

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Mozobil 20 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de solução contém 20 mg plerixafor.
Cada frasco contém 24 mg de plerixafor em 1,2 ml de solução.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada ml contém aproximadamente 5 mg (0,2 mmol) de sódio.
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução transparente que varia entre incolor e amarelo pálido, com um pH de 6,0-7,5 e uma osmolaridade de 260-320 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Doentes adultos

Mozobil é indicado, em terapêutica combinada com fator estimulante de colónias de granulócitos (G-CSF), para potenciar a mobilização de células estaminais hematopoiéticas para o sangue periférico, para colheita e subsequente transplante autólogo em doentes adultos com linfoma ou mieloma múltiplo em que a mobilização de células seja difícil (ver secção 4.2).

Doentes pediátricos (de 1 até menos de 18 anos)

Mozobil é indicado, em associação com G-CSF, para potenciar a mobilização de células estaminais hematopoiéticas para o sangue periférico, para colheita e subsequente transplante autólogo em crianças com linfoma ou tumores sólidos malignos, quer:

- preemptivamente, quando se espera que a contagem das células estaminais circulantes no dia previsto da colheita, após mobilização adequada com G-CSF (com ou sem quimioterapia), seja insuficiente no que diz respeito ao rendimento desejado de células estaminais hematopoiéticas, ou
- quando anteriormente não foram recolhidas células estaminais hematopoiéticas suficientes (ver secção 4.2).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com Mozobil deve ser iniciada e supervisionada por um médico com experiência em oncologia e/ou hematologia. Os procedimentos de mobilização e aférese devem ser executados em colaboração com um centro de oncologia-hematologia com experiência aceitável neste campo, e onde a monitorização de células progenitoras hematopoiéticas possa ser corretamente executada.

Foram identificados como preditores de má mobilização, indivíduos com idade superior a 60 anos e / ou quimioterapia mielossupressiva prévia e / ou quimioterapia extensa prévia e / ou um pico de circulação de contagem de células estaminais inferior a 20 células estaminais / microlitro.

Posologia

Adultos

A dose recomendada de plerixafor por injeção subcutânea (SC) é de :

- 20 mg de dose fixa ou 0,24 mg/kg peso corporal para doentes com peso \leq 83 kg (ver secção 5.2).
- 0,24 mg/kg de peso corporal para doentes com peso $>$ a 83 kg.

Pediátricos (de 1 até menos de 18 anos)

A dose diária recomendada de plerixafor por injeção subcutânea (SC) é de :

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

Cada frasco para injetáveis de plerixafor é cheio para fornecer 1,2 ml de 20 mg/ml solução aquosa injetável de plerixafor, contendo 24 mg de plerixafor.

Plerixafor deve ser administrado com uma seringa seleccionada de acordo com o peso do doente.

Para doentes de baixo peso, até 45 kg de peso corporal, podem ser utilizadas as seringas de 1 ml para uso em doentes pediátricos. Este tipo de seringa tem maiores graduações para 0,1 ml e graduações menores para 0,01 ml e, portanto, é adequada para administrar plerixafor, numa dose de 240 μ g/kg, a doentes pediátricos com pelo menos 9 kg de peso corporal.

Para doentes com mais de 45 kg, pode ser utilizada uma seringa de 1 ml ou 2 ml com graduações que permitam medir um volume de 0,1 ml.

Deve ser administrada por injeção subcutânea 6 a 11 horas antes da iniciação de cada aférese, após 4 dias de pré-tratamento com G-CSF. Em ensaios clínicos, o Mozobil foi comumente utilizado durante 2 a 4 (e até 7) dias consecutivos.

O peso utilizado para calcular a dose de plerixafor deve ser obtido na semana antes da primeira dose de plerixafor. Em estudos clínicos, a dose de plerixafor foi calculada com base no peso corporal em doentes até 175% do peso corporal ideal. A dose de plerixafor e o tratamento de doentes pesando mais de 175% do peso corporal ideal não foram investigados. O peso corporal ideal pode ser determinado utilizando as seguintes equações:

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

Baseado na exposição crescente com peso corporal crescente, a dose de plerixafor não deve exceder 40 mg/dia.

Medicamentos concomitantes recomendados

Nos estudos clínicos fundamentais que corroboram a utilização de Mozobil, todos os doentes receberam doses diárias matinais de G-CSF, 10 μ g/kg, durante 4 dias consecutivos antes da primeira dose de plerixafor, e todas as manhãs antes da aférese.

Populações especiais

Compromisso renal

Os doentes com depuração da creatinina 20-50 ml/min deverão ter a sua dose de plerixafor reduzida em um terço para 0,16 mg/kg/dia (ver secção 5.2). Os dados clínicos para este ajuste de dose são limitados. A experiência clínica existente é insuficiente para fazer recomendações de posologia alternativa a doentes com uma *depuração da creatinina* $<$ 20 ml/min, bem como para fazer recomendações posológicas a doentes a fazer hemodiálise.

Baseado na exposição crescente com peso corporal crescente, a dose não deve exceder 27 mg/dia se a depuração da creatinina for inferior a 50 ml/min.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Mozobil em crianças (de 1 até menos de 18 anos) foram estudadas num estudo aberto, multicêntrico e controlado (ver secções 4.8, 5.1 e 5.2).

População idosa (> 65 anos)

Não são necessárias modificações da dose na população idosa com função renal normal. Recomenda-se o ajuste de dose na população idosa com depuração da creatinina ≤ 50 ml/min (ver acima compromisso renal). Regra geral, deverá ter-se cuidado na seleção da dose para a população idosa devido à maior frequência de função renal diminuída na idade avançada.

Modo de administração

Mozobil é para injeção subcutânea. Cada frasco destina-se a uma única utilização.

