

## Casos Clínicos

# Movilización de Células Progenitoras Hematopoyéticas

Coordinación

Dr. Rafael Duarte Palomino  
Dr. José Luis Bueno Cabrera

- 
- CASO 1.** Administración de plerixafor en paciente con múltiples factores predictores de mala movilización e insuficiencia renal
- CASO 2.** Uso de plerixafor y bortezomib añadido a la estrategia de movilización como rescate en paciente pobre movilizador
- CASO 3.** Utilidad de plerifaxor como estrategia movilizadora en paciente con fracaso movilizador a estrategias previas y factores predictores de mala movilización



2021. CUQUERELLA MEDICAL COMMUNICATIONS • c/Barbadillo 4, 1ª planta oficina 7 • 28042 Madrid

[www.cuquerellamedical.com](http://www.cuquerellamedical.com)

ISBN: 978-84-09-25276-3

Queda rigurosamente prohibida, sin previa autorización por escrito de los editores, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier procedimiento.

## Movilización de Células Progenitoras Hematopoyéticas

### COORDINACIÓN

**Dr. Rafael Duarte Palomino**

*Servicio de Hematología. Hospital Univ. Puerta de Hierro. Madrid*

**Dr. José Luis Bueno Cabrera**

*Servicio de Transfusión-Banco de Sangre y Unidad de Hemoterapia no Transfusional*

*Servicio de Hematología. Hospital Univ. Puerta de Hierro. Madrid*

### CASO CLÍNICO 1.

Pág. 5

#### ADMINISTRACIÓN DE PLERIXAFOR EN PACIENTE CON MÚLTIPLES FACTORES PREDICTORES DE MALA MOVILIZACIÓN E INSUFICIENCIA RENAL

**Dres. Baldomero Moriano Palacios, M<sup>a</sup> Helena Bañas Llanos y Rocío Cardesa Cabrera**

*Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres*

### CASO CLÍNICO 2.

Pág. 9

#### USO DE PLERIXAFOR Y BORTEZOMIB AÑADIDO A LA ESTRATEGIA DE MOVILIZACIÓN COMO RESCATE EN PACIENTE POBRE MOVILIZADOR

**Dres. María Pérez Sala y Luis Miguel Hernández Mateo**

*Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Alicante*

### CASO CLÍNICO 3.

Pág. 12

#### UTILIDAD DE PLERIFAXOR COMO ESTRATEGIA MOVILIZADORA EN PACIENTE CON FRACASO MOVILIZADOR A ESTRATEGIAS PREVIAS Y FACTORES PREDICTORES DE MALA MOVILIZACIÓN

**Dr. Gutiérrez López de Ocariz**

*Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

---

<b>CM</b>	componente monoclonal
<b>G-CSF</b>	factor estimulante de colonias granulocíticas
<b>IgA</b>	inmunoglobulina A
<b>IgG</b>	inmunoglobulina G
<b>ECOG</b>	escala del <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>EEF</b>	electroforesis
<b>LDH</b>	lactato deshidrogenasa
<b>MM</b>	mieloma múltiple
<b>PS</b>	<i>performance status</i>
<b>PET</b>	tomografía por emisión de positrones
<b>rHuG-CSF</b>	factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante humano
<b>TAC</b>	tomografía axial computarizada
<b>TAPH</b>	trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
<b>VRD</b>	bortezomid + lenalidomida + dexametasona

# ADMINISTRACIÓN DE PLERIXAFOR EN PACIENTE CON MÚLTIPLES FACTORES PREDICTORES DE MALA MOVILIZACIÓN E INSUFICIENCIA RENAL

CASO CLÍNICO

1

Dres. Baldomero Moriano Palacios, M<sup>a</sup> Helena Bañas Llanos y Rocío Cardesa Cabrera  
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres

## INTRODUCCIÓN

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es actualmente parte de la terapia estándar para los pacientes con mieloma múltiple (MM). Una movilización exitosa de *stem cells* y una adecuada recolecta de las mismas son parte esencial para llevarlo a cabo.

El uso extendido del trasplante en tándem en MM y el desarrollo de nuevas terapias con mejora de la supervivencia han requerido actualizar las estrategias clásicas de movilización.

El objetivo de recolecta de células CD34<sup>+</sup> para un único trasplante está en 3–6 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>/kg y se estima que una cifra inferior a 2 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>/kg puede afectar a un implante adecuado.

A pesar de los métodos de movilización utilizados, entre un 5 y un 40 % de los pacientes que van a TAPH son difíciles de movilizar, debido a diversos factores como la edad avanzada, varias líneas de quimioterapia recibidas previamente, exposición a agentes alquilantes, lenalidomida, trombopenia...

Prevenir el fallo de movilización es prioritario. En este sentido, plerixafor (AMD3100), un inhibidor reversible del receptor CXCR4 e inicialmente desarrollado para tratar infecciones por VIH, se ha convertido en un fármaco muy

útil para lograr el éxito en la movilización de *stem cell*, bloqueando la interacción entre CXCR4 y CXCL12 (SDF-1), y liderando así la liberación de células CD34<sup>+</sup> de sus nichos en médula ósea hacia la circulación. De esta forma, plerixafor ha logrado su aprobación por la FDA (*Food and Drug Administration*) de los EE.UU. en 2008 y por la EMA (*European Medicines Agency*) en 2009 para su uso en pacientes con MM y linfoma.

La evidencia actual disponible sugiere que el uso de plerixafor suprime los efectos de algunos factores predictores de mala movilización, recomendándose su administración en el momento adecuado, basándose en el recuento de células CD34<sup>+</sup> preaféresis en sangre periférica.

De este modo se evitan los riesgos, retraso en el trasplante, incremento del coste y utilización de recursos y el coste emocional que suponen para el paciente y el sistema sanitario los fracasos repetidos de la movilización.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Exponemos el caso clínico de un paciente varón de 72 años de edad, con diagnóstico en 2010 de mieloma múltiple inmunoglobulina G (IgG) Kappa a los 64 años, sin otros antecedentes personales de interés.

Es tratado inicialmente con 6 ciclos de bortezomib + dexametasona. Posteriormente pasa una estancia en Cuba donde recibe 3 ciclos adicionales de bortezomib y posteriormente talidomida. En la reevaluación al regreso, tres años después, se observa IgG de 5550 y recibe 10 ciclos de bortezomib + dexametasona, sin obtener respuesta completa.

En 2014 se plantea la posibilidad de realización de TAPH, pero no se realiza al observarse refractariedad al tratamiento (IgG 3180 y componente monoclonal –CM– 1,89).

## Correspondencia

**Dr. Baldomero Moriano Palacios**

Servicio de Hematología y Hemoterapia  
Hospital San Pedro de Alcántara

c/ Ronda de San Francisco s/n • 10002 • Cáceres

[bmpbaldo30@gmail.com](mailto:bmpbaldo30@gmail.com)

De este modo, recibe tratamiento con 7 ciclos de lenalidomida + dexametasona, logrando disminución de IgG a 903 y CM 0,49. A los 3 meses, se observa empeoramiento analítico con IgG 2140 y CM 1,63, y se administran 4 ciclos adicionales de lenalidomida + dexametasona en 2016, obteniéndose respuesta parcial.

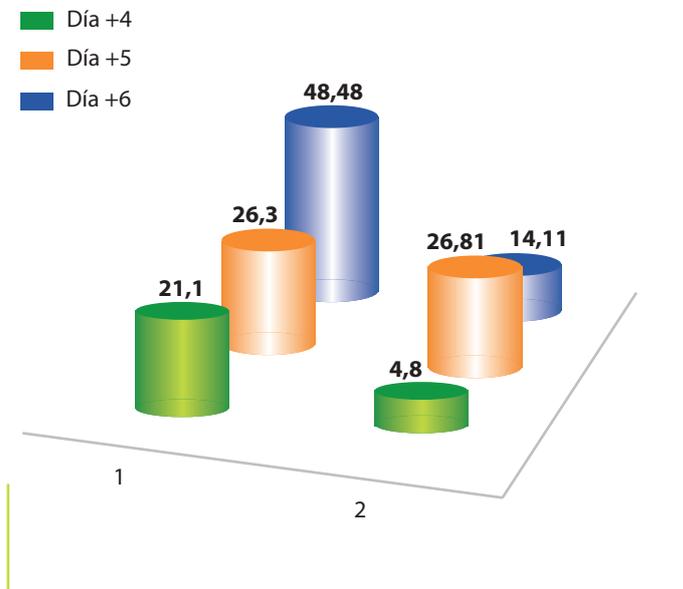
En este momento, es remitido a nuestro hospital para aféresis de progenitores hematopoyéticos en diciembre de 2016. En nuestro centro, se procede a la canalización de catéter venoso central femoral derecho y se utiliza la máquina de aféresis COBE® Spectra.

Se moviliza con factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) a dosis de 22,05  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  durante 5 días. En el día +4 de la movilización se obtiene un recuento de 4,8 células  $\text{CD}34^+/\mu\text{l}$ . En el 4º y 5º día se administra plerixafor, medio vial subcutáneo cada día (se precisó ajuste a función renal, presentando el paciente una creatinina sérica de 1,96  $\text{mg}/\text{dl}$ ; aclaramiento de creatinina 33,83  $\text{ml}/\text{min}$ ), recibiendo en total 1 vial de plerixafor. Tras su administración, sin presentarse efectos adversos, se obtuvieron recuentos preaféresis de células  $\text{CD}34^+$  en sangre periférica de 26,81  $\text{CD}34^+/\mu\text{l}$  en el día +5 y de 14,11  $\text{CD}34^+/\mu\text{l}$  en el día +6 (FIGURA 1).

