

CELIXAFOR®

Plerixafor 20 mg/ml

Solución inyectable para uso subcutáneo

Venta Bajo Receta	Industria Argentina
-------------------	---------------------

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

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

Las unidades de venta llevan un volumen nominal de 1,2 ml de solución, lo que permite extraer correctamente 1,0 ml mediante jeringa. Cada unidad de venta contiene un total de 24 mg de plerixafor.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: otros inmunostimulantes.

INDICACIONES

Pacientes adultos:

Está indicado, en combinación con el factor estimulante de colonias de granulocitos (en inglés G-CSF), para aumentar la movilización de células madre hematopoyéticas (HSC) hacia la sangre periférica, para su recolección y posterior trasplante autólogo en pacientes adultos con linfoma y mieloma múltiple (MM) cuyas células se movilicen con dificultad. Pacientes pediátricos (de 1 a menos de 18 años):

Está indicado, en combinación con el factor estimulante de colonias de granulocitos (en inglés G-CSF), para aumentar la movilización de células madre hematopoyéticas (HSC) hacia la sangre periférica, para su recolección y posterior trasplante autólogo en niños con linfoma o tumores sólidos malignos, ya sea:

- de forma preventiva, cuando se considera que el recuento de células madre circulantes en el día previsto de recogida, después de la movilización adecuada con G-CSF (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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Plerixafor es un derivado bicíclico, antagonista selectivo reversible del receptor de quinina CXCR4 y bloquea la unión de su ligando análogo, el factor derivado de células estromales (SDF-1 α), también conocido como CXCL12. Se cree que la leucocitosis inducida por plerixafor y las elevaciones de los niveles de células progenitoras hematopoyéticas en circulación son el resultado de una alteración de la unión de CXCR4 con su ligando afín, lo que da lugar a la aparición tanto de células maduras como 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 estudios de farmacodinamia con plerixafor en monoterapia en voluntarios sanos, se observó la máxima movilización de células CD34+ de 6 a 9 horas luego de la administración. En estudios de farmacodinamia de plerixafor junto con G-CSF en voluntarios sanos, se observó un aumento sostenido en el recuento de células CD34+ en la sangre periférica de 4 a 18 horas luego de la administración de Plerixafor, con un pico en el recuento entre 10 y 14 horas.

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 Linfoma No Hodgkin (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, min.: 34,2 kg, max.: 70 kg). La dosis fija de 20 mg mostró una exposición 1,43 veces mayor (AUC_{0-24h}) que la dosis de 0,24 mg/kg (Tabla 1). La dosis fija de 20 mg también mostró una tasa de respuesta numericamente 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 en la sangre periférica. 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 1. Comparaciones de exposición sistémica (AUC_{0-24h}) de dosis 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 publicados en fase II controlados y aleatorizados, pacientes con linfoma no Hodgkin o mieloma múltiple (Estudios 1 y Estudios 2, respectivamente) recibieron 0,24 mg/kg de plerixafor o placebo cada noche antes de la aféresis. Los pacientes recibieron dosis diarias matutinas de 10 µg/kg de G-CSF durante cuatro días previos de la primera dosis de plerixafor o placebo y cada mañana antes de la aféresis. En las Tablas 2 y 3 se presentan las cantidades óptimas (5 o 6 x 10⁶ células/kg) y mínimas (2 x 10⁶ 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 3 y

5 se presenta la proporción de pacientes que alcanzaron cantidades óptimas de células CD34+/kg por día de aféresis.

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

Criterios de valoración de la eficacia ^a	Plerixafor y G-CSF (n=150)	Placebo y G-CSF (n=148)	Valor p ^b
Pacientes que alcanzan $\geq 5 \times 10^6$ células/kg en ≤ 4 días de aféresis y preindimiento satisfactorio del injerto	86 (57,3%)	28 (18,9%)	< 0,001
Pacientes que alcanzan $\geq 2 \times 10^6$ células/kg en ≤ 4 días de aféresis y preindimiento satisfactorio del injerto	126 (84,0%)	64 (43,2%)	< 0,001

^avalor de p calculado utilizando la prueba de Chi-cuadrado de Pearson
^bA nivel estadístico, un número significativamente mayor de pacientes alcanzó $\geq 5 \times 10^6$ células/kg en ≤ 4 días de aféresis con plerixafor 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 $\geq 2 \times 10^6$ células/kg en ≤ 4 días de aféresis con plerixafor y G-CSF (n = 130; 86,7%) que con placebo y G-CSF (n = 70; 47,3%), p < 0,001.