Os frascos devem ser inspecionados visualmente antes da administração e não devem ser utilizados se existir matéria particulada ou descoloração. Como Mozobil é fornecido numa formulação estéril sem conservantes, dever-se-á seguir uma técnica asséptica durante a transferência do conteúdo do frasco para uma seringa adequada, destinada a administração subcutânea (ver secção 6.3).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mobilização de células tumorais em doentes com linfoma ou mieloma múltiplo

Quando o Mozobil é utilizado em conjunto com o G-CSF para mobilização de células estaminais hematopoiéticas em doentes com linfoma ou mieloma múltiplo, as células tumorais podem ser libertadas da medula óssea e posteriormente recolhidas no produto de leucoferese. Os resultados mostram que, no caso de células tumorais serem mobilizadas, o número de células tumorais mobilizadas não está aumentado após Mozobil com G-CSF comparativamente com G-CSF sozinho.

Mobilização de células tumorais em doentes com leucemia

Num programa de uso compassivo, o Mozobil e o G-CSF foram administrados a doentes com leucemia mielógena aguda e leucemia de células plasmáticas. Em alguns casos, estes doentes registaram um aumento no número de células de leucemia circulantes. Para o efeito de mobilização de células estaminais hematopoiéticas, o plerixafor pode causar mobilização de células leucémicas e subsequente contaminação do produto de aférese. Por conseguinte, o plerixafor não é recomendado para mobilização e colheita de células estaminais hematopoiéticas em doentes com leucemia.

Efeitos hematológicos

Hiperleucocitose

A administração de Mozobil em conjunto com o G-CSF aumenta os leucócitos circulantes bem como as populações de células estaminais hematopoiéticas. As contagens de glóbulos brancos devem ser monitorizadas durante a terapêutica com Mozobil. Deverá ser feita uma avaliação clínica quando se administra Mozobil a doentes com contagens de neutrófilos no sangue periférico superiores a $50 \times 10^9/L$.

Trombocitopenia

A trombocitopenia é uma complicação conhecida da aférese e foi observada em doentes em terapêutica com Mozobil. As contagens de plaquetas devem ser monitorizadas em todos os doentes em terapêutica com Mozobil e a fazer aférese.

Reações alérgicas

O Mozobil tem sido associado, com pouca frequência, a potenciais reações sistémicas relacionadas com injeção subcutânea como urticária, edema periorbital, dispneia ou hipoxia (ver secção 4.8). Os sintomas responderam aos tratamentos (por exemplo, anti-histamínicos, corticosteroides, hidratação ou oxigénio suplementar) ou resolveram-se espontaneamente. Foram notificados casos de reações

anafiláticas, incluindo choque anafilático, durante a experiência pós-comercialização mundial. Devem ser tomadas precauções apropriadas devido ao potencial para estas reações.

Reações vasovagais

Podem ocorrer reações vasovagais, hipotensão ortostática e/ou síncope após injeções subcutâneas (ver secção 4.8). Devem ser tomadas precauções apropriadas devido ao potencial para estas reações.

Efeito no baço

Em estudos pré-clínicos, foram observados pesos superiores absolutos e relativos do baço com hematopoiese extramedular após administração subcutânea diária prolongada (2 a 4 semanas) de plerixafor em ratos, em doses aproximadamente 4 vezes mais altas do que a dose humana recomendada.

O efeito de plerixafor no tamanho do baço em doentes não foi avaliado especificamente em estudos clínicos. Foram notificados casos de aumento e/ou rutura esplénica após a administração de Mozobil em conjunto com o fator de crescimento G-CSF. Os indivíduos a tomar Mozobil em conjunto com G-CSF que comunicarem dor na região superior esquerda do abdómen e/ou dor escapular ou no ombro, devem ser avaliados quanto à integridade do baço.

Sódio

Mozobil contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é essencialmente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. Os testes *in vitro* mostraram que o plerixafor não foi metabolizado por enzimas P450 CYP, não inibiu nem induziu enzimas P450 CYP. O plerixafor não se comportou como substrato nem como inibidor da P-glicoproteína num estudo *in vitro*.

Em estudos clínicos de doentes com linfoma não-Hodgkin, a adição de rituximab a um regime de mobilização de plerixafor e G-CSF não teve impacto na segurança do doente nem na produção de células CD34+.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento.

Gravidez

Não existem dados ou quantidade limitada de dados sobre a utilização de plerixafor em mulheres grávidas.

Com base no mecanismo de ação farmacodinâmico, é sugerido que o plerixafor provoque malformações congénitas quando administrado durante a gravidez. Os estudos em animais revelaram teratogenicidade (ver 5.3). Mozobil não deve ser utilizado durante a gravidez exceto se o estado clínico da mulher requerer tratamento com plerixafor.

Amamentação

Desconhece-se se o plerixafor/metabolitos são excretado no leite humano. Não se pode excluir um risco para o bebé amamentado. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com Mozobil.

Fertilidade

Os efeitos do plerixafor na fertilidade masculina e feminina são desconhecidos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Mozobil pode influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Alguns doentes sentiram tonturas, fadiga ou tiveram reações vasovagais; por este motivo aconselha-se precaução durante a condução ou utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os dados de segurança para o Mozobil em conjunto com o G-CSF em doentes oncológicos com linfoma e mieloma múltiplo foram obtidos de 2 estudos de Fase III controlados por placebo (301 doentes) e 10 estudos de Fase II não controlados (242 doentes). Os doentes foram primeiramente tratados com doses diárias de 0,24 mg/kg de plerixafor por injeção subcutânea. A exposição ao plerixafor nestes estudos variou entre 1 a 7 dias consecutivos (mediana = 2 dias).

