



MOZOBIL®
(plerixafor)

Genzyme do Brasil Ltda.
Solução injetável
20 mg/mL

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder sua leitura antes de utilizar o medicamento.

MOZOBIL®

plerixafor

APRESENTAÇÃO

Cartucho com 1 frasco-ampola com 1,2 mL de solução injetável contendo 20 mg/mL de plerixafor.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola com 1,2 mL de solução injetável de MOZOBIL contém:
plerixafor.....24 mg/1,2mL (20 mg/mL)

Excipientes: cloreto de sódio, água para injetáveis, ácido clorídrico e hidróxido de sódio, se necessário para ajuste de pH, entre 6,0 e 7,5.

1. INDICAÇÕES

MOZOBIL é indicado, em combinação com o fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF), para aumentar a mobilização de células tronco hematopoiéticas (CTH) para o sangue periférico, para coleta e posterior transplante autólogo em pacientes com linfoma não Hodgkin ou mieloma múltiplo (vide “POSOLOGIA”).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e segurança do MOZOBIL em conjunto com G-CSF em pacientes com linfoma não Hodgkin e mieloma múltiplo foram avaliadas em dois estudos de Fase 3 controlados com placebo (Estudos AMD3100-3101 e AMD3100-3102). Os pacientes foram randomizados para receber MOZOBIL 0,24 mg/kg ou placebo a cada noite anterior a aférese. Todos os pacientes receberam diariamente doses matinais de G-CSF 10 mcg/kg por 4 dias antes da primeira dose de MOZOBIL ou placebo e a cada manhã anterior a aférese. O desfecho primário é a coleta de um número alvo de células CD34+/kg dentro de um determinado número de dias de aférese. Duzentos e noventa e oito (298) pacientes com linfoma não Hodgkin (LNH) foram incluídos nas análises de eficácia primária no estudo AMD3100-3101. A média de idade foi de 55,1 anos (29-75) e 57,5 anos (22-75) nos grupos controlados com MOZOBIL e placebo, respectivamente, e 92,6% (276/298) dos indivíduos eram caucasianos. Trezentos e dois (302) pacientes com Mieloma Múltiplo foram incluídos nas análises de eficácia primária no estudo AMD3100-3102. A média de idade foi de 58,2 anos (28-75) e 58,5 anos (28-75) nos grupos controlados com MOZOBIL e placebo, respectivamente, e 81% (245/302) dos indivíduos eram caucasianos.

No estudo AMD3100-3101, 59,3% dos pacientes com LNH (linfoma não Hodgkin) que receberam MOZOBIL e G-CSF atingiram o desfecho primário da coleta de $\geq 5 \times 10^6$ células CD34+/Kg do sangue periférico em quatro ou menos sessões de aférese, comparado com 19,6% dos pacientes que receberam placebo e G-CSF ($p < 0,001$). Os resultados secundários de mobilização de células CD34+ foram compatíveis com o desfecho primário (**Tabela 1**).

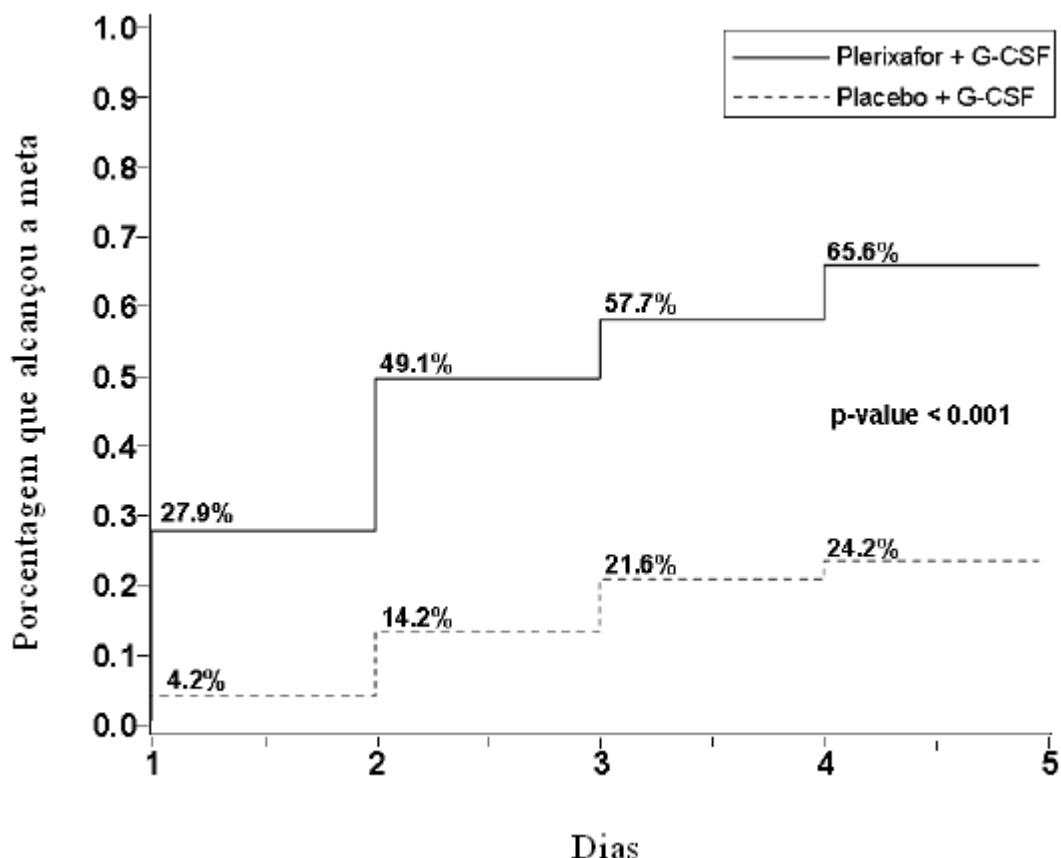
Tabela 1: Resultados de Eficácia do Estudo AMD3100-3101 – Mobilização de células CD34+ em Pacientes com LNH (linfoma não Hodgkin)