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

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

^aLos porcentajes fueron calculados con el método Kaplan Meier

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

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

Criterios de valoración de la eficacia ^a	Plerixafor y G-CSF (n=148)	Placebo y G-CSF (n=154)	Valor p ^b
Pacientes que alcanzan $\geq 6 \times 10^6$ células/kg en ≤ 2 días de aféresis y preindimiento satisfactorio del injerto	104 (70,3%)	53 (34,4%)	< 0,001

^avalor de p calculado con la prueba estadística de Cochran-Mantel-Haenszel con datos agrupados por recuento de plaquetas inicial.
^bA nivel estadístico, un número significativamente mayor de pacientes alcanzaron $\geq 6 \times 10^6$ células/kg en ≤ 2 días de aféresis con plerixafor 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 ≤ 4 días de aféresis con placebo 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 ≤ 4 días de aféresis con plerixafor y G-CSF (n = 141; 95,3%) que con placebo y G-CSF (n = 136; 88,3%), p = 0,031.

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

^aLos porcentajes fueron calculados con el método Kaplan Meier

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

Terapia de rescate

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

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

Los datos de movilización y recuperación procedentes de los estudios adicionales en fase II (0,24 mg/kg de plerixafor administrado 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 publicados en fase III.

En los estudios publicados controlados con placebo se evaluó el número de veces que aumentaba el recuento de células CD34+ en sangre periférica (células/µl) durante el periodo de 24 horas desde el día previo a la primera aféresis hasta justo antes de la primera aféresis (Tabla 6). 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 6: Número de veces que aumenta el recuento de células CD34+ en sangre periférica tras la administración de Plerixafor

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

Población pediátrica

Se evaluaron la eficacia y seguridad de plerixafor en un estudio publicado abierto, multicéntrico y controlado en pacientes pediátricos con tumores sólidos (incluyendo neuroblastoma, sarcoma, sarcoma de Ewing) o linfoma que eran elegibles para el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (Estudio 3). Se excluyeron los pacientes con leucemia, porcentaje persistente alto de compromiso de médula ósea antes de la movilización, o trasplante previo de células madre. Se aleatorizaron cuarenta y cinco pacientes pediátricos (de 1 a menos de 18 años), 2:1, utilizando 0,24 mg/kg de plerixafor más movilización estándar (G-CSF más o menos quimioterapia) frente a control (solo movilización estándar). La mediana de edad fue de 5,3 años (min:máx. 1:6) en el grupo de plerixafor frente a 4,7 años (min: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/µl en el grupo de plerixafor frente a 35 células/µl en el grupo de control.

El análisis primario mostró que el 80% de los pacientes en el grupo de plerixafor experimentaron al menos una duplicación del recuento de PB CD34+, observado desde la mañana del día anterior a la primera aféresis planificada hasta la mañana anterior a la aféresis, en comparación con el 28,6% de los pacientes en el grupo de control (p = 0,0018). La media 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 plerixafor frente a 1,4 veces en el grupo de control.

Farmacocinéticas

Se ha evaluado la farmacocinética del plerixafor en pacientes con linfoma y Mieloma Múltiple con una dosis clínica de 0,24 mg/kg luego del tratamiento previo con G-CSF (10 mcg/kg una vez por día durante 4 días consecutivos).

Absorción

Plerixafor se absorbe rápidamente tras inyección subcutánea, alcanzando las concentraciones máximas en aproximadamente 30-60 minutos (t_{max}). 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_{max}) y la exposición sistémica (AUC_{0-24h}) de plerixafor eran de 887 ± 217 ng/ml y 4,337 ± 922 ng·h/ml, respectivamente.

Distribución

El plerixafor se une moderadamente a las proteínas plasmáticas humanas, hasta en un 58%. El volumen de distribución aparente del plerixafor en seres humanos es 0,3 l/kg, lo que demuestra que el plerixafor queda mayormente restringido, pero no exclusivamente limitado, al espacio de fluidos extravasculares.

