



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5925

BUENOS AIRES, 06 SEP 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000895-13-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MOZOBIL / PLERIXAFOR, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 20 mg/ml, aprobada por Certificado N° 55.973.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN Nº 5925

Que a fojas 111 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada MOZOBIL / PLERIXAFOR, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 20 mg/ml, aprobada por Certificado Nº 55.973 y Disposición Nº 8035/10, propiedad de la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 36 a 53, 55 a 72 y 74 a 91.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 8035/10 los prospectos autorizados por las fojas 36 a 53, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5925

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.973 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000895-13-0

DISPOSICIÓN N°

5925

js

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº...**5925**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 55.973 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MOZOBIL / PLERIXAFOR, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 20 mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 8035/10.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-002289-09-9.-

J.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 8035/10.-	Prospectos de fs. 36 a 53, 55 a 72 y 74 a 91., corresponde desglosar de fs. 36 a 53.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de

no

d S



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Autorización N° 55.973 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días.....,del mes de..... **06 SEP 2013**

Expediente N° 1-0047-0000-000895-13-0

DISPOSICIÓN N°

js

5925

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

9



SANOFI 5925

36

PROYECTO DE PROSPECTO

**MOZOBIL® 20 mg/ml
PLERIXAFOR
Solución inyectable Vía subcutánea**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Inglesa

COMPOSICIÓN

Cada ml de solución estéril de Mozobil® contiene 20 mg de plerixafor, 4,9 mg de cloruro de sodio en agua para inyección c.s ajustada a un pH de 6,0 a 7,5 con ácido clorhídrico y hidróxido de sodio. Cada frasco ampolla de uso único es llenado para suministrar 1,2 ml de solución estéril.

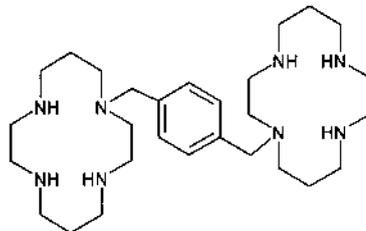
ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunoestimulante
Código ATC: L03AX16

DESCRIPCIÓN

Plerixafor es un movilizador de células madre hematopoyéticas cuyo nombre químico es 1,1'-[1,4-fenilenbis(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclodecano. Su fórmula molecular es C₂₈H₅₄N₈. El peso molecular de plerixafor es 502,79 g/mol. En la **Figura 1** se ilustra su fórmula estructural.

Figura 1: Fórmula estructural



Plerixafor es un sólido higroscópico, cristalino blanco a blanco crema. Plerixafor posee un punto de fusión de 131,5°C. El coeficiente de partición 1-octanol/buffer acuoso a pH 7 es <0,1.

Mozobil® (plerixafor inyectable) es una solución estéril, sin conservantes, transparente, incolora a amarillo pálido, isotónica para inyección subcutánea.

INDICACIONES

Mozobil® (inyección de plerixafor), en combinación con el factor estimulante de colonias de granulocitos (por sus siglas en inglés, G-CSF), está indicado para movilizar células madre hematopoyéticas a sangre periférica, para su recolección y para su trasplante autólogo posterior en pacientes con linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple. [Véase Posología y Administración]

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica
Mecanismo de acción

Plerixafor es un inhibidor del receptor de quimiocina CXCR4 y bloquea la unión de su ligando análogo, el factor-1 α derivado de la célula estromales (SDF-1 α), también conocido como CXCL12. SDF-1 α y el CXCR4 juegan un papel importante en la circulación y alojamiento de las células madre hematopoyéticas humanas en el compartimento medular. Las células madre expresan el CXCR4 y se sabe que migran a la médula ósea a través de un efecto quimioatrayente de SDF-1 α que es producido localmente por las células estromales de médula ósea. Una vez en la médula, el CXCR4 en las células madre puede ayudar a fijar estas células a la matriz medular, ya sea directamente mediante el factor SDF-1 α o mediante la inducción de otras moléculas de adhesión. El tratamiento con plerixafor produce leucocitosis y aumento de células progenitoras hematopoyéticas circulantes en ratones, perros y humanos, se cree que resulta de una interrupción en la unión de CXCR4 a su ligando afin, lo que resulta en la aparición de células pluripotentes maduras en la circulación sistémica.

Las células CD34+ movilizadas por Mozobil® son funcionales y capaces de injertarse con capacidad de repoblamiento a largo plazo.

En modelos de trasplante canino, las células CD34+ movilizadas por plerixafor fueron capaces de injertarse con capacidad de repoblar hasta 1 año posterior al tratamiento.

