

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **MOZOBIL**[™]

Solution injectable de plérixafort

Flacon à usage unique de 24 mg/1,2 ml (20 mg/ml)

Usage sous-cutané uniquement

Agent hématopoïétique

sanofi-aventis Canada Inc.
2905 Place Louis-R.-Renaud
Laval, Quebec H7V 0A3

Date de préparation :
11 juillet 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 204455

Version s-a 3.0 datée du 11 juillet 2017

MOZOBIL[™] est une marque de commerce de Genzyme Corporation

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	15
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
CONSERVATION ET STABILITÉ	20
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	20
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
ESSAIS CLINIQUES	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
TOXICOLOGIE	31
RÉFÉRENCES	33
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	37

MOZOBIL™

Solution injectable de plérixafor

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/dosage	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Solution pour injection à 20 mg/ml dans un flacon à usage unique	Chaque flacon de 1,2 ml contient 5,9 mg de chlorure de sodium dans de l'eau stérile pour injection ajustée à un pH de 6,0 à 7,5 avec de l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium, si requis

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MOZOBIL (plérixafor) est indiqué en association avec le facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF) pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques (CSH) dans le sang périphérique avant leur collecte en vue d'une autogreffe chez les patients atteints de lymphome non Hodgkinien (LNH) et de myélome multiple (MM). Certains patients atteints de LNH et de MM sont capables d'atteindre les critères de collecte cibles minimum de CSH avec le G-CSF en monothérapie. (Voir la rubrique ESSAIS CLINIQUES)

MOZOBIL doit uniquement être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié et expérimenté en oncologie et/ou en hématologie ainsi que dans la prise en charge des patients cancéreux subissant une mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique. (Voir la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)

Patients âgés (âgés de ≥ 65 ans) :

Sur le nombre total de sujets recrutés dans deux études cliniques de MOZOBIL contrôlées par placebo, 24 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus alors que 0,8 % étaient âgés de 75 ans et plus. Aucune différence globale en termes d'efficacité ou de sécurité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère à modérée. En général, il convient de faire preuve de prudence lors de la détermination de la dose à administrer aux patients âgés en raison de la diminution plus fréquente de la fonction rénale avec l'âge avancé. (Voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations spécifiques, Insuffisance rénale)

Enfants (âgés de < 18 ans) :

Aucune étude clinique contrôlée n'a permis d'établir l'efficacité et la sécurité de MOZOBIL chez les patients pédiatriques.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation ou composant du récipient. Pour obtenir une liste complète, voir la rubrique Présentation, composition et conditionnement de la présente monographie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes :

MOZOBIL doit uniquement être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié et expérimenté en oncologie et/ou en hématologie ainsi que dans la prise en charge des patients cancéreux subissant une mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique. (Voir la rubrique INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE)

Généralités

Aucune étude de l'effet de MOZOBIL sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée. Certains patients ont présenté des vertiges, une fatigue ou des réactions vasovagales (hypotension orthostatique et/ou syncope). Il conviendra de prendre les précautions nécessaires en raison du risque de survenue de ces réactions. (Voir la rubrique RÉACTIONS INDÉSIRABLES)

Carcinogénèse et mutagénèse

Aucune étude de carcinogénicité avec le plérixafor n'a été menée. (Voir la Partie II : Renseignements scientifiques, TOXICOLOGIE, Carcinogénèse)

Système cardiovasculaire

Les patients présentant un ECG anormal s'accompagnant d'une perturbation cliniquement significative du rythme cardiaque ou d'une autre anomalie de la conduction ont été exclus des essais cliniques de phase 3. Les arythmies, une complication bien connue de la cytophérèse et des traitements anticoagulants par le citrate, induisent de faibles taux de Ca/Mg ainsi qu'un faible volume sanguin. Lors des études cliniques de phase 3, un examen de tous les événements cardiovasculaires indésirables cliniques n'a révélé aucun problème de sécurité lié au rythme cardiaque et imputable au traitement par le plérixafor chez les populations étudiées.

Réduction de la pression artérielle : lors des essais de phase 3, l'incidence de l'hypotension pendant la mobilisation et la cytophérèse était augmentée chez les patients recevant MOZOBIL et le G-CSF (3,7 %) par comparaison aux patients recevant un placebo et le G-CSF (2,4 %). Lors d'études cliniques oncologiques et non oncologiques de MOZOBIL, 0,8 % des sujets ont présenté des réactions vasovagales (hypotension orthostatique et/ou syncope) suite à une administration SC de doses de MOZOBIL \leq à 0,40 mg/kg (voir la rubrique ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrocardiographie et hémodynamie). La majorité de ces événements ont été observés dans l'heure suivant l'administration de MOZOBIL. Il conviendra de prendre les précautions nécessaires en raison du risque de survenue de ces réactions suite à un

traitement par MOZOBIL (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire : lors d'une étude croisée randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo menée chez des sujets sains, MOZOBIL était associé à un raccourcissement asymptomatique de l'espace PR (voir la rubrique ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrocardiographie et hémodynamie). Il convient de faire preuve de prudence chez les patients présentant des syndromes de préexcitation comme le syndrome de Wolff-Parkinson-White ou le syndrome de Lown-Ganong-Levine, ou des troubles du rythme au niveau du nœud auriculo-ventriculaire comme des rythmes de la jonction AV avec activation rétrograde ou des rythmes auriculaires ectopiques naissant à proximité du nœud AV.

Infarctus du myocarde : lors des études cliniques, 0,9 % des patients cancéreux ont présenté un infarctus du myocarde après une mobilisation des CSH par MOZOBIL et le G-CSF, par comparaison à 0,3 % des patients cancéreux après une mobilisation par le placebo et le G-CSF. Tous ces événements ont été observés au minimum 14 jours après la dernière administration de MOZOBIL. Deux autres patients cancéreux inclus dans le programme d'usage compassionnel ont également présenté un infarctus du myocarde suite à une mobilisation des CSH par MOZOBIL et le G-CSF. Le premier de ces événements a été observé 4 jours après la dernière administration de MOZOBIL et le second à 67 jours.

Effets hématologiques

Leucocytose : l'administration de MOZOBIL en association avec le G-CSF augmente le taux de leucocytes circulants ainsi que les populations de CSH. Une surveillance de la numération des globules blancs devra être effectuée pendant le traitement par MOZOBIL. La décision d'un traitement par MOZOBIL devra être évaluée chez les patients dont le nombre de neutrophiles du sang périphérique excède 50 000 cellules/ μ l.

Thrombocytopénie : une thrombocytopénie a été observée chez certains patients recevant MOZOBIL. Une surveillance de la numération plaquettaire devra être effectuée chez tous les patients recevant MOZOBIL.

Effet potentiel sur la taille de la rate : une augmentation du poids relatif et absolu de la rate associée à une hématopoïèse extra-médullaire a été observée chez le rat suite à une administration quotidienne sous-cutanée prolongée (2 à 4 semaines) de plérixafor, à des doses environ 4 fois plus élevées que la dose humaine recommandée basée sur la surface corporelle. L'effet de MOZOBIL sur la taille de la rate n'a pas été spécifiquement évalué lors des essais cliniques menés chez les patients. Des cas de splénomégalie et/ou rupture splénique ont été rapportés après l'administration du MOZOBIL en association avec le G-CSF. Les patients traités par MOZOBIL en association avec le G-CSF qui présentent une douleur de l'hypocondre gauche et/ou scapulaire ou dans l'épaule devront faire l'objet d'un examen de l'intégrité la rate.

Système immunitaire

Réactions allergiques : lors des études cliniques oncologiques de MOZOBIL, 0,7 % des patients ont présenté des réactions systémiques légères ou modérées dans les 30 minutes environ suivant l'administration de MOZOBIL. Ces événements comprenaient une ou plusieurs des réactions suivantes : urticaire (n = 2), œdème péri-orbitaire (n = 2), dyspnée (n = 1), ou hypoxie (n = 1).

Les symptômes se sont généralement résolus spontanément ou après traitement (par exemple antihistaminiques, corticostéroïdes, remplissage vasculaire ou apport en oxygène). Des cas de réactions anaphylactiques, y compris de chocs anaphylactiques, ont été signalés pendant la période de surveillance après la mise en marché à l'échelle mondiale. Il conviendra de prendre les précautions nécessaires en raison du risque de survenue de ces réactions.

Affections psychiatriques

Un criblage des récepteurs généraux *in vitro* a permis d'observer que le plérixafor présentait une affinité modérée ou élevée pour un certain nombre de récepteurs du système nerveux central et/ou périphérique (SNC et SNP) (voir la rubrique PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie de sécurité). Lors des essais de phase 3, l'incidence des troubles psychiatriques pendant la mobilisation et la cytophérèse était de 14,8 % dans le bras de traitement MOZOBIL + G-CSF et de 10,2 % dans le bras de traitement placebo + G-CSF. L'insomnie et l'anxiété étaient les événements indésirables les plus fréquents (voir la rubrique RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Lors des études de phase 3, les événements d'insomnie liés au traitement pendant la même période ont été observés chez 1,0 % des patients traités par MOZOBIL par comparaison à 0 % des patients traités par le placebo. Dans ces mêmes études, les événements d'anxiété liés au traitement ont été observés chez 0,7 % des patients traités par MOZOBIL par comparaison à 0,3 % des patients traités par le placebo. Des rêves et des cauchemars d'apparence réelle ont été décrits dans des rapports produits après la mise en marché.

Autres

Risque de mobilisation de cellules tumorales chez les patients atteints de lymphome et de myélome multiple : lorsque MOZOBIL est utilisé en association avec le G-CSF pour la mobilisation des CSH chez les patients atteints de LNH ou de MM, des cellules tumorales peuvent être libérées de la moelle osseuse puis collectées dans le produit de cytophérèse. D'après les examens de laboratoire limités effectués lors d'études cliniques menées chez des patients atteints de LNH et de MM, l'augmentation de la mobilisation des cellules tumorales avec MOZOBIL n'excédait pas celle observée lors d'une mobilisation avec le G-CSF en monothérapie.

L'effet d'une potentielle réinjection de cellules tumorales n'a pas été suffisamment étudié.

Mobilisation de cellules tumorales chez les patients leucémiques : MOZOBIL et le G-CSF ont été administrés à des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë ou de leucémie plasmocytaire. Quelques cas d'augmentation du nombre de cellules leucémiques circulantes ont été rapportés. Dans le cadre d'une mobilisation des CSH, MOZOBIL est susceptible d'entraîner une mobilisation des cellules leucémiques et de contaminer le produit de cytophérèse ; il ne doit donc pas être utilisé pour une mobilisation et une collecte de CSH chez les patients leucémiques.

Populations spécifiques

Femmes enceintes : MOZOBIL peut nuire au fœtus en cas d'administration pendant la grossesse. Les études menées chez l'animal ont montré une tératogénicité (voir la rubrique TOXICOLOGIE). Aucune étude adéquate et correctement contrôlée de MOZOBIL n'a été menée chez la femme enceinte. Étant donné que CXCR4 joue un rôle essentiel dans le

développement fœtal et que le plérixafor est un antagoniste sélectif de CXCR4, le plérixafor est susceptible d'entraîner des anomalies congénitales en cas d'administration pendant la grossesse. L'utilisation de MOZOBIL n'est donc pas recommandée chez la femme enceinte. En cas d'utilisation de ce médicament pendant la grossesse, le patient doit être informé du risque potentiel pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace tout au long du traitement.

Femmes qui allaitent : l'excrétion du plérixafor dans le lait maternel n'est pas connue. Du fait que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il convient de décider d'interrompre l'allaitement ou le traitement tout en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Enfants (âgés de < 18 ans) : aucune étude clinique contrôlée n'a permis d'établir l'efficacité et la sécurité de MOZOBIL chez les patients pédiatriques. Une étude unicentrique évaluant le plérixafor chez de jeunes patients (< 6 ans) a été interrompue après le recrutement de 9 des 10 patients prévus, en raison de l'apparition de cauchemars, d'une nyctophobie et d'hallucinations visuelles chez certains patients après la troisième ou quatrième dose de plérixafor. Aucun événement indésirable comparable n'a été observé dans une étude pédiatrique multicentrique d'une plus grande taille, randomisée et comparative.