Desfecho de Eficácia	MOZOBIL e G-CSF (n=150)	Placebo e G-CSF (n=148)	Valor-p^a
Pacientes que atingiram $\geq 5 \times 10^6$ células/kg em ≤ 4 dias de aférese	89 (59,3%)	29 (19,6%)	<0,001
Pacientes que atingiram $\geq 2 \times 10^6$ células/kg em ≤ 4 dias de aférese	130 (86,7%)	70 (47,3%)	<0,001

^aValor-p calculado usando o teste do Qui-quadrado de Pearson

A mediana do número de dias para alcançar o desfecho primário de $\geq 5 \times 10^6$ células CD34+/kg foi de 3 dias para o grupo do MOZOBIL e não avaliável para o grupo do placebo (**Figura 1**).

Figura 1: Resultados de Eficácia do Estudo AMD3100-3101 – Dias de Aféreses Necessários para Coleta de $\geq 5 \times 10^6$ células/Kg em Pacientes com LNH^a (linfoma não Hodgkin)



^a Porcentual determinado pelo método Kaplan Meier; Valor-p calculado baseado no teste log-rank

No estudo AMD3100-3102, 71,6% dos pacientes com Mieloma Múltiplo que receberam MOZOBIL e G-CSF alcançaram o desfecho primário de coleta de $\geq 6 \times 10^6$ células CD34+/Kg do sangue periférico em duas ou menos sessões de aférese, comparado com 34,4% dos pacientes que foram mobilizados com placebo e G-CSF ($p<0,001$). Os resultados secundários de mobilização de células CD34+ foram compatíveis com o desfecho primário (**Tabela 2**).

Tabela 2: Resultados de Eficácia do Estudo AMD3100-3102– Mobilização de células CD34+ em Pacientes com MM (mieloma múltiplo)

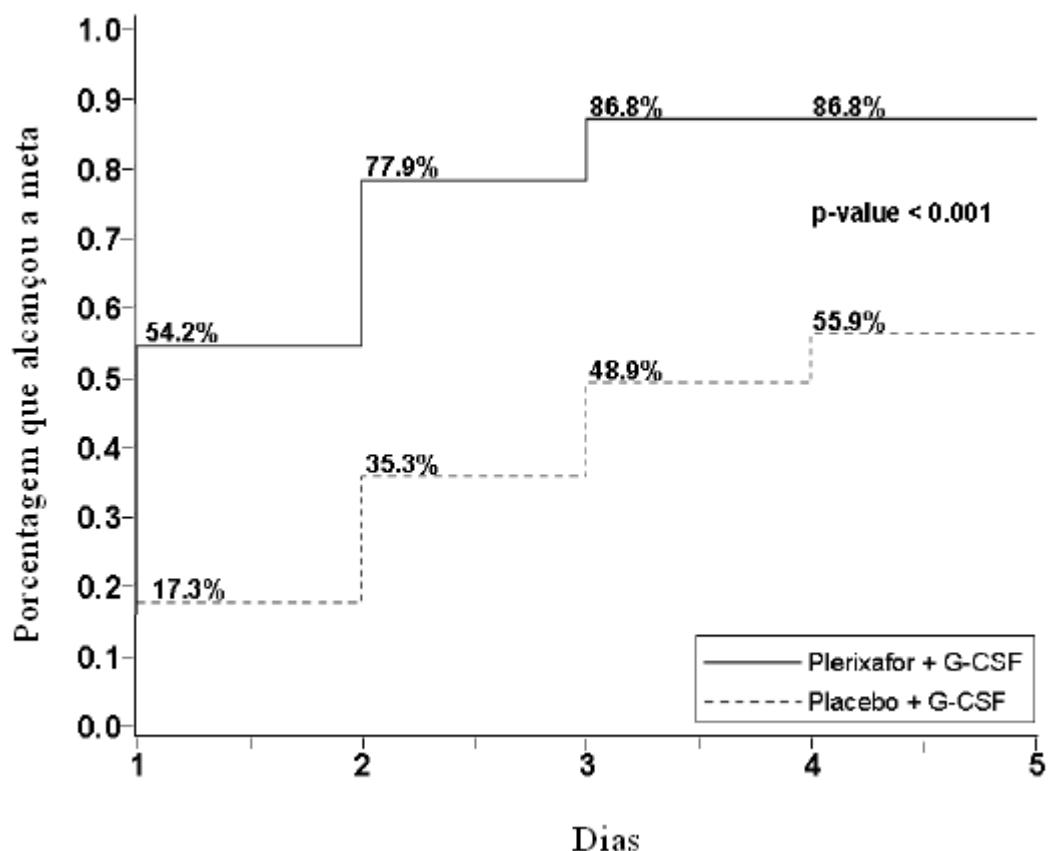
Desfecho de Eficácia	MOZOBIL e G-CSF (n=148)	Placebo e G-CSF (n=154)	Valor-p ^a
Pacientes que atingiram $\geq 6 \times 10^6$ células/kg em ≤ 2 dias de aférese	106 (71,6%)	53 (34,4%)	<0,001

Pacientes que atingiram $\geq 6 \times 10^6$ células/kg em ≤ 4 dias de aférese	112 (75,7%)	79 (51,3%)	<0,001
Pacientes que atingiram $\geq 2 \times 10^6$ células/kg em ≤ 4 dias de aférese	141 (95,3%)	136 (88,3%)	0,031

^aValor-p calculado usando a estatística de Cochran-Mantel-Haenszel impedido pela contagem basal de plaquetas

A mediana do número de dias para se alcançar o desfecho primário de $\geq 6 \times 10^6$ células CD34+/kg foi de 1 dia para o grupo do MOZOBIL e de 4 dias para o grupo do placebo (Figura 2).