Farmacodinamia

En dos estudios clínicos controlados con placebo en pacientes con linfoma no Hodgkin y con mieloma múltiple (Estudio 1 y Estudio 2, respectivamente), se evaluó la magnitud del incremento en el recuento de células CD34+ en la sangre periférica (células/mcL) en el día de la aféresis. En la Tabla 1 se resume la magnitud del incremento en el recuento de células CD34+ (células/mcL) correspondiente a un período de 24 horas comenzando desde 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 Mozobil® 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 de Plerixafor

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

En estudios de farmacodinamia con Mozobil® en voluntarios sanos, el pico de movilización de las células CD34+ se observó entre las 6 y 9 horas después de su administración. En estudios de farmacodinamia con Mozobil® conjuntamente con G-CSF en voluntarios sanos, se observó un aumento sostenido en el recuento de células CD34+ en sangre periférica entre las 4 a 18 horas



después de la administración de plerixafor, con un pico en el recuento de células CD34+ entre las 10 y 14 horas.

Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas de plerixafor a dosis única, se evaluaron en pacientes con linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple con una dosis de 0,24 mg/kg después del tratamiento previo con G-CSF (10 microgramos/kg una vez por día durante 4 días consecutivos). Plerixafor exhibe una cinética lineal entre las dosis de 0,04 mg/kg y 0,24 mg/kg. Los parámetros farmacocinéticos de plerixafor fueron similares en general en los estudios clínicos con sujetos sanos que recibieron plerixafor solo y pacientes con linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple que recibieron plerixafor en combinación con G-CSF.

El análisis farmacocinético poblacional para plerixafor incluyó datos obtenidos de 63 sujetos (pacientes con linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple, sujetos con diferente grado de insuficiencia renal y sujetos sanos) que recibieron una única dosis subcutánea de plerixafor (entre 0,04 mg/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 de distribución y el peso corporal. El tiempo de semivida plasmática ($t_{1/2\alpha}$) se estimó en 0,3 horas y en pacientes con función renal normal el tiempo de semivida terminal poblacional ($t_{1/2\beta}$) fue 5,3 horas.

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 plasmática vs. tiempo AUC_{0-24hs}) 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} es ≤ 50 ml/min) [Véase Posología y Administración]

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas se presentaron 30-60 minutos después de la dosis subcutánea aproximadamente.

Distribución

Plerixafor se fija a las proteínas plasmáticas humanas hasta en un 58 %. El volumen de distribución aparente de plerixafor en el ser humano es de 0,3 L/kg, lo cual demuestra que plerixafor queda mayormente confinado, pero no exclusivamente limitado, al espacio del fluido extravascular.

Metabolismo

El metabolismo de plerixafor fue evaluado en ensayos *in vitro*. Los ensayos que utilizan microsomas hepáticos humanos o hepatocitos humanos primarios demuestran que plerixafor no es metabolizado y no exhibe actividad inhibitoria *in vitro* hacia de las enzimas metabolizantes

principales del citocromo P450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4/5). Plerixafor no induce las enzimas CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4 en los estudios *in vitro* con hepatocitos humanos. Estos hallazgos sugieren que es improbable que plerixafor esté involucrado en las interacciones farmacológicas dependientes de citocromo P450.

Eliminación

La ruta de eliminación principal de plerixafor es la vía urinaria. Después de la administración de una dosis de 0,24 mg/kg a voluntarios sanos con función renal normal, aproximadamente 70 % de la dosis se excretó en la orina, como fármaco original, durante las primeras 24 horas después de la administración. En estudios con sujetos sanos y pacientes, la semivida terminal en plasma oscila entre 3 a 5 horas. Plerixafor no actuó como sustrato o inhibidor de la glicoproteína P en un estudio *in vitro* con los modelos celulares MDCKII y MDCKII-MDR1.

Insuficiencia renal

Después de una dosis subcutánea única de 0,24 mg/kg, la depuración de plerixafor en sujetos con grados diferentes de insuficiencia renal se encontró reducida y se correlacionó positivamente con el clearance de creatinina (CL_{CR}). El área bajo la curva de concentración plasmática vs. tiempo (AUC_{0-24hs}) de 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 5410, 6780 y 6990 ng x hr/ml, mayor que la de los sujetos sanos con función renal normal (5070 ng x hr/ml). La insuficiencia renal no incidió en la C_{max} . [Véase Posología y Administración]. 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 ≤ 50 ml/min, la dosis no debería exceder los 27 mg/día [Véase Posología y Administración]

Plerixafor es fundamentalmente eliminado a través de los riñones. La administración concomitante 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.

Género

Los datos clínicos no muestran diferencias en los parámetros farmacocinéticos de plerixafor respecto al género.

Edad

Los datos clínicos no muestran diferencias en los parámetros farmacocinéticas de plerixafor respecto a la edad.