Patients âgés (âgés de ≥ 65 ans) : en général, il convient de faire preuve de prudence lors de la détermination de la dose à administrer aux patients âgés en raison de la diminution plus fréquente de la fonction rénale avec l'âge avancé. (Voir les rubriques Insuffisance rénale, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, et ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE)

Insuffisance hépatique : aucune étude n'a été menée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients présentant des valeurs de l'alanine transaminase (ALAT), de l'aspartate transaminase (ASAT) et de la bilirubine totale dans le sérum > à 2,5 x la limite supérieure de la normale ont été exclus des études cliniques de MOZOBIL contrôlées par placebo. MOZOBIL n'est pas métabolisé par le foie.

Insuffisance rénale : l'insuffisance rénale était associée à une prolongation de la demi-vie de MOZOBIL et à une exposition accrue en raison d'une réduction de la clairance. Chez les patients présentant une clairance de la créatinine (Cl_{CR}) estimée de 20-50 ml/min, la dose de plérixafor doit être réduite d'un tiers, soit 0,16 mg/kg/jour. Les données cliniques sur cette adaptation posologique sont limitées. Les données cliniques disponibles à ce jour sont insuffisantes pour recommander une adaptation posologique chez les patients présentant une clairance de la créatinine <20 ml/min ainsi que chez les patients dialysés. (Voir les rubriques POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ; ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations spécifiques et Affections, Insuffisance rénale)

Surveillance et épreuves de laboratoire

La numération des globules blancs et des plaquettes devra être surveillée tout au long de l'utilisation de MOZOBIL et pendant la procédure de cytophérèse.

Une surveillance des électrolytes, y compris du calcium et du magnésium, devra être effectuée tout au long de l'utilisation de MOZOBIL (voir la rubrique RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Observations hématologiques et biochimiques anormales).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, notamment Réduction de la pression artérielle, Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, Infarctus du myocarde, Leucocytose, Thrombocytopénie, Effet potentiel sur la taille de la rate, Réactions allergiques, et Mobilisation de cellules tumorales chez les patients leucémiques.

Les données de sécurité sur MOZOBIL en association avec le G-CSF sont issues de deux études randomisées et contrôlées par placebo (301 patients) et de 10 études non contrôlées (242 patients). Les patients ont été principalement traités par MOZOBIL (plérixafor) à des doses quotidiennes de 0,24 mg/kg, administrées par une injection sous-cutanée (SC). Dans ces études, l'exposition médiane au MOZOBIL était de 2 jours (intervalle de 1 à 7 jours).

Le nombre de patients inclus dans les deux groupes de traitement des études de phase 3 regroupées a considérablement varié pendant les études, principalement en raison des différences de nombre de patients participant à la procédure de rattrapage. La population de sécurité primaire comprenait 301 patients pendant la mobilisation et la cytophérèse, 279 patients entre la première dose de chimiothérapie ablative jusqu'à la prise de greffe, et 278 patients après la prise de greffe dans le groupe MOZOBIL ; 292 patients pendant la période de mobilisation et de cytophérèse, et 216 entre le début de la chimiothérapie ablative et au-delà dans le groupe placebo.

Lors des études de phase 3, tous les EI observés entre la première dose de G-CSF jusqu'à 30 jours après la dernière cytophérèse, ou jusqu'à la première dose de chimiothérapie ablative, selon le cas survenant en premier, ont été documentés. Ensuite, à partir de la première dose de chimiothérapie ablative jusqu'à la récupération des polymorphonucléaires (PMN), les données ont uniquement été recueillies pour les événements indésirables graves (EIG) et les EI de grade 3 ou plus, à l'exception de la neutropénie fébrile et des hémorragies (données uniquement recueillies si grade 4 ou grade 5), de la neutropénie, de la thrombocytopénie et de l'anémie (données recueillies uniquement en cas de décès). À partir du premier jour suivant la prise de greffe jusqu'à la période de suivi, tous les EIG observés jusqu'à 6 mois post-transplantation ou jusqu'à récurrence, selon le cas survenant en premier, les échecs de greffe constatés dans les 12 mois post-transplantation, et la présence d'un syndrome myélodysplasique survenant au bout de 6 mois post-transplantation, ont été documentés.

Lors des études cliniques de phase 3 et des études non contrôlées, notamment une étude de phase 2 sur l'administration de MOZOBIL en monothérapie pour la mobilisation de CSH, les réactions indésirables observées chez les patients cancéreux ayant reçu MOZOBIL (plérixafor) étaient similaires. Aucune différence significative en termes d'incidence de ces réactions indésirables n'a été observée chez ces patients, et ce quel que soit la pathologie, l'âge ou le sexe.

Les résultats regroupés des études de phase 3 menées chez les patients recevant MOZOBIL en association avec le G-CSF ont montré que les événements indésirables (EI) les plus courants ($\geq 10\%$) observés pendant la mobilisation des CSH et les procédures de cytophérèse et qui étaient plus fréquents avec MOZOBIL qu'avec le placebo, peu importe leur cause, étaient notamment : diarrhée, nausée, fatigue, réactions au site d'injection, céphalées, arthralgie, vertiges, et vomissements.

Patients participant à la procédure de rattrapage : lors des études de phase 3, 59 patients qui avaient reçu le G-CSF + un placebo (traitement randomisé d'origine) ont reçu un traitement de 4 jours par le G-CSF suivi d'un traitement de rattrapage par le G-CSF + MOZOBIL. Le profil des EI chez ces patients était identique à celui des patients non inclus dans le groupe de rattrapage.

Réactions médicamenteuses indésirables observées lors des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très spécifiques, les fréquences des réactions indésirables observées pendant ces essais peuvent être différentes des fréquences observées en pratique ; en conséquence, elles ne doivent pas être comparées aux fréquences observées dans les essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations relatives aux réactions médicamenteuses indésirables obtenues dans les essais cliniques sont utiles pour identifier les événements indésirables liés au médicament et pour estimer leur fréquence.

Dans les deux études randomisées menées chez des patients atteints de LNH et de MM, un total de 301 patients ont été traités dans le groupe MOZOBIL et G-CSF et 292 patients ont été traités dans le groupe placebo et G-CSF. Les patients ont reçu le matin une dose quotidienne de G-CSF à 10 microgrammes/kg pendant 4 jours avant l'administration de leur première dose de MOZOBIL à 0,24 mg/kg SC ou de placebo, ainsi que chaque matin avant la cytophérèse.

La majorité des EI ont été observés pendant la mobilisation et la cytophérèse, 96 % chez les patients recevant le G-CSF + MOZOBIL par comparaison à 94 % chez les patients recevant le G-CSF + placebo. La majorité des EI étaient légers ou modérés. Pendant la période de mobilisation et de cytophérèse ainsi qu'en général, l'incidence des EI considérés comme liés au traitement à l'étude était de 65 % dans le groupe MOZOBIL et de 43 % dans le groupe placebo.

Les événements indésirables observés chez $\geq 5\%$ des patients traités par MOZOBIL inclus dans les études de phase 3 regroupées et qui, peu importe leur cause, étaient plus fréquents avec MOZOBIL qu'avec le placebo pendant la mobilisation des CSH et la cytophérèse sont listés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Événements indésirables observés au cours d'études de phase 3 chez ≥ 5 % des patients atteints de lymphome non Hodgkinien et de myélome multiple et survenant plus fréquemment dans le groupe MOZOBIL que dans le groupe placebo pendant la mobilisation des CSH et la cytophérèse

	Pourcentage de patients (%)					
	MOZOBIL et G-CSF (n = 301)			Placebo et G-CSF (n = 292)		
	Tous les grades ^a	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
Troubles gastro-intestinaux						
Diarrhée	37	< 1	0	17	0	0
Nausée	34	1	0	22	0	0
Vomissements	10	< 1	0	6	0	0
Flatulences	7	0	0	3	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Réactions au site d'injection	34	0	0	10	0	0
Fatigue	27	0	0	25	0	0
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif						
Arthralgie	13	0	0	12	0	0
Troubles du système nerveux						
Céphalées	22	< 1	0	21	1	0
Vertiges	11	0	0	6	0	0
Troubles psychiatriques						
Insomnie	7	0	0	5	0	0

^aGrades basés sur les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

L'incidence de l'anxiété pendant la mobilisation des CSH et la cytophérèse était de 5,3 % avec MOZOBIL versus 4,5 % avec le placebo.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Réactions au site d'injection : lors des études randomisées, 34 % des patients atteints de LNH ou de MM ont présenté des réactions légères à modérées au niveau du site d'injection sous-cutanée de MOZOBIL. Celles-ci étaient notamment érythème, hématome, hémorragie, induration, inflammation, irritation, douleur, paresthésie, prurit, éruption cutanée, œdème et urticaire (voir le Tableau 1).

La paresthésie a été considérée comme un EI lié au traitement à l'étude chez 7,0 % des patients dans le groupe MOZOBIL et chez 5,1 % des patients dans le groupe placebo (données des études de phase 3 regroupées).

La majorité des EIG étaient sévères et ont été considérés comme non liés au traitement à l'étude. D'après les données de phase 3 regroupées, l'incidence des EIG (MOZOBIL versus placebo, respectivement) était globalement de 112/301 (37,2 %) versus 84/292 (28,8 %), 13/301 (4,3 %) versus 16/292 (5,5 %) pendant la mobilisation et la cytophérèse, 62/279 (22,2 %) versus 44/216 (20,4 %) entre le début de la chimiothérapie ablative jusqu'à la prise de greffe, et 45/278 (16,2 %) versus 34/216 (15,7 %) après la prise de greffe.

Les données de phase 3 regroupées montrent que l'incidence de la bactériémie était de 6,0 % versus 4,4 % dans le groupe MOZOBIL versus placebo, respectivement. La différence entre les 2 groupes était largement due à l'incidence plus élevée de la bactériémie à staphylocoque dans le groupe MOZOBIL (7 patients versus 0 patient dans le groupe placebo). L'incidence des infections pulmonaires était de 5,0 % versus 3,4 % dans le groupe MOZOBIL versus placebo, respectivement. L'incidence de la neutropénie fébrile était de 10,1 % versus 6,1 % dans le groupe MOZOBIL versus placebo, respectivement. La majorité des événements de bactériémie, d'infection pulmonaire, et de neutropénie fébrile ont été observés après la chimiothérapie myéloablative et l'investigateur a considéré qu'ils n'étaient pas liés à l'administration de MOZOBIL.

L'incidence, la cause et le moment des décès, ainsi que l'incidence des patients quittant l'étude prématurément ou chez qui le traitement était interrompu suite aux EI étaient identiques dans les deux groupes de traitement. La majorité des décès ont été observés après la prise de greffe.

Réactions médicamenteuses indésirables moins fréquentes observées lors des essais cliniques

Lors des essais randomisés, les EI moins fréquents qui survenaient plus fréquemment dans le groupe MOZOBIL que dans le groupe placebo et étaient considérés comme liés au traitement à l'étude chez ≥ 1 % à < 5 % des patients pendant la mobilisation des CSH et la cytophérèse étaient les suivants :

Réactions allergiques

Lors des études cliniques oncologiques de MOZOBIL, 0,7 % des patients ont présenté des réactions allergiques légères ou modérées dans les 30 minutes environ suivant l'administration de MOZOBIL. Ces événements comprenaient une ou plusieurs des réactions suivantes : urticaire (n = 2), œdème péri-orbitaire (n = 2), dyspnée (n = 1) ou hypoxie (n = 1).

Troubles gastro-intestinaux : distension abdominale, douleurs abdominales, constipation, dyspepsie, hypoesthésie orale, gêne gastrique

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : malaise

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : douleurs musculo-squelettiques

Anomalies cutanées et du tissu sous-cutané : érythème, hyperhidrose

Réactions vasovagales

Lors des études cliniques oncologiques et sur des volontaires sains de MOZOBIL, moins de 1 % des sujets ont présenté des réactions vasovagales (hypotension orthostatique et/ou syncope) suite à l'administration sous-cutanée de doses de plérixafor $\leq 0,24$ mg/kg. La plupart de ces événements se sont produits moins de 1 heure après l'administration de MOZOBIL.