Nos 2 estudos da Fase III em doentes com linfoma não-Hodgkin e mieloma múltiplo (AMD3100-3101 e AMD3100-3102, respetivamente), um total de 301 doentes foram tratados no grupo de Mozobil e G-CSF e 292 doentes foram tratados no grupo de G-CSF e placebo. Os doentes receberam doses matinais diárias de G-CSF, 10 µg/kg, durante 4 dias antes da primeira dose de plerixafor ou placebo, e todas as manhãs antes da aférese. As reações adversas que ocorreram mais frequentemente com Mozobil e G-CSF do que com placebo e G-CSF e notificadas como estando relacionadas em $\geq 1\%$ dos doentes que tomaram Mozobil, durante mobilização de células estaminais hematopoiéticas e aférese e antes de quimioterapia/tratamento ablativo em preparação para transplante, estão indicadas na Tabela 1.

Desde a quimioterapia/tratamento ablativo em preparação de transplante e ao longo de 12 meses pós-transplante, não foram observadas diferenças significativas na incidência de reações adversas nos grupos de tratamento.

Lista tabelar das reacções adversas

As reações adversas estão listadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências definem-se de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Reações adversas que ocorrem com mais frequência com Mozobil do que com placebo e consideradas relacionadas com Mozobil durante a mobilização e a aférese em estudos de fase III

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	
Desconhecido	Esplenomegalia, rutura esplénica (ver secção 4.4)**
Doenças do sistema imunitário	
Pouco frequentes	Reação alérgica* Reações anafiláticas, incluindo choque anafilático (ver secção 4.4)**
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Insónia
Pouco frequentes	Sonhos anormais, pesadelos
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Tonturas, cefaleias

Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Diarreia, náuseas
Frequentes	Vômitos, dor abdominal, desconforto estomacal, dispepsia, distensão abdominal, obstipação, flatulência, hipostesia oral, boca seca
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Hiperhidrose, eritema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes	Artralgia, dor musculoesquelética
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	Reações no local de injeção e perfusão
Frequentes	Fadiga, mal-estar

* A frequência de reações alérgicas indicada é baseada nas reações adversas que ocorreram nos estudos oncológicos (679 doentes). Os acontecimentos incluíram um ou mais dos seguintes: urticária (n = 2), edema periorbital (n = 2), dispneia (n = 1) ou hipoxia (n = 1). Estes acontecimentos foram, regra geral, ligeiros ou moderados e ocorreram aproximadamente 30 m depois da administração de Mozobil.

** Obtido da experiência pós-comercialização.

As reações adversas notificadas em doentes com linfoma e mieloma múltiplo a quem foi administrado Mozobil nos estudos controlados da Fase III e em estudos não controlados, incluindo um estudo de Fase II de Mozobil como monoterapia para mobilização de células estaminais hematopoiéticas, são semelhantes. Não foram observadas diferenças significativas por doença, idade ou sexo na incidência de reações adversas em doentes oncológicos.

Descrição de reacções adversas seleccionadas

Enfarte do miocárdio

Em estudos clínicos, 7 de 679 doentes oncológicos sofreram enfartes do miocárdio após mobilização de células estaminais hematopoiéticas com plerixafor e G-CSF. Todos os acontecimentos ocorreram pelo menos 14 dias depois da última administração de Mozobil. Adicionalmente, duas doentes oncológicas no programa de utilização compassiva sofreram enfarte do miocárdio após mobilização de células estaminais hematopoiéticas com plerixafor e G-CSF. Um destes acontecimentos ocorreu 4 dias depois da última administração de Mozobil. A ausência de relação temporal em 8 de 9 doentes, associada ao perfil de risco de doentes com enfarte do miocárdio, não sugere que o Mozobil constitua um risco independente para enfarte do miocárdio em doentes que também tomam G-CSF.

Hiperleucocitose

Foram observadas contagens de glóbulos brancos de $100 \times 10^9/L$ ou superiores, no dia anterior à aférese ou em qualquer dia da aférese, em 7% de doentes a tomar Mozobil e em 1% de doentes a tomar placebo nos estudos de Fase III. Não foram observadas complicações nem sintomas clínicos de leucostase.

Reações vasovagais

Em estudos clínicos realizados com Mozobil em voluntários oncológicos e saudáveis, menos de 1% dos indivíduos registou reações vasovagais (hipotensão ortostática e/ou síncope) após administração subcutânea de doses de plerixafor $\leq 0,24$ mg/kg. A maioria destes acontecimentos ocorreu no espaço de 1 hora a seguir à administração de Mozobil.

Doenças gastrointestinais

Em estudos clínicos realizados com Mozobil em doentes oncológicos, foram comunicados casos raros de acontecimentos gastrointestinais graves, incluindo diarreia, náuseas, vômitos e dor abdominal.

Parestesia

A parestesia ocorre com frequência em doentes oncológicos a fazer transplante autólogo na sequência de múltiplas intervenções na doença. Nos estudos de Fase III controlados por placebo, a incidência de parestesia foi de 20,6% e 21,2% nos grupos de plerixafor e placebo, respetivamente.

População idosa

Nos dois estudos clínicos de plerixafor controlados por placebo, 24% dos doentes tinham ≥ 65 anos de idade. Não foram observadas diferenças notáveis na incidência de reações adversas nesta população idosa quando comparados com outros mais jovens.