Prolongación del intervalo QT/QTc

No hay ninguna indicación de un efecto de prolongación del intervalo QT/QTc con la administración de Mozobil® en dosis únicas de hasta 0,40 mg/kg. En un estudio aleatorizado, doble ciego, cruzado, 48 sujetos sanos fueron administrados con una dosis única subcutánea de Mozobil® (0,24 mg/kg y 0,40 mg/kg) y placebo.

Las concentraciones máximas de Mozobil® (0,40 mg/kg) fueron aproximadamente 1,8 veces mayores que las concentraciones máximas seguidas de la administración de una dosis única subcutánea (0,24 mg/kg).

EFICACIA CLÍNICA/ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia y seguridad de Mozobil® administrado conjuntamente con G-CSF en pacientes con linfoma no Hodgkin y con mieloma múltiple fueron evaluadas en dos estudios controlados con placebo (Estudio 1 y 2). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir ya fuera una dosis de 0,24 mg/kg de Mozobil® o de placebo, durante cada noche antes de la aféresis. Los pacientes recibieron dosis matutinas diarias de G-CSF de 10 microgramos/kg durante los 4 días previos a la primera dosis de Mozobil® o de placebo y cada mañana antes de la aféresis. En los análisis de eficacia primaria del Estudio 1 se incluyeron 298 pacientes con linfoma no Hodgkin. La edad media fue de 55,1 años (entre 29-75 años) y 57,5 años (entre 22-75) para los grupos de Mozobil® y de placebo respectivamente, y 93 % de los sujetos eran caucásicos. En los análisis de eficacia primaria del Estudio 2 se incluyeron 302 pacientes con mieloma múltiple. La edad media fue de 58,2 años (entre 28-75 años) y 58,5 años (entre 28-75) para los grupos de Mozobil® y de placebo respectivamente, y 81% de los sujetos eran caucásicos.

En el Estudio 1, 59% de los pacientes con linfoma no Hodgkin sometidos a movilización con Mozobil® y con G-CSF recolectaron $\geq 5 \times 10^6$ células CD34+/kg de sangre periférica a lo largo de 4 o menos sesiones de aféresis, en comparación con el 20% de los pacientes sometidos a movilización 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 linfomas no Hodgkin

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

^a valor de p calculado con la prueba del 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 Mozobil® y no evaluable para el grupo de placebo. La Tabla 3 presenta la proporción de pacientes que alcanzaron a recolectar $\geq 5 \times 10^6$ células CD34+/kg por días de aféresis.

Tabla 3: Resultados de eficacia del Estudio 1– Proporción de pacientes con linfomas no Hodgkin que alcanzaron a recolectar $\geq 5 \times 10^6$ células/kg CD34+ células/kg por días de aféresis.

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

^a Los porcentajes fueron calculados con el método Kaplan Meier

^b n incluye todos los pacientes que recibieron al menos un día de aféresis

En el Estudio 2, 71,6 % de los pacientes con mieloma múltiple sometidos a movilización con Mozobil® y con G-CSF recolectaron $\geq 6 \times 10^6$ células CD34+/kg a partir de sangre periférica en 2 ó menos sesiones de aféresis, en comparación con el 34% de los pacientes que movilizaron con placebo y G-CSF ($p < 0,001$). Otros resultados de movilización de células CD34+ mostraron hallazgos similares (Tabla 4).

Tabla 4: Resultados de eficacia del Estudio 2 – Movilización de células CD34+ en pacientes con mieloma múltiple

Criterios de valoración de la eficacia	Mozobil® y G-CSF (n = 148)	Placebo y G-CSF (n = 154)	Valor de p ^a
Pacientes que alcanzan $\geq 6 \times 10^6$ células/kg en ≤ 2 días de aféresis	106 (71,6%)	53 (34,4%)	< 0,001
Pacientes que alcanzan $\geq 6 \times 10^6$ células/kg en ≤ 4 días de aféresis	112 (75,7%)	79 (51,3%)	< 0,001
Pacientes que alcanzan $\geq 2 \times 10^6$ células/kg en ≤ 4 días de aféresis	141 (95,3%)	136 (88,3%)	0,031

^a 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 Mozobil® 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.


 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Concepción A. M. Cantón
 Apoderada



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 ^a en el grupo Mozobil® y G-CSF (n=144 ^b)	Proporción ^a en el grupo placebo y G-CSF (n=150 ^b)
1	54,2%	17,3%
2	77,9%	35,3%
3	86,8%	48,9%
4	86,8%	55,9%

^a Los porcentajes fueron calculados con el método Kaplan Meier

^b n incluye todos los pacientes que recibieron al menos un día de aféresis

Factores múltiples pueden influenciar el tiempo de implantación del injerto y la duración del mismo, después del 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 hasta 12 meses después del trasplante fueron similares para todos los grupos de tratamiento.