Con dicha estrategia se obtuvieron  $2,03 \times 10^6/\text{kg}$  en un total de 2 procedimientos de aféresis (días +5 y +6). Se realiza TASPE el 01/02/2017 en situación de respuesta parcial, con acondicionamiento con melfalán 250  $\text{mg}$  i.v., sin presentar complicaciones relevantes tras el mismo y

**Figura 1**

Contaje preaféresis de leucocitos  $\times 10^9$  (1) y  $\text{CD}34^+/\mu\text{l}$  (2) antes (día +4) y tras plerixafor (día +5 y +6)



con buena recuperación hematopoyética posterior. En la reevaluación a los 3 meses postrasplante, se encontraba en situación de respuesta parcial, iniciándose mantenimiento con lenalidomida + dexametasona hasta la actualidad.

## DISCUSIÓN

El objetivo de la presentación de este caso es resaltar el verdadero reto que supone en ocasiones llevar a cabo con éxito la movilización de progenitores hematopoyéticos con vistas a la realización de TAPH.

De este modo, en nuestro caso nos enfrentamos a un paciente que presenta varios factores predictores de mala movilización, descritos por el grupo italiano GITMO (*Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo*): historia previa de exposición a múltiples líneas de quimioterapia, y en concreto gran número de ciclos de lenalidomida (11 en total), que ha demostrado tener un impacto negativo en la movilización por encima de 4 ciclos, presencia de trombocitopenia  $95.000/\text{mm}^3$ , que da idea de una pobre reserva medular y edad avanzada (70 años en el momento del trasplante). El paciente además presentaba insuficiencia renal, precisando ajuste de dosis de plerixafor.

Todo ello requirió establecer una estrategia de movilización eficaz, en la que la administración de plerixafor en el momento adecuado, basándonos en el recuento preaféresis de células  $\text{CD}34^+/\mu\text{l}$  en sangre periférica, con la ya demostrada correlación entre dicho valor y el rédito de la colecta, permitió lograr el éxito en la movilización.

Por ello, se han desarrollado diversos algoritmos para guiar la estrategia de movilización basándose en el contaje preaféresis de células  $\text{CD}34^+$ .

La gran efectividad de plerixafor en combinación con G-CSF comparado con la administración única de G-CSF ha sido demostrada en estudios aleatorizados separados de pacientes con linfoma y mieloma (DiPersio *et al*, 2009), asociándose a menor número de sesiones de

aféresis requerida, mayor número de células  $\text{CD}34^+$  obtenidas, tasas más bajas de fallo de movilización, y a pesar de ser un fármaco caro, algunos estudios han demostrado que el uso preventivo de plerixafor en pacientes seleccionados en alto riesgo o bien probado de pobre movilizador, resulta en costes totales similares o incluso menores cuando se comparan con métodos clásicos de movilización, ya que reduce la utilización de recursos, el número de hospitalizaciones, transfusiones, antibioterapia, dosis de G-CSF y permite completar la aféresis en un solo día a mayor número de pacientes. A todo ello habría que añadir los potenciales costes asociados a un retraso en el trasplante, fallos de movilización, coste emocional, aféresis prolongadas...

Existe una necesidad de desarrollar estudios prospectivos que analicen las diferentes estrategias de movilización, valorando efectividad clínica, coste-eficacia, así como lograr avances en el conocimiento del microambiente medular, los mecanismos biológicos implicados en la movilización e implante postrasplante.

En relación con este último, se ha demostrado en modelos murinos y primates que las células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica movilizadas con plerixafor tienen proporciones más altas de células en fase de crecimiento, células progenitoras primitivas  $\text{CD}34^+\text{CD}38^-$ , linfocitos B y T, células dendríticas y células NK y también tienen expresión incrementada de VLA-4 y CXCR4. Estas características sugieren que las *stem cells* movilizadas con plerixafor pueden tener mayor capacidad para repoblar la médula y reconstituir el sistema inmune comparado con las células movilizadas con G-CSF solo.

1. Shah N, Callander N, Ganguly S, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1155–66.

2. Duong HK, Savani BN, Copelan E, et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(9):1262–73.

3. Jantunen E, Varmavuo V. Plerixafor for mobilization of blood stem cells in autologous transplantation: an update. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14:851–61.

4. Arora S, Majhail NS, Liu H. Hematopoietic Progenitor Cell Mobilization for Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma in Contemporary Era. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19:200–5.

5. Giralt S, Costa L, Schriber J, et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:295–308.

6. Civriz Bozdog S, Tekgunduz E, Altuntas F. The current status in hematopoietic stem cell mobilization. *J Clin Apher.* 2015;30:273–280.

7. Kurnaz F, Kaynar L. Peripheral blood stem cell mobilization failure. *Transfus Apher Sci.* 2015;53:3–7.

El caso presentado por el Dr. Moriano y col. es un ejemplo clásico de la eficacia de plerixafor para rescatar un fracaso de movilización en un paciente con múltiples factores de riesgo, como la edad avanzada, el tratamiento previo con lenalidomida y reserva medular pobre. Además, este caso proporciona evidencia del uso de plerixafor y ajuste de su dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Tras la evidencia de un fracaso de movilización el día +4 ( $<10 \text{ CD34}^+/\mu\text{l}$ ), el uso de plerixafor permitió aumentar 5,5 veces el recuento de  $\text{CD34}^+$  en el día +5.

Como se muestra en la figura 1, plerixafor incrementa selectivamente la movilización de  $\text{CD34}^+$ , pero no de leucocitos totales; que habitualmente se eleva de forma más discreta.

# USO DE PLERIXAFOR Y BORTEZOMIB AÑADIDO A LA ESTRATEGIA DE MOVILIZACIÓN COMO RESCATE EN PACIENTE POBRE MOVILIZADOR

CASO CLÍNICO

2

Dres. María Pérez Sala y Luis Miguel Hernández Mateo

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Alicante

## ANTECEDENTES PERSONALES

Se presenta el caso de una mujer de 59 años diagnosticada de linfoma folicular en 2014. No constaban reacciones medicamentosas conocidas.

Antecedentes médicos: talasemia con necesidad de ferroterapia durante 30 años, artrosis lumbar, síndrome del túnel carpiano bilateral y hernia de hiato. Fumadora de 10 años-paquete. Intervenida de xantelasma en párpados.

## HISTORIA HEMATOLÓGICA

Se trata de una mujer de 59 años que en el año 2014 acudió a consultas de Otorrinolaringología por un cuadro poliadenopático laterocervical de años de evolución, sumado a adenopatías supraclaviculares, axilares e inguinales asociado a dermatitis. No asociaba síntomas B y tenía un *performance status* (PS) de 1 (escala ECOG). Tras las pruebas complementarias, se diagnosticó de linfoma no Hodgkin folicular estadio IV-A, por afectación de la médula ósea.

Se inició tratamiento con R-bendamustina, 6 ciclos, con una respuesta completa radiológica. Se continuó con rituximab de mantenimiento.

## Correspondencia

**Dra. María Pérez Sala y**

**Dr. Luis Miguel Hernández Mateo**

Servicio de Hematología y Hemoterapia  
Hospital General Universitario de Alicante  
Avda. Pintor Baeza, 12 • 03010 • Alicante

[mp.sala@gmail.com](mailto:mp.sala@gmail.com) y [hernandez\\_luima@gva.es](mailto:hernandez_luima@gva.es)

Al año siguiente tuvo una progresión ganglionar sin síntomas B asociados, por lo que inició tratamiento con R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) 6 ciclos. En 2017 tuvo una segunda progresión ganglionar, iniciándose R-ICE (rituximab, ifosfamida, carboplatino y fosfato de etopósido) 2 ciclos. Fue refractaria a las dos líneas previas, por lo que se administró 1 ciclo de R-DHAP (rituximab, dexametasona, citarabina y platino), alcanzándose respuesta parcial en noviembre de 2018. Como secuelas, tuvo una toxicidad hematológica importante.

Se presentó el caso en el Comité de Linfomas de nuestro hospital y se decidió ulterior trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

## EPISODIO ACTUAL Y MOVILIZACIÓN

La paciente cumplía criterios de dificultad en la movilización, por lo que se administró el protocolo de malos movilizadores de nuestro centro con G-CSF a dosis de 10 mcg/kg/12 h s.c. durante 4 días y plerixafor 0,24 mg/kg s.c., administrado la noche previa a la sesión de aféresis, en dosis única.

El protocolo incluye la determinación de la concentración de CD34<sup>+</sup> en sangre periférica el día +5 (día de la aféresis) antes de iniciar el proceso (habitualmente se considera suficiente una concentración igual o superior a 10 células/ $\mu$ l) y la posibilidad de realizar grandes volúmenes de aféresis, movilizando entre 3–6 volemias del paciente mediante la máquina de aféresis Optia-Spectra flujo continuo<sup>1</sup>.

El 5 de febrero de 2019 se realizó la primera sesión de aféresis. Previamente a la misma se realizó la determinación de células CD34<sup>+</sup> en sangre periférica, que fue de 2,98 células/ $\mu$ l. No obstante, dadas las características de la paciente, se decidió continuar con el procedimiento. Tras la sesión se obtuvieron 0,31 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>/kg.