Figura 2: Resultados de Eficácia do Estudo AMD3100-3102 - Dias de Aféreses Necessários para Coleta de $\geq 6 \times 10^6$ células/kg em Pacientes com MM^a (mieloma múltiplo)



^aPorcentual determinado pelo método Kaplan Meier; Valor-p calculado baseado no teste log-rank estratificado pela contagem basal de plaquetas

Para pacientes transplantados nos estudos de Fase 3, o tempo para o enxerto de neutrófilos e plaquetas e a durabilidade do enxerto até 12 meses pós-transplante foi similar entre os grupos tratados com MOZOBIL e tratados com placebo. O tempo médio para o enxerto de neutrófilos foi de 10 dias no estudo AMD3100-3101 e 11 dias no estudo AMD3100-3102 ($p = 0,360$ e $0,690$, respectivamente) e para o enxerto de plaquetas foi de 20 dias no estudo AMD3100-3101 e 18 dias no estudo AMD3100-3102 ($p = 0,630$ e $0,180$, respectivamente). Nenhuma diferença na durabilidade do enxerto foi observada entre os grupos com MOZOBIL e placebo no estudo AMD3100-3101 ou AMD3100-3102.

A eficácia e segurança de MOZOBIL em conjunto com o G-CSF no linfoma não Hodgkin, doença de Hodgkin e Mieloma Múltiplo também foram avaliadas em dois estudos auxiliares de Fase 2 (Estudos AMD3100-2101 e AMD3100-2106). Nestes estudos, os pacientes com LNH, com doença de Hodgkin, ou com Mieloma Múltiplo receberam MOZOBIL na dose de 0,24 mg/kg na noite ou na manhã anterior a aférese. Os pacientes receberam doses diárias pela manhã de G-CSF de 10 mcg/kg por 4 dias antes da primeira dose de MOZOBIL e a cada manhã antes da aférese. Os dados de mobilização e enxerto para esses estudos foram similares aos dados dos estudos da Fase 3.

Referências:

AMD3100-3101: Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo comparativo de AMD3100 (0,24 mg/Kg) mais G-CSF (10 µg/Kg) versus G-CSF (10 µg/Kg) mais placebo para mobilizar e coletar $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ células/Kg em pacientes com linfoma não Hodgkin para transplante autólogo.

AMD3100-3102: Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo comparativo de AMD3100 (0,24 mg/Kg) mais G-CSF (10 µg/Kg) versus G-CSF (10 µg/Kg) mais placebo para mobilizar e coletar $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ células/Kg em pacientes com mieloma múltiplo para transplante autólogo.

AMD3100-2101: Comparação do número de células CD34+ no sangue periférico coletada para transplante em pacientes com mieloma múltiplo e linfoma não Hodgkin com o regime de mobilização de AMD3100 mais G-CSF ou G-CSF sozinho e medida do sucesso de mobilização de células CD34+ mobilizadas por AMD3100 mais G-CSF em pacientes com mieloma múltiplo e linfoma não Hodgkin.

AMD3100-2106: Tratamento com AMD3100 adicionado ao regime de mobilização de G-CSF para aumentar o número de células do sangue periférico em pacientes com doença de Hodgkin.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Ação:

O plerixafor é um antagonista seletivo do receptor CXCR4 de quimiocinas e inibe a ligação de seu ligante cognato, o fator derivado de célula estromal-1 α (SDF-1 α), também conhecido como CXCL12.

O SDF-1 α e o CXCR4 são reconhecidos por exercerem papéis reguladores chaves no trânsito e fixação de células-tronco hematopoiéticas humanas (CTHs) na medula óssea. As células-tronco hematopoiéticas expressam o CXCR4 e são conhecidas por migrarem para a medula óssea por um efeito de quimiotaxia do SDF-1 α que é produzido localmente pelas células estromais da medula óssea. Uma vez na medula óssea, os receptores das células-tronco hematopoiéticas agem ajudando a “ancorar” essas células à matriz da medula óssea, seja diretamente via SDF-1 α ou através da indução de outras moléculas de adesão. A leucocitose induzida pelo plerixafor e as elevações nos níveis de células progenitoras hematopoiéticas circulantes são consideradas resultantes da quebra da ligação do CXCR4 ao seu ligante cognato, resultando no aparecimento tanto de células maduras quanto de células-tronco hematopoiéticas pluripotentes na circulação sistêmica.

As células CD34+ mobilizadas por MOZOBIL são funcionais e capazes de enxerto com capacidade de reprodução e repovoamento por longo prazo.