Observations hématologiques et biochimiques anormales

Hypokaliémie et hypomagnésémie

D'après les données de phase 3 regroupées, l'hypokaliémie (2,3 % dans le groupe MOZOBIL versus 0,7 % dans le groupe placebo) et l'hypomagnésémie (2,0 % dans le groupe MOZOBIL versus 0,3 % dans le groupe placebo) ont été considérées comme des EI liés au traitement et survenaient plus fréquemment avec MOZOBIL qu'avec le placebo pendant la mobilisation et la cytaphérèse. (Voir la rubrique MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire)

Hyperleucocytose

Lors des études cliniques de phase 3, un nombre de globules blancs égal ou supérieur à 100 000 cellules/ μ l a été observé, la veille ou le jour-même d'une aphérèse, chez 7 % des patients recevant le MOZOBIL et chez 1 % des patients recevant un placebo. Aucune complication ou symptôme clinique de leucostase n'a été observé.

Surveillance après la mise en marché

En plus des réactions indésirables signalées au cours des études cliniques, les réactions indésirables suivantes ont été signalées pendant la période de surveillance après la mise en marché à l'échelle mondiale de MOZOBIL. Étant donné que ces réactions sont signalées de façon volontaire à partir d'une population dont on ne connaît pas précisément la taille, il n'est pas toujours possible d'estimer réellement leur fréquence ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au médicament.

Troubles sanguins et troubles du système lymphatique splénomégalie et rupture splénique (Voir la rubrique MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, Effets hématologiques)

Troubles du système immunitaire: réactions anaphylactiques, y compris chocs anaphylactiques. (Voir la rubrique MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Réactions allergiques)

Troubles psychiatriques : rêves anormaux, cauchemars.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

D'après les études *in vitro*, le plérixafor n'est pas un substrat, ni un inhibiteur ou un inducteur des enzymes du cytochrome P450 humain. Aucune étude d'interaction médicamenteuse formelle n'a été menée. Une étude *in vitro* a démontré que le plérixafor n'agissait pas comme un substrat ou un inhibiteur de la glycoprotéine P. (Voir la rubrique PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES)

Les effets d'une co-administration de MOZOBIL avec d'autres médicaments qui sont éliminés par les reins ou sont connus pour affecter la fonction rénale n'ont pas été évalués lors d'études

d'interaction médicamenteuse formelles. Étant donné que MOZOBIL est principalement éliminé par les reins, une co-administration de MOZOBIL avec des médicaments qui réduisent la fonction rénale ou entrent en compétition avec la sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations sériques de MOZOBIL ou du médicament co-administré.

En l'absence d'études de compatibilité, MOZOBIL ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicinaux lors d'une même injection.

Interactions avec les aliments

MOZOBIL étant administré par voie parentérale, les interactions avec les aliments et les boissons sont peu probables.

Interactions avec des produits à base d'herbes médicinales

Aucune étude d'interaction de MOZOBIL avec des produits de phytothérapie n'a été menée.

Interactions avec les épreuves de laboratoire

MOZOBIL n'a montré aucune interférence avec les épreuves de laboratoire cliniques classiques.

Interactions avec le style de vie

Lors du traitement par MOZOBIL, certains patients ont présenté des vertiges, une fatigue ou des réactions vasovagales (hypotension orthostatique et/ou syncope) qui peuvent affecter leur aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La prise en charge correcte du traitement et des complications est uniquement possible dans des établissements de diagnostic et de traitement adéquats. (Voir la rubrique INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Considérations posologiques

Traitements concomitants recommandés

Administrer chaque matin une dose quotidienne de G-CSF à 10 µg/kg pendant 4 jours avant la première dose de MOZOBIL (plérixafor) du soir et chaque jour avant la cytophérèse. (Voir la rubrique ESSAIS CLINIQUES)

Posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Les patients présentant des valeurs de la créatinine sérique >2,2 mg/dl ont été exclus des études cliniques de MOZOBIL en association avec le G-CSF contrôlées par placebo. Au total, 60 patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) estimée de 51-80 ml/min, 11 patients présentant une ClCr de 31-50 ml/min, et aucun patient présentant une ClCr ≤ 30 ml/min, ont été

recrutés pour recevoir au minimum une dose de MOZOBIL (0,24 mg/kg de poids corporel par voie sous-cutanée (SC)).

Des adaptations posologiques sont recommandées chez les patients présentant une CL_{CR} estimée de 20-50 ml/min. (Voir la rubrique Dose recommandée et adaptation posologique, Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale). Les données cliniques disponibles à ce jour sont insuffisantes pour recommander une adaptation posologique chez les patients présentant une clairance de la créatinine <20 ml/min ainsi que chez les patients dialysés.

Dose recommandée et adaptation posologique

Dose recommandée :

Débuter le traitement du patient avec MOZOBIL après administration du G-CSF une fois par jour pendant quatre jour.

La dose recommandée de MOZOBIL est de 0,24 mg/kg de poids corporel, administrée par une injection sous-cutanée (SC) dans la région abdominale. MOZOBIL doit être administré 10 à 11 heures avant le début de chaque cytophèrese. Dans deux essais cliniques randomisés, MOZOBIL a été utilisé jusqu'à 4 jours consécutifs en monothérapie.

Lors des essais cliniques, la dose de MOZOBIL a été calculée en fonction du poids corporel de patients pesant jusqu'à 175 % du poids corporel idéal. La dose de MOZOBIL et le traitement de patients pesant plus de 175 % du poids corporel idéal n'ont pas fait l'objet d'études.

L'exposition au médicament étant plus importante avec une augmentation du poids corporel, la dose de plérixafor ne doit pas excéder 40 mg/jour. (Voir la rubrique ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Propriétés pharmacocinétiques)

Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale :

Chez les patients présentant une CL_{CR} comprise entre 20 et 50 ml/min, la dose de MOZOBIL doit être réduite d'un tiers, soit 0,16 mg/kg/jour. Ceci réduira l'exposition systémique chez ces patients par comparaison aux patients présentant une $CL_{CR} > 50$ ml/min recevant la dose de 0,24 mg/kg. Étant donné que la posologie en mg/kg entraîne une exposition accrue au plérixafor en cas d'augmentation du poids corporel, la dose ne doit pas excéder 27 mg/jour chez les patients présentant une $CL_{CR} \leq 50$ ml/min (Voir la rubrique ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Paramètres pharmacocinétiques). (Voir la rubrique PHARMACOLOGIE CLINIQUE)

Tableau 2 : Posologie recommandée du plérixafor chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine estimée (ml/min)	Dose
> 50	0,24 mg/kg une fois par jour (ne pas excéder 40 mg/jour)
20-50	0,16 mg/kg une fois par jour (ne pas excéder 27 mg/jour)

La CL_{CR} peut être calculée par la formule suivante (Cockroft-Gault) :

Hommes :

$$\text{Clairance de la créatinine (ml/min)} = \frac{\text{poids (kg)} \times (140 - \text{âge en années})}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}}$$

Femmes :

$$\text{Clairance de la créatinine (ml/min)} = 0,85 \times \text{la valeur calculée pour les hommes}$$

Administration

Les flacons devront être contrôlés visuellement avant l'administration de la solution ; ils ne devront en aucun cas être utilisés s'ils contiennent des particules ou bien si la solution présente une coloration anormale.

Utiliser le poids corporel du patient pour calculer le volume de MOZOBIL à administrer. Chaque flacon de MOZOBIL contenant 1,2 ml d'une solution à 20 mg/ml, le volume à administrer au patient sera calculé par l'équation suivante :

$$0,012 \times \text{poids corporel du patient (en kg)} = \text{volume à administrer (en ml)}$$

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, contactez le centre antipoison de votre région.
--

D'après les données limitées obtenues à des doses excédant la dose recommandée de 0,24 mg/kg SC et pouvant atteindre 0,48 mg/kg SC, la fréquence des troubles gastro-intestinaux, des réactions vasovagales, de l'hypotension orthostatique, et/ou de la syncope peut être plus élevée.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le plérixafor est un antagoniste sélectif du récepteur des chimiokines CXCR4 qui bloque la liaison de son ligand analogue, le facteur dérivé des cellules stromales-1 α (SDF-1 α), également connu sous le nom de CXCL12. SDF-1 α et CXCR4 sont connus pour jouer des rôles régulateurs qui sont essentiels dans le trafic et la domiciliation des CSH humaines dans le compartiment de la moelle osseuse. Les cellules souches expriment CXCR4 et on sait qu'elles migrent vers la moelle osseuse grâce à un effet chimio-attractif du SDF-1 α qui est produit localement par les cellules stromales de la moelle osseuse. Une fois dans la moelle, on suppose que CXCR4 des cellules souches peut agir pour faciliter « l'ancrage » de ces cellules à la matrice de la moelle osseuse, soit directement par le SDF-1 α ou par l'induction d'autres molécules d'adhésion. La leucocytose résultant de l'administration du plérixafor et l'élévation du nombre de cellules progénitrices hématopoïétiques circulantes semblent résulter d'une rupture de liaison de CXCR4

à son ligand analogue, se traduisant par la présence de cellules à la fois matures et pluripotentes dans la circulation systémique.

Les cellules CD34+ mobilisées par MOZOBIL (plérixafor) sont fonctionnelles, permettent la reconstitution hématopoïétique et sont caractérisées par leur capacité d'autorenouvellement à long terme.

Propriétés pharmacodynamiques

Deux études cliniques contrôlées par placebo ont évalué l'augmentation (en fois) du nombre de cellules CD34+ dans le sang périphérique (cellules/ μ l) par jour de cytophérèse chez des patients atteints de lymphome et de MM (Études 1 et 2, respectivement). L'augmentation (en fois) sur la période de 24 heures comprise entre le jour précédant la première cytophérèse et juste avant la première cytophérèse est résumée dans le Tableau 3. Pendant cette période de 24 heures, la première dose de MOZOBIL de 0,24 mg/kg ou de placebo a été administrée 10 à 11 heures avant la cytophérèse.

Tableau 3 : Augmentation (en fois) du nombre de cellules CD34+ dans le sang périphérique suite à l'administration de MOZOBIL

Étude	MOZOBIL et G-CSF		Placebo et G-CSF	
	Médiane	Moyenne (ET)	Médiane	Moyenne (ET)
1	5,0	6,1 (5,4)	1,4	1,9 (1,5)
2	4,8	6,4 (6,8)	1,7	2,4 (7,3)

Lors d'études pharmacodynamiques de MOZOBIL menées chez des volontaires sains, le pic de mobilisation des cellules CD34+ a été observé 6 à 9 heures après l'administration. Lors d'études pharmacodynamiques de MOZOBIL en association avec le G-CSF menées chez des volontaires sains, une augmentation du nombre de cellules CD34+ dans le sang périphérique s'est maintenue 4 à 18 heures après l'administration de MOZOBIL, le pic étant atteint entre 10 et 14 heures.

Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du plérixafor ont été évaluées chez des patients atteints de lymphome et de MM à la dose clinique de 0,24 mg/kg suite à un traitement préalable par le G-CSF (10 mcg/kg une fois par jour pendant 4 jours consécutifs).

Tableau 4 : Comparaison des paramètres pharmacocinétiques moyens chez des sujets sains et chez des patients cancéreux traités par 0,24 mg/kg de plérixafor avec ou sans G-CSF^a

Diagnostic	Administration de G-CSF ?	N	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	ASC ₀₋₁₀ (ng*hr/ml)	t _{1/2} (hr)
MH	Oui	9	831 ± 183	0,5 (0,3, 1,3)	3572 ± 772	3,5 ± 0,7
MM	Oui	8	1029 ± 242	0,5 (0,3, 1,0)	3945 ± 610	5,6 ± 2,6
LNH	Oui	5	761 ± 101	0,5 (0,5, 1,0)	3035 ± 412	4,4 ± 1,1
Sain	Non	42	729 ± 101	0,65 (0,35, 1,60)	3108 ± 335	4,6 ± 0,8

^a Les valeurs sont rapportées en tant que moyenne ± écart-type, à l'exception de la T_{max} qui est rapportée en tant que médiane (min, max).

Une analyse pharmacocinétique de population a montré que les résultats de la posologie en mg/kg entraînent une exposition accrue au plérixafor (ASC_{0-24h}) avec l'augmentation du poids corporel. L'expérience clinique d'un traitement de patients à une dose supérieure à 160 mg étant limitée, la dose ne doit pas excéder 40 mg/jour chez les patients présentant une CL_{CR} > 50 ml/min et 27 mg/jour chez ceux présentant une CL_{CR} de 20-50 ml/min.

Absorption : le plérixafor est rapidement absorbé après l'injection SC, le pic étant atteint en 30 à 60 minutes environ.