População pediátrica

Foram tratados trinta doentes com 0,24 mg/kg de Mozobil num estudo aberto, multicêntrico e controlado (DFI 12860) (ver secção 5.1). O perfil de segurança neste estudo pediátrico foi consistente com o perfil observado nos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram comunicados casos de sobredosagem. Com base em dados limitados com doses superiores à dose recomendada e até 0,48 mg/kg, a frequência de perturbações gastrointestinais, reações vasovagais, hipotensão ortostática e/ou síncope pode ser mais alta.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros imunoestimulantes; código ATC: L03AX16

Mecanismo de ação

O plerixafor é um derivado bicíclico, um antagonista seletivo reversível do recetor de quimocinas CXCR4 que bloqueia a ligação do seu ligando cognato, factor-1 α derivado de células estromais (SDF-1 α), também designado por CXCL12. Pensa-se que a leucocitose induzida por plerixafor e as elevações nos níveis de células progenitoras hematopoiéticas circulantes resultam de uma perturbação da ligação de CXCR4 ao seu ligando cognato, resultando no aparecimento de células maduras e pluripotentes na circulação sistémica. As células CD34+ mobilizadas por plerixafor são funcionais e capazes de enxerto com capacidade de repopulação de longo prazo.

Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos farmacodinâmicos só com plerixafor em voluntários saudáveis, o pico de mobilização de células de CD34+ foi observado 6 a 9 horas após a administração. Em estudos farmacodinâmicos realizados em voluntários saudáveis, com plerixafor em conjunto com G-CSF administrados no regime posológico idêntico ao de estudos realizados em doentes, foi observada uma elevação sustentada na contagem de CD34+ no sangue periférico 4 a 18 horas após a administração de plerixafor, com pico de resposta entre 10 e 14 horas.

De modo a comparar a farmacocinética e a farmacodinâmica do plerixafor após a administração da dose baseada no peso de 0,24 mg/kg e dose fixa (20 mg), foi realizado um estudo em doentes adultos com NHL (N=61) que foram tratados com 0,24 mg/kg ou 20 mg de plerixafor. O estudo foi realizado em doentes com peso igual ou inferior a 70 kg (mediana: 63,7 kg, min: 34,2 kg, max: 70 kg). A dose fixa de 20 mg mostrou uma exposição 1,43 vezes superior (AUC_{0-10h}) do que a dose de 0,24 mg/kg (Tabela 2). A dose fixa de 20 mg também mostrou uma taxa de resposta numericamente superior (5,2% [60,0% vs 54,8%] com base nos dados de laboratório local e 11,7% [63,3% vs 51,6%] com base nos dados de laboratório central) na obtenção do objetivo de colheita de $\geq 5 \times 10^6$ CD34+células/kg do que a dose baseada em mg/kg. O tempo médio para atingir $\geq 5 \times 10^6$ CD34 + células/ kg foi de 3 dias para ambos os grupos de tratamento e o perfil de segurança entre os grupos foi semelhante. O peso corporal de 83 kg foi selecionado como ponto de corte para a transição de doentes de doses fixas para doses baseadas no peso (83 kg x 0,24 mg = 19,92 mg / kg).

Tabela 2. Comparação de Exposição Sistêmica (AUC_{0-10h}) de regimes fixos e regimes baseados no peso

Regime	Média Geométrica AUC
Fixo de 20 mg (n=30)	3991,2
0,24 mg/kg (n=31)	2792,7
Rácio (90% CI)	1,43 (1,32, 1,54)

Eficácia e segurança clínica

Em dois estudos de Fase III aleatorizados e controlados, os doentes com linfoma não-Hodgkin ou mieloma múltiplo receberam Mozobil, 0,24 mg/kg, ou placebo todas as noites antes da aférese. Os doentes receberam doses matinais diárias de G-CSF, 10 μ g/kg, durante 4 dias antes da primeira dose de plerixafor ou placebo e todas as manhãs antes da aférese. Os números ótimos (5 ou 6 x 10^6 células/kg) e mínimos (2 x 10^6 células/kg) de células CD34+/kg dentro de um determinado número de dias, bem como os objetivos primários compostos associados ao enxerto bem sucedido, são apresentados nas Tabelas 3 e 5; a proporção de doentes que obtêm números ótimos de células CD34+/kg por dia de aférese é apresentada nas Tabelas 4 e 6.

Tabela 3. Resultados de eficácia do estudo AMD3100-3101 - Mobilização de células CD34+ em doentes com linfoma não-Hodgkin

Objetivo de eficácia ^b	Mozobil e G-CSF (n = 150)	Placebo e G-CSF (n = 148)	Valor de p ^a
Doentes que obtêm $\geq 5 \times 10^6$ células/kg em ≤ 4 dias de aférese e enxerto com êxito	86 (57,3%)	28 (18,9%)	< 0,001
Doentes que obtêm $\geq 2 \times 10^6$ células/kg em ≤ 4 dias de aférese e enxerto com êxito	126 (84,0%)	64 (43,2%)	< 0,001

^a Valor de p calculado utilizando o teste de qui-quadrado de Pearson

^b Um maior número de doentes estatisticamente significativo obteve $\geq 5 \times 10^6$ células/kg em ≤ 4 dias de aférese com Mozobil e G-CSF (n=89; 59,3%) do que com placebo e G-CSF (n=29; 19,6%), p < 0,001; Um maior número de doentes estatisticamente significativo obteve $\geq 2 \times 10^6$ células/kg em ≤ 4 dias de aférese com Mozobil e G-CSF (n=130; 86,7%) do que com placebo e G-CSF (n=70; 47,3%), p < 0,001.

