOR®**  
**PLERIXAFOR 20mg/ml**  
**Solución Inyectable para uso subcutáneo**

Venta bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Formula cuali/cuantitativa:

Plerixafor	20,0 mg
Cloruro de sodio	4,9 mg
Ácido Clorhídrico csp	pH 6,0-7,5
Hidróxido de Sodio csp	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-1 $\alpha$  derivado de células estromales (SDF-1 $\alpha$ ). Se sabe que SDF-1 $\alpha$  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-1 $\alpha$  o a través de la inducción de otras moléculas de



CELIXAFOR®

**PLERIXAFOR 20 mg/ml**  
**SOLUCION INYECTABLE PARA USO SUBCUTÁNEO**

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/ $\mu$ l) en el día de la aféresis. En la Tabla 1 se resume la magnitud del incremento en el recuento de células CD34+ (células/ $\mu$ l) 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)

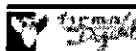
En estudios de farmacodinamia con Plerixafor en voluntarios sanos, se observó la máxima movilización de células CD34+ de 6 a 9 horas luego de la administración. En estudios de farmacodinamia de Plerixafor junto con G-CSF en voluntarios sanos, se observó un aumento sostenido en el recuento de células 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



**PLERIXAFOR 20 mg/ml**  
**SOLUCION INYECTABLE PARA USO SUBCUTÁNEO**

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 Clearance de Creatinina ( $CL_{CR}$ ), así como también entre el volumen central y el peso corporal. El tiempo de semivida plasmática ( $t_{1/2\alpha}$ ) se estimó en 0,3 hs y en pacientes con función renal normal el tiempo de semivida terminal poblacional ( $t_{1/2\beta}$ ) 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  $AUC_{0-24\text{ hs}}$ ) 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  $CL_{Cr} > 50$  ml/min y 27 mg/día si  $CL_{Cr} \leq 50$  ml/min) [Ver Posología y Administración]

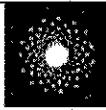
**Absorción:** Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron aproximadamente entre 30 y 60 minutos después de la inyección subcutánea (SC) de Plerixafor.

**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, 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 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 glucoproteína 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 Clearance 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 ( $Cl_{Cr} \leq 30$  ml/min) fue respectivamente 7%, 32% y 39%, mayor que las de los sujetos sanos con función renal normal. La



LABORATORIO  
**VARIFARMA**  
S.A.

**CELIXAFOR®**

**PLERIXAFOR 20 mg/ml**  
**SOLUCION INYECTABLE PARA USO SUBCUTÁNEO**

insuficiencia renal no tuvo efecto sobre la  $C_{m\acute{a}x}$ . El análisis 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  $CL_{CR} \leq 50$  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  $\leq 50$  ml/min, la dosis no debería exceder los 27mg/día. Plerixafor es fundamentalmente eliminado a través 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.

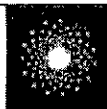
**Sexo:** Los datos clínicos de la población demostró que el sexo de los pacientes no afectaba la farmacocinética del plerixafor.

**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  $\mu$ g/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  $\geq 5 \times 10^6$  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



**LABORATORIO  
VARIFARMA  
S.A.**

**CELIXAFOR®**

**PLERIXAFOR 20 mg/ml  
SOLUCION INYECTABLE PARA USO SUBCUTÁNEO**

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 <sup>a</sup>
Pacientes que alcanzan $\geq 5$ $\times 10^6$ células/kg en $\leq 4$ días de aféresis	89 (59%)	29 (20%)	<0,001
Pacientes que alcanzan $\geq 2$ $\times 10^6$ células/kg en $\leq 4$ días de aféresis	130 (87%)	70 (47%)	<0,001

<sup>a</sup>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 3 presenta la proporción de pacientes que alcanzaron a recolectar  $\geq 5 \times 10^6$  células CD34+/kg pr días de aféresis.