El tiempo medio para el injerto de neutrófilos fue de 10 días en AMD3100-3101 y 11 días en AMD3100-3102 ($p=0,360$ y $0,690$, respectivamente) y para el injerto de plaquetas fue de 20 días en AMD3100-3101 y 18 días en AMD3100-3102 ($p=0,630$ y $0,180$, respectivamente). No se observó diferencia en la durabilidad del injerto para el grupo de Mozobil® y para el grupo placebo en AMD3100-3101 o 3102-AMD3100.

La eficacia y seguridad de Mozobil® en conjunto con G-CSF en linfoma y mieloma múltiple también se evaluó en dos ensayos de apoyo Fase 2 (estudios AMD3100 y AMD3100-2101-2106). En estos estudios, los pacientes con linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, o mieloma múltiple recibieron Mozobil® 0,24 mg/kg en la tarde o por la mañana antes de la aféresis. Los pacientes recibieron dosis diarias matutinas de G-CSF 10 mcg/kg durante 4 días antes de la primera dosis de Mozobil® y en cada mañana antes de la aféresis.

Los datos de movilización e injerto de estos estudios fueron similares a los datos de los estudios de fase 3.

POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis y administración recomendada

Previo a su administración, los frascos ampolla debe 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 Mozobil® está destinado exclusivamente para un uso único. Se debe desechar todo el resto del fármaco que no se haya usado en la inyección.

Iniciar el tratamiento con Mozobil® una vez que el paciente haya recibido una dosis diaria de G-CSF por 4 días. Administrar Mozobil® aproximadamente 11 horas antes de iniciar la aféresis por un período de hasta 4 días consecutivos. Mozobil® debe ser administrado por una enfermera, un



médico o un profesional de la salud, adecuadamente capacitado para el manejo de este tipo de medicación.

Mozobil® ha sido usado comúnmente durante 2 a 4 días consecutivos. Se ha utilizado durante un máximo de 7 días consecutivos en un entorno clínico.

La dosis recomendada de Mozobil® es de 0,24 mg/kg de peso corporal, administrada por inyección subcutánea. Utilice el peso corporal actual del paciente para calcular el volumen de Mozobil® que va ser administrado. Cada frasco ampolla suministra 1,2 ml de una solución de 20 mg/ml y el volumen a administrar a los pacientes debe ser calculado mediante la siguiente ecuación:

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

En estudios clínicos, la dosis de Mozobil® se ha calculado en base al peso corporal actual en pacientes cuyo peso era de hasta 175 % del peso corporal ideal. No se ha investigado la dosis ni el tratamiento con Mozobil® en pacientes cuyo peso fuera de más del 175 % del peso corporal ideal.

Debido a que la exposición a plerixafor incrementa con el aumento de peso corporal, la dosis de plerixafor no debe exceder los 40 mg/día. [Véase Farmacología Clínica]

El peso utilizado para calcular el volumen de Mozobil® debe obtenerse dentro de la semana previa a la administración de la primera dosis de Mozobil®.

Medicamentos concomitantes recomendados

Administrar dosis diarias matutinas de 10 microgramos/kg de factor estimulante de colonias de granulocitos (por sus siglas en inglés, G-CSF) durante los 4 días previos a la primera administración vespertina de Mozobil® y cada día antes de la aféresis. [Véase Estudios Clínicos]

Posología en insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal moderada y severa (clearance de creatinina estimado (CL_{CR}) ≤ 50 ml/min), reducir la dosis de Mozobil® en un tercio a 0,16 mg/kg como se indica en la Tabla 6. Si CL_{CR} es ≤ 50 ml/min la dosis no debe exceder 27mg/día, ya que la posología ajustada en mg/kg resulta en una exposición incrementada de plerixafor con el incremento del peso corporal [Véase Farmacología Clínica] 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. Los datos clínicos con este ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal son limitados. [Véase Farmacología Clínica]



sanofi sante Amérique du Sud
Conseil d'Administration
Apoderada





Tabla 6: Posología recomendada de plerixafor en pacientes con insuficiencia renal	
Clearance de creatinina 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 (Cockcroft-Gault) se puede usar para calcular el clearance de creatinina:

Hombres:

$$\text{Clearance de creatinina (ml/min)} = \frac{\text{peso (kg)} \times (140 - \text{edad en años})}{72 \times \text{creatinina en suero (mg/dL)}}$$

Mujeres:

$$\text{Clearance de creatinina (ml/min)} = 0,85 \times \text{valor calculado para hombres}$$

No se cuenta con información suficiente para recomendar dosis para pacientes en 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, Mozobil® podría causar también la movilización de las células leucémicas y resultar en la contaminación subsiguiente del producto de la aféresis. Por lo tanto, Mozobil® no ha sido concebido para la movilización y recolección de células madre hematopoyéticas en pacientes con leucemia.