Tabela 4. Estudo AMD3100-3101 – Proporção de doentes que obteve $\geq 5 \times 10^6$ células CD34+/kg por dia de aférese em doentes com linfoma não-Hodgkin

Dias	Proporção ^a em Mozobil e G-CSF (n=147 ^b)	Proporção ^a em Placebo e G-CSF (n=142 ^b)
1	27,9%	4,2%
2	49,1%	14,2%
3	57,7%	21,6%
4	65,6%	24,2%

^a Percentagens determinadas pelo método Kaplan Meier

^b n inclui todos os doentes que receberam pelo menos um dia de aférese

Tabela 5. Resultados de eficácia do estudo AMD3100-3102 – Mobilização de células CD34+ em doentes com mieloma múltiplo

Objetivo de eficácia ^b	Mozobil e G-CSF (n = 148)	Placebo e G-CSF (n = 154)	Valor de p ^a
Doentes que obtêm $\geq 6 \times 10^6$ células/kg em ≤ 2 dias de aférese e enxerto com êxito	104 (70,3%)	53 (34,4%)	< 0,001

^a Valor de p calculado utilizando a estatística Cochran-Mantel-Haenszel bloqueada por contagem plaquetária de linha basal

^b Um maior número de doentes estatisticamente significativo obteve $\geq 6 \times 10^6$ células/kg em ≤ 2 dias de aférese com Mozobil e G-CSF (n=106; 71,6%) do que com placebo e G-CSF (n=53; 34,4%), p < 0,001; Um maior número de doentes estatisticamente significativo obteve $\geq 6 \times 10^6$ células/kg em ≤ 4 dias de aférese com Mozobil e G-CSF (n=112; 75,7%) do que com placebo e G-CSF (n=79; 51,3%), p < 0,001; Um maior número de doentes estatisticamente significativo obteve $\geq 2 \times 10^6$ células/kg em ≤ 4 dias de aférese com Mozobil e G-CSF (n=141; 95,3%) do que com placebo e G-CSF (n=136; 88,3%), p=0,031.

Tabela 6. Estudo AMD3100-3102 – Proporção de doentes que obteve $\geq 6 \times 10^6$ células CD34+/kg por dia de aférese em doentes com mieloma múltiplo

Dias	Proporção ^a em Mozobil e G-CSF (n=144 ^b)	Proporção ^a em Placebo e G-CSF (n=150 ^b)
1	54,2%	17,3%
2	77,9%	35,3%
3	86,8%	48,9%
4	86,8%	55,9%

^a Percentagens determinadas pelo método Kaplan Meier

^b n inclui todos os doentes que receberam pelo menos um dia de aférese

Terapêutica de resgate de Doentes

No estudo AMD3100-3101, 62 doentes (10 no grupo Mozobil + G-CSF e 52 no grupo placebo + G-CSF), não conseguiram mobilizar número suficiente de células CD34+ e, como não podiam ser sujeitos a transplante, entraram num procedimento aberto de terapêutica de Resgate com Mozobil e G-CSF. Destes doentes, 55% (34 de 62) mobilizaram $\geq 2 \times 10^6$ /kg de células CD34+ e o seu enxerto foi bem sucedido. No estudo AMD3100-3102, 7 doentes (todos do grupo placebo + G-CSF) entraram no procedimento de terapêutica de Resgate. Destes doentes, 100% (7 de 7) mobilizaram $\geq 2 \times 10^6$ /kg de células CD34+ e o seu enxerto foi bem sucedido.

A dose de células estaminais hematopoiéticas utilizada para cada transplante foi determinada pelo investigador e todas as células estaminais hematopoiéticas que foram colhidas não foram necessariamente transplantadas. Para doentes transplantados nos estudos de Fase III, o tempo mediano até ao enxerto de neutrófilos (10-11 dias), o tempo mediano até ao enxerto de plaquetas (18-20 dias) e

a durabilidade do enxerto até 12 meses pós-transplante foram semelhantes nos grupos com Mozobil e placebo.

Os dados relativos a mobilização e enxerto de estudos Fase II de suporte (plerixafor 0,24 mg/kg administrado na noite ou na manhã antes da aférese) em doentes com linfoma não-Hodgkin, doença de Hodgkin ou mieloma múltiplo, foram semelhantes aos dados dos estudos de Fase III.

Nos estudos controlados por placebo, foi avaliado o aumento de múltiplos da contagem de células CD34+ no sangue periférico (células/ μ l) ao longo de um período de 24 horas, desde o dia anterior à primeira aférese até ao momento imediatamente antes da primeira aférese (Tabela 7). Durante esse período de 24 horas, a primeira dose de 0,24 mg/kg ou de placebo foi administrada 10-11 horas antes da aférese.

Tabela 7. Aumento de múltiplos da contagem de células CD34+ no sangue periférico na sequência da administração de Mozobil

Estudo	Mozobil e G-CSF		Placebo e G-CSF	
	Mediana	Média (DP)	Mediana	Média (DP)
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)

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Mozobil em crianças até 1 ano em mielossupressão induzida por quimioterapia para tratar doença maligna, que obrigue a um transplante autólogo de células estaminais hematopoéticas (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

A eficácia e segurança de Mozobil foram avaliadas num estudo aberto, multicêntrico e controlado em doentes pediátricos com tumores sólidos (incluindo neuroblastoma, sarcoma, sarcoma de Ewing) ou linfoma que eram elegíveis para transplante autólogo de células estaminais hematopoéticas (DFI12860).

Foram excluídos os doentes com leucemia, elevada percentagem de envolvimento persistente da medula antes da mobilização ou transplante de células estaminais prévio.

Quarenta e cinco doentes pediátricos (de 1 a menos de 18 anos) foram aleatorizados, 2: 1, usando 0,24 mg/kg de Mozobil mais mobilização padrão (G-CSF mais ou menos quimioterapia) versus controlo (mobilização padrão sozinha). A média de idade foi de 5,3 anos (min: max 1:18) no braço do Mozobil versus 4,7 anos (min: max 1:17) no grupo controlo.