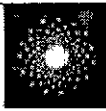
**Tabla 3: Resultados de eficacia del estudio 1 Proporción de pacientes con Linfomas No Hodgking que alcanzaron a recolectar  $\geq 5 \times 10^6$  células/kg CD34+ células/ kg por días de aféresis.**

Días	Proporción <sup>a</sup> en el grupo plerixafor y G-CSF (n=147 <sup>b</sup> )	Proporción <sup>a</sup> en el grupo placebo y G-CSF (n=142 <sup>b</sup> )
1	27,9%	4,2%
2	49,1%	14,2%
3	57,7%	21,6%
4	65,6%	24,2%

<sup>a</sup> Los porcentajes fueron calculados con el método Kaplan Meier

<sup>b</sup> 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  $\geq 6 \times 10^6$  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).



LABORATORIO  
**VARIFARMA**  
S.A.

**CELIXAFOR®**

**PLERIXAFOR 20 mg/ml**  
**SOLUCION INYECTABLE PARA USO SUBCUTÁNEO**

**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 <sup>a</sup>
Pacientes que alcanzaron $\geq 6 \times 10^6$ células/kg en $\leq 2$ días de aféresis	106 (72%)	53 (34%)	<0,001
Pacientes que alcanzaron $\geq 6 \times 10^6$ células/kg $\leq 4$ días de aféresis	112 (76%)	79 (51%)	<0,001
Pacientes que alcanzaron $\geq 2 \times 10^6$ células/kg $\leq 4$ días de aféresis	141 (95%)	136 (88%)	0,028

<sup>a</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 5 presenta la proporción de pacientes que alcanzaron a recolectar  $\geq 6 \times 10^6$  células CD34+/kg por días de aféresis.

**Tabla 5: 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 aféresis.**

Días	Proporción <sup>a</sup> en el grupo plerixafor y G-CSF ( n=144 <sup>b</sup> )	Proporción <sup>a</sup> en el grupo placebo y G-CSF ( n=150 <sup>b</sup> )
1	54,2%	17,3%
2	77,9%	35,3%
3	86,8%	48,9%
4	86,8%	55,9%

<sup>a</sup> Los porcentajes fueron calculados con el método Kaplan Meier

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

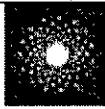
Factores múltiples pueden influenciar el tiempo de implantación del injerto y la duración del mismo, después del trasplante de células madres. En estudios de fase 3, para aquellos pacientes que recibieron trasplantes, el tiempo para la implantación del injerto de neutrófilos y de plaquetas y la duración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

## **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.





LABORATORIO  
**VARIFARMA**  
S.A.

**CELIXAFOR®**

**PLERIXAFOR 20 mg/ml**  
**SOLUCION INYECTABLE PARA USO SUBCUTÁNEO**

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:

$$0,012 \times \text{peso corporal actual del paciente (en kg)} = \text{volumen a administrar (en ml)}$$

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:**

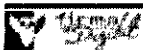
En los pacientes con insuficiencia renal moderada y severa con Clearance de Creatinina CrCl ≤50 ml/min reducir la dosis de Plerixafor en un tercio a 0,16 mg/kg como se indica en la tabla 6. Si CrCl ≤50 ml/min la dosis no debe exceder los 27 mg/día, ya que la posología ajustada en mg/kg resulta en una 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].

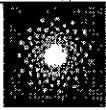
**Tabla 6. Posología recomendada de Plerixafor en pacientes con insuficiencia renal**

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 Clearance de Creatinina:

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





LABORATORIO  
**VARIFARMA**  
S.A.

**CELIXAFOR®**

**PLERIXAFOR 20 mg/ml**  
**SOLUCION INYECTABLE PARA USO SUBCUTÁNEO**

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.

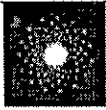
**Efectos Hemáticos:**

**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/ $\mu$ l.

**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 reinfusión 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.



LABORATORIO  
**VARIFARMA**  
S.A.

**CELIXAFOR®**

**PLERIXAFOR 20 mg/ml**  
**SOLUCION INYECTABLE PARA USO SUBCUTÁNEO**

**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**

CELIXAFOR® puede influenciar en la habilidad para manejar o utilizar máquinas. Algunos pacientes han experimentado mareos, fatiga y reacciones vasovagales. Por lo tanto se aconseja precaución al manejar u en caso de requerir manejar maquinaria.

