

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mozobil 20 mg/ml solución inyectable.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de solución contiene 20 mg de plerixafor.

Cada vial contiene 24 mg de plerixafor en 1,2 ml de solución.

### Excipientes con efecto conocido:

Cada ml contiene aproximadamente 5 mg (0,2 mmoles) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente, de incolora a amarillo pálido, con un pH de 6,0-7,5 y una osmolalidad de 260-320 mOsm/kg.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

#### Pacientes adultos

Mozobil está indicado, en combinación con un factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), para potenciar la movilización de células madre hematopoyéticas a sangre periférica para su recogida y posterior trasplante autólogo en pacientes adultos con linfoma o mieloma múltiple cuyas células se movilizan con dificultad (ver sección 4.2).

#### Pacientes pediátricos (de 1 a menos de 18 años)

Mozobil está indicado en combinación con G-CSF para potenciar la movilización de células madre hematopoyéticas a sangre periférica para su recogida y posterior trasplante autólogo en niños con linfoma o tumores sólidos malignos, ya sea:

- de forma preventiva, cuando se considera que el recuento de células madre circulantes en el día previsto de recogida, después de la movilización adecuada con G-CSF (con o sin quimioterapia), es insuficiente respecto al rendimiento deseado de células madre hematopoyéticas, o
- cuando no se logra recoger de forma previa suficientes células madre hematopoyéticas (ver sección 4.2).

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Mozobil debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista en oncología y/o hematología. Los procedimientos de movilización y aféresis deben realizarse en colaboración con un centro de oncología-hematología con experiencia apropiada en este campo y en el que se pueda realizar correctamente el control de las células madre hematopoyéticas.

Se han identificado como indicadores de una movilización escasa tener más de 60 años y/o la quimioterapia previa mielosupresora y/o la quimioterapia previa extensiva y/o un pico en el número de células madre circulantes de menos de 20 células madre/microlitro.

## Posología

### Adulto

La dosis diaria recomendada de plerixafor por inyección subcutánea (SC) es:

- dosis fija de 20 mg o 0,24 mg/kg de peso corporal para pacientes con un peso  $\leq$  83 kg (ver sección 5.2).
- 0,24 mg/kg de peso corporal para pacientes con un peso  $>$  83 kg.

### Paciente pediátrico (de 1 a menos de 18 años)

La dosis diaria recomendada de plerixafor por inyección subcutánea (SC) es:

- 0,24 mg/kg de peso corporal (ver sección 5.1).

Cada vial de plerixafor está completado para liberar 1,2 ml de 20 mg/ml de plerixafor solución acuosa para inyección que contiene 24 mg de plerixafor.

Plerixafor se debe preparar en un tamaño de jeringa que se debe seleccionar de acuerdo con el peso del paciente.

Para pacientes de peso bajo, hasta 45 kg de peso corporal, se puede utilizar jeringas de uso infantil de 1 ml. Este tipo de jeringa tiene graduaciones mayores de 0,1 ml y graduaciones menores de 0,01 ml y, por lo tanto, es adecuado para administrar plerixafor, en una dosis de 240  $\mu$ g/kg, a pacientes pediátricos de al menos 9 kg de peso corporal.

Para pacientes de más de 45 kg, se puede utilizar una jeringa de 1 ml o 2 ml con graduaciones que permitan medir un volumen de 0,1 ml.

Debe administrarse mediante inyección subcutánea en un plazo de 6 a 11 horas antes de iniciar cada aféresis y después de pretratamiento con G-CSF de 4 días de duración. En los ensayos clínicos, con frecuencia se ha utilizado Mozobil de 2 a 4 (y hasta 7) días consecutivos.

Para calcular la dosis de plerixafor se debe utilizar el peso del paciente medido en la semana previa a la primera administración de plerixafor. En los estudios clínicos, la dosis de plerixafor se ha calculado basándose en el peso de pacientes con un porcentaje de hasta el 175% superior a su peso ideal. No se ha estudiado la dosis de plerixafor y el tratamiento de pacientes con un peso superior al 175% de su peso ideal. El peso ideal se puede determinar usando las siguientes ecuaciones:

$$\begin{array}{ll} \text{hombres (kg):} & 50 + 2,3 \times ((\text{estatura (cm)} \times 0,394) - 60); \\ \text{mujeres (kg):} & 45,5 + 2,3 \times ((\text{estatura (cm)} \times 0,394) - 60). \end{array}$$

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

En los ensayos clínicos pivotaes que apoyan el uso de Mozobil, todos los pacientes recibieron dosis diarias matutinas de 10  $\mu$ g/kg de G-CSF durante los 4 días consecutivos anteriores a la administración de la primera dosis de plerixafor y cada mañana antes de la aféresis.

### Poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal

En los pacientes con aclaramiento de creatinina de 20 a 50 ml/min se debe reducir la dosis de plerixafor en un tercio hasta 0,16 mg/kg/día (ver sección 5.2). Los datos clínicos que evalúan este ajuste de dosis son limitados. No existe experiencia clínica suficiente para hacer recomendaciones posológicas alternativas ni para pacientes con un aclaramiento de creatinina  $<$  20 ml/min, ni para pacientes en hemodiálisis.

En base al aumento de exposición con el aumento de peso corporal, la dosis no debe superar los 27 mg/día si el aclaramiento de creatinina es inferior a 50 ml/min.

#### Población pediátrica

Se estudió la seguridad y eficacia de Mozobil en niños (de 1 a menos de 18 años) en un estudio abierto, multicéntrico y controlado (ver secciones 4.8, 5.1, y 5.2).

#### *Pacientes de edad avanzada (> 65 años)*

No es necesario realizar ningún ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada con función renal normal. Sin embargo, si se recomienda realizar un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada con un aclaramiento de creatinina  $\leq 50$  ml/min (ver el apartado Insuficiencia renal, más arriba). En general, hay que tener precaución en la elección de la dosis de pacientes de edad avanzada, debido a la mayor frecuencia de disminución de la función renal en pacientes con edad avanzada.

#### Forma de administración

Mozobil es para la inyección subcutánea. Cada vial está destinado a un solo uso.

Antes de su administración, los viales deben inspeccionarse visualmente y no deben utilizarse si se observan partículas en suspensión o un cambio de color. Puesto que Mozobil se suministra como una formulación estéril sin conservantes, deben seguirse técnicas asépticas cuando se transfiera el contenido del vial a una jeringa adecuada para su administración subcutánea (ver sección 6.3).

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Movilización de células tumorales en pacientes con linfoma y mieloma múltiple

Cuando se use Mozobil junto con G-CSF para la movilización de células madre hematopoyéticas en pacientes con linfoma o mieloma múltiple, las células tumorales pueden liberarse de la médula ósea y recogerse posteriormente en el producto de la leucoféresis. Los resultados mostraron que, en el caso de que las células tumorales se movilicen, el número de células tumorales movilizadas no aumenta con Mozobil más G-CSF en comparación con G-CSF solo.

#### Movilización de células tumorales en pacientes con leucemia

En un programa de uso compasivo, se ha administrado Mozobil y G-CSF a pacientes con leucemia mieloide aguda y leucemia de células plasmáticas. En algunos casos, estos pacientes sufrieron un aumento del número de células leucémicas circulantes. El uso de plerixafor para la movilización de células madre hematopoyéticas puede causar la movilización de células leucémicas y la subsiguiente contaminación del producto de la aféresis. Por tanto, no se recomienda el uso de plerixafor para la movilización y recolección de células madre hematopoyéticas en pacientes con leucemia.

#### Efectos hematológicos

##### *Hiperleucocitosis*

La administración de Mozobil junto con G-CSF aumenta el número de leucocitos circulantes, así como las poblaciones de células madre hematopoyéticas. Debe realizarse un control de los recuentos de leucocitos durante el tratamiento con Mozobil. La administración de Mozobil a pacientes con recuentos de neutrófilos en sangre periférica por encima de  $50 \times 10^9/L$  debe basarse en el criterio clínico.

##### *Trombocitopenia*

La trombocitopenia es una conocida complicación de la aféresis y se ha observado en pacientes que reciben Mozobil. Debe realizarse un control de los recuentos de plaquetas en todos los pacientes que reciben Mozobil y están sometidos a aféresis.

#### Reacciones alérgicas

Mozobil se ha asociado en raras ocasiones con posibles reacciones sistémicas relacionadas con la inyección subcutánea como urticaria, inflamación periorbital, disnea, o hipoxia (ver sección 4.8). Los síntomas respondieron a los tratamientos (p. ej., antihistamínicos, corticoesteroides, hidratación o suplemento de oxígeno) o se resolvieron espontáneamente. Tras la experiencia de post-comercialización a nivel global, se han notificado casos de reacciones anafilácticas, incluyendo shock

anafiláctico. Deben tomarse las precauciones adecuadas debido a la posibilidad de que aparezcan estas reacciones.

#### Reacciones vasovagales

Tras las inyecciones subcutáneas se pueden producir reacciones vasovagales, hipotensión ortostática, y/o síncope (ver sección 4.8). Deben tomarse las precauciones adecuadas debido a la posibilidad de que aparezcan estas reacciones.

#### Efectos sobre el bazo

En estudios preclínicos en ratas, se observaron pesos absolutos y relativos más altos del bazo, asociados a la hematopoyesis extramedular tras la administración subcutánea diaria prolongada de plerixafor (2 a 4 semanas) a dosis aproximadamente 4 veces superiores a la dosis recomendada en humanos.

En estudios clínicos no se ha evaluado específicamente el efecto de plerixafor sobre el tamaño del bazo de los pacientes. Se han notificado casos de esplenomegalia y/o rotura tras la administración de Mozobil junto con el factor de crecimiento G-CSF. Debe evaluarse la integridad esplénica en los individuos que reciban Mozobil junto con G-CSF y que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor escapular o de hombro.