Metabolismo

El Plerixafor no se metaboliza *in vitro* utilizando las microsomas del hígado humano o hepatocitos primarios humanos y no presenta actividad inhibidora *in vitro* hacia las principales enzimas CYP450 que metabolizan fármacos (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4/5). En estudios *in vitro* con hepatocitos humanos, el plerixafor no induce a las enzimas CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4. Estos hallazgos sugieren que el plerixafor tiene pocas posibilidades de estar involucrado en interacciones entre fármacos dependientes de P450.

Eliminación

La vía principal de eliminación del plerixafor es la urinaria. Luego de la administración de una dosis de 0,24 mg/kg a voluntarios sanos con función renal normal, aproximadamente el 70% de la dosis se excretó en la orina, como fármaco original durante las primeras 24 horas, luego de la administración. En estudios con sujetos sanos y pacientes, la vida media plasmática osciló entre 3 a 5 horas. Plerixafor no actuó como sustrato o inhibidor de la glicoproteína P en un estudio *in vitro* con modelos celulares MDC12 y MDC12-MDR1.

Poblaciones especiales

Insuficiencia Renal. Luego de una dosis única de 0,24 mg/kg de plerixafor, el clearance disminuyó en sujetos con distintos grados de insuficiencia renal y tuvo una correlación positiva con el Clearance de Creatinina (Cl_{cr}). El área bajo la curva de concentración plasmática (C_{0-24h}) del plerixafor en sujetos con insuficiencia renal leve (Cl_{cr} 51-80 ml/min), moderada (Cl_{cr} 31-50 ml/min) y severa (Cl_{cr} < 30 ml/min) 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 tuvo efecto sobre la C_{max}.

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

310 mm x 230 mm

particulado y decoloración. No deben ser utilizados si se observan partículas o si la solución se encuentra decolorada. Cada frasco ampolla de plerixafor está destinado exclusivamente para uso único. Se debe desechar todo el resto del frasco que no se haya usado en la inyección. Puesto que plerixafor se suministra como una formulación estéril sin conservantes, deben seguirse técnicas asepticas cuando se transfiera el contenido del vial a una jeringa adecuada para su administración subcutánea.

Iniciar el tratamiento con plerixafor una vez que el paciente haya recibido una dosis diaria de G-CSF por 4 días. Se debe administrar plerixafor de 6 a 11 horas antes del inicio de la aféresis y antes de iniciar el tratamiento con G-CSF, por un período de hasta 4 días consecutivos.

Adultos:

- La dosis diaria recomendada de plerixafor por inyección subcutánea es:
- Dosis fijas de 20 mg o de 0,24 mg/kg de peso corporal para pacientes con un peso ≤ 83 Kg
- 0,24 mg/kg de peso corporal para pacientes con un peso > 83 Kg

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

La dosis diaria recomendada de plerixafor por inyección subcutánea es:

- 0,24 mg/kg de peso corporal

Cada frasco ampolla suministra 1,2 ml de solución de 20 mg/ml de plerixafor 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, por lo tanto, es adecuado para administrar plerixafor, en una dosis de 240 µg/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 1 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 plerixafor de 2 a 4 (y hasta 7) días consecutivos.

Para calcular la dosis de plerixafor se debe utilizar el peso del paciente medio en la semana previa a la primera administración de plerixafor. En estudios clínicos, la dosis de plerixafor se ha calculado sobre la base del peso corporal en pacientes cuyo peso era de hasta 175% del peso corporal ideal. No se han investigado la dosis de plerixafor ni el tratamiento con dicho medicamento para pacientes que pesan más de 175% del peso ideal. El peso ideal se puede determinar usando las siguientes ecuaciones:

hombres (kg): 50 + 2,3 x (estatura (cm) x 0,394) – 60);
mujeres (kg): 45,5 + 2,3 x (estatura (cm) x 0,394) – 60).

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 plerixafor, todos los pacientes recibieron dosis diarias matutinas de 10 µg/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 Clearance de Creatinina CrCl de 20 a 50 ml/min se debe reducir la dosis de plerixafor en un tercio hasta 0,16 mg/kg/día (ver sección de farmacocinética). Los datos clínicos que evalúan este ajuste de dosis son limitados. No existe experiencia clínica suficiente para haber recomendaciones posológicas alternativas ni para pacientes con un aclaramiento de creatinina < 20 ml/min, ni para pacientes con hemodilisis. Si CrCl ≤ 50 ml/min la dosis no debe exceder los 27 mg/día, ya que la posología ajustada en mg/kg resulta en una exposición incrementada de plerixafor con el incremento del peso corporal.