Apenas um doente com menos de 2 anos de idade foi aleatorizado para o braço de tratamento com plerixafor. Houve um desequilíbrio entre os braços de tratamento nas contagens de CD34+ no sangue periférico no dia anterior à primeira aférese (ou seja, antes da administração de plerixafor), com menos CD34+ circulantes no sangue periférico (PB) no braço plerixafor. A mediana das contagens de células CD34+ no PB no início do estudo foi de 15 células/ μ l no braço de Mozobil versus 35 células/ μ l no braço de controlo. A análise primária mostrou que 80% dos doentes no braço Mozobil experimentaram pelo menos o dobro da contagem de CD34 + no PB, observada a partir da manhã do dia precedendo a primeira aférese planeada até à manhã anterior à aférese, versus 28,6% dos doentes no braço controlo ($p = 0,0019$). A mediana de aumento na contagem de CD34 + no PB desde o início até ao dia da aférese foi de 3,2 vezes no braço de Mozobil versus de 1,4 vezes no braço de controlo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de plerixafor foi avaliada em doentes com linfoma e mieloma múltiplo no nível de dose clínica de 0,24 mg/kg após pré-tratamento com G-CSF (10 µg/kg uma vez ao dia durante 4 dias consecutivos).

Absorção

O plerixafor é rapidamente absorvido após injeção subcutânea, atingindo os picos de concentração em cerca de 30-60 minutos ($t_{\text{máx}}$). Após administração subcutânea de uma dose de 0,24 mg/kg a doentes, depois de 4 dias de pré-tratamento com G-CSF, a concentração plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) e a exposição sistémica (AUC_{0-24}) de plerixafor foram de 887 ± 217 ng/ml e 4337 ± 922 ng.hr/ml, respetivamente.

Distribuição

O plerixafor liga-se moderadamente às proteínas do plasma humano até 58%. O volume de distribuição aparente de plerixafor no ser humano é de 0,3 l/kg, demonstrando que o plerixafor está grandemente confinado, embora não limitado, ao espaço dos fluidos extravasculares.

Biotransformação

O plerixafor não é metabolizado *in vitro* utilizando microsomas do fígado humano ou hepatócitos primários humanos, e não exibe atividade inibidora *in vitro* para as principais enzimas CYP450 metabolizantes do fármaco (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4/5). Em estudos *in vitro* com hepatócitos humanos, o plerixafor não induz as enzimas CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4. Estes resultados sugerem que o plerixafor tem um baixo potencial de envolvimento em interações medicamentosas dependentes de P450.

Eliminação

A principal via de eliminação de plerixafor é urinária. Após uma dose de 0,24 mg/kg em voluntários saudáveis com função renal normal, cerca de 70% da dose foi excretada inalterada na urina durante as primeiras 24 horas após administração. A semivida de eliminação ($t_{1/2}$) no plasma é de 3 a 5 horas. O plerixafor não se comportou como substrato nem como inibidor da P-glicoproteína num estudo *in vitro* com modelos celulares MDCKII e MDCKII-MDR1.

Populações especiais

Compromisso renal

Após uma dose única de 0,24 mg/kg de plerixafor, a depuração foi reduzida em indivíduos com graus variados de compromisso renal e foi correlacionada positivamente com a depuração da creatinina (CrCl). Os valores médios da AUC_{0-24} de plerixafor em indivíduos com compromisso renal ligeiro (CrCl 51-80 ml/min), moderado (CrCl 31-50 ml/min) e grave (CrCl ≤ 30 ml/min) foram de 5410, 6780, e 6990 ng.hr/ml, respetivamente, o que foi superior ao observado na exposição de indivíduos saudáveis com função renal normal (5070 ng hr/ml). O compromisso renal não teve efeito na $C_{\text{máx}}$.

Sexo

Uma análise farmacocinética populacional mostrou que o sexo não tem influência na farmacocinética de plerixafor.

População Idosa

Uma análise farmacocinética populacional mostrou que a idade não tem influência na farmacocinética de plerixafor.

População pediátrica

A farmacocinética de plerixafor foi avaliada em 48 doentes pediátricos (de 1 a menos de 18 anos) com tumores sólidos em doses subcutâneas de 0,16, 0,24 e 0,32 mg /kg com mobilização padrão (G-CSF mais ou menos quimioterapia). Com base no modelo farmacocinético da população e semelhante aos adultos, a dosagem baseada em µg / kg resulta em aumento da exposição ao plerixafor com o aumento do peso corporal em doentes pediátricos. No mesmo regime posológico baseado no peso de 240 µg/kg, (AUC_{0-24h}) a exposição média de plerixafor é menor em doentes pediátricos com idades entre 2 e <6

anos (1410 ng.h/ml), 6 a <12 anos (2318 ng.h/ml) e 12 a <18 anos (2981 ng. h/ml) que em adultos (4337 ng.h/mL). Com base no modelo farmacocinético da população, a exposição média ao plerixafor (AUC_{0-24h}) em doentes pediátricos com idade entre 2 e <6 anos (1905 ng.h ml), 6 a <12 anos (3063 ng.h/ml) e 12 a <18 anos (4015 ng.h /ml), na dose de 320 µg / kg estão mais próximos da exposição em adultos que receberam 240 µg /kg. No entanto, foi observada no estadio 2 do estudo a contagem da mobilização de CD34+ no PB.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os resultados de estudos de dose subcutânea única em ratos e ratinhos indicaram que plerixafor pode induzir efeitos neuromusculares transitórios, mas graves (movimento descoordenado), efeitos semelhantes aos dos sedativos (hipoactividade), dispneia, decúbito ventral ou lateral e/ou espasmos musculares. Os efeitos adicionais de plerixafor notados consistentemente em estudos de dose repetida em animais incluíram níveis aumentados de glóbulos brancos circulantes e excreção urinária aumentada de cálcio e magnésio em ratos e cães, ligeiro aumento de peso do baço em ratos, e diarreia e taquicardia em cães. Foram observados resultados histopatológicos de hematopoiese extramedular no fígado e no baço de ratos e/ou cães. Geralmente um ou mais destes resultados foi observado em exposições sistêmicas na mesma ordem de magnitude ou ligeiramente superiores à exposição clínica humana.