Dado que tuvo un rendimiento muy bajo, se le dio de alta. Se volvió a intentar realizar una segunda aféresis un mes después con un protocolo consistente en la administración subcutánea de bortezomib los días -11 y -8 a una dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup> asociado a G-CSF a dosis de 10 µg/kg/12 h s.c. durante 4 días previos a la aféresis y plerixafor 0,24 mg/kg s.c. la noche previa de la misma. En el panel preaféresis se obtuvieron 9,35 células CD34<sup>+</sup>/µl. Tras la sesión se obtuvieron 2,56 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>/kg.

Se realizó una segunda aféresis en el mismo ingreso, obteniéndose en el panel preaféresis 18,41 células CD34<sup>+</sup>/µl. Tras la segunda sesión se obtuvieron 2,71 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>/kg. La viabilidad de las células CD34<sup>+</sup> en las dos últimas aféresis fue del 99 %, mientras que en la aféresis inicial fue del 66 %.

En total, contando con la aféresis del mes anterior se consiguieron 5,58 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>/kg, movilizándose un promedio de 4 volemias (TABLA 1).

**Tabla 1**

Resumen de las sesiones de aféresis y células recogidas	Datos analíticos	Régimen de movilización		
		Plerixafor + G-CSF	Plerixafor + G-CSF + bortezomib	
CD34 <sup>+</sup> preaféresis (µl)		2,98	9,35	18,41
CD34 <sup>+</sup> producidas (/kg)		0,31 x 10 <sup>6</sup>	2,56 x 10 <sup>6</sup>	2,71 x 10 <sup>6</sup>
Volemias procesadas		4	4	4
Viabilidad celular (%)		66 %	99 %	99 %
CD34 <sup>+</sup> totales (/kg)		<b>5,58 x 10<sup>6</sup></b>		

1. López-Castaño F, Manresa P, Díaz V, Arranz E, López J, Pérez M, Alda O, Hernández L. Comparison and cost analysis of three protocols for mobilization and apheresis of haematopoietic progenitor cells. *J Clin Apher.* 2019;34(4):461–7.

2. Hartmann T, Hübel K, Monsef I, Engert A, Skoetz N. Additional plerixafor to granulocyte colony-stimulating factors for haematopoietic stem cell mobilisation for autologous transplantation in people with malignant lymphoma or multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10):CD010615.

3. Partanen A, Valtola J, Ropponen A, et al. Preemptive plerixafor injection added to pegfilgrastim after chemotherapy in non-Hodgkin lymphoma patients mobilizing poorly. *Ann Hematol.* 2017;96(11):1897–906.

## DISCUSIÓN

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos ha mejorado la supervivencia en muchos pacientes con linfomas y mielomas. Las células madre se pueden movilizar desde el nicho medular con quimioterápicos asociados a G-CSF o G-CSF en monoterapia. Sin embargo, un porcentaje elevado de pacientes (15–30 %) fracasará en la movilización de un número adecuado de células madre con estas estrategias. En este tipo de pacientes se puede optimizar la recogida de células mediante el uso del plerixafor<sup>2,3</sup>.

El caso de nuestra paciente la clasificaba como un perfil desfavorable a la hora de recoger una cifra óptima de células madre, lo que denominamos pacientes «malos o pobres movilizadores». Dado que presentó una toxicidad

hematológica importante con los regímenes quimioterápicos previos y un fracaso en la recogida de *stem cells* en la primera aféresis, optamos por un protocolo que combinara el plerixafor con un inhibidor del proteosoma, el bortezomib<sup>4</sup>.

Ambos interfieren en el anclaje de las células madre a la matriz medular, el plerixafor mediante la inhibición de la molécula CXCR4 y el bortezomib modulando el eje de adhesión celular VLA-4/VCAM-1. Además, en pacientes en riesgo de progresión oncológica previo a la aféresis, puede que este tipo de quimioterápicos añada efecto antitumoral, especialmente en los mielomas y ciertos tipos de linfomas, concretamente el folicular o el linfoma de células del manto.

Como conclusión, ante casos como el expuesto, nuestro protocolo de movilización con grandes volúmenes de sangre total mediante una vía de alto flujo, sumado a G-CSF a dosis plenas, plerixafor preventivo y un inhibidor del proteosoma pueden resultar efectivos en la recolección de células madre sin ocasionar efectos adversos reseñables en el paciente.

4. Abhyankar S, Lubanski P, DeJarnette S, et al. A novel hematopoietic progenitor cell mobilization regimen, utilizing bortezomib and filgrastim, for patients undergoing autologous transplant. *J Clin Apher.* 2016;31(6):559–63.

## COMENTARIOS

### COORDINADORES

**Dr. Rafael Duarte Palomino**  
**Dr. José Luis Bueno Cabrera**

En pacientes identificados como pobres movilizadores, la administración de plerixafor el día previo a la aféresis (día +4) junto a la pauta habitual de rHuG-CSF (estrategia *preemptive*) permite reducir los fracasos de movilización; en comparación con una estrategia en la que se usa plerixafor como rescate en el día de la aféresis (día +5)<sup>1</sup>.

En el caso descrito por los Dres. Pérez Sala y Hernández Mateo, el uso *preemptive* de plerixafor no fue suficiente para alcanzar una movilización adecuada, lo que comprometía la posibilidad de realizar un trasplante autólogo en este paciente. En esta situación, los autores decidieron explorar el efecto movilizador de bortezomib de forma sinérgica a rHuG-CSF y plerixafor; con un excelente resultado.

Plerixafor bloquea la unión del receptor CXCR4 en las células CD34<sup>+</sup> al estroma medular, lo que constituye un mecanismo de acción muy específico para inducir la movilización celular. Sin embargo, algunos fármacos tienen un efecto movilizador no selectivo que se ha evidenciado tras su aprobación para otras indicaciones.

El bortezomib, o también recientemente el sildenafil<sup>2</sup>, han sido descritos como fármacos que poseen este efecto movilizador paradójico, el cual debemos conocer y este caso muestra como estrategias de rescate en pacientes que no responden a las pautas estándares de movilización.

1. Sánchez-Ortega I, Querol S, Encuentra M, et al. Plerixafor in patients with lymphoma and multiple myeloma: Effectiveness in cases with very low circulating CD34<sup>+</sup> cell levels and preemptive intervention vs remobilization. *Bone Marrow Transpl.* 2015;50(1):34–9.

2. Smith-Berdan S, Bercasio A, Rajendiran S, Forsberg EC. Viagra Enables Efficient, Single-Day Hematopoietic Stem Cell Mobilization. *Stem Cell Reports.* 2019;13(5):787–92.

# UTILIDAD DE PLERIFAXOR COMO ESTRATEGIA MOVILIZADORA EN PACIENTE CON FRACASO MOVILIZADOR A ESTRATEGIAS PREVIAS Y FACTORES PREDICTORES DE MALA MOVILIZACIÓN

CASO CLÍNICO **3**

**Dr. Gutiérrez López de Ocariz**

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 61 años con diagnóstico de mieloma múltiple IgA Lambda de alto riesgo citogenético (R-ISS 3) en tratamiento de 1º línea con esquema VRD (bortezomib + lenalidomida + dexametasona), pendiente de realización de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos como terapia de consolidación en primera línea.

## ANTECEDENTES PERSONALES Y TRATAMIENTO HABITUAL

- Sin alergias medicamentosas conocidas.
- Diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina. Sin hipertensión arterial ni dislipemia.
- Carcinoma de pulmón no microcítico estadio IIIC (T4N3M0) en 2015 tratado con quimiorradioterapia concurrente basada en esquema carboplatino y paclitaxel en situación de respuesta completa, sin datos de persistencia de viabilidad tumoral.

## HISTORIA ACTUAL

En enero de 2020, a raíz de un ingreso para estudio de síndrome constitucional con intenso dolor lumbo-sacro, el paciente fue diagnosticado de mieloma múltiple IgA Lambda.

## Correspondencia

**Dr. Gutiérrez López de Ocariz**

Servicio de Hematología y Hemoterapia  
Hospital Universitario 12 de Octubre.

Avda. de Córdoba s/n • 28026 • Madrid

[xabi\\_vg@hotmail.es](mailto:xabi_vg@hotmail.es)

En el momento del diagnóstico el paciente presenta los siguientes datos en las pruebas complementarias.