Reacciones vasovagales, hipotensión ortostática, y / o síncope pueden ocurrir después de las inyecciones subcutáneas. En estudios clínicos con voluntarios sanos, a menos de 1% de los sujetos experimentaron reacciones vasovagales después de la administración subcutánea de dosis CELIXAFOR®  $\leq 0,24$  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].

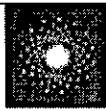
Si los pacientes presentan purito, exantema o una reacción en el sitio de la inyección. Deben informar a su médico ya que estos síntomas se han tratado satisfactoriamente durante los estudios clínicos con medicamentos de venta libre. [Ver Reacciones Adversas].

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



LABORATORIO  
**VARIFARMA**  
S.A.

**CELIXAFOR®**

**PLERIXAFOR 20 mg/ml**  
**SOLUCION INYECTABLE PARA USO SUBCUTÁNEO**

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<sup>2</sup>) 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<sup>2</sup> (aproximadamente 10 veces la dosis recomendada en humanos de 0,24 mg/kg, cuando se compara sobre la base de mg/m<sup>2</sup> 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**

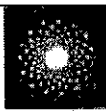
Se desconoce si el Plerixafor se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tomar una decisión respecto de interrumpir la lactancia o el fármaco, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

**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



LABORATORIO  
**VARIFARMA**  
S.A.

**CELIXAFOR®**

**PLERIXAFOR 20 mg/ml**  
**SOLUCION INYECTABLE PARA USO SUBCUTÁNEO**

≥ 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 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 CrCl ≤50ml/min. [Ver Farmacología Clínica y Posología y Administración]

**Insuficiencia Renal:**

En pacientes con insuficiencia renal moderada y severa (CL<sub>CR</sub> ≤50ml/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.

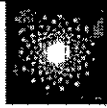
- Posible movilización de células tumorales en pacientes con leucemia.
- Aumento de leucocitos circulantes y disminución del recuento de plaquetas.
- Posible esplenomegalia

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 y que fueron más frecuentes con Plerixafor



LABORATORIO  
**VARIFARMA**  
S.A.

**CELIXAFOR®**

**PLERIXAFOR 20 mg/ml**  
**SOLUCION INYECTABLE PARA USO SUBCUTÁNEO**

que con placebo durante la movilización de células madre hematopoyéticas y la aféresis.

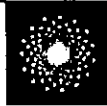
Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones variadas, los índices de reacciones adversas que se observan en los estudios clínicos de un fármaco no pueden comportarse directamente con los índices observados en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden ser diferentes de los observados en la práctica.

**Tabla 7. Reacciones adversas en  $\geq 5\%$  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 <sup>a</sup>	Grado 3	Grado 4	Todos los Grados	Grado 3	Grado 4
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>						
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
<b>Trastornos generales y estado del área de administración</b>						
Reacciones en el sitio de inyección	34	0	0	10	0	0
Fatiga	27	0	0	25	0	0
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</b>						
Artralgia	13	0	0	12	0	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Cefalea	22	<1	0	21	1	0
Mareos	11	0	0	6	0	0
<b>Trastornos psiquiátricos</b>						
Insomnio	7	0	0	5	0	0

<sup>a</sup> 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



LABORATORIO  
**VARIFARMA**  
S.A.

**CELIXAFOR®**

**PLERIXAFOR 20 mg/ml**  
**SOLUCION INYECTABLE PARA USO SUBCUTÁNEO**

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  $\leq 0,24$  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 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.

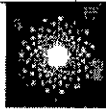
#### **SOBREDOSIS**

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



LABORATORIO  
**VARIFARMA**  
S.A.

**CELIXAFOR®**

**PLERIXAFOR 20 mg/ml**  
**SOLUCION INYECTABLE PARA USO SUBCUTÁNEO**

### **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Almacenar a 25°C, se permiten variaciones entre 15°C - 30°C

### **PRESENTACION**

Envase conteniendo 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 expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°

### **Elaborado en:**

**Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Provincia de Buenos Aires,  
Argentina.

**Directora Técnica:** Silvina A. Gosis – Farmacéutica



GOSIS Silvina Ana  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio Varifarma S.A.  
30-68266770-9

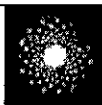


CASAIS Fernando Ariel  
APODERADO  
LABORATORIO  
30682667709



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113





LABORATORIO  
**VARIFARMA**  
S.A.