#### Sodio

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

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones. Los ensayos *in vitro* evidenciaron que plerixafor no fue metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y no inhibió ni indujo dichas enzimas. Plerixafor no actuó como sustrato o inhibidor de la glicoproteína P en un estudio *in vitro*.

En los estudios clínicos en pacientes con linfoma no Hodgkin, la adición de rituximab al tratamiento de movilización con plerixafor y G-CSF no afectó a la seguridad de los pacientes ni al rendimiento de células CD34+.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento.

#### Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de plerixafor en mujeres embarazadas. Su mecanismo de acción farmacodinámico sugiere que plerixafor puede causar malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado teratogenicidad (ver sección 5.3). No debe utilizarse Mozobil durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con plerixafor.

#### Lactancia

Se desconoce si plerixafor se excreta en la leche materna. No se puede descartar el riesgo para el lactante. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Mozobil.

#### Fertilidad

Se desconocen los efectos de plerixafor en la fertilidad masculina y femenina (ver sección 5.3).

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Mozobil puede influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Algunos pacientes han experimentado mareos, fatiga o reacciones vasovagales; por tanto, se aconseja precaución cuando se conduzca o se trabaje con máquinas.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad de la administración de Mozobil junto con G-CSF en pacientes oncológicos con linfoma y mieloma múltiple se obtuvieron de dos estudios en fase III (301 pacientes) controlados con placebo y de 10 estudios en fase II (242 pacientes) no controlados. A los pacientes mayoritariamente se les administraron dosis diarias de 0,24 mg/kg de plerixafor mediante inyección subcutánea. La exposición a plerixafor en estos estudios oscilaba de 1 a 7 días consecutivos (mediana = 2 días).

En los dos estudios en fase III en pacientes con linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple (AMD3100-3101 y AMD3100-3102, respectivamente), un total de 301 pacientes recibieron tratamiento en el grupo de Mozobil y G-CSF y un total de 292 pacientes fueron tratados en el grupo de placebo y G-CSF. Los pacientes recibieron dosis matutinas diarias de 10 µg/kg de G-CSF durante 4 días antes de la primera dosis de plerixafor o placebo y cada mañana antes de la aféresis. En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas que se produjeron con más frecuencia con Mozobil y G-CSF que con placebo y G-CSF y que se notificaron como relacionadas con el tratamiento en  $\geq 1\%$  de los pacientes que recibieron Mozobil, durante la movilización de células madre hematopoyéticas y la aféresis y antes de la quimioterapia / tratamiento ablativo como preparación para el trasplante.

Desde la quimioterapia / tratamiento ablativo como preparación para el trasplante hasta 12 meses después del trasplante, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de reacciones adversas en los distintos grupos de tratamiento.

##### Tabla de las reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran según la frecuencia y el sistema de clasificación de órganos. Las frecuencias se definen según el siguiente criterio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes (de  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras (de  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1. Reacciones adversas producidas con más frecuencia con Mozobil que con placebo y consideradas relacionadas con Mozobil durante la movilización y aféresis en estudios en fase III**

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
No conocida	Esplenomegalia, rotura esplénica (ver sección 4.4) **
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Poco frecuentes	Reacciones alérgicas* Reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico (ver sección 4.4)**
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Insomnio
Poco frecuentes	Sueños alterados, pesadillas
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Mareos, cefalea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Diarrea, náuseas

Frecuentes	Vómitos, dolor abdominal, molestias estomacales, dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, flatulencia, hipoestesia oral, sequedad de boca
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Hiperhidrosis, eritema
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes	Artralgia, dolor musculoesquelético
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección y perfusión
Frecuentes	Fatiga, malestar

\* La frecuencia de las reacciones alérgicas presentadas se basa en las reacciones adversas ocurridas en los estudios de oncología (679 pacientes). Estas reacciones incluyeron uno o más de los siguientes: urticaria (n = 2), inflamación periorbital (n = 2), disnea (n = 1) o hipoxia (n = 1). Estos efectos fueron generalmente leves o moderados y aparecieron aproximadamente en los 30 min siguientes a la administración de Mozobil.

\*\* De la experiencia post-comercialización

Son similares las reacciones adversas notificadas en pacientes con linfoma y mieloma múltiple que recibieron Mozobil en los estudios en fase III controlados y en estudios no controlados, incluyendo un estudio en fase II de Mozobil como monoterapia para la movilización de células madre hematopoyéticas. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de reacciones adversas en los pacientes oncológicos por enfermedad, edad o sexo.

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### *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 madre 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.

##### *Hiperleucocitosis*

En los estudios en fase III se observaron recuentos de leucocitos de  $100 \times 10^9/l$  o superior, el día anterior o cualquiera de los días 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 ni síntomas clínicos de leucostasis.