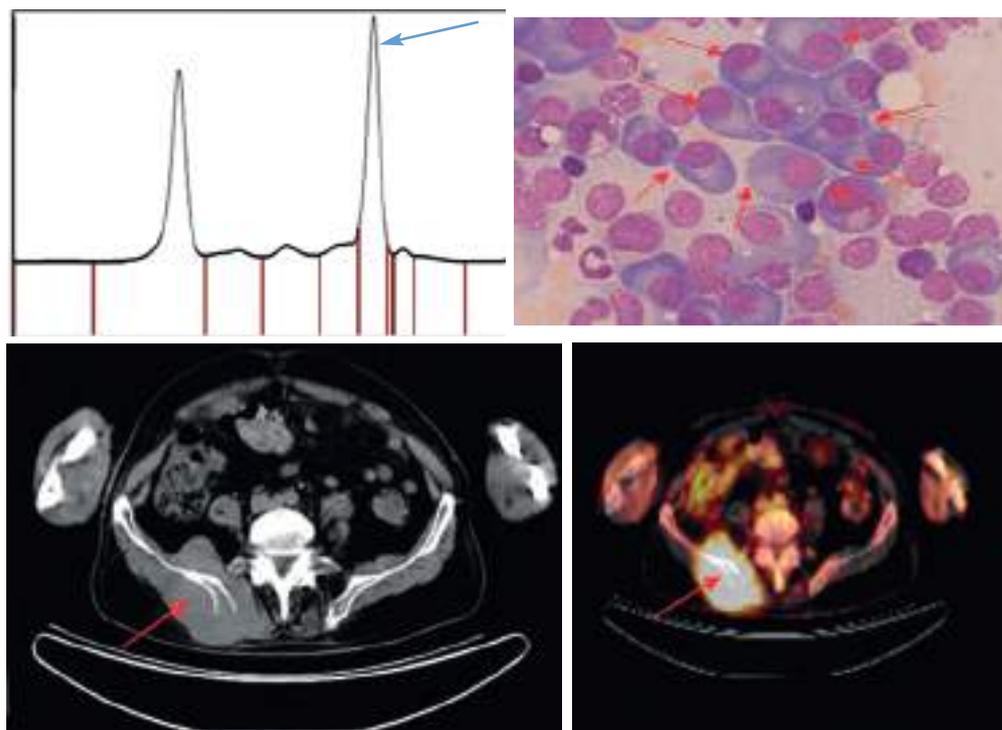
## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS (FIGURA 1)

- **Análítica:** creatinina 1,6 mg/dl (0,50–0,90), proteínas totales 9,4 g/dl (6,4–8,3), albúmina 3,1 g/dl (3,5–5,0), LDH 510 U/l (135–214), beta-2-microglobulina 5,7 mg/l (0,8–2,3), hemoglobina 8,2 g/dl (11,4–15,1), plaquetas 65 x 1.000/ $\mu$ l (140–450), leucocitos 4,9 x 1.000/ $\mu$ l (4,0–11,6) y neutrófilos 1,3 x 1.000/ $\mu$ l (1,8–7,6).
- **Electroforesis (EEF) de suero:** banda monoclonal en región beta-1 de 4,12 g/dl.
- **Inmunofijación en suero:** paraproteína IgA Lambda.
- **Cadenas ligeras libres en suero:** Kappa libre 5,6 mg/l (3,3–19,4), Lambda libre 122,2 mg/l (5,7–26,3), índice Kappa/Lambda libre 0,05 (0,26–1,65).
- **Inmunoglobulinas:** IgG 233 mg/dl (700–1.600), IgA 3.830 mg/dl (70–400) e IgM <18,8 mg/dl (40–230).
- **Orina:** no proteinuria 24 h. EEF e inmunofijación en orina: negativos.
- **Estudio medular:** infiltración por 54 % de células plasmáticas atípicas (54 %) con inmunofenotipo patológico. Citogenética de alto riesgo (ganancia 1q, delección 1p y delección 17p/TP53).
- **PET-TAC:** lesión lítica expansiva en espina ilíaca derecha con importante componente de partes blandas, hipermetabólica e incremento heterogéneo de la actividad metabólica sobre la medula ósea.

## JUICIO CLÍNICO

- Mieloma múltiple IgA Lambda de alto riesgo (DS III, ISS 3 y R-ISS 3) en tratamiento de 1ª línea según esquema VRD (bortezomib + lenalidomida + dexametasona).

Figura 1



En la parte superior aparece representado el pico monoclonal en EEF sérica; así como la infiltración citológica por células plasmáticas con rasgos atípicos. Por otro lado, en la parte inferior se observa una lesión lítica expansiva en espina iliaca posterior derecha con importante componente de partes blandas

## EVOLUCIÓN

El paciente comenzó tratamiento con VRD con buena tolerabilidad, alcanzando respuesta completa tras el 3<sup>er</sup> ciclo. En este momento estaba previsto realizar la movilización de progenitores hematopoyéticos con vistas a realizar consolidación con trasplante autólogo tras completar 6 ciclos.

No obstante, debido a la pandemia por SARS-CoV-2, la recolección de progenitores tuvo que ser pospuesta y, dado el alto riesgo intrínseco de su mieloma múltiple, se decidió continuar con el tratamiento.

Tras el 5<sup>o</sup> ciclo de tratamiento, y encontrándose el paciente en situación de respuesta completa estricta, se decidió iniciar estrategia movilizadora con G-CSF 10 mcg/kg cada 12 horas durante 5 días, que resultó insuficiente, ya que en el recuento de CD34<sup>+</sup> en sangre periférica presentaba 4,2 células CD34<sup>+</sup>/μl.

No obstante, se decidió mantener durante dos días adicionales la misma estrategia, aunque nuevamente el recuento de CD34<sup>+</sup> fue insuficiente (5,4 células CD34<sup>+</sup>/μl).

En ese momento se decidió modificar la estrategia movilizadora e iniciar ciclofosfamida 1,5 g/m<sup>2</sup> + G-CSF 5 μg/12 horas,

lográndose un recuento algo superior a los previos, pero nuevamente insuficiente (7,8 células CD34<sup>+</sup>/μl).

Teniendo en cuenta que el paciente había experimentado dos fallos de movilización previos y presentaba varios factores predictivos de mala capacidad movilizadora (edad avanzada, uso de lenalidomida, quimioterapia y radioterapia previa...), se decidió utilizar plerifaxor asociado a G-CSF.

El paciente comenzó con G-CSF a 10 mcg/kg cada 12 horas durante 4 días y administración de dosis puntual de 18 mg de plerifaxor subcutánea (0,24 mg x 75 kg de peso) 6 horas antes de la aféresis.

Se realizó recuento de CD34<sup>+</sup> en sangre periférica objetivándose un recuento adecuado de 62,4 células CD34<sup>+</sup>/μl, por lo que se realizó recolección de progenitores hematopoyéticos CD34<sup>+</sup>, lográndose un total de 7,04 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>/kg que se criopreservaron en dos bolsas diferentes de 3,52 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>/kg cada una de ellas.

El paciente completó un 6<sup>o</sup> ciclo adicional antes de someterse al trasplante autólogo que transcurrió sin incidencias y con un injerto medular adecuado (FIGURA 2).

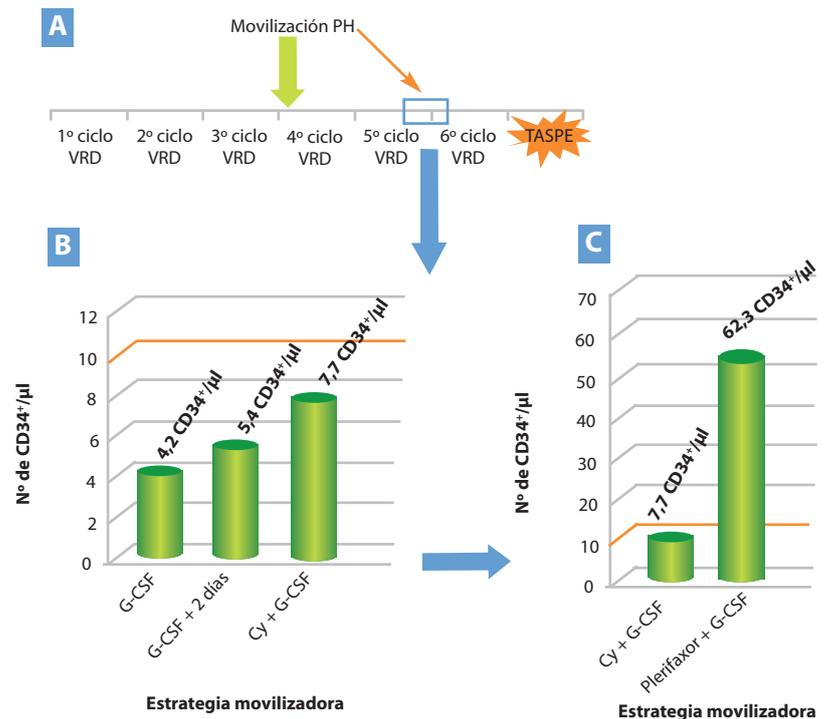
Figura 2

Recuento de CD34<sup>+</sup> en sangre periférica

**A.** Plan previsto inicialmente, donde se observa que la movilización tuvo que ser pospuesta hasta el 5º ciclo de VRD.

**B.** Estrategias movilizadoras utilizadas, así como el resultado en términos de CD34<sup>+</sup> en sangre periférica logradas con cada una de ellas, siendo todas ellas insuficientes (la línea naranja horizontal establece el límite necesario para poder realizar la recolección).

**C.** Se observa cómo tras el uso del plerifaxor se logra obtener la suficiente cantidad de CD34<sup>+</sup> en sangre periférica para llevar a cabo la recolección.



## CONCLUSIONES

Este es un caso clínico donde aparece representado un paciente de 61 años con diagnóstico de mieloma múltiple IgA Lambda de alto riesgo con indicación de trasplante autólogo (incluso en tándem) en primera línea.

No obstante, si prestamos atención a los antecedentes médicos previos del paciente, podemos observar cómo presenta varios factores predictores de mala capacidad movilizadora, tales como un uso excesivo de lenalidomida (5 ciclos), edad avanzada del paciente (61 años), quimioterapia y radioterapia previa (antecedente de carcinoma de pulmón), corto intervalo de tiempo transcurrido desde el último ciclo de VRD...