**CELIXAFOR®**

**PLERIXAFOR 20 mg/ml**  
**SOLUCION INYECTABLE PARA USO SUBCUTÁNEO**

**PROYECTO DE ETIQUETA**

**CELIXAFOR®**  
**PLERIXAFOR 20 mg/ml (24 mg/1,2ml)**  
**Solución inyectable para uso subcutáneo**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Lote:

Vencimiento:

**Elaborado en:**

**Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**Directora Técnica:** Silvina A. Gosis – Farmacéutica



**GOSIS Silvina Ana**  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio Varifarma S.A.  
30-68266770-9

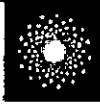


**CASAIS Fernando A.**  
APODERADO  
LABORATORIO VARIFARMA SA  
30682667709



**CHIALE Carlos Alberto**  
CUIL 20120911113





LABORATORIO  
**VARIFARMA**  
S.A.

**CELIXAFOR®**

**PLERIXAFOR 20 mg/ml**  
**SOLUCION INYECTABLE PARA USO SUBCUTÁNEO**

**PROYECTO DE ESTUCHE**

**CELIXAFOR®**  
**PLERIXAFOR 20 mg/ml (24 mg/1,2ml)**  
**Solución inyectable para uso subcutáneo**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**Fórmula cuali-cuantitativa**

Cada ml de solución inyectable contiene:

Plerixafor	20,0 mg
Cloruro de Sodio	4,9 mg
Ácido Clorhídrico csp	pH 6,0-7,5
Hidróxido de Sodio csp	pH 6,0-7,5
Agua para Inyectables csp	1,0 ml

**Presentación**

Envase conteniendo 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.

Lote:

Vencimiento:

**Condición de almacenamiento**

Conservar a 25°C; se permiten variaciones entre 15°C y 30°C, en su envase original

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No:

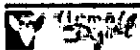
Este medicamento debe expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

**Elaborado en:**

**Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**Directora Técnica:** Silvina A. Gosis – Farmacéutica.





*firma  
Digital*

GOSIS Silvina Ana  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio Varifarma S.A.  
30-68266770-9

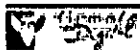


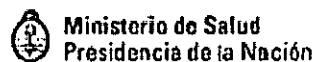
CASAIS Fernando Ariel  
APODERADO  
LABORATORIO VARIFARMA SA  
30682667709



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

*firma  
Digital*





16 de agosto de 2016

**DISPOSICIÓN N° 9270**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58073**

**TROQUELES  
EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000071-14-6**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
PLERIXAFOR 20 mg/ml - SOLUCION INYECTABLE	641584

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

INAME  
Av. Caballito 1492

INAL  
Estados Unidos 25

Edificio Central  
Av. de Mayo 869



SORANNA SANTIAGO Matias  
Horacio  
CUIL 20345159798



Buenos Aires, 16 DE AGOSTO DE 2016.-

**DISPOSICIÓN N° 9270**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58073**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: LABORATORIO VARIFARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7216

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: CELIXAFOR®

Nombre Genérico (IFA/s): PLERIXAFOR

Concentración: 20 mg/ml

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1080AAD), CABA

PLERIXAFOR 20 mg/ml

**Excipiente (s)**

CLORURO DE SODIO 4,9 mg  
ACIDO CLORHIDRICO 6N c.s.p. AJUSTE DE pH 6,0 - 7,5  
HIDROXIDO DE SODIO (PARA AJUSTE DE pH)  
AGUA PARA INYECTABLE CSP 1 ml

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I ) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO CON FILTRO DE 0.2 UM Y PRECINTO ALU

Contenido por envase primario: 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.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO AMPOLLA

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L03AX16

Clasificación farmacológica: INMUNOESTIMULANTES

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Tecnología Médica**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Edificio Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Vía/s de administración: SUBCUTANEA

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 movilizan con dificultad.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S. A.	8293/10	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S. A.	8293/10	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S. A.	8293/10	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Tecnología Médica**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Edificio Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA





Expediente Nº: 1-0047-0001-000071-14-6



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

*firma  
Digital*

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Tecnología Médica**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Edificio Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