Distribution : le plérixafor se fixe modérément aux protéines plasmatiques humaines (jusqu'à 58 %). Chez l'homme, le volume de distribution apparent du plérixafor est de 0,3 l/kg, ce qui suggère que le plérixafor est largement confiné dans l'espace extravasculaire, sans pour autant y être limité.

Métabolisme : le plérixafor n'est pas métabolisé *in vitro* par les microsomes hépatiques humains ni par les hépatocytes primaires humains. Par ailleurs, il ne présente pas d'effet inhibiteur *in vitro* sur les principales enzymes du CYP450 métabolisant les médicaments (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4/5). Lors d'études *in vitro* utilisant des hépatocytes humains, le plérixafor n'a pas eu d'effet inducteur sur les enzymes CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4. Ces résultats suggèrent que le plérixafor est faiblement impliqué dans les interactions médicamenteuses dépendantes du cytochrome P450.

Élimination : la principale voie d'élimination du plérixafor est urinaire. Après l'administration d'une dose de 0,24 mg/kg chez des volontaires sains présentant une fonction rénale normale, environ 70 % de la dose a été excrétée inchangée dans les urines au cours des premières 24 heures suivant l'administration. La quantité de MOZOBIL excrétée dans les selles n'est pas connue. La demi-vie plasmatique est de 3 à 5 heures. Une étude *in vitro* utilisant les modèles cellulaires MDCKII et MDCKII-MDR1 a montré que le plérixafor n'agissait pas comme un substrat ou un inhibiteur de la glycoprotéine P.

Électrocardiographie et hémodynamie : lors d'une étude croisée, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, 46 sujets sains ont reçu une seule administration de MOZOBIL par voie sous-cutanée, à une dose thérapeutique de 0,24 mg/kg ou supra-thérapeutique de 0,40 mg/kg. Les concentrations maximales observées avec la dose de MOZOBIL à 0,40 mg/kg

étaient environ 1,8 fois plus élevées que les concentrations maximales observées avec la dose sous-cutanée unique à 0,24 mg/kg.

Aucun effet lié au traitement sur l'intervalle QTc ou la durée du QRS n'a été observé, ce qui indique que les doses de MOZOBIL testées n'ont eu aucune influence sur la repolarisation, la dépolarisation et la conduction ventriculaire.

Aux deux doses de MOZOBIL, l'intervalle PR était raccourci pendant la période comprise entre 15 minutes et 12 heures après l'administration, avec des réductions maximales d'une moyenne de -9,8 ms (IC à 90 % -12,3, -7,2) à la dose de 0,24 mg/kg et de -9,5 ms (IC à 90 % -12,0, -6,9) à la dose de 0,40 mg/kg, toutes deux étant observées 2,5 heures après l'administration (Voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire). Les modifications de l'intervalle PR n'étaient pas dose-dépendantes sur l'intervalle posologique étudié (0,24-0,40 mg/kg).

Une réduction de la pression artérielle diastolique en position assise a été observée entre 1 heure et 10 heures après l'administration de MOZOBIL à 0,24 mg/kg, avec une réduction maximale moyenne de -5,8 mm Hg (IC à 90 % -8,6, -3,0) 8 heures après l'administration. La réduction moyenne de la pression artérielle systolique était de -3,2 mm Hg (IC à 90 % -6,4, -0,1) à ce même moment spécifique.

À la dose de 0,40 mg/kg, la réduction maximale de la pression artérielle diastolique en position assise était en moyenne de -6,1 mm Hg (IC à 90 % -9,9, -2,2) 1 heure après l'administration, alors que la réduction maximale de la pression artérielle systolique était en moyenne de -3,5 mm Hg (IC à 90 % -6,4, -0,5) 2 heures après l'administration.

L'incidence de la syncope était de 4,8 % pour la dose de 0,24 mg/kg et de 6,7 % pour la dose de 0,40 mg/kg. Aucun événement de syncope n'a été observé dans le bras placebo de cette étude croisée (Voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions vasovagales).

Populations spécifiques et affections

Enfants : aucune étude spécifique n'a étudié les paramètres pharmacocinétiques chez les patients âgés de < 18 ans.

Patients âgés : aucune étude spécifique n'a étudié les paramètres pharmacocinétiques chez les patients âgés. Toutefois, une analyse pharmacocinétique de population n'a montré aucun effet de l'âge sur les propriétés pharmacocinétiques du plérixafor.

Sexe : une analyse pharmacocinétique de population n'a montré aucun effet du sexe sur les propriétés pharmacocinétiques du plérixafor.

Race : les données cliniques montrent que les paramètres pharmacocinétiques du plérixafor sont identiques chez les individus blancs et noirs, et son effet chez d'autres groupes raciaux/ethniques n'a pas été étudié.

Insuffisance hépatique : aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : après l'administration d'une dose unique de MOZOBIL à 0,24 mg/kg, une réduction de la clairance positivement corrélée à la CL_{CR} a été observée chez les sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale. Les valeurs moyennes de l' ASC_{0-24} du plérixafor chez les sujets présentant une CL_{CR} de 51-80 ml/min, une CL_{CR} de 31-50 ml/min et une $CL_{CR} \leq$ à 30 ml/min, étaient supérieures à l'exposition observée chez les sujets sains présentant une fonction rénale normale ($CL_{CR} > 80$ ml/min) (Tableau 5). L'insuffisance rénale n'avait aucun effet sur la C_{max} . (Voir la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)

Tableau 5 : Données pharmacocinétiques humaines issues d'une étude de phase I menée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale

		Clairance de la créatinine (ml/min)*			
		> 80 (n=6)	51-80 (n=5)	31-50 (n=6)	≤ 30 (n=6)
T_{max} (h)	Médiane	0,56	0,50	0,50	0,75
	Min, Max	0,50, 1,02	0,50, 1,00	0,25, 1,00	0,50, 1,00
C_{max} (ng/ml)	Moy. ± ET	980 ± 196	739 ± 76.1	936 ± 280	861 ± 193
	Min, Max	812, 1260	640, 845	559, 1270	609, 1140
ASC_{0-24h} (ng×h/ml)	Moy. ± ET	5070 ± 979	5410 ± 1070	6780 ± 1660	6990 ± 1010
	Min, Max	3900, 6240	3970, 6540	4680, 8410	5700, 8050
Cl/F (ml/h)	Moy. ± ET	4380 ± 821	3500 ± 1690	2420 ± 1110	1820 ± 380
	Min, Max	3700, 5730	2430, 6410	1750, 4670	1520, 2550

* Valeurs basées sur une collecte d'urine de 24 heures.

Une analyse PK de population a simulé l'effet de la CL_{CR} (déterminée par la formule de Cockcroft-Gault) sur la clairance plasmatique de MOZOBIL. Ces résultats étayent une réduction de la dose à 0,16 mg/kg chez les patients présentant une CL_{CR} de 20-50 ml/min afin de réduire l'exposition accrue chez cette population par comparaison aux patients présentant une $CL_{CR} > 50$ ml/min recevant une dose de MOZOBIL à 0,24 mg/kg.

L'accumulation tissulaire de MOZOBIL chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'a pas été étudiée.

Polymorphisme génétique : d'après les données *in vitro*, le plérixafor n'est pas un substrat, ni un inhibiteur ou un inducteur des enzymes du cytochrome P450 ; par ailleurs, il n'agit pas *in vitro* comme un substrat ou un inhibiteur de la glycoprotéine P. Par conséquent, aucune étude spécifique de métabolisme médicamenteux ou de polymorphisme génétique de transporteurs n'a été menée avec MOZOBIL.

CONSERVATION ET STABILITÉ

- Conserver à 25 °C ; variations autorisées entre 15 ° et 30 °C
- NE PAS UTILISER MOZOBIL (plérixafor) au-delà de la date de péremption indiquée sur l'étiquette.
- Chaque flacon de MOZOBIL est exclusivement réservé à un usage unique. Jeter tout médicament inutilisé restant après l'injection.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

MOZOBIL (plérixafor) est fourni sous la forme d'une formulation prête à l'emploi. Le contenu du flacon doit être transféré dans une seringue appropriée pour une administration SC. Les flacons devront être contrôlés visuellement avant l'administration de la solution ; ils ne devront en aucun cas être utilisés s'ils contiennent des particules ou bien si la solution présente une coloration anormale.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

MOZOBIL (plérixafor) se présente sous la forme d'une solution stérile limpide, incolore à jaune pâle, isotonique, de pH neutre, sans conservateur, dans un flacon en verre à usage unique de 2,0 ml (Type I), hermétiquement fermé par un bouchon en caoutchouc et un joint en aluminium doté d'une capsule amovible en plastique.

Ingrédient actif : chaque flacon de 2,0 ml contient 1,2 ml d'une solution à 20 mg/ml, contenant 24,0 mg de plérixafor.

Ingrédients non médicinaux : chaque flacon de 1,2 ml contient 5,9 g de chlorure de sodium dans de l'eau stérile pour injection ajustée à un pH de 6,0 à 7,5 avec de l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium, si requis.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

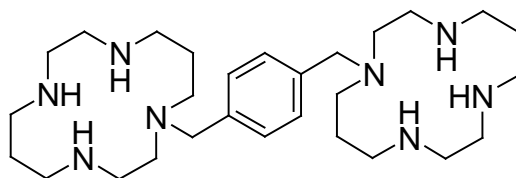
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : plérixafor

Dénomination chimique : 1, 1'-[1,4-phénylènebis (méthylène)]-bis-1,4,8,11-tétrazacyclotétradécane

Formule et masse moléculaires : C₂₈H₅₄N₈, 502,79 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Tableau 6 : Propriétés physicochimiques

Propriété physique	Résultat
Description	Solide cristallin blanc à blanc cassé
Point de fusion par calorimétrie différentielle à balayage	Typique = 131,5 °C Plage observée = 130-135 °C
Solubilité	Totalement soluble dans les alcools, le glycol et les solutions aqueuses à un pH inférieur à 10 ; peu soluble dans des solutions aqueuses de pH 11 et dans du HCl 0,1 M ; légèrement soluble dans l'eau et une solution saline ; et très légèrement soluble dans l'acétonitrile, l'acétone, l'acétate d'éthyle et d'isopropyle, et le méthyl <i>tert</i> -butyl éther.
pH	11,20 (solution à 2,6 mg/ml dans des conditions ambiantes)
Coefficient de partage entre le 1-octanol et un tampon aqueux de pH 7	< 0,1

ESSAIS CLINIQUES

Caractéristiques démographiques et conception des études

Tableau 7 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients des essais cliniques par indication spécifique

Étude N°	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n=nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe (M/F)
Étude 1	Randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, à groupes parallèles et multicentrique	0,24 mg/kg ou placebo Voie sous-cutanée Une seule dose quotidienne jusqu'à 4 jours	298	MOZOBIL : 55,1 ans (29-75) Placebo : 57,5 ans (22-75)	202/96
Étude 2	Randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, à groupes parallèles et multicentrique	0,24 mg/kg ou placebo Voie sous-cutanée Une seule dose quotidienne jusqu'à 4 jours	302	MOZOBIL : 58,2 ans (28-75) Placebo : 58,5 ans (28-75)	207/95

Conception des études

Deux études contrôlées par placebo ont évalué l'efficacité et la sécurité de MOZOBIL (plérixafor) en association avec le G-CSF chez les patients atteints de lymphome non Hodgkinien (LNH) et de myélome multiple (MM) qui étaient éligibles pour une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (Études 1 et 2).

Le soir du 4^e jour des doses quotidiennes matinales de G-CSF à 10 µg/kg, la première dose du traitement à l'étude, c'est-à-dire MOZOBIL à 0,24 mg/kg ou un placebo, a été administrée. Au matin du jour 5, les patients ont reçu une dose de G-CSF à 10 µg/kg et ont subi une cytophérèse environ 10 à 11 heures après la première dose du traitement à l'étude (dans les 60 minutes suivant l'administration de G-CSF). Les patients ont continué à recevoir une dose du traitement à l'étude le soir, suivie le lendemain matin d'une dose de G-CSF puis d'une séance de cytophérèse, jusqu'à 4 cytophérèses maximum ou jusqu'à atteindre la valeur cible de collecte des CSH CD34+.