##### *Reacciones vasovagales*

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

##### *Trastornos gastrointestinales*

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

##### *Parestesia*

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

### *Pacientes de edad avanzada*

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

### *Pacientes pediátricos*

Se trataron treinta pacientes con 0,24 mg/kg de Mozobil en un estudio abierto, multicéntrico y controlado (DFI 12860) (ver sección 5.1).

El perfil de seguridad en este estudio pediátrico fue concordante con el observado en adultos.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

No se han notificado casos de sobredosis. Basándose en los datos limitados obtenidos con dosis por encima de la dosis recomendada y de hasta 0,48 mg/kg, la frecuencia de trastornos gastrointestinales, reacciones vasovagales, hipotensión ortostática, y/o síncope puede ser superior.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: otros inmunoestimulantes; código ATC: L03AX16

#### Mecanismo de acción

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

#### Efectos farmacodinámicos

En los estudios farmacodinámicos en voluntarios sanos tratados con plerixafor en monoterapia, la movilización máxima de células CD34+ se observó de 6 a 9 horas después de la administración. En los estudios farmacodinámicos en voluntarios sanos con plerixafor junto con G-CSF administrado con una pauta posológica idéntica a la de los estudios en pacientes, se observó un incremento mantenido del recuento de células CD34+ en sangre periférica de 4 a 18 horas después de la administración de plerixafor, con una respuesta máxima entre 10 y 14 horas.

Con el fin de comparar las farmacocinéticas y las farmacodinamias de plerixafor tras la administración de dosis basadas en 0,24 mg/kg a dosis fijas (20 mg), se realizó un ensayo en pacientes adultos con LNH (N=61) tratados con 0,24 mg/kg o con 20 mg de plerixafor. El ensayo se realizó en pacientes que pesaban 70 kg o menos (media: 63,7 kg, mín.: 34,2 kg, máx.: 70 kg). La dosis fija de 20 mg mostró una exposición 1,43 veces mayor ( $AUC_{0-10h}$ ) que la dosis de 0,24 mg/kg (Tabla 2). La dosis fija de 20 mg también mostró una tasa de respuesta numéricamente mayor (5,2% [60,0% frente a 54,8%] basada en los datos locales de laboratorio y 11,7% [63,3% frente a 51,6%] basada en los datos centrales de laboratorio) en alcanzar el objetivo de  $\geq 5 \times 10^6$  células CD34+/kg que la dosis basada en mg/kg. La mediana del tiempo para alcanzar  $\geq 5 \times 10^6$  células CD34+/kg fue de 3 días para ambos grupos de tratamiento, y el perfil de seguridad entre los grupos fue similar. Se seleccionó el peso corporal de 83

kg como punto de corte para los pacientes en transición desde una dosis fija a una dosis basada en el peso (83 kg x 0,24 mg = 19,92 mg/kg).

**Tabla 2. Comparaciones de exposición sistémica (AUC<sub>0-10h</sub>) de pautas posológicas basadas en dosis fija y dosis dependiente del peso**

Pautas posológicas	Media geométrica AUC
Dosis fija de 20 mg (n=30)	3.991,2
0,24 mg/kg (n=31)	2.792,7
Ratio (90% IC)	1,43 (1,32;1,54)

#### Eficacia clínica y seguridad

En dos estudios en fase III controlados y aleatorizados, pacientes con linfoma no Hodgkin o mieloma múltiple recibieron 0,24 mg/kg de Mozobil o placebo cada noche antes de la aféresis. Los pacientes recibieron dosis diarias matutinas de 10 µg/kg de G-CSF durante 4 días antes de la primera dosis de plerixafor o placebo y cada mañana antes de la aféresis. En las Tablas 3 y 5 se presentan las cantidades óptimas (5 o 6 x 10<sup>6</sup> células/kg) y mínimas (2 x 10<sup>6</sup> células/kg) de células CD34+/kg durante un número determinado de días, así como las variables principales combinadas incluyendo el éxito del injerto; en las Tablas 4 y 6 se presenta la proporción de pacientes que alcanzaron cantidades óptimas de células CD34+/kg por día de aféresis.

**Tabla 3. Resultados de eficacia del estudio AMD3100-3101: movilización de células CD34+ en pacientes con linfoma no Hodgkin**

Criterio de valoración de la eficacia <sup>b</sup>	Mozobil y G-CSF (n = 150)	Placebo y G-CSF (n = 148)	valor de p <sup>a</sup>
Pacientes que alcanzaron ≥ 5 x 10 <sup>6</sup> células/kg en ≤ 4 días de aféresis y prendimiento satisfactorio del injerto	86 (57,3%)	28 (18,9%)	< 0,001
Pacientes que alcanzaron ≥ 2 x 10 <sup>6</sup> células/kg en ≤ 4 días de aféresis y prendimiento satisfactorio del injerto	126 (84,0%)	64 (43,2%)	< 0,001

<sup>a</sup> Valor de p calculado usando la prueba chi cuadrado de Pearson.