Inicialmente se intentó movilización con G-CSF 10 mcg/12h que resultó fallida, decidiéndose en ese momento, y debido al efecto antimielomatoso que se le atribuye, intentar la movilización con ciclofosfamida 1,5 g combinado con G-CSF 5 mcg/12h.

Probablemente como consecuencia de los citados factores predictivos de mala movilización y el uso subóptimo de la segunda estrategia movilizadora se produjo un nuevo fracaso, que no obstante, fue solucionado con el uso de plerifaxor combinado con G-CSF, permitiendo la recolección y el posterior trasplante.

En conclusión, plerifaxor, un antagonista selectivo reversible del receptor de quimiocina CXCR4 que actúa bloqueando la unión de su ligando afín (CXCL12) y permitiendo la salida a la circulación sistémica tanto de células maduras como pluripotentes, es una estrategia adecuada para todos aquellos pacientes con fallo de movilización previo, incluso en aquellos pacientes que aúnan varios factores de riesgo que afectan a la capacidad movilizadora, todo ello con un perfil de eficacia y tolerabilidad adecuado; probablemente en nuestro caso hubiese sido más acertado iniciar plerifaxor tras el primer fallo movilizador en lugar de haber planteado otra alternativa previa.

1. Veltri L, et al. Hematopoietic progenitor cell mobilization with "just-in-time" plerixafor approach is a cost-effective alternative to routine plerixafor use. *Cytotherapy*. 2015 Dec;17(12):1785-92.

2. Yang X, et al. Efficacy and safety of plerixafor for hematopoietic stem cell mobilization for autologous transplantation in patients with non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2019 Aug;18(2):1141-1148.

3. Watts NL, et al. Mobilization of Hematopoietic Progenitor Cells for Autologous Transplantation Using Pegfilgrastim and Plerixafor: Efficacy and Cost Implications. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Feb;25(2):233-238.

4. Aros S, et al. Hematopoietic Progenitor Cell Mobilization for Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma in Contemporary Era. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019 Apr; 19(4):200-205.

Se trata de un caso muy típico de fallo de movilización en un paciente que ha recibido quimioterapia previa con carboplatino por un cáncer de pulmón y posteriormente lenalidomida para su mieloma; en el que se consigue una buena respuesta tras el uso de plerixafor.

Estamos de acuerdo con el Dr. Gutiérrez, en que habría sido acertado utilizar plerixafor tras el primer fallo de movilización. La utilización de quimioterapia como estrategia de rescate tras un fracaso previo es utilizada con frecuencia para evitar el coste de plerixafor; sin embargo, generalmente es ineficaz, retrasa la recolección de progenitores del paciente y aumenta el coste global para obtener la dosis celular deseada.

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Mozobil 20 mg/ml solución inyectable. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Un ml de solución contiene 20 mg de plerixafor. Cada vial contiene 24 mg de plerixafor en 1,2 ml de solución. Excipientes con efecto conocido: Cada ml contiene aproximadamente 5 mg (0,2 mmoles) de sodio. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable. Solución transparente, de incolora a amarillo pálido, con un pH de 6,0-7,5 y una osmolaridad de 260-320 mOsm/kg. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Pacientes adultos. Mozobil está indicado, en combinación con un factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), para potenciar la movilización de células madre hematopoyéticas a sangre periférica para su recogida y posterior trasplante autólogo en pacientes adultos con linfoma o mieloma múltiple cuyas células se movilicen con dificultad (ver sección 4.2). Pacientes pediátricos (de 1 a menos de 18 años). Mozobil está indicado en combinación con G-CSF para potenciar la movilización de células madre hematopoyéticas a sangre periférica para su recogida y posterior trasplante autólogo en niños con linfoma o tumores sólidos malignos, ya sea: • de forma preventiva, cuando se considera que el recuento de células madre circulantes en el día previsto de recogida, después de la movilización adecuada con G-CSF (con o sin quimioterapia), es insuficiente respecto al rendimiento deseado de células madre hematopoyéticas, o • cuando no se logra recoger de forma previa suficientes células madre hematopoyéticas (ver sección 4.2). **4.2 Posología y forma de administración.** El tratamiento con Mozobil debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista en oncología y/o hematología. Los procedimientos de movilización y aféresis deben realizarse en colaboración con un centro de oncología-hematología con experiencia apropiada en este campo y en el que se pueda realizar correctamente el control de las células madre hematopoyéticas. Se han identificado como indicadores de una movilización escasa tener más de 60 años y/o la quimioterapia previa mielosupresora y/o la quimioterapia previa extensiva y/o un pico en el número de células madre circulantes de menos de 20 células madre/microlitro. Posología. Adulto. La dosis diaria recomendada de plerixafor por inyección subcutánea (SC) es: • dosis fija de 20 mg o 0,24 mg/kg de peso corporal para pacientes con un peso  $\leq$  83 kg (ver sección 5.2). • 0,24 mg/kg de peso corporal para pacientes con un peso > 83 kg. Paciente pediátrico (de 1 a menos de 18 años). La dosis diaria recomendada de plerixafor por inyección subcutánea (SC) es: • 0,24 mg/kg de peso corporal (ver sección 5.1). Cada vial de plerixafor está completado para liberar 1,2 ml de 20 mg/ml de plerixafor solución acuosa para inyección que contiene 24 mg de plerixafor. Plerixafor se debe preparar en un tamaño de jeringa que se debe seleccionar de acuerdo con el peso del paciente. Para pacientes de peso bajo, hasta 45 kg de peso corporal, se puede utilizar jeringas de uso infantil de 1 ml. Este tipo de jeringa tiene graduaciones mayores de 0,1 ml y graduaciones menores de 0,01 ml y, por lo tanto, es adecuado para administrar plerixafor, en una dosis de 240  $\mu$ g/kg, a pacientes pediátricos de al menos 9 kg de peso corporal. Para pacientes de más de 45 kg, se puede utilizar una jeringa de 1 ml o 2 ml con graduaciones que permitan medir un volumen de 0,1 ml. Debe administrarse mediante inyección subcutánea en un plazo de 6 a 11 horas antes de iniciar cada aféresis y después de pretratamiento con G-CSF de 4 días de duración. En los ensayos clínicos, con frecuencia se ha utilizado Mozobil de 2 a 4 (y hasta 7) días consecutivos. Para calcular la dosis de plerixafor se debe utilizar el peso del paciente medido en la semana previa a la primera administración de plerixafor. En los estudios clínicos, la dosis de plerixafor se ha calculado basándose en el peso de pacientes con un porcentaje de hasta el 175% superior a su peso ideal. No se ha estudiado la dosis de plerixafor y el tratamiento de pacientes con un peso superior al 175% de su peso ideal. El peso ideal se puede determinar usando las siguientes ecuaciones: hombres (kg):  $50 + 2,3 \times ((\text{estatura (cm)} \times 0,394) - 60)$ ; mujeres (kg):  $45,5 + 2,3 \times ((\text{estatura (cm)} \times 0,394) - 60)$ . En función del aumento de exposición con el aumento del peso corporal, la dosis de plerixafor no debe superar los 40 mg/día. Medicamentos concomitantes recomendados. En los ensayos clínicos pivotaes que apoyan el uso de Mozobil, todos los pacientes recibieron dosis diarias matutinas de 10  $\mu$ g/kg de G-CSF durante los 4 días consecutivos anteriores a la administración de la primera dosis de plerixafor y cada mañana antes de la aféresis. Poblaciones especiales. Insuficiencia renal. En los pacientes con aclaramiento de creatinina de 20 a 50 ml/min se debe reducir la dosis de plerixafor en un tercio hasta 0,16 mg/kg/día (ver sección 5.2). Los datos clínicos que evalúan este ajuste de dosis son limitados. No existe experiencia clínica suficiente para hacer recomendaciones posológicas alternativas ni para pacientes con un aclaramiento de creatinina < 20 ml/min, ni para pacientes en hemodiálisis. En base al aumento de exposición con el aumento de peso corporal, la dosis no debe superar los 27 mg/día si el aclaramiento de creatinina es inferior a 50 ml/min. Población pediátrica. Se estudió la seguridad y eficacia de Mozobil en niños (de 1 a menos de 18 años) en un estudio abierto, multicéntrico y controlado (ver secciones 4.8, 5.1, y 5.2). Pacientes de edad avanzada (> 65 años). No es necesario realizar ningún ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada con función renal normal. Sin embargo, si se recomienda realizar un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada con un aclaramiento de creatinina  $\leq$  50 ml/min (ver el apartado Insuficiencia renal, más arriba). En general, hay que tener precaución en la elección de la dosis de pacientes de edad avanzada, debido a la mayor frecuencia de disminución de la función renal en pacientes con edad avanzada. Forma de administración. Mozobil es para la inyección subcutánea. Cada vial está destinado a un solo uso. Antes de su administración, los viales deben inspeccionarse visualmente y no deben utilizarse si se observan partículas en suspensión o un cambio de color. Puesto que Mozobil se suministra como una formulación estéril sin conservantes, deben seguirse técnicas asépticas cuando se transfiera el contenido del vial a una jeringa adecuada para su administración subcutánea (ver sección 6.3). **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Movilización de células tumorales en pacientes con linfoma y mieloma múltiple. Cuando se use Mozobil junto con G-CSF para la movilización de células madre hematopoyéticas en pacientes con linfoma o mieloma múltiple, las células tumorales pueden liberarse de la médula ósea y recogerse posteriormente en el producto de la leucoféresis. Los resultados mostraron que, en el caso de que las células tumorales se movilicen, el número de células tumorales movilizadas no aumenta con Mozobil más G-CSF en comparación con G-CSF solo. Movilización de células tumorales en pacientes con leucemia. En un programa de uso compasivo, se ha administrado Mozobil y G-CSF a pacientes con leucemia mieloide aguda y leucemia de células plasmáticas. En algunos casos, estos pacientes sufrieron un aumento del número de células leucémicas circulantes. El uso de plerixafor para la movilización de células madre hematopoyéticas puede causar la movilización de células leucémicas y la subsiguiente contaminación del producto de la aféresis. Por tanto, no se recomienda el uso de plerixafor para la movilización y recolección de células madre hematopoyéticas en pacientes con leucemia. Efectos hematológicos. Hiperleucocitosis. La administración de Mozobil junto con G-CSF aumenta el número de leucocitos circulantes, así como las poblaciones de células madre hematopoyéticas. Debe realizarse un control de los recuentos de leucocitos durante el tratamiento con Mozobil. La administración de Mozobil a pacientes con recuentos de neutrófilos en sangre periférica por encima de  $50 \times 10^9/L$  debe basarse en el criterio clínico. Trombocitopenia. La trombocitopenia es una conocida complicación de la aféresis y se ha observado en pacientes que reciben Mozobil. Debe realizarse un control de los recuentos de plaquetas en todos los pacientes que reciben Mozobil y están sometidos a aféresis. Reacciones alérgicas. Mozobil se ha asociado en raras ocasiones con posibles reacciones sistémicas relacionadas con la inyección subcutánea como urticaria, inflamación periorbital, disnea, o hipoxia (ver sección 4.8). Los síntomas respondieron a los tratamientos (p. ej., antihistamínicos, corticosteroides, hidratación o suplemento de oxígeno) o se resolvieron espontáneamente. Tras la experiencia de post-comercialización a nivel global, se han notificado casos de reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico. Deben tomarse las precauciones adecuadas debido a la posibilidad de que aparezcan estas reacciones. Reacciones vasovagales. Tras las inyecciones subcutáneas se pueden producir reacciones vasovagales, hipotensión ortostática, y/o síncope (ver sección 4.8). Deben tomarse las precauciones adecuadas debido a la posibilidad de que aparezcan estas reacciones. Efectos sobre el bazo. En estudios preclínicos en ratas, se observaron pesos absolutos y relativos más altos del bazo, asociados a la hematopoyesis extramedular tras la administración subcutánea diaria prolongada de plerixafor (2 a 4 semanas) a dosis aproximadamente 4 veces superiores a la dosis recomendada en humanos. En estudios clínicos no se ha evaluado específicamente el efecto de plerixafor sobre el tamaño del bazo de los pacientes. Se han notificado casos de esplenomegalia y/o rotura tras la administración de Mozobil junto con el factor de crecimiento G-CSF. Debe evaluarse la integridad esplénica en los individuos que reciban Mozobil junto con G-CSF y que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor escapular o de hombro. Sodio. Mozobil contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente 'exento de sodio'. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han realizado estudios de interacciones. Los ensayos *in vitro* evidenciaron que plerixafor no fue metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y no inhibió ni indujo dichas enzimas. Plerixafor no actuó como sustrato o inhibidor de la glicoproteína P en un estudio *in vitro*. En los estudios clínicos en pacientes con linfoma no Hodgkin, la adición de rituximab al tratamiento de movilización con plerixafor y G-CSF no afectó a la seguridad de los pacientes ni al rendimiento de células CD34+. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Mujeres en edad fértil. Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Embarazo. No existen datos suficientes sobre la utilización de plerixafor en mujeres embarazadas. Su mecanismo de acción farmacodinámico sugiere que plerixafor puede causar malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado teratogenicidad (ver sección 5.3). No debe utilizarse Mozobil durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con plerixafor. Lactancia. Se desconoce si plerixafor se excreta en la leche materna. No se puede descartar el riesgo para el lactante. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Mozobil. Fertilidad. Se desconocen los efectos de plerixafor en la fertilidad masculina y femenina (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Mozobil puede influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Algunos pacientes han experimentado mareos, fatiga o reacciones vasovagales; por tanto, se aconseja precaución cuando se conduzca o se trabaje con máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. Los datos de seguridad de la administración de Mozobil junto con G-CSF en pacientes oncológicos con linfoma y mieloma múltiple se obtuvieron de dos estudios en fase III (301 pacientes) controlados con placebo y de 10 estudios en fase II (242 pacientes) no controlados. A los pacientes mayoritariamente se les administraron dosis diarias de 0,24 mg/kg de plerixafor mediante inyección subcutánea. La exposición a plerixafor en estos estudios oscilaba de 1 a 7 días consecutivos (mediana = 2 días). En los dos estudios en fase III en pacientes con linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple (AMD3100-3101 y AMD3100-3102, respectivamente), un total de 301 pacientes recibieron tratamiento en el grupo de Mozobil y G-CSF y un total de 292 pacientes fueron tratados en el grupo de placebo y G-CSF. Los pacientes recibieron dosis matutinas diarias de 10  $\mu$ g/kg de G-CSF durante 4 días antes de la primera dosis de plerixafor o placebo y cada mañana antes de la aféresis. En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas que se produjeron con más frecuencia con Mozobil y G-CSF que con placebo y G-CSF y que se notificaron como relacionadas con el tratamiento en  $\geq$  1% de los pacientes que recibieron Mozobil, durante la