Efectos hemáticos

Leucocitosis

La administración de Mozobil® 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 Mozobil®. Se debe realizar una evaluación clínica al administrar Mozobil® a pacientes cuyo recuento de neutrófilos en sangre periférica sea superior a 50.000 células/mcL.

Trombocitopenia

Se ha observado trombocitopenia en pacientes que reciben Mozobil®. Se debe supervisar el recuento de plaquetas de todos los pacientes que reciben Mozobil® y que luego se someten a aféresis.

Posible movilización de células tumorales en pacientes con mieloma múltiple y linfoma

Cuando Mozobil® se administra 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.



Reacciones alérgicas

En estudios clínicos oncológicos con Mozobil®, menos del 1% de los pacientes experimentaron reacciones alérgicas leves o moderadas dentro de aproximadamente los primeros 30 min luego de la administración de Mozobil®, incluyendo una o más de las siguientes: urticaria, hinchazón periorbital, disnea o hipoxia. Los síntomas generalmente respondieron a los tratamientos (por ejemplo, antihistamínicos, corticosteroides, hidratación u oxígeno suplementario) o se resolvieron espontáneamente.

Han sido reportados casos de reacciones anafilácticas, incluido shock anafiláctico, en la experiencia post comercialización mundial. Se deben tomar precauciones apropiadas debido al potencial de estas reacciones.

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 ó 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 Mozobil® sobre el tamaño del bazo de los pacientes. Se debe evaluar la integridad del bazo de aquellos pacientes que reciben Mozobil® conjuntamente con G-CSF y que informan dolor en el cuadrante abdominal superior izquierdo y/o dolor escapular o en los hombros.

Embarazo

Embarazo Categoría D

Mozobil® puede causar daño fetal cuando es administrado en mujeres embarazadas. Plerixafor demostró ser teratogénico en animales. No existen estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas utilizando Mozobil®. A mujeres en edad reproductiva se les debe recomendar evitar el embarazo durante el tratamiento con Mozobil®. 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. [Véase Toxicidad Reproductiva]

Efectos sobre la capacidad para conducir y manipular maquinaria pesada

No hay estudios realizados con Mozobil® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

INFORMACIÓN 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 Mozobil®. [Véase 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 Mozobil®. [Véase Reacciones Adversas]

Si los pacientes presentan prurito, 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. [Véase Reacciones Adversas]



Informar a los pacientes que Mozobil® 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 Mozobil®. [Véase Reacciones Adversas]

Recomendar a las pacientes con posibilidad de embarazarse que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Mozobil®.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

En base a estudios *in vitro*, plerixafor no es sustrato, inhibidor o inductor de las isoenzimas humanas del citocromo P450. Es poco probable que Plerixafor esté involucrado en interacciones farmacológicas *in vivo* (droga-droga) dependientes de las enzimas del grupo citocromo P450. [Véase Farmacología Clínica]

En estudios clínicos en pacientes con linfoma no Hodgkin, la adición de rituximab a un régimen de movilización de Mozobil® y G-CSF no tuvo impacto en la seguridad del paciente o CD34+ cell yield.

Interacción con alimentos y bebidas

Mozobil® se administra por vía parenteral, las interacciones con los alimentos y bebidas se consideran poco probables.

Incompatibilidades farmacéuticas

En ausencia de estudios de compatibilidad, Mozobil® no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa.

Pruebas de laboratorio

Mozobil® no ha demostrado que interfiera con los análisis de laboratorio clínicos de rutina.

CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS Y EFECTO SOBRE LA FERTILIDAD

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con plerixafor.

Plerixafor no fue genotóxico en el estudio *in vitro* de mutación bacteriana (prueba Ames en *Salmonella*), en la prueba *in vitro* de aberración cromosómica usando células de ovario de hámster chino (V79), ni tampoco después de la administración subcutánea de hasta 25 mg/kg (150 mg/m²) en la prueba *in vivo* de micronúcleo de médula ósea en rata.

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 la espermatogénesis, medidas en un estudio de toxicidad de dosis repetida de 28 días en ratas, no

revelaron ninguna anomalía que se considerara relacionada a plerixafor. No se observaron signos histopatológicos de toxicidad en los órganos reproductores masculinos o femeninos durante los estudios de toxicidad de dosis repetida de 28 días.

Toxicología

Dosis única

Una única inyección IV o SC de plerixafor en ratas y ratones indujo una rápida aparición (<2 horas) de transitorios, pero graves, efectos neuromusculares, de tipo sedante (hipoactividad), disnea, recumbencia ventral o lateral y/o espasmos. La recuperación completa de la mayoría de los signos se produjo dentro de las 4 horas siguientes a la administración de plerixafor. En ratones, se observaron muertes seguidas a la administración de dosis SC ≥ 14 mg/kg e IV ≥ 5 mg/kg. El nivel sin efecto adverso observado fue de 2 mg/kg (SC) y <2 mg/kg (IV). En ratas, se observaron muertes seguidas a la administración de dosis SC >40 mg/kg e IV >5 mg/kg.