<sup>b</sup> A nivel estadístico, un número significativamente mayor de pacientes alcanzó ≥ 5 x 10<sup>6</sup> células/kg en ≤ 4 días de aféresis con Mozobil y G-CSF (n = 89; 59,3%) que con placebo y G-CSF (n = 29; 19,6%), p < 0,001; un número mayor estadísticamente significativo de pacientes alcanzó ≥ 2 x 10<sup>6</sup> células/kg en ≤ 4 días de aféresis con Mozobil y G-CSF (n = 130; 86,7%) que con placebo y G-CSF (n = 70; 47,3%), p < 0,001.

**Tabla 4. Estudio AMD3100-3101: proporción de pacientes que alcanzaron ≥ 5 x 10<sup>6</sup> células CD34+/kg por día de aféresis en pacientes con linfoma no Hodgkin**

Días	Proporción <sup>a</sup> en Mozobil y G-CSF (n = 147 <sup>b</sup> )	Proporción <sup>a</sup> en 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> Porcentajes determinados por el método de Kaplan Meier.

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

**Tabla 5. Resultados de eficacia del estudio AMD3100-3102: movilización de células CD34+ en pacientes con mieloma múltiple**

<b>Criterio de valoración de la eficacia<sup>b</sup></b>	<b>Mozobil y G-CSF (n = 148)</b>	<b>Placebo y G-CSF (n = 154)</b>	<b>valor de p<sup>a</sup></b>
Pacientes que alcanzaron $\geq 6 \times 10^6$ células/kg en $\leq 2$ días de aféresis y prendimiento satisfactorio del injerto	104 (70,3%)	53 (34,4%)	< 0,001

<sup>a</sup> Valor de p calculado usando la prueba estadística de Cochran-Mantel-Haenszel con datos agrupados por recuento de plaquetas inicial.

<sup>b</sup> A nivel estadístico, un número significativamente mayor de pacientes alcanzaron  $\geq 6 \times 10^6$  células/kg en  $\leq 2$  días de aféresis con Mozobil y G-CSF (n = 106; 71,6%) que con placebo y G-CSF (n = 53; 34,4%), p < 0,001; un número mayor estadísticamente significativo de pacientes consiguieron  $\geq 6 \times 10^6$  células/kg en  $\leq 4$  días de aféresis con Mozobil y G-CSF (n = 112; 75,7%) que con placebo y G-CSF (n = 79; 51,3%), p < 0,001; a nivel estadístico, un número significativamente mayor de pacientes alcanzaron  $\geq 2 \times 10^6$  células/kg en  $\leq 4$  días de aféresis con Mozobil y G-CSF (n = 141; 95,3%) que con placebo y G-CSF (n = 136; 88,3%), p = 0,031.

**Tabla 6. Estudio AMD3100-3102: proporción de pacientes que alcanzaron  $\geq 6 \times 10^6$  células CD34+/kg por día de aféresis en pacientes con mieloma múltiple**

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

<sup>a</sup> Porcentajes determinados por el método de Kaplan Meier.

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

#### *Terapia de rescate*

En el estudio AMD3100-3101, 62 pacientes (10 del grupo Mozobil + G-CSF y 52 del grupo placebo + G-CSF), que no pudieron movilizar el número suficiente de células CD34+ y por tanto no prosiguieron para el trasplante, ingresaron en un procedimiento abierto de Rescate con Mozobil y G-CSF. De estos pacientes, el 55 % (34 de 62) movilizó  $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ células y se les realizó el trasplante con prendimiento satisfactorio. En el estudio AMD3100-3102, 7 pacientes (todos del grupo placebo + G-CSF) ingresaron en la terapia de Rescate. De estos pacientes, el 100% (7 de 7) movilizó  $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ células y se les realizó el trasplante con prendimiento satisfactorio.

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

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

En los estudios controlados con placebo se evaluó el número de veces que aumentaba el recuento de células CD34+ en sangre periférica (células/ $\mu$ l) durante el periodo de 24 horas desde el día previo a la primera aféresis hasta justo antes de la primera aféresis (Tabla 7). Durante ese periodo de 24 horas, la primera dosis de 0,24 mg/kg de plerixafor o placebo se administró de 10 a 11 horas antes de la aféresis.

**Tabla 7. Número de veces que aumenta el recuento de células CD34+ en sangre periférica tras la administración de Mozobil**

Estudio	Mozobil y G-CSF		Placebo y G-CSF	
	Mediana	Media (DE)	Mediana	Media (DE)
AMD3100-3101	5,0	6,1 (5,4)	1,4	1,9 (1,5)
AMD3100-3102	4,8	6,4 (6,8)	1,7	2,4 (7,3)

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Mozobil en niños de 0 a 1 año con mielosupresión provocada por quimioterapia utilizada para tratar enfermedades malignas, que requieren un trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Se evaluaron la eficacia y seguridad de Mozobil en un estudio abierto, multicéntrico y controlado en pacientes pediátricos con tumores sólidos (incluyendo neuroblastoma, sarcoma, sarcoma de Ewing) o linfoma que eran elegibles para el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (DFI12860). Se excluyeron los pacientes con leucemia, porcentaje persistente alto de compromiso de médula ósea antes de la movilización, o trasplante previo de células madre.