Propriedades farmacodinâmicas

O aumento na contagem de células CD34+ (células/mcL) no sangue periférico no dia da aférese foi avaliado em dois estudos clínicos controlados por placebo em pacientes com linfoma não Hodgkin e mieloma múltiplo (AMD3100-3101 e AMD3100-3102, respectivamente). Os dados sobre os aumentos na contagem de células CD34+ no período de 24 horas, iniciando-se no dia antes da primeira aférese e finalizando na manhã seguinte bem antes da primeira aférese estão resumidos na **Tabela 3**. Durante este período de 24 horas, uma dose única de MOZOBIL de 0,24 mg/kg ou de placebo foi administrada 10 a 11 horas antes da aférese.

Tabela 3: Aumento em Número de Vezes na Contagem de Células CD34+ Sanguíneas Periféricas Após a Administração de MOZOBIL

Estudo	MOZOBIL e G-CSF (fator estimulante de colônia de granulócitos)		Placebo e G-CSF (fator estimulante de colônia de granulócitos)	
	Aumento -Mediana	Aumento -Média (DP)	Aumento -Mediana	Aumento -Média (DP)
AMD3100-3101	5,0 vezes	6,1 vezes (5.4)	1,4 vezes	1,9 vezes (1.5)
AMD3100-3102	4,8 vezes	6,4 vezes (6.8)	1,7 vezes	2,4 vezes (7.3)

Nos estudos de farmacodinâmica com MOZOBIL em voluntários saudáveis, o pico de mobilização de células CD34+ foi observado entre 6 e 9 horas após a administração. Nos estudos de farmacodinâmica com MOZOBIL em conjunto com o G-CSF em voluntários saudáveis foi observada uma elevação sustentada na contagem de células CD34+ no sangue periférico de 4 e 18 horas após a administração de MOZOBIL com um pico de resposta entre 10 e 14 horas.

Não há nenhuma indicação de efeito de prolongamento do intervalo QT/QTc de MOZOBIL em doses únicas de até 0,40 mg/kg. Em um estudo randomizado cruzado, duplo-cego, 48 indivíduos saudáveis receberam dose única subcutânea de MOZOBIL (0,24 mg/kg e 0,40 mg/kg) e placebo. As concentrações máximas de 0,40 mg/kg de MOZOBIL foram aproximadamente 1,8 vezes maiores que as concentrações máximas, após a dose única subcutânea de 0,24 mg/kg.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de dose única do plerixafor 0,24 mg/kg foi avaliada em pacientes com linfoma não Hodgkin e mieloma múltiplo após o pré-tratamento com G-CSF (10 mcg/kg uma vez ao dia por 4 dias consecutivos). O plerixafor apresentou uma cinética linear na faixa de dosagem entre 0,040 mg/kg e 0,24 mg/kg. A farmacocinética de plerixafor foi similar através de um estudo clínico em pacientes saudáveis que receberam somente plerixafor e em pacientes com linfoma não Hodgkin e mieloma múltiplo que receberam plerixafor em combinação com G-CSF.

A análise farmacocinética da população mostrou um aumento da exposição ao plerixafor (AUC 0-24H) com o aumento do peso dos pacientes. Há poucos dados com a dose de 0,24 mg/kg de plerixafor em pacientes com mais de 160 kg de peso, dessa forma, a dose nestes pacientes deverá ser limitada a 160 kg, ou seja, doses de 40 mg/dia se CLCR (clearance de creatinina) > 50 mL/min e 27 mg/dia se CLCR ≤ 50 mL/min.

Absorção

O plerixafor é rapidamente absorvido após injeção subcutânea com pico de concentrações alcançados em aproximadamente 30-60 minutos.

Distribuição

O plerixafor se liga moderadamente às proteínas plasmáticas humanas (até 58%). O volume de distribuição aparente de plerixafor em humanos é de 0,3 L/kg demonstrando que o plerixafor é amplamente confinado, mas não limitado, ao espaço fluido extravascular. Esta observação é considerada consistente com os resultados de estudos não clínicos de distribuição conduzidos com ¹⁴C-plerixafor. Estudos conduzidos em ratos indicam que plerixafor é rapidamente distribuído na maioria dos tecidos, com exceção do cérebro, músculos, pâncreas, tecido adiposo renal, glândulas salivares, medula espinhal e testículos. As maiores concentrações teciduais observadas foram em cartilagens, rins, fígado e baço.

Metabolismo

Plerixafor não é metabolizado in vitro usando microssomos hepáticos humanos ou hepatócitos humanos primários e não apresenta atividade inibitória in vitro sobre as principais enzimas de metabolização de fármacos do sistema CYP450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4/5). Em estudos in vitro com hepatócitos humanos, plerixafor não induziu as enzimas CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4. Estes dados sugerem que o plerixafor possui um potencial baixo de envolvimento em interações medicamentosas com fármacos dependentes do sistema P450.

Eliminação

A principal via de eliminação do plerixafor é urinária. Após a dose de 0,24 mg/kg em voluntários saudáveis com função renal normal, aproximadamente 70% da dose foi excretada na urina em sua forma inalterada durante as primeiras 24 horas após a administração. A meia-vida plasmática é de 3 a 5 horas. O plerixafor não agiu como substrato ou inibidor de glicoproteína P em estudos in vitro com modelos de célula MDCKII e MDCKII-MDR1.

Disfunção Renal

Após uma dose única de 0,24 mg/kg de MOZOBIL, o clearance de plerixafor foi reduzido em indivíduos com diferentes graus de disfunção renal e foi positivamente correlacionado com o ClCr. Os valores médios da área sob a curva AUC₀₋₂₄ de plerixafor em indivíduos com insuficiência renal leve (ClCr 51-80 mL/min), moderada (ClCr 31-50 mL/min) e grave (ClCr ≤ 30 mL/min) foram de 5410, 6780 e 6990 ng x h/mL, respectivamente, os quais foram maiores do que a exposição observada em indivíduos saudáveis com função renal normal (5070 ng x h/mL). O comprometimento renal não teve efeito na C_{máx}. (vide “POSOLOGIA”).