Dans les deux études, les patients qui ne parvenaient pas à collecter $\geq 0,8 \times 10^6$ cellules CD34+/kg après 2 jours de cytophérèse ou au moins 2×10^6 cellules CD34+/kg en 4 jours de cytophérèse maximum avaient la possibilité de participer à un protocole de rattrapage en ouvert. Après une période de repos minimale de 7 jours, ils ont reçu un autre traitement de 4 jours par le G-CSF suivi d'un traitement par MOZOBIL (0,24 mg/kg) en association avec le G-CSF afin de répéter la mobilisation.

Après la dernière cytophérèse, les patients ont subi une période de repos puis une chimiothérapie ablative pré-transplantation, suivie d'une autogreffe dans les 5 semaines après la dernière

cytaphérèse. La transplantation a été réalisée conformément à la pratique standard de chaque établissement de l'étude.

Les patients ont reçu le G-CSF (5 µg/kg une fois par jour) à partir du cinquième ou du sixième jour après la transplantation et ce traitement a été poursuivi jusqu'à ce que la numération absolue des neutrophiles (NAN) soit $\geq 0,5 \times 10^9/l$ pendant 3 jours ou $\geq 1,0 \times 10^9/l$ pendant 1 jour. La récupération des plaquettes (PLT) a été définie comme une numération des PLT $\geq 20 \times 10^9/l$ sans transfusion dans les 7 jours précédents.

La durabilité du greffon a été évaluée à 100 jours, 6 mois, et 12 mois post-transplantation.

L'objectif principal de l'Étude 1 consistait à déterminer si les patients atteints de LNH mobilisés par le G-CSF plus MOZOBIL à 0,24 mg/kg étaient davantage susceptibles d'atteindre une valeur cible $\geq 5 \times 10^6$ cellules CD34+/kg en 4 jours de cytaphérèse maximum par comparaison aux patients atteints de LNH mobilisés avec le G-CSF plus un placebo. L'objectif principal de l'Étude 2 consistait à déterminer si les patients atteints de MM mobilisés avec le G-CSF plus MOZOBIL à 0,24 mg/kg étaient davantage susceptibles d'atteindre une valeur cible $\geq 6 \times 10^6$ cellules CD34+/kg en 2 jours de cytaphérèse maximum par rapport aux patients atteints de MM mobilisés avec le G-CSF plus un placebo.

Les objectifs secondaires d'efficacité communs aux deux études consistaient à comparer les deux bras de traitement en termes de nombre de patients qui parvenaient à atteindre un minimum de 2×10^6 cellules CD34+/kg (nombre minimum requis pour une greffe) en 4 jours de cytaphérèse maximum, de délai de récupération des PMN et des PLT, et de durabilité du greffon à des moments spécifiques après la transplantation. Un objectif secondaire propre à l'Étude 2 consistait à comparer les deux bras de traitement en termes de nombre de patients atteints de MM qui parvenaient à atteindre le nombre de cellules cible en 4 jours de cytaphérèse maximum.

Au terme des deux études, on demandait aux patients recrutés s'ils souhaitaient participer à une étude observationnelle de suivi à long terme, qui avait pour objectif principal d'évaluer les éventuelles différences en termes de résultat clinique (survie sans progression [SSP] et survie globale [SG]) chez les patients traités par au moins 1 dose du traitement à l'étude (MOZOBIL ou placebo). Le suivi de ces patients est prévu sur une durée maximale de 5 ans après la transplantation et les données disponibles à ce jour sont insuffisantes.

Caractéristiques démographiques des études

Dans l'Étude 1, deux cent quatre-vingt-dix-huit (298) patients atteints de LNH ont été inclus dans les analyses d'efficacité primaire. L'âge moyen était de 55,1 ans (intervalle 29-75) et de 57,5 ans (intervalle 22-75) dans les groupes MOZOBIL et placebo respectivement, et 93 % des sujets étaient de race blanche. Dans l'Étude 2, trois cent deux (302) patients atteints de MM ont été inclus dans les analyses d'efficacité primaire. L'âge moyen était de 58,2 ans (intervalle 28-75) et de 58,5 ans (intervalle 28-75) dans les groupes MOZOBIL et placebo respectivement, et 81 % des sujets étaient de race blanche.

Dans l'Étude 1, 52 patients atteints de LNH dans le groupe placebo + G-CSF ont participé au protocole de rattrapage en ouvert. Dans l'Étude 2, 7 patients atteints de MM dans le groupe placebo + G-CSF ont participé à ce même protocole de rattrapage.

Résultats des études

Dans l'étude 1, 59 % des patients atteints de LNH qui étaient mobilisés avec MOZOBIL et le G-CSF parvenaient à collecter $\geq 5 \times 10^6$ cellules CD34+/kg dans le sang périphérique en quatre séances de cytophérèse maximum, par comparaison à 20 % des patients qui étaient mobilisés avec un placebo et le G-CSF ($p < 0,001$). Le nombre de cellules CD34+ minimal requis pour une greffe devant être atteint en 4 jours de cytophérèse maximum est indiqué dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Résultats d'efficacité de l'Étude 1 – Mobilisation des cellules CD34+ chez les patients atteints de LNH (population primaire en ITT)

Critère d'efficacité	MOZOBIL et G-CSF (n = 150)	Placebo et G-CSF (n = 148)	Valeur P ^a
Patients atteignant $\geq 5 \times 10^6$ cellules/kg en ≤ 4 jours de cytophérèse	89 (59 %)	29 (20 %)	< 0,001
Patients atteignant $\geq 2 \times 10^6$ cellules/kg en ≤ 4 jours de cytophérèse	130 (87 %)	70 (47 %)	< 0,001

^aValeur p calculée en utilisant le test du Khi-deux de Pearson

Le Tableau 9 résume le nombre de jours de cytophérèse requis pour atteindre $\geq 5 \times 10^6$ cellules CD34+/kg. Le nombre de jours médian pour atteindre $\geq 5 \times 10^6$ cellules CD34+/kg était de 3 jours pour le groupe MOZOBIL et n'a pas pu être évalué pour le groupe placebo.

Tableau 9: Résultats d'efficacité de l'Étude 1 – Nombre de jours de cytophérèse requis pour atteindre $\geq 5 \times 10^6$ cellules CD34+/kg chez les patients atteints de LNH (population primaire en ITT)

Jour de cytophérèse	Patients atteignant la valeur cible par jour de cytophérèse, n (%) ^a	
	MOZOBIL et G-CSF (n=147)	Placebo et G-CSF (n=142)
1	41 (27,9 %)	6 (4,2 %)
2	71 (49,1 %)	20 (14,2 %)
3	81 (57,7 %)	27 (21,6 %)
4	89 (65,6 %)	29 (24,2 %)

^a Le nombre de patients est cumulatif suivant le nombre de jours. Les pourcentages ont été déterminés par la méthode de Kaplan-Meier.

Dans l'Étude 2, 72 % des patients atteints de MM qui étaient mobilisés avec MOZOBIL et le G-CSF parvenaient à collecter $\geq 6 \times 10^6$ cellules CD34+/kg dans le sang périphérique en deux séances de cytophérèse maximum, par comparaison à 34 % des patients qui étaient mobilisés avec le placebo et le G-CSF ($p < 0,001$). Le Tableau 10 montre les patients atteignant le nombre de cellules CD34+ cible minimal en quatre séances de cytophérèse maximum.

Tableau 10 : Résultats d'efficacité de l'Étude 2 – Mobilisation des cellules CD34+ chez les patients atteints de myélome multiple

Critère d'efficacité	MOZOBIL et G-CSF (n = 148)	Placebo et G-CSF (n = 154)	Valeur p ^a
Patients atteignant $\geq 6 \times 10^6$ cellules/kg en ≤ 2 jours de cytophérèse	106 (72 %)	53 (34 %)	< 0,001
Patients atteignant $\geq 6 \times 10^6$ cellules/kg en ≤ 4 jours de cytophérèse	112 (76 %)	79 (51 %)	< 0,001
Patients atteignant $\geq 2 \times 10^6$ cellules/kg en ≤ 4 jours de cytophérèse	141 (95 %)	136 (88 %)	0,028

^aValeur p calculée en utilisant le test du Khi-deux de Pearson

Le Tableau 11 résume le nombre de jours de cytophérèse requis pour atteindre le nombre de cellules cible. Le nombre de jours médian pour atteindre $\geq 6 \times 10^6$ cellules CD34+/kg était de 1 jour pour le groupe MOZOBIL et de 4 jours pour le groupe placebo.

Tableau 11 : Résultats d'efficacité de l'Étude 2 – Nombre de jours de cytophérèse requis pour atteindre $\geq 6 \times 10^6$ cellules CD34+/kg chez les patients atteints de MM (population primaire en ITT)

Jour de cytophérèse	Patients atteignant la valeur cible par jour de cytophérèse, n (%) ^a	
	MOZOBIL et G-CSF (n=144)	Placebo et G-CSF (n=150)
1	78 (54,2 %)	26 (17,3 %)
2	106 (77,9 %)	53 (35,3 %)
3	112 (86,8 %)	71 (48,9 %)
4	112 (86,8 %)	79 (55,9 %)

^a Le nombre de patients est cumulatif suivant le nombre de jours. Les pourcentages ont été déterminés par la méthode de Kaplan-Meier.

Patients participant au protocole de rattrapage

Dans l'Étude 1, 52 patients atteints de LNH dans le groupe placebo + G-CSF ont participé au protocole de rattrapage avec MOZOBIL et le G-CSF. Parmi ces patients, 60 % (31 sur 52) sont parvenus à mobiliser $\geq 2 \times 10^6$ cellules CD34+/kg puis ont été transplantés avec succès. Dans l'Étude 2, 7 patients atteints de MM dans le groupe placebo + G-CSF ont participé au protocole de rattrapage et sont tous parvenus à mobiliser $\geq 2 \times 10^6$ cellules CD34+/kg puis ont été transplantés avec succès.

Lors des études de phase III, le délai de récupération des neutrophiles (10 à 11 jours) et le délai de récupération des plaquettes (18-20 jours) étaient identiques chez les patients greffés dans les deux groupes de traitement.

Une analyse ajustée utilisant des mesures de laboratoire et des critères cliniques pour évaluer la durabilité du greffon a montré que les résultats étaient similaires dans les deux groupes de traitement : spécifiquement, 128/135 (94,8 %) versus 78/82 (95,1 %) à 100 jours, 120/123 (97,6 %) versus 77/78 (98,7 %) à 6 mois, et 110/112 (98,2 %) versus 65/65 (100 %) à 12 mois dans l'Étude 1, et 140/142 (98,6 %) versus 133/136 (97,8 %) à 100 jours, 133/135 (98,5 %) versus 125/127 (98,4 %) à 6 mois, et 127/128 (99,2 %) versus 119/120 (99,2 %) à 12 mois dans l'Étude 2, MOZOBIL versus placebo, respectivement.

Lors des études de phase 3, la fréquence des échecs de greffe était faible chez les patients greffés, avec 3 cas chez les patients atteints de LNH traités par MOZOBIL dans l'Étude 1 et aucun cas chez les patients atteints de MM dans l'Étude 2. L'investigateur a considéré que l'ensemble de ces échecs de greffe n'étaient pas liés à MOZOBIL.

Les données définitives de la SSP et de la SG à 5 ans ne sont pas disponibles à ce jour. Toutefois, la SG à 12 mois post-transplantation chez la population primaire en ITT était de 132/150 (88,0 %) dans le groupe MOZOBIL et de 129/148 (87,2 %) dans le groupe placebo de l'Étude 1, et de 141/148 (95,3 %) dans le groupe MOZOBIL et de 148/154 (96,1 %) dans le groupe placebo de l'Étude 2.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie non clinique

L'activité du plérixafor sur le récepteur CXCR4 humain a été démontrée *in vitro* en utilisant la lignée cellulaire CCRF-CEM qui exprime CXCR4 de manière endogène. Le plérixafor a montré qu'il inhibait la liaison du ligand SDF-1 α à CXCR4, et qu'il inhibait le flux de calcium médié par SDF-1, l'activation de la protéine G et la chimiotaxie, avec des valeurs d'IC₅₀ de 651 \pm 37 nM, 572 \pm 190 nM, 15,4 \pm 4,4 nM, et 51 \pm 17 nM, respectivement. La sélectivité de l'effet inhibiteur du plérixafor a été démontrée dans des études similaires utilisant des cellules qui expriment différents récepteurs des chimiokines. Dans ces études, le plérixafor n'inhibait pas le flux de calcium contre les récepteurs suivants : CXCR1, CXCR2, CXCR3, CCR1, CCR2b, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, ou CCR9. En outre, le plérixafor n'inhibait pas la liaison du leucotriène B4 (agent chimio-attractif des granulocytes) à son récepteur BLTR, tout comme il n'inhibait pas la liaison de SDF-1 à CXCR7, un autre récepteur de SDF-1. Les interactions moléculaires du plérixafor avec le récepteur des chimiokines CXCR4 ont été étudiées par des études de mutagenèse dirigée du récepteur. La mutagenèse du récepteur a permis d'identifier le rôle essentiel de Asp171 et Asp262 dans le blocage du récepteur par le plérixafor. Ces études ont montré que le plérixafor agissait sur le récepteur CXCR4 par une liaison de chacun de ses fragments cyclame aux acides aminés négativement chargés Asp171 et Asp262.