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

Solo un paciente menor de 2 años fue asignado aleatoriamente al grupo de tratamiento con plerixafor. Hubo un desequilibrio entre los grupos de tratamiento en el recuento de CD34+ en sangre periférica el día anterior a la primera aféresis (es decir, antes de la administración de plerixafor), con un PB CD34+ menor circulante en el grupo de plerixafor. La mediana de los recuentos de células PB CD34+ al inicio del estudio fue de 15 células/ $\mu$ l en el grupo de Mozobil frente a 35 células/ $\mu$ l en el grupo de control. El análisis primario mostró que el 80% de los pacientes en el grupo de Mozobil experimentaron al menos una duplicación del recuento de PB CD34+, observado desde la mañana del día anterior a la primera aféresis planificada hasta la mañana anterior a la aféresis, en comparación con el 28,6% de los pacientes en el grupo de control ( $p = 0,0019$ ). La mediana del aumento de los recuentos de células PB CD34+ desde inicio del estudio hasta el día de aféresis fue de 3,2 veces en el grupo de Mozobil frente a 1,4 veces en el grupo de control.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Se han evaluado los parámetros farmacocinéticos de plerixafor en pacientes con linfoma y mieloma múltiple al nivel de dosis clínica de 0,24 mg/kg después del pretratamiento con G-CSF (10  $\mu$ g/kg una vez al día durante 4 días consecutivos).

#### Absorción

Plerixafor se absorbe rápidamente tras inyección subcutánea, alcanzando las concentraciones máximas en aproximadamente 30-60 minutos ( $t_{máx}$ ). Tras la administración subcutánea de una dosis de 0,24 mg/kg a los pacientes después de recibir 4 días de pretratamiento con G-CSF, la concentración plasmática máxima ( $C_{máx}$ ) y la exposición sistémica ( $AUC_{0-24}$ ) de plerixafor eran de  $887 \pm 217$  ng/ml y  $4.337 \pm 922$  ng.h/ml, respectivamente.

### Distribución

Plerixafor se une moderadamente a las proteínas plasmáticas humanas, hasta el 58%. El volumen aparente de distribución de plerixafor en humanos es de 0,3 l/kg, lo que demuestra que plerixafor está confinado en gran medida, aunque no exclusivamente, al espacio extracelular líquido.

### Biotransformación

Plerixafor no se metaboliza *in vitro* cuando se usan microsomas hepáticos humanos o hepatocitos primarios humanos y no presenta actividad inhibitoria *in vitro* frente a las principales enzimas del citocromo P450 que metabolizan fármacos (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4/5). En estudios *in vitro* con hepatocitos humanos, plerixafor no induce las enzimas del citocromo P1A2, del citocromo P2B6 ni del citocromo P3A4. Estos resultados sugieren que existe una baja posibilidad de que plerixafor esté implicado en interacciones entre medicamentos dependientes del citocromo P450.

### Eliminación

La ruta principal de eliminación de plerixafor es la urinaria. Tras una dosis de 0,24 mg/kg en voluntarios sanos con función renal normal, aproximadamente el 70% de la dosis se excretaba sin metabolizar en la orina durante las primeras 24 horas tras su administración. La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) en plasma es de 3-5 horas. Plerixafor no actuó como sustrato o inhibidor de la glicoproteína P en un estudio *in vitro* con modelos celulares MDCKII y MDCKII-MDR1.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

Tras la administración de una única dosis de 0,24 mg/kg de plerixafor, el aclaramiento se reducía en los pacientes con grados variables de insuficiencia renal y se correlacionaba positivamente con el aclaramiento de creatinina (CrCl). Los valores medios de AUC<sub>0-24</sub> de plerixafor en sujetos con insuficiencia renal leve (CrCl, 51-80 ml/min), moderada (CrCl, 31-50 ml/min) y grave (CrCl, ≤ 30 ml/min) eran 5410, 6780 y 6990 ng.h/ml, respectivamente, que eran superiores a los observados en sujetos sanos con una función renal normal (5070 ng h/ml). La insuficiencia renal no afectaba a la C<sub>máx</sub>.

#### *Sexo*

Un análisis farmacocinético poblacional evidenció que el género no produce efectos sobre la farmacocinética del plerixafor.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Un análisis farmacocinético poblacional evidenció que la edad no produce efectos sobre la farmacocinética del plerixafor.