Sexo

A análise de farmacocinética na população mostrou que não há efeito do sexo sobre a farmacocinética de plerixafor.

Idade

A análise de farmacocinética na população mostrou que não há efeito da idade sobre a farmacocinética de plerixafor.

Etnia

A análise de farmacocinética na população mostrou que não há efeito da etnia sobre a farmacocinética de plerixafor.

4. CONTRAINDICAÇÕES

MOZOBIL é contraindicado para pacientes que já demonstraram hipersensibilidade à plerixafor ou a qualquer um dos componentes do medicamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Mobilização de Células Tumorais em Pacientes com Leucemia

Em um programa de uso compassivo, MOZOBIL e G-CSF foram administrados em pacientes com leucemia mielóide aguda e leucemia de plasmócitos. Em algumas instâncias, esses pacientes apresentaram um aumento no número de células leucêmicas circulantes. Para o propósito de mobilização de CTH (células tronco hematopoiéticas), MOZOBIL pode causar a mobilização de células leucêmicas e contaminação subsequente do produto de aférese. Por esta razão, MOZOBIL não é destinado a mobilização de CTH e coleta em pacientes com leucemia.

Efeitos Hematológicos

- Leucocitose: A administração de MOZOBIL em conjunto com o G-CSF aumenta os leucócitos circulantes bem como populações de CTH. A contagem de leucócitos deve ser monitorada durante o uso de MOZOBIL. O julgamento clínico deve ser exercido quando se estiver administrando MOZOBIL em pacientes com contagens de neutrófilos no sangue periférico acima 50.000 células/ mL.

- Trombocitopenia: A trombocitopenia é uma complicação conhecida da aférese e tem sido observada em pacientes recebendo MOZOBIL. A contagem de plaquetas deve ser monitorada em todos pacientes que recebem MOZOBIL e posteriormente são submetidos à aférese.

Potencial para Mobilização de Células Tumorais em Pacientes com Linfoma não Hodgkin e Mieloma Múltiplo:

Quando MOZOBIL é usado em conjunto com o G-CSF para a mobilização de CTH em pacientes com linfoma não Hodgkin ou mieloma múltiplo, as células tumorais poderiam potencialmente vir a ser liberadas da medula óssea e subsequente coletadas no produto da leucoaférese. O efeito de potencial reinfusão de células tumorais não foi bem estudado. Porém, nos estudos clínicos de pacientes com linfoma não Hodgkin (LNH) e mieloma múltiplo (MM), a mobilização de células tumorais não foi observada com MOZOBIL.

Reações Alérgicas:

Em estudos clínicos de MOZOBIL em oncologia, menos de 1% dos pacientes apresentou reações alérgicas leves ou moderadas em aproximadamente 30 minutos após a administração de MOZOBIL, incluindo um ou mais dos seguintes: urticária, edema periorbital, dispneia ou hipoxia. Os sintomas geralmente responderam aos tratamentos (ex., anti-histamínicos, corticosteróides, hidratação ou suplementação de oxigênio) ou regrediram espontaneamente. Casos de reações anafiláticas incluindo choque anafilático foram reportados da experiência mundial pós-comercialização.

Considerando o potencial para essas reações devem ser adotadas precauções apropriadas.

Reações vasovagais:

Podem ocorrer reações vasovagais (hipotensão ortostática e/ou síncope) após injeções subcutâneas. Em estudos clínicos de MOZOBIL em oncologia e em voluntários saudáveis, menos de 1% dos indivíduos apresentou reações vasovagais (hipotensão ortostática e/ou síncope) após administração subcutânea de doses de MOZOBIL \leq 0,24 mg/kg. A maioria desses eventos ocorreu dentro de 1 hora após a administração de MOZOBIL. Considerando o potencial para essas reações devem ser adotadas precauções apropriadas.

Efeito Potencial no Tamanho do Baço:

Pesos maiores absolutos e relativos do baço associados com a hematopoiese extramedular foram observados após a administração prolongada (2 a 4 semanas) diária de plerixafor SC em ratos em doses aproximadamente 4 vezes superiores à dose recomendada para humanos. O efeito de MOZOBIL no tamanho do baço em pacientes não tem sido especificamente avaliado em estudos clínicos. A possibilidade de que MOZOBIL em conjunto com o fator de crescimento G-CSF possa causar esplenomegalia não deve ser excluída. Devido à rara ocorrência de ruptura esplênica após a administração de G-CSF, os pacientes recebendo MOZOBIL em conjunto com G-CSF que relataram dor abdominal superior esquerda e/ou dor escapular ou no ombro, devem ser avaliados quanto à integridade esplênica.

Testes úteis para monitoramento de pacientes

Contagem de células brancas e plaquetas deve ser monitorada durante o uso de MOZOBIL e a aférese.

Carcinogênese, Metagênese e Comprometimento da Fertilidade

Carcinogênese

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com plerixafor.

Mutagênese

O plerixafor não causou dano ao DNA em teste in vitro de mutação bacteriana (teste de Ames em *Salmonella*); nem em um teste de aberração cromossômica in vitro usando células ovarianas de hamster Chinês e nem em um teste micronuclear in vivo em medula óssea de ratos.