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

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
No conocida	Esplenomegalia, rotura esplénica (ver sección 4.4) **
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Poco frecuentes	Reacciones alérgicas* Reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico (ver sección 4.4)**
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Insomnio
Poco frecuentes	Sueños alterados, pesadillas
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Mareos, cefalea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Diarrea, náuseas
Frecuentes	Vómitos, dolor abdominal, molestias estomacales, dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, flatulencia, hipoestesia oral, sequedad de boca
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Hiperhidrosis, eritema
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes	Artralgia, dolor musculoesquelético
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección y perfusión
Frecuentes	Fatiga, malestar

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

\*\* De la experiencia post-comercialización

Se trataron treinta pacientes con 0,24 mg/kg de Mozobil en un estudio abierto, multicéntrico y controlado (DFI 12860) (ver sección 5.1). El perfil de seguridad en este estudio pediátrico fue concordante con el observado en adultos. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobre dosis.** No se han notificado casos de sobre dosis. Basándose en los datos limitados obtenidos con dosis por encima de la dosis recomendada y de hasta 0,48 mg/kg, la frecuencia de trastornos gastrointestinales, reacciones vasovagales, hipotensión ortostática, y/o síncope puede ser superior. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: otros inmunoestimulantes; código ATC: L03AX16.

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

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

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

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

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

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

movilización de células madre hematopoyéticas y la aféresis y antes de la quimioterapia / tratamiento ablativo como preparación para el trasplante. Desde la quimioterapia / tratamiento ablativo como preparación para el trasplante hasta 12 meses después del trasplante, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de reacciones adversas en los distintos grupos de tratamiento. **Tabla de las reacciones adversas.** Las reacciones adversas se enumeran según la frecuencia y el sistema de clasificación de órganos. Las frecuencias se definen según el siguiente criterio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes (de  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras (de  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Son similares las reacciones adversas notificadas en pacientes con linfoma y mieloma múltiple que recibieron Mozobil en los estudios en fase III controlados y en estudios no controlados, incluyendo un estudio en fase II de Mozobil como monoterapia para la movilización de células madre hematopoyéticas. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de reacciones adversas en los pacientes oncológicos por enfermedad, edad o sexo. **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas. Infarto de miocardio.** En los estudios clínicos, 7 de los 679 pacientes oncológicos sufrieron infartos de miocardio después de la movilización de células madre hematopoyéticas con plerixafor y G-CSF. Todos los acontecimientos se produjeron al menos 14 días después de la última administración de Mozobil. Además, en el programa de uso compasivo, dos pacientes oncológicos del sexo femenino sufrieron infarto de miocardio tras la movilización de células madres hematopoyéticas con plerixafor y G-CSF. Una de estas reacciones se produjo 4 días después de la última administración de Mozobil. La falta de relación temporal en 8 de los 9 pacientes junto con el perfil de riesgo de los pacientes con infarto de miocardio, no sugiere que Mozobil produzca un riesgo independiente de infarto de miocardio en pacientes que también reciben G-CSF. **Hiperleucocitosis.** En los estudios en fase III se observaron recuentos de leucocitos de  $100 \times 10^9/l$  o superior, el día anterior o cualquiera de los días de aféresis, en el 7% de los pacientes que recibieron Mozobil y en el 1% de los pacientes que recibieron placebo. No se observaron complicaciones ni síntomas clínicos de leucostasis. **Reacciones vasovagales.** En estudios clínicos con Mozobil en pacientes oncológicos y voluntarios sanos, menos del 1% de los sujetos experimentaron reacciones vasovagales (hipotensión ortostática y/o síncope) tras la administración subcutánea de dosis de plerixafor  $\leq 0,24$  mg/kg. La mayoría de estas reacciones se produjeron en el plazo de 1 hora tras la administración de Mozobil. **Trastornos gastrointestinales.** En los estudios clínicos de Mozobil en pacientes oncológicos, se han descrito en raras ocasiones reacciones gastrointestinales severas, como diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal. **Parestesia.** La parestesia se observa frecuentemente en pacientes oncológicos sometidos a trasplante autólogo tras intervenciones múltiples relacionadas con la enfermedad. En los estudios en fase III controlados con placebo, la incidencia de parestesia fue del 20,6% y del 21,2% en los grupos de plerixafor y placebo, respectivamente. **Pacientes de edad avanzada.** En los dos estudios clínicos controlados con placebo de plerixafor, el 24% de los pacientes eran  $\geq 65$  años. No se observaron diferencias destacables en la incidencia de reacciones adversas en estos pacientes de edad avanzada cuando se comparaban con pacientes más jóvenes. **Pacientes pediátricos.**