#### *Población pediátrica*

Se evaluó las farmacocinéticas de plerixafor en 48 pacientes pediátricos (de 1 a menos de 18 años) con tumores sólidos en dosis subcutáneas de 0,16, 0,24 y 0,32 mg/kg con movilización estándar (G-CSF más o menos quimioterapia). En base a modelos farmacocinéticos poblacionales y similares a los adultos, la dosificación en µg/kg resulta en un aumento en la exposición a plerixafor con incremento del peso corporal en pacientes pediátricos. En las mismas pautas de dosificación basadas en el peso de 240 µg/kg, la exposición media a plerixafor (AUC<sub>0-24h</sub>) es menor en pacientes pediátricos de 2 a <6 años (1.410 ng.h/mL), de 6 a <12 años (2.318 ng.h/mL), y de 12 a <18 años (2.981 ng.h mL) que en adultos (4.337 ng.h/mL). En base al modelo farmacocinético poblacional, la exposiciones medias a plerixafor (AUC<sub>0-24h</sub>) en pacientes pediátricos de 2 a <6 años (1.905 ng.h mL), de 6 a <12 años (3.063 ng.h/mL) y de 12 a <18 años (4.015 ng.h/mL), a la dosis de 320 µg/kg están más cerca de la exposición en adultos que reciben 240 µg/kg.

Sin embargo, la movilización del recuento de PB CD34+ se observó en la etapa 2 del ensayo.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los resultados de los estudios a dosis únicas subcutáneas en ratas y ratones mostraron que plerixafor puede inducir efectos neuromusculares transitorios pero graves (movimientos descoordinados), efectos similares a la sedación (hipoactividad), disnea, inactividad en posición de decúbito prono o lateral y/o

espasmos musculares. Efectos adicionales de plerixafor observados sistemáticamente en estudios animales a dosis repetidas fueron: aumento de los niveles de leucocitos circulantes y de la excreción urinaria de calcio y magnesio en ratas y perros, pesos ligeramente superiores del bazo en ratas y diarrea y taquicardia en perros. Los hallazgos histopatológicos de hematopoyesis extramedular se observaron en hígado y bazo de ratas y/o perros. Uno o más de estos hallazgos se observaban normalmente con exposiciones sistémicas del mismo orden de magnitud o ligeramente superior que la exposición clínica en humanos.

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

Una prueba *in vitro* general de actividad de receptores mostró que plerixafor, a una concentración (5 µg/ml) varias veces superior al nivel sistémico humano, tiene una afinidad de unión fuerte o moderada con varios receptores ubicados principalmente en los extremos de nervios presinápticos en el sistema nervioso central (SNC) y/o el sistema nervioso periférico (SNP) (receptores del canal de calcio tipo N, canal SK<sub>CA</sub> de potasio, histamina H<sub>3</sub>, M<sub>1</sub> y M<sub>2</sub> de acetilcolina muscarínica, adrenérgico α<sub>1B</sub> y α<sub>2C</sub>, neuropéptido Y/Y<sub>1</sub> y poliamina NMDA glutamato). Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados.

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

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

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

No se han evaluado en estudios no clínicos los posibles efectos de plerixafor sobre la fertilidad de machos y sobre el desarrollo postnatal.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con plerixafor. Plerixafor no resultó genotóxico en una batería de pruebas de genotoxicidad adecuadas.

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Cloruro sódico

Ácido clorhídrico, concentrado (ajuste del pH)

Hidróxido sódico (ajuste del pH)

Agua para preparaciones inyectables

## **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos.

## **6.3 Periodo de validez**

### Viales sin abrir

3 años.

### Después de abrir

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y condiciones de conservación de los viales abiertos antes de usar son responsabilidad del usuario.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Viales de 2 ml de vidrio transparente de tipo I con un tapón de caucho de clorobutilo/butilo y sello de aluminio con una tapa de tipo “flip-off” de plástico. Cada vial contiene 1,2 ml de solución.

Tamaño del envase, 1 vial.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Países Bajos

## **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/537/001

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 31 de julio de 2009

Fecha de la última renovación: 11 de abril de 2014

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

### Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Genzyme Ltd.  
37 Hollands Road  
Haverhill, Suffolk  
CB9 8PU  
Reino Unido

O

Genzyme Ireland Ltd.  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford, Irlanda

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coinciden las fechas de presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Mozobil 20 mg/ml solución inyectable  
Plerixafor

**2. PRINCIPIO ACTIVO**

Cada ml contiene 20 mg de plerixafor.  
Cada vial contiene 24 mg de plerixafor en 1,2 ml de solución.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: cloruro sódico; ácido clorhídrico (concentrado) e hidróxido sódico para el ajuste del pH y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable  
1 vial  
24 mg/1,2 ml

**5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía subcutánea.  
Para un solo uso.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

La solución no utilizada debe eliminarse.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Genzyme Europe B.V.  
Paasheувelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/537/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Mozobil 20 mg/ml solución inyectable  
Plerixafor  
Vía subcutánea

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

24 mg/1,2 ml

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Mozobil 20 mg/ml solución inyectable plerixafor

**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 o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

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

#### 1. Qué es Mozobil y para qué se utiliza

Mozobil contiene el principio activo plerixafor que bloquea una proteína de la superficie de células madre hematopoyéticas. Esta proteína "fija" 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 que separa los componentes de la sangre (máquina de aféresis), posteriormente congelarlas y almacenarlas hasta su trasplante.