Dosis repetida

En estudios de dosis repetidas en ratas y perros con dosificación una o dos veces al día, la inyección subcutánea de plerixafor indujo signos clínicos adversos similares a los observados en los estudios de dosis única en ratones y ratas. La aparición de estos signos clínicos se produjo dentro de los 15 minutos a 1 hora luego de la inyección subcutánea de plerixafor, sin embargo, a diferencia de los estudios de dosis única, los signos en general no se vieron hasta después de haber administrado a ratas o perros aproximadamente 5 a 8 dosis diarias subcutáneas de plerixafor. Efectos adicionales de plerixafor fueron observados consistentemente en estudios de dosis repetidas en animales incluyendo leucocitosis e incremento en la excreción urinaria de calcio y magnesio en ratas y perros, y diarrea y taquicardia en perros. No se observaron cambios relacionados con plerixafor en la presión arterial o en los trazados del ECG con dosis tolerables. Hallazgos histopatológicos de hematopoyesis extramedular se observaron en el hígado, el bazo y ocasionalmente en otros órganos de ratas y/o perros.

Se observó en ratas un ligero incremento en el peso del bazo. Estos hallazgos fueron considerados como una extensión de la acción farmacológica de plerixafor para movilizar células hematopoyéticas y/o glóbulos blancos.

A excepción de irritación local en el sitio de la inyección subcutánea, no se observaron cambios histopatológicos toxicológicamente significativos. Las toxicidades limitantes en la administración de dosis única o dos veces por día en estudios en ratas y perros durante 28 días fueron la mortalidad y los signos clínicos simil neuromusculares severos observados dentro de la primera o segunda hora posteriores a la administración de la dosis. La dosis diaria total máxima tolerada fue aproximadamente 2 veces mayor en ratas y perros cuando plerixafor se administró subcutáneamente dos veces al día en comparación con un régimen de dosificación una vez al día. La dosis máxima tolerada en un régimen de dosificación de una y dos veces al día en ratas fue de 11,4 mg/kg/día y 12 mg/kg BID (24 mg/kg/día), respectivamente. La dosis máxima tolerada en perros en un régimen de dosificación de una vez y dos veces al día fue 4,0 mg/kg/día y 4,0 mg/kg BID (8,0 mg/kg/día), respectivamente. Un paneo de actividad general del receptor mostró que plerixafor, a una concentración (5 mcg/ml) varias veces mayor que el máximo nivel sistémico

humano, tiene afinidad de unión moderada o fuerte para un número de diferentes receptores localizados predominantemente en las terminaciones nerviosas presinápticas en el SNC y/o en el SNP (canal de calcio de tipo N, canal de potasio SK_{CA}, histamina H₃, acetilcolina muscarínicos M1 y M2, adrenérgicos α1B y α2C, neuropéptido Y/Y1 y receptores de glutamato NMDA poliamina). La relevancia clínica de estos hallazgos no se conoce.

Toxicidad reproductiva

SDF-1α y CXCR4 juegan papeles importantes en el desarrollo embrionario. Plerixafor ha demostrado causar un aumento de resorciones, disminución del peso fetal, desarrollo retardado del esqueleto y aumento de anomalías fetales en ratas y conejos. Los modelos animales también sugieren modulación de la hematopoyesis fetal, vascularización y desarrollo cerebelar por SDF-1α y CXCR4. Los niveles de efectos adversos no observados (NOAEL) de plerixafor en ratas y conejos (3 mg/kg/día y 0,6 mg/kg/día, respectivamente) son aproximadamente 2,0 y 0,8 veces la dosis recomendada en humanos de 0,24 mg/kg/día (8,9 mcg/m²/día). No hay estudios clínicos con Mozobil® adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Embarazo Categoría D

Plerixafor demostró ser teratogénico en animales. Cuando plerixafor es administrado en ratas preñadas induce toxicidad embrionaria incluyendo: muerte fetal, incremento de resorciones y pérdida post-implantación, disminución del peso del feto, anoftalmía, acortamiento de los dígitos, defecto septal interventricular, aorta anular, corazón globular, hidrocefalia, dilatación de los ventrículos olfatorios y retardo del desarrollo esquelético. La toxicidad embrionaria ocurre principalmente a la dosis de 90 mg/m² (aproximadamente 10 veces la dosis recomendada en humanos de 0,24 mg/kg, cuando se compara sobre la base de mg/ m² o 10 veces el área bajo la curva AUC en sujetos con función renal normal que recibieron un dosis única de 0,24 mg/kg).