Comprometimento da Fertilidade

Os efeitos potenciais de plerixafor na fertilidade masculina e feminina e no desenvolvimento pós-natal não foram avaliados nos estudos não clínicos. Em estudos conduzidos para medir a distribuição de ^{14}C -plerixafor, não houve evidência de acúmulo nos testículos. A avaliação da espermatogênese medida em um estudo de toxicidade de doses repetidas de 28 dias em ratos não revelou qualquer anormalidade considerada relacionada a plerixafor. Nenhuma evidência histopatológica de toxicidade aos órgãos reprodutivos masculinos ou femininos foi observada em estudos de toxicidade de doses repetidas.

Populações Especiais

Uso em crianças:

A segurança e eficácia de MOZOBIL em pacientes pediátricos não foram estabelecidas em estudos clínicos controlados.

Uso em idosos

Nos dois estudos clínicos de MOZOBIL controlados com placebo, 24% dos pacientes tinham ≥ 65 anos de idade. Nenhuma diferença notável na incidência de reações adversas ao fármaco foi observada em pacientes idosos e mais jovens.

Uma vez que o plerixafor é excretado principalmente pelo rim, nenhum ajuste de dose é necessário em indivíduos idosos com função renal normal. Em geral, cuidados devem ser tomados na escolha da dose para pacientes idosos, uma vez que pacientes em idade avançada apresentam função renal diminuída. O ajuste de dose em pacientes idosos com ClCr ≤ 50 mL/min é recomendado. (vide “PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS e POSOLOGIA”)

Uso em pacientes com comprometimento renal:

Recomenda-se ajuste das doses em pacientes com ClCr ≤ 50 mL/min (vide “PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS e POSOLOGIA”).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não há estudos sobre a capacidade de dirigir veículos ou utilizar máquinas com o uso de MOZOBIL.

Doping

Até o momento não há informações de que MOZOBIL (plerixafor) possa causar doping.

Gestação

MOZOBIL pode causar danos ao feto quando administrado em mulheres grávidas. O plerixafor foi teratogênico em animais. Não existem estudos clínicos adequados e bem controlados em mulheres grávidas usando MOZOBIL.

Mulheres que possam engravidar devem ser aconselhadas a evitar a gravidez enquanto receberem tratamento com MOZOBIL. Se MOZOBIL for usado durante a gravidez, ou se a paciente tornar-se grávida durante o uso, a paciente deve estar ciente do risco potencial ao feto.

Categoria de risco na gravidez: D.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA. INFORME IMEDIATAMENTE SEU MÉDICO EM CASO DE SUSPEITA DE GRAVIDEZ.

Lactação

Não é conhecido se o plerixafor é excretado no leite humano. Uma vez que muitos fármacos são excretados no leite humano, deve-se decidir sobre a descontinuação do aleitamento ou do tratamento com MOZOBIL, levando em conta a importância do tratamento para a mãe.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento/medicamento:

Estudos in vitro, mostraram que o plerixafor não é um substrato, inibidor ou induzor das enzimas do sistema citocromo P450 humano. Estudos formais de interações medicamentosas não foram conduzidos. Em estudos in vitro, o plerixafor não agiu como substrato ou inibidor de glicoproteína-P (vide “PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS”).

Em estudos clínicos de pacientes com LNH (linfoma não Hodgkin), a adição de rituximabe em um regime de mobilização com MOZOBIL e G-CSF não causou impacto na segurança do paciente ou na produção de células CD34+.

Interações medicamento/ alimento:

Como MOZOBIL é administrado parenteralmente, as interações com alimentos e bebidas são consideradas improváveis.

Incompatibilidades farmacêuticas:

Na ausência de estudos de compatibilidade, MOZOBIL não deve ser misturado com outros medicamentos na mesma injeção.

Interações medicamento-exame laboratorial e não laboratorial:

MOZOBIL não mostrou interferir com quaisquer testes clínicos laboratoriais de rotina.

Interações medicamento-plantas medicinais

Não foram conduzidos estudos de interação entre MOZOBIL e plantas medicinais.

Interações medicamento-substâncias químicas

Não foram conduzidos estudos de interação entre MOZOBIL e substâncias químicas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM

MOZOBIL deve ser armazenado em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C).

MOZOBIL é uma solução isotônica estéril, sem conservantes, límpida, de incolor a amarelo pálido, com pH neutro, fornecido para uso único em frascos-ampola de 2,0 mL de vidro incolor (Tipo I), vedados com tampa de borracha e lacre de alumínio com tampa plástica flip-off. Cada frasco é envasado para dispensar 1,2mL.

Cada frasco de MOZOBIL é destinado para uso único somente. Qualquer conteúdo remanescente do medicamento após a injeção deve ser descartado.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

MOZOBIL é fornecido como uma formulação pronta para o uso. O conteúdo do frasco-ampola deve ser transferido para uma seringa e agulha apropriadas para a administração subcutânea. Os frascos devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de material particulado e alteração da coloração antes da administração, e não devem ser utilizados se houver material particulado ou se a cor da solução estiver alterada.

O tratamento com MOZOBIL deve ser iniciado após o paciente ter recebido fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF) uma vez ao dia, por quatro dias. MOZOBIL deve ser administrado aproximadamente 11 horas antes da aférese por até quatro dias.

Dose recomendada e administração

A dose recomendada de MOZOBIL é de 0,24 mg/Kg de peso corpóreo, por dia, por administração subcutânea.

MOZOBIL deve ser administrado de 6 a 11 horas antes do inicio de cada aférese após 4 dias de tratamento com G-CSF.