**Mecanismo de acción.** Plerixafor es un derivado biciclamo, antagonista selectivo reversible del receptor de quimiocina CXCR4 y bloquea la unión de su ligando afín, el factor derivado de células estromales  $1\alpha$  (SDF- $1\alpha$ ), también conocido como CXCL12. Se cree que la leucocitosis inducida por plerixafor y las elevaciones de los niveles de células progenitoras hematopoyéticas en circulación son el resultado de una alteración de la unión de CXCR4 con su ligando afín, lo que da lugar a la aparición tanto de células maduras como pluripotentes en la circulación sistémica. Las células CD34+ movilizadas por plerixafor son funcionales y capaces de recuperarse con capacidad de repoblación a largo plazo. **Efectos farmacodinámicos.** En los estudios farmacodinámicos en voluntarios sanos tratados con plerixafor en monoterapia, la movilización máxima de células CD34+ se observó de 6 a 9 horas después de la administración. En los estudios farmacodinámicos en voluntarios sanos con plerixafor junto con G-CSF administrado con una pauta posológica idéntica a la de los estudios en pacientes, se observó un incremento mantenido del recuento de células CD34+ en sangre periférica de 4 a 18 horas después de la administración de plerixafor, con una respuesta máxima entre 10 y 14 horas. Con el fin de comparar las farmacocinéticas y las farmacodinámicas de plerixafor tras la administración de dosis basadas en 0,24 mg/kg a dosis fijas (20 mg), se realizó un ensayo en pacientes adultos con LNH (N=61) tratados con 0,24 mg/kg o con 20 mg de plerixafor. El ensayo se realizó en pacientes que pesaban 70 kg o menos (media: 63,7 kg, mín.: 34,2 kg, máx.: 70 kg). La dosis fija de 20 mg mostró una exposición 1,43 veces mayor (AUC<sub>0-10h</sub>) que la dosis de 0,24 mg/kg (Tabla 2). La dosis fija de 20 mg también mostró una tasa de respuesta numéricamente mayor (5,2% [60,0% frente a 54,8%] basada en los datos locales de laboratorio y 11,7% [63,3% frente a 51,6%] basada en los datos centrales de laboratorio) en alcanzar el objetivo de  $\geq 5 \times 10^6$

**Tabla 4. Estudio AMD3100-3101: proporción de pacientes que alcanzaron  $\geq 5 \times 10^6$  células CD34+/kg por día de aféresis en pacientes con linfoma no Hodgkin**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

pretratamiento con G-CSF (10  $\mu$ g/kg una vez al día durante 4 días consecutivos). **Absorción.** Plerixafor se absorbe rápidamente tras inyección subcutánea, alcanzando las concentraciones máximas en aproximadamente 30-60 minutos ( $t_{máx}$ ). Tras la administración subcutánea de una dosis de 0,24 mg/kg a los pacientes después de recibir 4 días de pretratamiento con G-CSF, la concentración plasmática máxima ( $C_{máx}$ ) y la exposición sistémica ( $AUC_{0-24}$ ) de plerixafor eran de  $887 \pm 217$  ng/ml y  $4.337 \pm 922$  ng.h/ml, respectivamente. **Distribución.** Plerixafor se une moderadamente a las proteínas plasmáticas humanas, hasta el 58%. El volumen aparente de distribución de plerixafor en humanos es de 0,3 l/kg, lo que demuestra que plerixafor está confinado en gran medida, aunque no exclusivamente, al espacio extracelular líquido. **Biotransformación.** Plerixafor no se metaboliza *in vitro* cuando se usan microsomas hepáticos humanos o hepatocitos primarios humanos y no presenta actividad inhibitoria *in vitro* frente a las principales enzimas del citocromo P450 que metabolizan fármacos (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4/5). En estudios *in vitro* con hepatocitos humanos, plerixafor no induce las enzimas del citocromo P1A2, del citocromo P2B6 ni del citocromo P3A4. Estos resultados sugieren que existe una baja posibilidad de que plerixafor esté implicado en interacciones entre medicamentos dependientes del citocromo P450. **Eliminación.** La ruta principal de eliminación de plerixafor es la urinaria. Tras una dosis de 0,24 mg/kg en voluntarios sanos con función renal normal, aproximadamente el 70% de la dosis se excretaba sin metabolizar en la orina durante las primeras 24 horas tras su administración. La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) en plasma es de 3-5 horas. Plerixafor no actuó como sustrato o inhibidor de la glicoproteína P en un estudio *in vitro* con modelos celulares MDCKII y MDCKII-

células CD34+/kg que la dosis basada en mg/kg. La mediana del tiempo para alcanzar  $\geq 5 \times 10^6$  células CD34+/kg fue de 3 días para ambos grupos de tratamiento, y el perfil de seguridad entre los grupos fue similar. Se seleccionó el peso corporal de 83 kg como punto de corte para los pacientes en transición desde una dosis fija a una dosis basada en el peso (83 kg x 0,24 mg = 19,92 mg/kg). **Eficacia clínica y seguridad.** En dos estudios en fase III controlados y aleatorizados, pacientes con linfoma no Hodgkin o mieloma múltiple recibieron 0,24 mg/kg de Mozobil o placebo cada noche antes de la aféresis. Los pacientes recibieron dosis diarias matutinas de 10  $\mu$ g/kg de G-CSF durante 4 días antes de la primera dosis de plerixafor o placebo y cada mañana antes de la aféresis. En las Tablas 3 y 5 se presentan las cantidades óptimas (5 o 6 x  $10^6$  células/kg) y mínimas (2 x  $10^6$  células/kg) de células CD34+/kg durante un número determinado de días, así como las variables principales combinadas incluyendo el éxito del injerto; en las Tablas 4 y 6 se presenta la proporción de pacientes que alcanzaron cantidades óptimas de células CD34+/kg por día de aféresis. **Terapia de rescate.** En el estudio AMD3100-3101, 62 pacientes (10 del grupo Mozobil + G-CSF y 52 del grupo placebo + G-CSF), que no pudieron movilizar el número suficiente de células CD34+ y por tanto no prosiguieron para el trasplante, ingresaron en un procedimiento abierto de Rescate con Mozobil y G-CSF. De estos pacientes, el 55 % (34 de 62) movilizó  $\geq 2 \times 10^6$  kg CD34+ células y se les realizó el trasplante con prendimiento satisfactorio. En el estudio AMD3100-3102, 7 pacientes (todos del grupo placebo + G-CSF) ingresaron en la terapia de Rescate. De estos pacientes, el 100% (7 de 7) movilizó  $\geq 2 \times 10^6$  kg CD34+ células y se les realizó el trasplante con prendimiento satisfactorio. El investigador determinó la cantidad de células madre hematopoyéticas usadas para cada trasplante, por lo que no necesariamente se trasplantaban todas las células madre hematopoyéticas que se recogieron. En el caso de los pacientes trasplantados de los estudios en fase III, la mediana del tiempo hasta la recuperación de neutrófilos (10-11 días), la mediana del tiempo hasta la recuperación de plaquetas (18-20 días) y la durabilidad del injerto hasta 12 meses después del trasplante fueron similares en los grupos de Mozobil y placebo. Los datos de movilización y recuperación procedentes de los estudios adicionales fase II (0,24 mg/kg de plerixafor administrados la noche o la mañana previas a la aféresis) en pacientes con linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin o mieloma múltiple fueron similares a los datos obtenidos en los estudios en fase III. En los estudios controlados con placebo se evaluó el número de veces que aumentaba el recuento de células CD34+ en sangre periférica (células/ $\mu$ l) durante el periodo de 24 horas desde el día previo a la primera aféresis hasta justo antes de la primera aféresis (Tabla 7). Durante este periodo de 24 horas, la primera dosis de 0,24 mg/kg de plerixafor o placebo se administró de 10 a 11 horas antes de la aféresis. **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Mozobil en niños de 0 a 1 año con mielosupresión provocada por quimioterapia utilizada para tratar enfermedades malignas, que requieren un trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica). Se evaluaron la eficacia y seguridad de Mozobil en un estudio abierto, multicéntrico y controlado en pacientes pediátricos con tumores sólidos (incluyendo neuroblastoma, sarcoma, sarcoma de Ewing) o linfoma que eran elegibles para el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (DFI12860). Se excluyeron los pacientes con leucemia, porcentaje persistente alto de compromiso de médula ósea antes de la movilización, o trasplante previo de células madre. Se aleatorizaron cuarenta y cinco pacientes pediátricos (de 1 a menos de 18 años), 2:1, utilizando 0,24 mg/kg de Mozobil más movilización estándar (G-CSF más o menos quimioterapia) frente a control (solo movilización estándar). La mediana de edad fue de 5,3 años (mín: máx 1:18) en el grupo de Mozobil frente a 4,7 años (mín:máx 1:17) en el grupo de control. Solo un paciente menor de 2 años fue asignado aleatoriamente al grupo de tratamiento con plerixafor. Hubo un desequilibrio entre los grupos de tratamiento en el recuento de CD34+ en sangre periférica el día anterior a la primera aféresis (es decir, antes de la administración de plerixafor), con un PB CD34+ menor circulante en el grupo de plerixafor. La mediana de los recuentos de células PB CD34+ al inicio del estudio fue de 15 células/ $\mu$ l en el grupo de Mozobil frente a 35 células/ $\mu$ l en el grupo de control. El análisis primario mostró que el 80% de los pacientes en el grupo de Mozobil experimentaron al menos una duplicación del recuento de PB CD34+, observado desde la mañana del día anterior a la primera aféresis planificada hasta la mañana anterior a la aféresis, en comparación con el 28,6% de los pacientes en el grupo de control (p = 0,0019). La mediana del aumento de los recuentos de células PB CD34+ desde inicio del estudio hasta el día de aféresis fue de 3,2 veces en el grupo de Mozobil frente a 1,4 veces en el grupo de control. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** Se han evaluado los parámetros farmacocinéticos de plerixafor en pacientes con linfoma y mieloma múltiple al nivel de dosis clínica de 0,24 mg/kg después del