Madres en período de lactancia

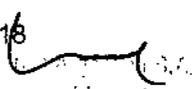
Se desconoce si plerixafor es excretado en la leche humana. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche humana, y debido al posible riesgo asociado a las reacciones adversas serias a Mozobil® en infantes lactantes, se debe tomar la decisión de si es conveniente o no discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso pediátrico

No se ha establecido la inocuidad y eficacia de Mozobil® en pacientes pediátricos en estudios clínicos controlados.

Uso geriátrico

Del número total de sujetos que participaron en estudios clínicos controlados de Mozobil®, 24 % de los pacientes tenían ≥ 65 años de edad, mientras que 0,8% tenían ≥ 75 años. En general, no se observaron diferencias en la seguridad y efectividad de la droga entre los pacientes ancianos y los



.....

pacientes jóvenes. En otros reportes clínicos, no se han identificado diferencias en las repuestas a plerixafor entre pacientes ancianos y jóvenes. Sin embargo, no se puede descartar una mayor sensibilidad a la droga en algunos ancianos o individuos geriátricos.

Dado que plerixafor es excretado principalmente por el riñón, no es necesario modificar la dosis en pacientes geriátricos con función renal normal. En general, se debe proceder con cuidado al seleccionar la dosis para pacientes geriátricos dado que con la edad avanzada se observa más frecuentemente una disminución de la función renal. Se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes geriátricos cuyo CL_{CR} sea ≤ 50 ml/min [Véase Farmacología Clínica y Posología y Administración]

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada y severa ($CL_{CR} \leq 50$ ml/min) se debe reducir la dosis de plerixafor en un tercio a 0,16 mg/kg. [Véase Posología y Administración y Farmacología Clínica]

REACCIONES ADVERSAS

La siguiente frecuencia CIOMS se utiliza cuando sea aplicable:

Muy frecuentes ($\geq 10\%$); frecuentes ($\geq 1, < 10\%$); poco frecuentes ($\geq 0,1, < 1\%$); raras ($\geq 0,01, < 0,1\%$); muy raras ($< 0,01\%$), desconocidas (no pueden establecerse de acuerdo a los datos disponibles).

Experiencia de ensayos clínicos

Las siguientes reacciones adversas son discutidas en otras secciones de este inserto:

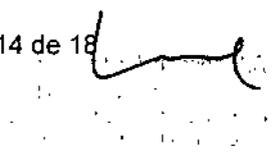
- Posible movilización de células tumorales en pacientes con leucemia [Véase Advertencias y Precauciones]
- Aumento de leucocitos circulantes y disminución del recuento de plaquetas. [Véase Advertencias y Precauciones]
- Posible esplenomegalia [Véase Advertencias y Precauciones]

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 10\%$) informadas por pacientes que recibieron Mozobil® conjuntamente con G-CSF sin tener en cuenta la causalidad y que fueron más frecuentes con Mozobil® 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 Mozobil® administrado conjuntamente con G-CSF se obtuvieron de dos estudios controlados con placebo fase 3 (301 pacientes) y de 10 estudios no controlados fase 2 (242 pacientes). Los pacientes fueron tratados principalmente con dosis diarias de 0,24 mg/kg por vía subcutánea. La mediana de la exposición a Mozobil® en estos estudios fue de 2 días (entre 1 a 7 días).

En dos estudios aleatorios en pacientes con linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple, se trataron un total de 301 pacientes en el grupo de Mozobil® y G-CSF y 292 pacientes en el grupo placebo y G-

d S





CSF. Los pacientes recibieron dosis matutinas diarias de G-CSF de 10 microgramos/kg durante los 4 días previos a la primera dosis de Mozobil®, o placebo cada mañana antes de la aféresis. En la Tabla 7 se muestran las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes que recibieron Mozobil®, sin tomar en cuenta la causalidad, y que fueron más frecuentes con Mozobil® que con placebo durante la movilización de células madre hematopoyéticas y la aféresis.

En tratamientos quimioterápicos ablativos en preparación de trasplante a través de 12 meses post-trasplante, no se observaron diferencias notables en la incidencia de eventos adversos en todos los grupos de tratamiento

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 compararse 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 Mozobil® y que fueron más frecuentes que en el grupo placebo durante la movilización de células madre hematopoyéticas y aféresis en Estudios de Fase 3

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

^aLos grados se basan en los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Las reacciones adversas notificadas en pacientes oncológicos que recibieron Mozobil® en estudios controlados fase 3 y estudios no controlados, incluyendo un estudio de fase 2 de Mozobil® como monoterapia para movilización HSC, son similares. No se observaron diferencias

[Handwritten signature]
Gerente General

[Handwritten mark]

notables en la incidencia de reacciones adversas en los pacientes oncológicos por enfermedad, edad o sexo

Reacciones alérgicas

Aproximadamente 30 minutos después de la administración de Mozobil® se observaron reacciones sistémicas leves a moderadas en menos del 1% de los pacientes. Los eventos incluyeron 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.