MOZOBIL deve ser administrado por enfermeiros, médicos ou outros profissionais de saúde.

MOZOBIL tem sido freqüentemente usado por 2 a 4 dias consecutivos. Em estudos clínicos, foi usado por até 7 dias consecutivos.

O peso corpóreo atual do paciente será utilizado para se calcular o volume de MOZOBIL a ser administrado. Cada frasco fornece 1,2 mL da solução injetável com 20mg/mL de plerixafor, e o volume a ser administrado nos pacientes será calculado a partir da seguinte equação:

$$0,012 \times \text{peso corpóreo atual do paciente (em kg)} = \text{dose a ser administrada (em mL)}$$

Em estudos clínicos, a dose de MOZOBIL foi calculada baseada no peso corpóreo em pacientes com até 175% do peso corpóreo ideal. A dose de MOZOBIL e o tratamento de pacientes pesando mais que 175% do peso corpóreo ideal não foram investigados.

Devido ao aumento da exposição com o aumento do peso corpóreo, a dose de MOZOBIL não deve exceder 40 mg/dia.

O peso usado para calcular o volume de MOZOBIL deve ser obtido em até uma semana da primeira dose de MOZOBIL.

Medicamentos concomitantes recomendados

Em estudos clínicos fundamentais que apoiam o uso de MOZOBIL, todos os pacientes receberam doses diárias, pela manhã, de G-CSF de 10 mcg/Kg por 4 dias antes da primeira dose de MOZOBIL e em cada manhã antes da aférese (vide “RESULTADOS DE EFICÁCIA”).

Diretrizes para Modificação de Dose

Pacientes com insuficiência renal moderada e grave ($\text{ClCr} \leq 50 \text{ mL/min}$) devem reduzir a dose de MOZOBIL em um terço, para 160 mcg/kg.

Se a dose for reduzida em 1/3 em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave, é esperada exposição sistêmica similar quando comparado a indivíduos com função renal normal. Dados clínicos com este ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal são limitados.

Devido ao aumento da exposição com o aumento do peso corpóreo, a dose de MOZOBIL não deve exceder 27 mg/dia, se o clearance de creatinina $\leq 50 \text{ mL/min}$.

A seguinte fórmula (Cockcroft-Gault) pode ser utilizada para estimar o ClCr:

$$\text{Homens: Clearance de creatinina (mL/min)} = \frac{\text{peso (kg)} \times (140 - \text{idade em anos})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

$$\text{Mulheres: Clearance de creatinina (mL/min)} = 0,85 \times \text{valor calculado para homens}$$

Não há informações suficientes para fazer recomendações de dose para pacientes em hemodiálise.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes taxas de frequência CIOMS são utilizadas, quando aplicável:

Muito comum $\geq 10\%$; Comum $\geq 1\%$ e $< 10\%$; Incomum $\geq 0,1\%$ e $< 1\%$; raro $\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$; muito raro $< 0,01\%$;

Não conhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Experiência em Estudos Clínicos

Os dados de segurança para MOZOBIL em conjunto com o G-CSF em pacientes oncológicos foram obtidos a partir de dois estudos de Fase 3 (301 pacientes) controlados com placebo e em 10 estudos não controlados de Fase 2 (242 pacientes). Os pacientes foram primeiramente tratados com doses diárias de 0,24 mg/kg via injeção SC. A exposição a MOZOBIL nesses estudos variou de 1 a 7 dias consecutivos (mediana = 2 dias).

Nos dois estudos de Fase 3, com pacientes com LNH (linfoma não Hodgkin) e MM (mieloma múltiplo) AMD3100-3101 e AMD3100-3102 respectivamente, um total de 301 pacientes foram tratados no grupo do MOZOBIL e G-CSF e 292 pacientes foram tratados no grupo do placebo e G-CSF. Os pacientes receberam doses diárias matinais de G-CSF de 10 mcg/kg por 4 dias antes da primeira dose de MOZOBIL ou placebo e em cada manhã antes da aférese. Os eventos adversos que ocorreram com maior frequência com MOZOBIL do que com o placebo, e foram reportados como relacionados ao fármaco em $\geq 1\%$ dos pacientes que receberam MOZOBIL durante a mobilização de CTH e a

aférese, e antes da quimioterapia/ tratamento ablativo na preparação para o transplante, são mostrados na Tabela 4. A partir da quimioterapia/ tratamento ablativo na preparação para o transplante e em até 12 meses após o transplante, nenhuma diferença notável na incidência de eventos adversos foi observada com relação aos grupos em tratamento.

A Tabela 4 lista as reações adversas conforme o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA) e a Classe por Sistema de Órgãos (SOC) organizadas por freqüência.

Tabela 4: Eventos Adversos Ocorridos com Maior Freqüência com MOZOBIL que com Placebo e Considerados Relacionados a MOZOBIL durante a Mobilização de CTH e a Aférese em Estudos de Fase 3.

Distúrbios Psiquiátricos		
	Comum	Insônia
Distúrbios do Sistema Nervoso		
	Comum	Cefaleia e vertigens
Distúrbios Gastrointestinais		
	Muito Comum	Diarreia e náusea
	Comum	Flatulência, dor abdominal, vômito, distensão abdominal, boca seca, desconforto estomacal, constipação, dispesia, hipoestesia oral
Distúrbios Musculoesqueléticas e de Tecido Conectivo		
	Comum	Artralgia e dor musculo-esquelética
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo		
	Comum	Hiperidrose e eritema
Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração		
	Muito Comum	Reações no local da injeção
	Comum	Fadiga e mal-estar.