La capacité du plérixafor à mobiliser des CSH et des CPH pour une récupération à long terme a été démontrée chez trois espèces.

L'administration d'une seule injection SC de plérixafor (5 mg/kg) à des souris C3H/HeJ induisait une rapide mobilisation, dose-dépendante, des CPH dans le sang, le pic de mobilisation étant observé 1 heure après l'administration. Une administration quotidienne répétée (3 jours) de plérixafor entraînait une mobilisation systématique des CPH après chaque dose, ce qui indique une absence de désensibilisation suite à une administration répétée. Le plérixafor a démontré qu'il était un puissant mobilisateur des CPH dans d'autres souches de souris chez qui le G-CSF est un mauvais mobilisateur (par exemple souris DBA/2 et *Fanc*^{-/-}). Le plérixafor a également montré qu'il augmentait la mobilisation induite par le G-CSF chez les souris DBA/2, C57Bl6 et C3H/HEJ. La récupération à long terme dans la moelle osseuse a été démontrée en utilisant un essai de repeuplement compétitif chez des souris congéniques CD45⁺. Des cellules sanguines donneuses prélevées chez des souris C57Bl/6 (CD45.2⁺) traitées par le plérixafor entraient en compétition avec des cellules de moelle osseuse pour une récupération chez des souris B6.BoyJ (CD45.1⁺) receveuses de greffe ayant subi une irradiation létale. Un chimérisme plus de 8 fois plus élevé (rapport de cellules donneuses:cellules receveuses) a été observé avec les cellules donneuses mobilisées avec le plérixafor par comparaison à une solution saline de contrôle. L'autorenouvellement des CSH mobilisées avec le plérixafor a été démontré par un essai de repeuplement secondaire dans lequel des cellules donneuses, obtenues chez les souris greffées de manière compétitive ci-dessus, ont été réinjectées chez des souris secondaires ayant subi une irradiation létale. Toutes les souris secondaires ont survécu en présentant > 50 % de cellules de donneur greffées. Le potentiel de repeuplement des CSH humaines mobilisées par le plérixafor a également été évalué lors d'un essai de repeuplement mené chez des souris NOD/SCID. Des cellules sanguines CD34⁺ collectées lors d'une séance de cytophérèse chez des volontaires sains ayant reçu du plérixafor, le G-CSF, ou du plérixafor plus le G-CSF, étaient capables de repeupler

la moelle osseuse des souris NOD/SCID ayant subi une irradiation létale, tel que démontré par la présence d'un chimérisme (cellules CD45⁺ humaines) dans la moelle osseuse au bout de huit semaines.

L'aptitude du plérixafor à mobiliser les cellules souches CD34⁺ qui, après transplantation, entraînent une prise de greffe opportune et durable ainsi qu'une reconstitution de la moelle osseuse, a été démontrée chez le chien et le singe. Dans ces études, des cellules CD34⁺ ont été collectées par cytophérèse chez des animaux traités par le plérixafor. Avant la transplantation, les animaux receveurs ont reçu une irradiation myéloablatrice corps entier suivie d'une perfusion de cellules mononucléaires autologues du sang périphérique mobilisées par le plérixafor. La récupération a été surveillée par les numérations dans le sang périphérique. Chez le chien, la récupération des neutrophiles et des plaquettes a été observée à des médianes de 8 et 25 jours. Chez le macaque rhésus, une rapide récupération, mesurée par un marquage génétique, a été observée en 7 à 14 jours, avec une persistance à long terme de cellules myéloïdes et lymphoïdes (marquées de manière rétrovirale) jusqu'à 32 mois après la transplantation.

Pharmacologie de sécurité

L'effet d'une administration SC sur le système cardiovasculaire a été évalué chez des rats anesthésiés à une dose unique (20 mg/kg). Comme avec une administration IV de plérixafor chez les rats, on observait une réduction de la pression artérielle moyenne, du rythme cardiaque, de +dP/dt, dP/dt et du débit cardiaque. En outre, une inspection visuelle du tracé ECG montrait que l'onde P devenait plate, négative ou indétectable. Une perfusion IV de plérixafor administrée en continu pendant 8 heures chez des chiens conscients, entraînant des taux plasmatiques à l'état d'équilibre compris entre 6,4 et 7,4 µg/ml (ce qui est significativement plus élevé que le pic plasmatique approximatif observé chez les humains à la dose recommandée pour la mobilisation des CSH, c'est-à-dire environ 1,0 µg/ml), ne montrait aucune modification liée au traitement des tracés ECG, du rythme cardiaque, de la fonction cardiaque ou de la pression artérielle. Une perfusion IV administrée en continu à un débit 2 fois plus élevé, avec des taux plasmatiques compris entre 10,9 et 14,3 µg/ml (mesurés entre 3 et 8 heures de perfusion), entraînait une augmentation du rythme cardiaque s'accompagnant d'une réduction de l'intervalle PR, d'une augmentation de la pression artérielle systémique et de signes cliniques de nette toxicité. Aucun effet n'a été observé sur la durée de l'intervalle QRS ou l'intervalle QTc.

Un criblage de l'activité de récepteurs généraux *in vitro* a montré que le plérixafor, à une concentration de 5 µg/ml, possède une affinité de liaison modérée ou élevée pour un certain nombre de récepteurs différents, qui sont principalement situés sur les terminaisons nerveuses présynaptiques dans le SNC et/ou le SNP (récepteurs des canaux calciques de type N, des canaux potassiques SKCA, de l'histamine H3, muscariniques de l'acétylcholine M1 et M2, α1B et α2C-adrénergiques, du neuropeptide Y/Y1 et récepteur polyamine NDMA du glutamate). La pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Propriétés pharmacocinétiques non cliniques

Des études de distribution menées chez le rat suite à une administration SC de MOZOBIL radiomarké ont démontré que le plérixafor était facilement distribué dans la majorité des tissus évalués, à l'exception des tissus du cerveau, des muscles, du pancréas, de la graisse périrénale, des glandes salivaires, de la moelle épinière, et des testicules. Les tissus présentant les

concentrations de radioactivité les plus importantes étaient la médullaire rénale, le thymus, l'épididyme, le rein, le cortex rénal et le foie. Globalement, de faibles concentrations (rapport de tissu sur plasma < 1) de radioactivité ont été détectées dans le cerveau, les muscles, le pancréas, la graisse périrénale, les glandes salivaires, la moelle épinière, et les testicules jusqu'à 4 heures après l'administration. L'élimination de MOZOBIL de la plupart des tissus a été observée entre 4 et 24 heures mais, en revanche, la rétention de matériel dérivé du médicament dans la moelle osseuse, le cartilage, la rate, le foie et les tissus rénaux a été observée jusqu'à 144 heures après l'administration SC. Au bout de 168 heures après une administration SC chez le rat et le chien, jusqu'à 30 % du matériel dérivé du médicament restait dans l'organisme. La voie d'élimination principale de MOZOBIL chez le rat et le chien est l'excrétion rénale. Suite à une administration SC et IV chez le rat et le chien, la majorité de la radioactivité (63-72 % de la dose) a été excrétée dans l'urine dans les 48 heures. L'élimination dans les selles représentait < 12 % de la radioactivité totale chez le rat et le chien.

Pharmacologie chez l'homme

Propriétés pharmacodynamiques

Le plérixafor bloque de manière sélective et réversible la liaison du récepteur des chimiokines CXCR4 à son ligand analogue SDF-1 α . L'interruption de l'interaction CXCR4/SDF-1 α entraîne la mobilisation des CSH de la moelle osseuse dans le sang périphérique. Il existe une étroite corrélation entre le nombre de cellules CD34+, un marqueur de substitution bien établi pour les CSH, et le nombre d'unités formant des colonies (qui indiquent des CSH fonctionnelles) dans les collectes de CSH du sang périphérique (SP). D'après ces informations, l'activité pharmacodynamique du plérixafor a été évaluée en mesurant le nombre de CD34+ dans le SP à l'aide d'une analyse par triage de cellules activées par la fluorescence (FACS). Les propriétés pharmacodynamiques du plérixafor ont également été évaluées par les unités formant des colonies, afin de confirmer que la numération des cellules CD34+ par l'analyse FACS était une mesure d'évaluation indirecte adéquate des CSH fonctionnelles.

Dans toutes les études menées chez des sujets sains et chez des patients atteints de LNH et de MM, l'effet pharmacodynamique du plérixafor entraîne une nette augmentation systématique du nombre de cellules CD34+ dans le SP par rapport à l'état basal.

Chez les sujets sains, l'administration d'une seule dose de plérixafor (0,040 à 0,24 mg/kg) sans G-CSF entraînait des augmentations du nombre de cellules CD34+ dans le SP proportionnelles à la dose par rapport à l'état basal. La réponse pharmacodynamique au plérixafor à 0,24 mg/kg (sans G-CSF) chez les sujets sains est observée 6 à 10 heures après l'administration. L'augmentation maximale médiane était 15,8 fois l'état basal. La réponse pharmacodynamique à 0,24 mg/kg de plérixafor en monothérapie était plus élevée que celle observée avec 0,16 mg/kg de plérixafor, mais était similaire à celle observée avec 0,32 mg/kg.

L'administration de plérixafor à des sujets sains (0,24 mg/kg) en association avec le G-CSF entraînait une augmentation prolongée du nombre de cellules CD34+ dans le SP 4 à 18 heures après l'administration, le pic étant observé entre 10 et 14 heures. Après 4 jours de G-CSF, une administration de plérixafor (0,16 mg/kg) et de G-CSF entraînait un nombre de cellules CD34+ maximal dans le SP plus élevé (augmentation de 3,8 fois par rapport au G-CSF en monothérapie à l'état basal) par comparaison à un traitement avec le plérixafor (0,16 mg/kg) en monothérapie

(augmentation de 3,2 fois par rapport à l'état basal) ou le G-CSF en monothérapie (augmentation de 1,2 fois par rapport à l'état basal) au 5^e jour.

Les propriétés pharmacodynamiques du plérixafor ont également été évaluées chez des patients cancéreux, après une seule administration SC ou en association avec le G-CSF. Une seule injection de plérixafor en monothérapie entraînait une augmentation du nombre de cellules CD34+ dans le SP qui était généralement inférieure à celle observée chez les volontaires sains.

En association avec le G-CSF, les patients atteints de MM présentaient généralement des réponses plus élevées que les patients atteints de LNH pour une mobilisation des cellules CD34+. Dans le groupe LNH, les patients présentant des concentrations plus élevées de cellules CD34+ dans le SP (cellules/ μ l) à l'état basal montraient de meilleures réponses que ceux présentant un plus petit nombre de cellules CD34+ dans le SP à l'état basal. Le plérixafor augmentait le nombre de cellules CD34+ dans le SP de 3 à 6 fois par rapport au niveau de dose pré-plérixafor après la première injection, ce qui était similaire à l'augmentation de 3 à 4 fois observée chez les sujets sains.