Reacciones vasovagales

Después de la dosis subcutánea pueden ocurrir reacciones vasovagales, hipotensión ortostática y/o síncope. En estudios clínicos de Mozobil® con sujetos normales y oncológicos, menos del 1 % de los pacientes experimentaron reacciones vasovagales después de la administración subcutánea de Mozobil® en dosis de $\leq 0,24$ mg/kg. La mayoría de estos eventos ocurrieron durante 1 hora después de la administración de Mozobil®. Debido al potencial de estas reacciones se deben tomar medidas apropiadas.

Infarto de miocardio

En los estudios clínicos, 7 de los 679 pacientes oncológicos sufrieron infartos de miocardio después de la movilización de células madre hematopoyéticas con plerixafor y G-CSF. Todos los acontecimientos se produjeron al menos 14 días después de la última administración de Mozobil®. Además, en el programa de uso compasivo, dos pacientes oncológicos del sexo femenino sufrieron infarto de miocardio tras la movilización de células madres hematopoyéticas con plerixafor y G-CSF. Una de estas reacciones se produjo 4 días después de la última administración de Mozobil®. La falta de relación temporal en 8 de los 9 pacientes junto con el perfil de riesgo de los pacientes con infarto de miocardio, no sugiere que Mozobil® produzca un riesgo independiente de infarto de miocardio en pacientes que también reciben G-CSF.

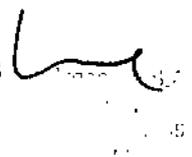
Trastornos gastrointestinales

En estudios clínicos de Mozobil® con pacientes oncológicos, han habido informes poco frecuentes de reacciones gastrointestinales graves, como diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal.

Parestesias

Parestesias se observan frecuentemente en pacientes oncológicos sometidos a trasplante autólogo seguido de múltiples intervenciones de enfermedades. En el estudio de fase 3 placebo-control, la incidencia de parestesias fue del 20,6% y del 21,2% en los grupos de Mozobil® y placebo, respectivamente.

Hiperleucocitosis



En el estudio clínico de fase 3, se observó un conteo de glóbulos blancos de 100.000 células/ml o mayor, en el día previo o cualquier día de aféresis, en el 7% de los pacientes que recibieron Mozobil® y en el 1% de los pacientes que recibieron placebo. No se observaron complicaciones o síntomas clínicos de leucostasis.

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en el mundo después de la comercialización de Mozobil®. Debido a que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones anafilácticas, incluido shock anafiláctico. [Véase Advertencias y Precauciones]

SOBREDOSIFICACIÓN

Según datos limitados, la frecuencia de desórdenes gastrointestinales, reacciones vasovagales, hipotensión ortostática y/o síncope puede ser mayor si se utilizan dosis subcutáneas por encima de la recomendada de 0,24mg/kg.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA DEL:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694 / (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES

PRESENTACIONES

Cada frasco ampolla de uso único es llenado para suministrar 1,2 ml de una solución de 20 mg/ml, conteniendo 24 mg de plerixafor.

Mozobil® se comercializa en un envase de cartón conteniendo un frasco ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar a 25 °C; se permiten variaciones entre 15 y 30 °C.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

ES UN RIESGO PARA SU SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR EL MÉDICO.

SALVO PRECISA INDICACIÓN DEL MÉDICO, NO DEBE UTILIZARSE NINGÚN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

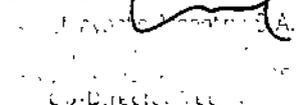
MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

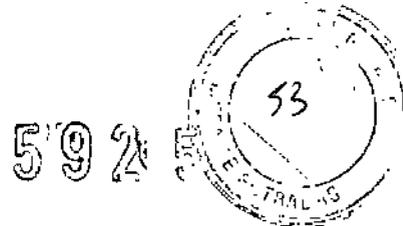


sanofi s.a. s.r.l. - Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón

Última revisión: CCDS V5_MZOZOBIL_sav002/Nov12 – Aprobado por
Disposición N°

Página 17 de 18





Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 55973

Elaborado por: Patheon UK Ltd., Reino Unido

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar, Farmacéutica, Licenciada en Industrias Bioquímico Farmacéuticas.

sanofi-aventis Argentina S.A.

Av. San Martín 4550, La Tablada, Buenos Aires, Argentina.

Tel.: 011-4732-5000

Última revisión: CCDS V5_MOZOBIL_sav002/Nov12 - Aprobado por Disposición N°


sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Canton
Apoderada


sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estrober
Farmacéutico - M.I. 5.535
Co-Director Técnico