Os resultados do estudo para determinação do intervalo de dose em porcos miniatura juvenis e os estudos para determinação do intervalo de dose definitivos em ratos jovens foram semelhantes aos observados em ratinhos adultos, ratos e cães. As margens de exposição no estudo em ratos jovens com a dose máxima tolerada (MTD) foram ≥ 18 vezes quando comparadas com a dose pediátrica clínica mais elevada em crianças até aos 18 anos de idade.

Uma análise geral *in vitro* da atividade dos recetores demonstrou que o plerixafor, numa concentração (5 µg/ml) diversas vezes superior ao nível sistémico máximo no ser humano, tem uma afinidade de fixação moderada ou forte com diversos recetores predominantemente localizados em terminações nervosas pré-sinápticas no sistema nervoso central (SNC) e/ou no sistema nervoso periférico (SNP) (canal de cálcio tipo N, canal de potássio SK_{CA}, recetores de histamina H₃, muscarínicos de acetilcolina M₁ e M₂, adrenérgicos α _{1B} e α _{2C}, neuropeptídeos Y/Y₁ e poliamina NMDA do glutamato). A relevância clínica destes factos é desconhecida.

Estudos de farmacologia de segurança com plerixafor administrado por via endovenosa em ratos mostraram efeitos depressores respiratórios e cardíacos com exposições sistêmicas várias vezes superiores à exposição clínica humana enquanto a administração subcutânea apenas levou a efeitos respiratórios e cardiovasculares em níveis sistémicos mais elevados.

SDF-1 α e CXCR4 têm uma função muito importante no desenvolvimento embrio-fetal. O plerixafor demonstrou causar reabsorções aumentadas, pesos fetais diminuídos, atraso de desenvolvimento esquelético e aumento de anomalias fetais em ratos e coelhos. Dados de modelos animais sugerem também modulação de hematopoiese fetal, vascularização e desenvolvimento cerebelar por SDF-1 α e CXCR4. A exposição sistémica em "Níveis a que Não se Observaram Efeitos Adversos" relativamente a efeitos teratogénicos em ratos e coelhos, teve uma magnitude igual ou inferior à registada com doses terapêuticas em doentes. Este potencial teratogénico deve-se provavelmente ao seu mecanismo de ação farmacodinâmico.

Em estudos de distribuição em ratos, foram detetadas concentrações de plerixafor marcado radioactivamente em órgãos reprodutores (testículos, ovários, útero) duas semanas após doses únicas ou 7 doses repetidas diariamente em machos e após 7 doses repetidas diariamente em fêmeas. A velocidade de eliminação dos tecidos foi lenta.

Os efeitos potenciais de plerixafor na fertilidade masculina e no desenvolvimento pós-natal não foram avaliados em estudos não clínicos.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com plerixafor. O plerixafor não se revelou genotóxico numa bateria adequada de testes de genotoxicidade.

O plerixafor inibiu o crescimento de tumores em modelos *in vivo* de linfoma não-Hodgkin, glioblastoma, meduloblastoma e leucemia linfoblástica aguda quando administrado intermitentemente. Foi notado um aumento do crescimento do linfoma não-Hodgkin após uma administração contínua de plerixafor durante 28 dias. Espera-se que o risco potencial associado a este efeito seja baixo para a duração de curto prazo pretendida para a administração de plerixafor no ser humano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Ácido clorídrico, concentrado (ajuste do pH)
Hidróxido de sódio, (ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco não aberto
3 anos.

Após abertura

De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação em utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de vidro transparente de 2 ml, tipo I, 1 com uma tampa de borracha de butilo/clorobutilo e selo de alumínio com uma tampa de plástico de abertura fácil. Cada frasco contém 1,2 ml de solução.

Embalagem de 1 frasco.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Quaisquer medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/537/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 31 de julho de 2009

Data da última renovação: 11 de abril de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

Ou

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança Atualizados

O Titular da Autorização de Introdução no mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança atualizados para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do nº7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR, apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objectivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a data de apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a data de actualização de um PGR, ambos devem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mozobil 20 mg/ml solução injetável
Plerixafor

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada ml contém 20 mg de plerixafor.
Cada frasco contém 24 mg de plerixafor em 1,2 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: cloreto de sódio, ácido clorídrico (concentrado) e hidróxido de sódio para ajuste do pH e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 frasco
24 mg/ 1,2 ml

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para uso subcutâneo.
Para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Todo o produto que não for utilizado deverá ser eliminado.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/537/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS DE LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Mozobil 20 mg/ml solução injetável
Plerixafor
Para uso subcutâneo

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

24 mg/1,2 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Mozobil 20 mg/ml solução injetável plerixafor

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Mozobil e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Mozobil
3. Como utilizar Mozobil
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Mozobil
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Mozobil e para que é utilizado

Mozobil contém a substância ativa plerixafor que bloqueia uma proteína na superfície das células estaminais hematopoiéticas. Esta proteína "fixa" as células estaminais hematopoiéticas à medula óssea. O plerixafor melhora a libertação de células estaminais para a corrente sanguínea (mobilização). As células estaminais podem depois ser colhidas por uma máquina que separa os constituintes do sangue (máquina de aférese) e posteriormente congeladas e conservadas até ao seu transplante.

Se a mobilização é difícil Mozobil é utilizado para ajudar a colher células estaminais hematopoiéticas para a recolha, armazenamento e reintrodução (transplantação),

- Em adultos com linfoma (um cancro dos glóbulos brancos) ou com mieloma múltiplo (um cancro que afeta as células plasmáticas na medula óssea).
- Em crianças com idades entre 1 e menos de 18 anos com linfoma ou tumores sólidos.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Mozobil

Não utilize Mozobil

- se tem alergia ao plerixafor ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Mozobil.