Dans leur ensemble, les études pharmacodynamiques ont montré que la dose de plérixafor de 0,24 mg/kg entraînait un pic de réponse plus élevé survenant plus tard chez les sujets sains par comparaison à la dose de 0,16 mg/kg. L'augmentation des cellules CD34+ dans le SP avec le plérixafor après 4 jours de pré-traitement par le G-CSF était plus élevée avec le plérixafor ou le G-CSF en monothérapie. Lorsqu'il était ajouté à un régime posologique de G-CSF chez des volontaires sains, le plérixafor à 0,16 mg/kg et 0,24 mg/kg présentait des magnitudes similaires en termes d'augmentation (en fois) du nombre de cellules CD34+ dans le SP. Chez les patients atteints de MM et de LNH, la dose de 0,24 mg/kg avec le G-CSF entraînait une réponse plus élevée (augmentation en fois plus importante des rendements de la cytophérèse) que la dose de 0,16 mg/kg avec le G-CSF. En se basant sur les données ci-dessus et du fait de la différence des taux de réponse observés chez les patients atteints de MM et de LNH, la dose recommandée de MOZOBIL (injection de plérixafor) est de 0,24 mg/kg de poids corporel par injection sous-cutanée (SC).

Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de MOZOBIL sont décrites dans la rubrique ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

TOXICOLOGIE

Toxicité d'une dose unique

Une seule injection IV ou SC de plérixafor chez le rat et la souris entraînait rapidement (< 2 heures) la survenue d'effets neuromusculaires transitoires, mais cependant sévères, de type sédation (hypoactivité), une dyspnée, un décubitus ventral ou latéral et/ou des spasmes. La plupart de ces signes disparaissaient complètement dans les 4 heures suivant l'administration de plérixafor. Chez la souris, les décès ont été observés avec des doses ≥ 14 mg/kg SC et ≥ 5 mg/kg IV. Chez le rat, les décès ont été observés avec des doses ≥ 40 mg/kg SC et ≥ 5 mg/kg IV.

Toxicité de doses multiples

La toxicité générale de doses multiples a été évaluée par une administration sous-cutanée (SC) chez le rat et le chien jusqu'à 4 semaines. Cette durée de traitement étaye une administration clinique de plérixafor jusqu'à 2 semaines. Aucune étude sur 6 mois chez le rat et 9 mois chez le chien ou le singe n'a été menée afin d'étayer des études cliniques chroniques et/ou une administration à long terme en pratique clinique.

Lors des études de doses multiples chez le rat et le chien avec une ou deux doses quotidiennes par voie SC, plusieurs signes cliniques indésirables sévères de type neuromusculaire et limitant la dose ont été observés dans les deux premières heures suivant l'administration. À des doses non létales, un traitement quotidien par voie SC induisait des signes cliniques indésirables similaires à ceux observés dans les études de dose unique menées chez la souris et le rat. Ces signes cliniques ont été observés 15 minutes à 1 heure après l'injection SC de plérixafor ; toutefois, à l'inverse des études de dose unique, ces signes n'étaient généralement pas observés lorsque environ 5 à 8 doses quotidiennes de plérixafor par voie SC étaient administrées aux rats et aux chiens. Le plérixafor était associé à des signes cliniques gastro-intestinaux (diarrhée, vomissements, défécation accrue) et à des signes neurologiques chez les chiens et les rats (sédation, tremblements, spasmes, soubresauts musculaires, décubitus, ataxie et mydriase). La prise de poids et la prise alimentaire étaient légèrement réduites.

Des augmentations du nombre de globules blancs (principalement dues aux neutrophiles), des réductions du magnésium sérique et des augmentations du calcium et/ou magnésium urinaire ont été constatées chez les rats et les chiens. Des signes histopathologiques d'hématopoïèse extramédullaire ont été observés dans le foie, la rate et parfois dans d'autres organes des rats et/ou des chiens. Le poids de la rate était légèrement plus élevé chez les rats. On a considéré que ces résultats représentaient un prolongement de l'action pharmacologique du plérixafor en termes de mobilisation des cellules hématopoïétiques et/ou des globules blancs ainsi qu'en termes d'affinité à chélater les cations.

Par comparaison aux rats de contrôle, l'augmentation des réactions au site d'injection était davantage prononcée à 12 mg/kg deux fois par jour (24 mg/kg/jour) lors d'une étude SC de 4 semaines. Chez les chiens, à des doses ≥ 1 mg/kg/jour (≥ 20 mg/m²), le plérixafor induisait des augmentations transitoires du rythme cardiaque s'accompagnant de réductions de l'intervalle QT qui étaient considérées comme des manifestations secondaires à l'effet sur le rythme cardiaque. La NOAEL (dose sans effet toxique) des études SC de 4 semaines était de 0,6-1,2 mg/kg/jour (3,6-7,2 mg/m²) et de 0,25-0,30 mg/kg/jour (3,6-7,2 mg/m²) chez les rats et les chiens

respectivement. Les expositions (ASC) à ces doses étaient 0,1 à 5 fois l'exposition clinique. Chez le rat et le chien, la dose maximale tolérée (DMT) était de 7,6-24 mg/kg/jour (46-144 mg/m²) et de 4-8 mg/kg/jour (80-160 mg/m²), respectivement. À la DMT, les expositions (ASC) sont 7 à 18 fois l'exposition clinique.

Carcinogénèse

Aucune étude visant à évaluer le potentiel carcinogène du plérixafor n'a été menée.

Mutagenèse

Un essai de mutation bactérienne *in vitro* (test d'Ames chez *Salmonella*), un test d'aberration chromosomique *in vitro* utilisant des cellules d'ovaire de hamster chinois ainsi qu'un test des micronoyaux dans la moelle osseuse mené chez le rat *in vivo* ont démontré que le plérixafor n'était pas génotoxique suite à des doses sous-cutanées jusqu'à 25 mg/kg (150 mg/m²).

Altération de la fertilité

Aucune étude non clinique n'a évalué les effets potentiels du plérixafor sur la fertilité masculine et féminine ainsi que sur le développement post-natal. Des études réalisées pour mesurer la distribution du plérixafor-C¹⁴ n'ont montré aucune accumulation dans les testicules. Une étude de toxicité de doses multiples de 28 jours menée chez le rat a mesuré le stade de la spermatogénèse et n'a révélé aucune anomalie considérée comme étant liée au plérixafor. Aucune modification histopathologique liée au plérixafor n'a été observée dans les organes reproducteurs mâles ou femelles des rats et des chiens ayant reçu une dose quotidienne de plérixafor de 24 mg/kg (144 mg/m²; 12 mg/kg deux fois par jour) et de 8 mg/kg (160 mg/m²; 4 mg/kg deux fois par jour) respectivement jusqu'à 4 semaines.

Toxicité sur la reproduction

SDF-1 α et CXCR4 jouent des rôles essentiels dans le développement embryofœtal. Administré pendant l'organogénèse, le plérixafor a entraîné une mort fœtale, une augmentation des résorptions et une perte post-implantation, une réduction du poids fœtal, un retard de développement du squelette et une augmentation des anomalies fœtales chez le rat et le lapin. Les anomalies fœtales étaient notamment un kyste au niveau de l'os pariétal/frontal, une anophtalmie, une dilatation cardiaque globulaire de l'aorte ascendante, de l'anneau aortique, une anomalie du septum interventriculaire cardiaque, une dilatation du tronc pulmonaire et une sténose de l'aorte descendante, une omphalocèle, une atrésie anale, une sténose intestinale, une brachydactylie et une agénésie caudale. Les modèles animaux suggèrent également une modulation de l'hématopoïèse fœtale, de la vascularisation et du développement du cervelet par SDF-1 α et CXCR4. La NOAEL (dose sans effet toxique) du plérixafor chez le rat et le lapin (3 mg/kg/jour et 0,6 mg/kg/jour, respectivement) est environ 2,0 et 0,8 fois la dose humaine recommandée de 0,24 mg/kg/jour (8,9 mcg/m²/day). Les effets létaux sur l'embryon, fœtotoxiques et tératogènes sont probablement dus au mécanisme d'action pharmacodynamique du plérixafor.

RÉFÉRENCES

1. Bensinger W, DiPersio JF, McCarty JM. Improving stem cell mobilization strategies: future directions. *Bone Marrow Transplant* 2009; **43**(3): 181-95.
2. Broxmeyer HE, Orschell CM, Clapp DW, Hangoc G, Cooper S, Plett PA *et al.* Rapid mobilization of murine and human hematopoietic stem and progenitor cells with AMD3100, a CXCR4 antagonist. *J Exp Med* 2005; **201**(8): 1307-18.
3. Calandra G, McCarty J, McGuirk J, Tricot G, Crocker SA, Badel K *et al.* AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34+ cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: compassionate use data. *Bone Marrow Transplant* 2008; **41**(4): 331-8.
4. Cashen A, Lopez S, Gao F, Calandra G, MacFarland R, Badel K *et al.* A phase II study of plerixafor (AMD3100) plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization in patients with Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; **14**(11): 1253-61.
5. Cashen AF, Nervi B, DiPersio J. AMD3100: CXCR4 antagonist and rapid stem cell-mobilizing agent. *Future Oncol* 2007; **3**(1): 19-27.
6. Choi HY, Yong CS, Yoo BK. Plerixafor for stem cell mobilization in patients with non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma. *Ann Pharmacother* 2010; **44**(1): 117-26.
7. Costa LJ, Miller AN, Alexander ET, Hogan KR, Shabbir M, Schaub C, Stuart RK., Growth factor and patient-adapted use of plerixafor is superior to CY and growth factor for autologous hematopoietic stem cells mobilization. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Jul 12.
8. Costa LJ, Alexander ET, Hogan KR, Schaub C, Fouts TV, Stuart RK., Development and validation of a decision-making algorithm to guide the use of plerixafor for autologous hematopoietic stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Apr 12.
9. D'Addio A, Curti A, Worel N, Douglas K, Motta MR, Rizzi S *et al.* The addition of plerixafor is safe and allows adequate PBSC collection in multiple myeloma and lymphoma patients poor mobilizers after chemotherapy and G-CSF. *Bone Marrow Transplant* 2010.
10. Devine SM, Flomenberg N, Vesole DH, Liesveld J, Weisdorf D, Badel K *et al.* Rapid mobilization of CD34+ cells following administration of the CXCR4 antagonist AMD3100 to patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2004; **22**(6): 1095-102.
11. DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, Bolwell BJ, Maziarz RT, Jacobsen E *et al.* Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; **27**(28): 4767-73.
12. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, Micallef IN, Stiff PJ, Kaufman JL *et al.* Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells

for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2009; **113**(23): 5720-6.

13. Duarte RF, Shaw BE, Marin P, Kottaridis P, Ortiz M, Morante C *et al.* Plerixafor plus granulocyte CSF can mobilize hematopoietic stem cells from multiple myeloma and lymphoma patients failing previous mobilization attempts: EU compassionate use data. *Bone Marrow Transplant* 2010.
14. Flomenberg N, Devine SM, Dipersio JF, Liesveld JL, McCarty JM, Rowley SD *et al.* The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood* 2005; **106**(5): 1867-74.
15. Flomenberg N, DiPersio J, Calandra G. Role of CXCR4 chemokine receptor blockade using AMD3100 for mobilization of autologous hematopoietic progenitor cells. *Acta Haematol* 2005; **114**(4): 198-205.
16. Fruehauf S, Ehninger G, Hubel K, Topaly J, Goldschmidt H, Ho AD *et al.* Mobilization of peripheral blood stem cells for autologous transplant in non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma patients by plerixafor and G-CSF and detection of tumor cell mobilization by PCR in multiple myeloma patients. *Bone Marrow Transplant* 2010; **45**(2): 269-75.
17. Fruehauf S, Seeger T, Maier P, Li L, Weinhardt S, Laufs S *et al.* The CXCR4 antagonist AMD3100 releases a subset of G-CSF-primed peripheral blood progenitor cells with specific gene expression characteristics. *Exp Hematol* 2006; **34**(8): 1052-9.
18. Fruehauf S, Veldwijk MR, Seeger T, Schubert M, Laufs S, Topaly J *et al.* A combination of granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) and plerixafor mobilizes more primitive peripheral blood progenitor cells than G-CSF alone: results of a European phase II study. *Cytotherapy* 2009; **11**(8): 992-1001.
19. Gazitt Y, Freytes CO, Akay C, Badel K, Calandra G. Improved mobilization of peripheral blood CD34+ cells and dendritic cells by AMD3100 plus granulocyte-colony-stimulating factor in non-Hodgkin's lymphoma patients. *Stem Cells Dev* 2007; **16**(4): 657-66.
20. Gertz MA, Wolf RC, Micallef IN, Gastineau DA. Clinical impact and resource utilization after stem cell mobilization failure in patients with multiple myeloma and lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Sep;45(9):1396-403.
21. Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, Comenzo RL *et al.* International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). *Leukemia* 2009; **23**(10): 1904-12.
22. Hess DA, Bonde J, Craft TP, Wirthlin L, Hohm S, Lahey R *et al.* Human progenitor cells rapidly mobilized by AMD3100 repopulate NOD/SCID mice with increased frequency in comparison to cells from the same donor mobilized by granulocyte colony stimulating factor. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; **13**(4): 398-411.
23. Holtan SG, Porrata LF, Micallef IN, Padley DJ, Inwards DJ, Ansell SA *et al.* AMD3100 affects autograft lymphocyte collection and progression-free survival after autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007; **7**(4): 315-8.