MDR1. **Poblaciones especiales. Insuficiencia renal.** Tras la administración de una única dosis de 0,24 mg/kg de plerixafor, el aclaramiento se reducía en los pacientes con grados variables de insuficiencia renal y se correlacionaba positivamente con el aclaramiento de creatinina (CrCl). Los valores medios de  $AUC_{0-24}$  de plerixafor en sujetos con insuficiencia renal leve (CrCl, 51-80 ml/min), moderada (CrCl, 31-50 ml/min) y grave (CrCl,  $\leq$  30 ml/min) eran 5410, 6780 y 6990 ng.h/ml, respectivamente, que eran superiores a los observados en sujetos sanos con una función renal normal (5070 ng h/ml). La insuficiencia renal no afectaba a la  $C_{máx}$ . **Sexo.** Un análisis farmacocinético poblacional evidenció que el género no produce efectos sobre la farmacocinética del plerixafor. **Pacientes de edad avanzada.** Un análisis farmacocinético poblacional evidenció que la edad no produce efectos sobre la farmacocinética del plerixafor. **Población pediátrica.** Se evaluó las farmacocinéticas de plerixafor en 48 pacientes pediátricos (de 1 a menos de 18 años) con tumores sólidos en dosis subcutáneas de 0,16, 0,24 y 0,32 mg/kg con movilización estándar (G-CSF más o menos quimioterapia). En base a modelos farmacocinéticos poblacionales y similares a los adultos, la dosificación en  $\mu$ g/kg resulta en un aumento en la exposición a plerixafor con incremento del peso corporal en pacientes pediátricos. En las mismas pautas de dosificación basadas en el peso de 240  $\mu$ g/kg, la exposición media a plerixafor ( $AUC_{0-24h}$ ) es menor en pacientes pediátricos de 2 a <6 años (1.410 ng.h/mL), de 6 a <12 años (2.318 ng.h/mL), y de 12 a <18 años (2.981 ng.h/mL) que en adultos (4.337 ng.h/mL). En base al modelo farmacocinético poblacional, la exposiciones medias a plerixafor ( $AUC_{0-24h}$ ) en pacientes pediátricos de 2 a <6 años (1.905 ng.h/mL), de 6 a <12 años (3.063 ng.h/mL) y de 12 a <18 años (4.015 ng.h/mL), a la dosis de 320  $\mu$ g/kg están más cerca de la exposición en adultos que reciben 240  $\mu$ g/kg. Sin embargo, la movilización del recuento de PB CD34+ se observó en la etapa 2 del ensayo. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los resultados de los estudios a dosis únicas subcutáneas en ratas y ratones mostraron que plerixafor puede inducir efectos neuromusculares transitorios pero graves (movimientos descoordinados), efectos similares a la sedación (hipoactividad), disnea, inactividad en posición de decúbito prono o lateral y/o espasmos musculares. Efectos adicionales de plerixafor observados sistemáticamente en estudios animales a dosis repetidas fueron: aumento de los niveles de leucocitos circulantes y de la excreción urinaria de calcio y magnesio en ratas y perros, pesos ligeramente superiores del bazo en ratas y diarrea y taquicardia en perros. Los hallazgos histopatológicos de hematopoyesis extramedular se observaron en hígado y bazo de ratas y/o perros. Uno o más de estos hallazgos se observaban normalmente con exposiciones sistémicas del mismo orden de magnitud o ligeramente superior que la exposición clínica en humanos. Los resultados del estudio de ajuste de dosis en cerdos enanos jóvenes y el ajuste de dosis y estudios definitivos en ratas jóvenes fueron similares a los observados en ratones adultos, ratas y perros. Los márgenes de exposición en el estudio con ratas jóvenes a la dosis máxima tolerada (DMT) fueron 18 veces mayores comparado con la dosis clínica pediátrica más alta en niños de hasta 18 años. Una prueba in vitro general de actividad de receptores mostró que plerixafor, a una concentración (5  $\mu$ g/ml) varias veces superior al nivel sistémico humano, tiene una afinidad de unión fuerte o moderada con varios receptores ubicados principalmente en los extremos de nervios presinápticos en el sistema nervioso central (SNC) y/o el sistema nervioso periférico (SNP) (receptores del canal de calcio tipo N, canal SKCA de potasio, histamina H3, M1 y M2 de acetilcolina muscarínica, adrenérgico  $\alpha$ 1B y  $\alpha$ 2C, neuropéptido Y/Y1 y poliamina NMDA glutamato). Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados. Los estudios de farmacología de seguridad con plerixafor administrado por vía intravenosa en ratas mostraron efectos depresores respiratorios y cardíacos con exposiciones sistémicas ligeramente por encima de la exposición clínica en humanos, mientras que la administración subcutánea solo provocó efectos respiratorios y cardíacos con exposiciones sistémicas mayores. SDF-1 $\alpha$  y CXCR4 desempeñan funciones importantes en el desarrollo embrionario. Se ha demostrado que plerixafor causa el aumento de reabsorciones, reducción de los pesos fetales, retraso del desarrollo esquelético y aumento de las anomalías fetales en ratas y conejos. Los datos de modelos animales también sugieren que SDF-1 $\alpha$  y CXCR4 modulan la hematopoyesis fetal, la vascularización y el desarrollo del cerebelo. La exposición sistémica al nivel sin efectos adversos observables (NOAEL) para efectos teratogénicos en ratas y conejos fue de la misma magnitud o inferior a las dosis terapéuticas en pacientes. Este potencial teratogénico es debido probablemente a su mecanismo de acción farmacodinámico. En estudios de distribución en ratas, se detectaron concentraciones de plerixafor marcado radioactivamente en órganos reproductores (testículos, ovarios y útero) dos semanas después de la administración de una dosis única o de 7 dosis repetidas diariamente en machos y de 7 dosis repetidas diariamente en hembras. La tasa de eliminación de los tejidos era lenta. No se han evaluado en estudios no clínicos los posibles efectos de plerixafor sobre la fertilidad de machos y sobre el desarrollo postnatal. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con plerixafor. Plerixafor no resultó genotóxico en una batería de pruebas de genotoxicidad adecuadas. Plerixafor inhibía el crecimiento tumoral en modelos in vivo de linfoma no Hodgkin, glioblastoma, meduloblastoma y leucemia linfoblástica aguda cuando las dosis se administraban de forma intermitente. Se observó un aumento del crecimiento del linfoma no Hodgkin después de la administración continua de plerixafor durante 28 días. Se espera que el riesgo potencial asociado con este efecto sea bajo para la administración de plerixafor en humanos proyectada a corto plazo. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Cloruro sódico. Ácido clorhídrico, concentrado (ajuste del pH). Hidróxido sódico (ajuste del pH). Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos. **6.3 Periodo de validez.** Viales sin abrir. 3 años. Después de abrir. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y condiciones de conservación de los viales abiertos antes de usar son responsabilidad del usuario. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Viales de 2 ml de vidrio transparente de tipo I con un tapón de caucho de clorobutilo/butilo y sello de aluminio con una tapa de tipo "flip-off" de plástico. Cada vial contiene 1,2 ml de solución. Tamaño del envase, 1 vial. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Genzyme Europe B.V. Paasheuvelweg 25. 1105 BP Amsterdam. Países Bajos. **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/09/537/001. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 31 de julio de 2009. Fecha de la última renovación: 11 de abril de 2014. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Mayo 2019. **Representante Local:** sanofi-aventis, S.A. C/Josep Pla, 2 - 08019 Barcelona (España). La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Mozobil 20 mg/ml solución inyectable - 1 vial (CN: 663769.2). PVP: 5.538,22 €. PVP IVA: 5.759,75 €. Financiado por el SNS. Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario. **CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.**

The Sanofi logo is centered within a white, semi-circular shape. The word "sanofi" is written in a bold, lowercase, sans-serif font. The letter "i" is unique, featuring a purple dot above it. The entire logo is set against a light blue background that forms the upper part of the semi-circle.

**sanofi**