Si la movilización es escasa, se administra Mozobil para ayudar a recoger células madre de la sangre del paciente para la recogida, almacenamiento y reintroducción (trasplante),

- En pacientes adultos con linfoma (un cáncer de glóbulos blancos) o mieloma múltiple (un cáncer que afecta a las células plasmáticas de médula ósea).
- En niños de 1 a menos de 18 años con linfoma o tumores sólidos.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Mozobil

##### No use Mozobil

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

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Mozobil.

Informe a su médico:

- si tiene o ha tenido cualquier problema de corazón.
- si tiene problemas de riñón. Su médico puede ajustar la dosis.
- si tiene un número alto de glóbulos blancos.
- si tiene un número bajo de plaquetas.
- si tiene antecedentes de sensación de desmayo o de mareo estando de pie o sentado o se ha desmayado anteriormente tras las inyecciones.

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

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

### **Uso de Mozobil con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

### **Embarazo y lactancia**

No debe utilizar Mozobil si está embarazada, puesto que no se dispone de datos de los efectos de Mozobil 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 Mozobil ya que se desconoce si Mozobil pasa a la leche materna.

### **Conducción y uso de máquinas**

Mozobil puede causar mareos y fatiga. Por tanto, debe evitar conducir si se siente mareado, cansado o no se siente bien.

### **Mozobil contiene 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 Mozobil**

Su médico o un enfermero le inyectará su medicamento.

### **Primero recibirá G-CSF y luego le administrarán Mozobil**

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

### **¿Cuánto Mozobil se administra?**

La dosis recomendada en adultos es de 20 mg (dosis fija) o 0,24 mg/kg de peso/día.

La dosis recomendada en niños, de 1 a menos de 18 años, es de 0,24 mg/kg de peso corporal/día.

Su dosis dependerá de su peso corporal, que debe medirse la semana anterior a que reciba la primera dosis. Si tiene problemas de riñón moderados o graves, su médico reducirá la dosis.

### **¿Cómo se administra Mozobil?**

Mozobil se administra mediante inyección subcutánea (bajo la piel).

### **¿Cuándo se administra Mozobil por primera vez?**

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

### **¿Cuánto durará la administración de Mozobil?**

El tratamiento 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 Mozobil, presenta erupción cutánea, hinchazón alrededor de los ojos, dificultad para respirar o falta de oxígeno, sensación de mareo estando de pie o sentado, sensación de desmayo o se desmaya
- siente dolor en la parte superior izquierda del abdomen (vientre) o en su hombro izquierdo

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

- diarrea, náuseas, enrojecimiento o irritación en el lugar de inyección
- recuento bajo de glóbulos rojos en las pruebas de laboratorio (anemia en niños)

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

- dolor de cabeza
- 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
- sueños alterados, pesadillas

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

##### **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 Mozobil 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 Mozobil.

Puede tener también un aumento del número de las células blancas de la sangre (leucocitos), en sus análisis de sangre.

##### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Mozobil**

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 vial.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Una vez abierto el vial, Mozobil 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.

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

### **Composición de Mozobil**

- El principio activo es plerixafor. Cada ml de solución inyectable contiene 20 mg de plerixafor. Cada vial 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**

Mozobil es una solución inyectable transparente incolora o amarilla pálida contenida en un vial de vidrio con un tapón de caucho sin látex. Cada vial contiene 1,2 ml de solución.

Cada envase contiene 1 vial.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Países Bajos

### **Responsable de la fabricación**

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Reino Unido.

O

Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien/  
Luxembourg/Luxemburg**  
Sanofi Belgium  
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

**България**  
SANOFI BULGARIA EOOD  
Тел: +359 2 9705300

**Česká republika**  
sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**  
Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)180 2 222010

**Eesti**  
sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel. +372 6 273 488

**Ελλάδα**  
sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 1600

**España**  
sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**  
sanofi-aventis France  
Tél : 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**  
sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**  
sanofi-aventis Ireland Ltd T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 4035 600

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**  
Sanofi S.r.l.  
Tel: 800536389

**Lietuva**  
UAB SANOFI-AVENTIS LIETUVA“  
Tel. +370 5 275 5224

**Magyarország**  
SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel: +36 1 505 0050

**Malta**  
Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**  
Genzyme Europe B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**  
sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: + 47 67 10 71 00

**Österreich**  
sanofi-aventis GmbH  
Tel: + 43 1 80 185 - 0

**Polska**  
sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**  
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**  
Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**  
sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 4800

**Slovenská republika**  
sanofi-aventis Slovakia s.r.o.  
Tel.: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**  
Sanofi Oy  
Puh/Tel: + 358 201 200 300

**Sverige**  
Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.