As reações adversas relatadas em pacientes oncológicos que receberam MOZOBIL nos estudos controlados de Fase 3 e nos estudos não controlados, incluindo um estudo de Fase 2 de MOZOBIL como monoterapia para a mobilização de CTH, são similares.

Nenhuma diferença notável na incidência das reações adversas foi observada para pacientes oncológicos por doença, idade ou sexo.

Reações Alérgicas

Em estudos clínicos oncológicos de MOZOBIL, menos de 1% dos pacientes apresentaram reações alérgicas leves a moderadas aproximadamente 30 minutos após a administração de MOZOBIL, incluindo um ou mais dos seguintes: urticária (n = 2), edema periorbital (n = 2), dispnéia (n = 1) ou hipóxia (n = 1).

Infarto do miocárdio

Em estudos clínicos, sete de 679 pacientes oncológicos apresentaram infarto do miocárdio após a mobilização de CTH com MOZOBIL e G-CSF. Todos os eventos ocorreram no mínimo 14 dias após a última administração de MOZOBIL. Além disso, duas pacientes oncológicas no programa de uso compassionado tiveram infarto do miocárdio após a mobilização de CTH com MOZOBIL e G-CSF. Um desses eventos ocorreu 4 dias após a última administração de MOZOBIL. A falta de relação temporal em 8 de 9 pacientes juntamente com o perfil de risco de pacientes com infarto do miocárdio não sugerem que MOZOBIL confere um risco independente para o infarto do miocárdio em pacientes que também receberam G-CSF.

Reações vasovagais

Em estudos clínicos de MOZOBIL em oncologia e em voluntários saudáveis, menos de 1% dos indivíduos apresentou reações vasovagais (hipotensão ortostática e/ou síncope) após administração subcutânea de doses de MOZOBIL $\leq 0,24$ mg/kg. A maioria desses eventos ocorreu dentro de 1 hora após a administração de MOZOBIL.

Distúrbios gastrointestinais

Nos estudos clínicos de MOZOBIL em pacientes oncológicos, houve relatos raros de eventos gastrointestinais severos, incluindo diarreia, náusea, vômito e dor abdominal.

Parestesias

As parestesias são comumente observadas em pacientes oncológicos submetidos a transplantes autólogos após intervenções de doenças múltiplas. Nos estudos de Fase 3 controlados com placebo, a incidência de parestesias foi de 20,6% e 21,2% nos grupos tratados com MOZOBIL e com placebo, respectivamente.

Hiperleucocitose

Em estudos clínicos de fase 3, a contagem de células brancas de 100.000 células/mcL ou mais foi observada, no dia anterior ou qualquer dia de aférese, em 7% dos pacientes recebendo MOZOBIL e em 1% dos pacientes recebendo placebo. Nenhuma complicaçāo ou sintomas clínicos de leucostase foram observados.

Experiência pós-comercialização

Além das reações adversas reportadas nos estudos clínicos, as seguintes reações adversas foram reportadas a partir da experiência mundial pós-comercialização com MOZOBIL. Uma vez que estas reações são reportadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho desconhecido, nem sempre é possível estimar com confiança a frequência ou estabelecer uma relação causal ao medicamento exposto.

Distúrbios no sistema imunológico: reações anafiláticas, incluindo choque anafilático (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Distúrbios psiquiátricos: sonhos anormais e pesadelos (experiência pós-comercialização e estudos clínicos fase III).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidas. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo sistema Vigilância – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Com base nos dados limitados sobre a administração de doses acima da dose recomendada de 0,24 mg/kg e até a dose de 0,48 mg/kg por via subcutânea, a frequência dos distúrbios gastrointestinais, das reações vasovagais, de hipotensão ortostática e/ou síncope, pode ser maior.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS: 1.2543.0023

Farm. Resp.: Aline Moreno Pereira - CRF-SP 38.087

Fabricado por:

Patheon UK Ltd.

Kingfisher Drive, Covingham
Swindon, Wiltshire, Reino Unido

Embalado por:

Genzyme Ltd.

37 Hollands Road
Haverhill, Suffolk, Reino Unido

Registrado e importado por:

Genzyme do Brasil Ltda.

Rua Padre Chico, 224 - São Paulo – SP

CNPJ: 68.132.950/0001-03

Indústria brasileira



SAC: 0800 77 123 73

**USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

MOZOBIL é marca registrada da Genzyme Corporation.
IB140414A



Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/09/2013	0770886/13-6	(10458) - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2013	0770886/13-6	(10458) - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2013	Não houve alterações no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no formato da RDC 47/09 no bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	20 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD INC X 1,2 ML
09/01/2014	0016711/14-8	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de bula– RDC 60/12	09/01/2014	0016711/14-8	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de bula– RDC 60/12	09/01/2014	Composição Dizeres Legais	VP/VPS	20 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD INC X 1,2 ML
22/07/2014	0589287/14-2	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de bula– RDC 60/12	22/07/2014	0589287/14-2	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de bula– RDC 60/12	22/07/2014	8. Quais os males que este medicamento pode causar?/ 9. Reações Adversas	VP/VPS	20 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD INC X 1,2 ML

12/12/2014		(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de bula– RDC 60/12	18/10/2013	0885880/13-2	10218 - MEDICAMENTO NOVO - Ampliação do prazo de validade	27/11/2014	7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM	VPS	20 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD INC X 1,2 ML
------------	--	---	------------	--------------	---	------------	----------------------------	-----	---