Población pediátrica:

Se estudió la seguridad y eficacia de plerixafor en niños (de 1 a menos de 18 años) en un estudio publicado abierto, multicéntrico y controlado.

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 Clearance de creatinina ≤ 50 ml/min (ver "Insuficiencia renal").

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.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Movilización de células tumorales en pacientes con linfoma y mieloma múltiple

Cuando se administra plerixafor conjuntamente con G-CSF para la movilización de células madre hematopoyéticas se puede producir la liberación de células tumorales desde la médula ósea que serían luego recolectadas en el producto de la aféresis leucocitaria. Los resultados mostraron que, en el caso de que las células tumorales se movilen, el número de células tumorales movilizadas no aumenta con plerixafor 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 plerixafor y G-CSF a pacientes con leucemia mielóide aguda y leucemia de células plasmáticas. En algunos casos, estos pacientes sufrieron un aumento del número de células leucémicas circulantes.

Con el propósito de movilizar células madre hematopoyéticas, plerixafor podría causar también la movilización de las células leucémicas y

resultar en la contaminación subsiguiente del producto de la aféresis. Por lo tanto, plerixafor no ha sido concebido para la movilización y recolección de células madre hematopoyéticas en pacientes con leucemia.

Efectos Hemáticos:

Hipercelocitosis: La administración de plerixafor conjuntamente con G-CSF aumenta los leucocitos circulantes, así como también las poblaciones de células madre hematopoyéticas. Se debe vigilar el recuento de glóbulos blancos en sangre durante el uso de plerixafor. Se debe realizar una evaluación clínica al administrar plerixafor a pacientes cuyo recuento de neutrófilos en sangre periférica sea superior a 50.000 células/µl.

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

Reacciones alérgicas: plerixafor se ha asociado en raras ocasiones con posibles reacciones sistémicas relacionadas con la inyección subcutánea como urticaria, inflamación periorbital, disnea o hipoxia (ver "Reacciones Adversas"). Los síntomas respondieron a los tratamientos (p. ej., antihistamínicos, corticosteroides, hidratación o suplemento de oxígeno) o se resolvieron espontáneamente. Tras la experiencia de postcomercialización 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 "Reacciones adversas"). Deben tomarse las precauciones adecuadas debido a la posibilidad de que aparezcan estas reacciones.

Espenomegalia y posible ruptura esplénica: Se observó aumento del peso absoluto y relativo del bazo asociado a hematopoyesis extramedular, luego de la administración subcutánea diaria prolongada (2 a 4 semanas) de plerixafor en ratas a dosis aproximadamente cuatro veces más altas que las dosis recomendadas en seres humanos, ajustada según el área de superficie corporal.

No se ha evaluado específicamente en los estudios clínicos el efecto de plerixafor sobre el tamaño del bazo de los pacientes. Se han notificado casos de esplenomegalia y/o rotura tras la administración de plerixafor junto con el factor de crecimiento G-CSF. Se debe evaluar la integridad del bazo de aquellos pacientes que reciben plerixafor conjuntamente con G-CSF y que informan dolor en el cuadrante abdominal superior izquierdo y/o dolor escapular o de hombros.

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

Interacciones entre medicamentos

No se han realizado estudios de interacciones. Según los estudios *in vitro*, plerixafor no es sustrato, inhibidor o inductor de las enzimas humanas del Citocromo P450. Plerixafor no actuó como sustrato o inhibidor de la glicoproteína P en un estudio *in vitro* (Ver Farmacología Clínica).

En estudios clínicos publicados 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+.

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.

Se mecanismo de acción farmacodinámico sugiere que plerixafor puede causar malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado teratogenicidad. No debe utilizarse Celixafor durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con Plerixafor. Si esta droga es utilizada durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, la paciente deberá ser informada acerca del riesgo potencial al feto.

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 Celixafor.

Fertilidad

Se desconocen los efectos de plerixafor en la fertilidad masculina y femenina.

Manejo y utilización de máquinas

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

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 plerixafor (Ver Reacciones Adversas).

Los pacientes deben informar inmediatamente a su médico si presentan síntomas de reacciones vasovagales tales como hipotensión ortostática o síncope, durante o poco tiempo después de la inyección de Plerixafor (Ver Reacciones Adversas).

Si los pacientes presentan 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