Informe o seu médico:

- se tem ou teve algum problema cardíaco.
- se tem problemas renais. O seu médico pode ajustar a dose.
- se tem valores elevados de glóbulos brancos.
- se tem contagens baixas de plaquetas.
- se tem um historial de sensação de desmaio ou cabeça esvaída quando está de pé ou sentado, ou se já desmaiou depois de lhe terem sido administradas injeções.

O seu médico poderá pedir-lhe para fazer **análises regulares ao sangue** para controlar a sua contagem de células sanguíneas.

Não é recomendada a utilização de Mozobil para mobilização de células estaminais se tiver leucemia (um cancro do sangue ou da medula óssea).

Outros medicamentos e Mozobil

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Não deve utilizar Mozobil se estiver grávida, visto não haver experiência com Mozobil em mulheres grávidas. É importante que informe o seu médico se estiver grávida, pensa que possa estar ou se está a planear engravidar. Recomenda-se a utilização de métodos contraceptivos se estiver em idade fértil.

Não deve amamentar se estiver a utilizar Mozobil, dado não se saber se Mozobil é excretado no leite humano.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Mozobil pode causar tonturas e fadiga. Por conseguinte, deverá evitar conduzir se sentir tonturas, se se sentir cansado ou mal disposto.

Mozobil contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja é praticamente isento de sódio.

3. Como utilizar Mozobil

O seu medicamento será injetado por um médico ou por um enfermeiro.

Tomará primeiro G-CSF e em seguida Mozobil

A mobilização será iniciada administrando-lhe primeiro outro medicamento denominado G-CSF (fator de estimulação das colónias de granulócitos). O G-CSF ajudará o Mozobil a trabalhar adequadamente no seu organismo. Se quiser saber mais acerca do G-CSF informe-se junto do seu médico e leia o folheto informativo correspondente.

Que quantidade de Mozobil é administrada?

A dose recomendada em adultos é de 20 mg (dose fixa) ou 0,24 mg/kg peso corporal/dia.

A dose recomendada em crianças, de 1 a menos de 18 de idade é de 0,24 mg/kg de peso corporal/dia

A sua dose dependerá do seu peso corporal, que deve ser determinado na semana antes de receber a sua primeira dose. Se tem problemas renais moderados ou graves, o seu médico reduzirá a dose.

Como é que o Mozobil é administrado?

Mozobil é administrado por injeção subcutânea (por baixo da pele).

Quando é que o Mozobil é administrado pela primeira vez?

Receberá a sua primeira dose 6 a 11 horas antes da aférese (colheita das suas células estaminais hematopoiéticas).

Durante quanto tempo será administrado o Mozobil?

O tratamento dura 2 a 4 dias consecutivos (em alguns casos até 7 dias), até terem sido colhidas células estaminais suficientes para o seu transplante. Em alguns casos, poderão não ser colhidas células estaminais suficientes e a tentativa de colheita será parada.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico se

- pouco tempo depois de tomar Mozobil tiver uma erupção cutânea, inchaço em redor dos olhos, falta de ar ou falta de oxigénio, sentir cabeça esvaída quando está de pé ou sentado, sentir-se a desmaiar ou desmaiar.
- tiver dores na parte superior do abdómen, do lado esquerdo (barriga) ou no ombro esquerdo.

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- diarreia, náuseas (enjoo), vermelhidão ou irritação no local da injeção
 - contagem baixa de glóbulos vermelhos por exame laboratorial (anemia em crianças)

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- dor de cabeça
- tonturas, sensação de cansaço ou má disposição
- dificuldade em adormecer
- gases, prisão de ventre, indigestão, vómitos
- sintomas no estômago como dor, inchaço ou desconforto
- boca seca, dormência à volta da boca
- transpiração, vermelhidão generalizada da pele, dores nas articulações, dores nos músculos e nos ossos.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- reações alérgicas como erupção cutânea, inchaço à volta dos olhos, falta de ar
- reacções anafiláticas, incluindo choque anafilático
- sonhos anormais, pesadelos

Raramente, os efeitos secundários gastrointestinais podem ser graves (diarreia, vómitos, dores no estômago e náuseas).

Ataques cardíacos

Em ensaios clínicos, os ataques cardíacos em doentes com fatores de risco para ataque cardíaco após administração de Mozobil e G-CSF foram pouco frequentes. Informe imediatamente o seu médico se sentir desconforto no peito.

Formigueiro e dormência

É frequente os doentes a fazer terapêutica de cancro sentirem formigueiro e dormência. Cerca de um em cada cinco doentes teve estas sensações. No entanto, estes efeitos não parecem ocorrer com mais frequência quanto utiliza Mozobil.

Nas análises sanguíneas poderá ter também um aumento na contagem dos glóbulos brancos no sangue (leucocitose).

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Mozobil

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Depois de abrir o frasco, Mozobil deve ser utilizado imediatamente.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. O farmacêutico irá deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Mozobil

- A substância ativa é o plerixafor. Cada ml de solução injetável contém 20 mg de plerixafor. Cada frasco contém 24 mg de plerixafor em 1,2 ml de solução.
- Os outros componentes são cloreto de sódio, ácido clorídrico (concentrado) e hidróxido de sódio para ajuste de pH e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Mozobil e conteúdo da embalagem

Mozobil é fornecido como uma solução transparente que varia entre incolor e amarelo pálido, para injeção, num frasco de vidro com um tampão de borracha que não é de látex. Cada frasco contém 1,2 ml de solução.

Cada embalagem contém 1 frasco.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**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: +39 059 349811

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>