24. Hubel K, Liles WC, Broxmeyer HE, Rodger E, Wood B, Cooper S *et al.* Leukocytosis and Mobilization of CD34+ Hematopoietic Progenitor Cells by AMD3100, a CXCR4 Antagonist. *Support Cancer Ther* 2004; **1**(3): 165-72.
25. Jagasia MH, Savani BN, Neff A, Dixon S, Chen H, Pickard AS., . Outcome, toxicity profile and cost analysis of autologous stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant* 2010 Nov 1.
26. Jin P, Wang E, Ren J, Childs R, Shin JW, Khuu H *et al.* Differentiation of two types of mobilized peripheral blood stem cells by microRNA and cDNA expression analysis. *J Transl Med* 2008; **6**: 39.
27. Lack NA, Green B, Dale DC, Calandra GB, Lee H, MacFarland RT *et al.* A pharmacokinetic-pharmacodynamic model for the mobilization of CD34+ hematopoietic progenitor cells by AMD3100. *Clin Pharmacol Ther* 2005; **77**(5): 427-36.
28. Liles WC, Broxmeyer HE, Rodger E, Wood B, Hubel K, Cooper S *et al.* Mobilization of hematopoietic progenitor cells in healthy volunteers by AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Blood* 2003; **102**(8): 2728-30.
29. Liles WC, Rodger E, Broxmeyer HE, Dehner C, Badel K, Calandra G *et al.* Augmented mobilization and collection of CD34+ hematopoietic cells from normal human volunteers stimulated with granulocyte-colony-stimulating factor by single-dose administration of AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Transfusion* 2005; **45**(3): 295-300.
30. MacFarland R, Hard ML, Scarborough R, Badel K, Calandra G. A pharmacokinetic study of plerixafor in subjects with varying degrees of renal impairment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; **16**(1): 95-101.
31. Micallef IN, Ho AD, Klein LM, Marulkar S, Gandhi PJ, McSweeney PA. Plerixafor (MOZOBIL) for stem cell mobilization in patients with multiple myeloma previously treated with lenalidomide. *Bone Marrow Transplant* 2010.
32. Micallef IN, Stiff PJ, DiPersio JF, Maziarz RT, McCarty JM, Bridger G *et al.* Successful stem cell remobilization using plerixafor (mozobil) plus granulocyte colony-stimulating factor in patients with non-hodgkin lymphoma: results from the plerixafor NHL phase 3 study rescue protocol. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; **15**(12): 1578-86.
33. Montgomery M, Cottler-Fox M. Mobilization and collection of autologous hematopoietic progenitor/stem cells. *Clin Adv Hematol Oncol* 2007; **5**(2): 127-36.
34. Perseghin P, Terruzzi E, Dassi M, Baldini V, Parma M, Coluccia P *et al.* Management of poor peripheral blood stem cell mobilization: incidence, predictive factors, alternative strategies and outcome. A retrospective analysis on 2177 patients from three major Italian institutions. *Transfus Apher Sci* 2009; **41**(1): 33-7.
35. Pusic I, DiPersio JF. Update on clinical experience with AMD3100, an SDF-1/CXCL12-CXCR4 inhibitor, in mobilization of hematopoietic stem and progenitor cells. *Curr Opin Hematol* 2010; **17**(4): 319-26.
36. Pusic I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP, Cashen AF *et al.* Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; **14**(9): 1045-56.
37. Rettig MP, Ramirez P, Nervi B, DiPersio JF. CXCR4 and mobilization of hematopoietic precursors. *Methods Enzymol* 2009; **460**: 57-90.

38. Rosenbeck LL, Srivastava S, Kiel PJ. Peripheral blood stem cell mobilization tactics. *Ann Pharmacother* 2010; **44**(1): 107-16.
39. Shaughnessy P, Islas-Ohlmayer M, Murphy J, Hougham M, Macpherson J, Winkler K *et al.* Cost and Clinical Analysis of Autologous Hematopoietic Stem Cell Mobilization with G-CSF and Plerixafor compared to G-CSF and Cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010.
40. Stewart DA, Smith C, MacFarland R, Calandra G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of plerixafor in patients with non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; **15**(1): 39-46.
41. Stiff P, Micallef I, McCarthy P, Magalhaes-Silverman M, Weisdorf D, Territo M *et al.* Treatment with plerixafor in non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma patients to increase the number of peripheral blood stem cells when given a mobilizing regimen of G-CSF: implications for the heavily pretreated patient. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; **15**(2): 249-56.
42. Taubert I, Safrich R, Zepeda-Moreno A, Hellwig I, Eckstein V, Bruckner T, HO A & Wuchter P, Characterization of hematopoietic stem cell subsets from patients with multiple myeloma after mobilization with plerixafor. *Cytotherapy*, 2010; Early Online, 1-8
43. Tricot G, Cottler-Fox MH, Calandra G. Safety and efficacy assessment of plerixafor in patients with multiple myeloma proven or predicted to be poor mobilizers, including assessment of tumor cell mobilization. *Bone Marrow Transplant* 2010; **45**(1): 63-8.
44. Uy GL, Rettig MP, Cashen AF. Plerixafor, a CXCR4 antagonist for the mobilization of hematopoietic stem cells. *Expert Opin Biol Ther* 2008; **8**(11): 1797-804.
45. Wagstaff AJ. Plerixafor: in patients with non-Hodgkin's lymphoma or multiple myeloma. *Drugs* 2009; **69**(3): 319-26.
46. Worel N, Roskopf K, Neumeister P, Kasparu H, Nachbaur D, Russ G *et al.* Plerixafor and granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) in patients with lymphoma and multiple myeloma previously failing mobilization with G-CSF with or without chemotherapy for autologous hematopoietic stem cell mobilization: the Austrian experience on a named patient program. *Transfusion* 2010.
47. Neupogen (filgrastim) Product Monograph. Amgen Canada Inc 2010

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

MOZOBIL™ Solution injectable de plérixafor

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée lorsque la vente de MOZOBIL (plérixafor) a été approuvée au Canada ; il s'adresse spécifiquement aux patients. Comme il s'agit d'un résumé, vous n'y trouverez pas tous les renseignements sur MOZOBIL. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions sur ce médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament ?

MOZOBIL, en association avec le facteur stimulant les colonies de granulocytes-macrophages (G-CSF), est utilisé pour faciliter la collecte des cellules souches sanguines en vue d'une greffe chez les patients atteints de lymphome non Hodgkinien (un cancer des globules blancs) et de myélome multiple (un cancer qui affecte les cellules plasmatiques dans la moelle osseuse).

Comment agit-il ?

MOZOBIL contient une substance active, le plérixafor, qui bloque une protéine à la surface des cellules souches sanguines. Cette protéine « attache » les cellules souches sanguines à la moelle osseuse. Le plérixafor améliore la libération des cellules souches dans la circulation sanguine (mobilisation). Les cellules souches peuvent alors être collectées par un appareil de cytophérèse, puis congelées et stockées jusqu'à votre transplantation.

Quand ne doit-on pas l'utiliser ?

Si vous êtes allergique (hypersensible) au plérixafor ou à l'un des autres ingrédients de MOZOBIL (voir ci-dessous la liste des principaux ingrédients non médicinaux).

Quel est l'ingrédient médicinal ?

Le plérixafor

Quels sont les principaux ingrédients non médicinaux ?

Chlorure de sodium (typiquement moins de 6 mg par dose). Les autres ingrédients sont l'acide chlorhydrique (concentré) et l'hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH, et de l'eau pour préparations injectables.

Sous quelle forme se présente-il ?

MOZOBIL se présente sous la forme d'une solution injectable limpide, incolore à jaune pâle, dans un flacon en verre doté d'un bouchon en caoutchouc sans latex. Chaque flacon contient 1,2 ml de solution.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes : MOZOBIL sera prescrit et pris en charge par un professionnel de la santé expérimenté en oncologie et/ou en hématologie.

AVANT de recevoir MOZOBIL, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques.
- vous avez des problèmes rénaux.
- le nombre de vos globules blancs est élevé.
- le nombre de vos plaquettes est faible.
- vous avez des antécédents d'évanouissement ou d'étourdissements en position debout ou assise, ou vous vous êtes déjà évanoui après des injections.
- vous êtes âgé de moins de 18 ans. Les effets de MOZOBIL chez les enfants et les adolescents n'ont pas été étudiés.
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de l'être. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace tout au long du traitement par MOZOBIL.
- vous allaitez.

Il se peut que votre médecin réalise des tests sanguins à intervalles réguliers afin de surveiller le nombre de vos cellules sanguines.

Il n'est pas recommandé d'utiliser MOZOBIL pour la mobilisation des cellules souches si êtes atteint(e) de leucémie (un cancer du sang ou de la moelle osseuse).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

MOZOBIL peut provoquer des vertiges ou de la fatigue. Par conséquent, vous devez éviter de conduire si vous avez des vertiges, si vous vous sentez fatigué(e) ou souffrant(e).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avant et pendant votre traitement par MOZOBIL, informez votre médecin ou votre pharmacien sur les autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments délivrés sans ordonnance.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Vous recevrez d'abord un traitement par le G-CSF une fois par jour pendant 4 jours.

Ensuite, vous recevrez MOZOBIL 10 à 11 heures avant chaque séance de cytophérèse (collecte de vos cellules souches).

La dose habituelle de MOZOBIL est de 0,24 mg/kg de poids

corporel/jour, administrée par une injection sous la peau (injection sous-cutanée) jusqu'à 4 jours consécutifs.

SURDOSAGE

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, MOZOBIL peut provoquer des effets secondaires. Les potentiels effets secondaires associés à l'utilisation de MOZOBIL sont les suivants :

Effets secondaires très fréquents (observés chez plus de 10 % des patients) :

- réactions au site d'injection, notamment gonflement, douleur, irritation, contusion
- sensation de fatigue
- douleurs articulaires
- céphalées
- vertiges
- nausée
- vomissements
- diarrhée

Effets secondaires fréquents (observés chez plus de 1 % des patients) :

- difficulté à s'endormir (insomnie)
- gaz (flatulences)
- engourdissement autour de la bouche
- fourmillements et engourdissements
- sensation de malaise
- ballonnements
- douleurs gastriques
- constipation
- indigestion
- gêne gastrique
- douleurs musculaires et osseuses
- rougeur cutanée
- sudation excessive
- anxiété

Autres effets secondaires :

- rêves anormaux, cauchemars

Veillez informer immédiatement votre médecin si :

- juste après avoir reçu MOZOBIL, vous présentez une éruption cutanée, un gonflement autour des yeux, des difficultés à respirer ou un manque d'oxygène, une sensation d'étourdissement en position debout ou assise,

si vous vous évanouissez ou avez la sensation que vous allez vous évanouir

- vous avez des douleurs dans la partie supérieure gauche de l'abdomen (ventre) ou en haut de l'épaule.

Crises cardiaques

Lors des essais cliniques, 0,9 % des patients présentant des facteurs de risque de crise cardiaque ont eu une crise cardiaque après avoir reçu MOZOBIL et le G-CSF. Veuillez informer immédiatement votre médecin si vous ressentez une gêne au niveau de la poitrine.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou un pharmacien		Cessez d'utiliser le médicament et appelez votre médecin ou un pharmacien
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Diarrhée, nausée (envie de vomir), rougeur ou irritation au site d'injection	√		
Fréquent			
Céphalées	√		
Vertiges, sensation de fatigue ou de malaise	√		
Troubles du sommeil, anxiété	√		
Flatulences, constipation, indigestion, vomissements	√		
Symptômes gastriques, notamment douleur, ballonnements ou gêne	√		
Engourdissement autour de la bouche, fourmillements et engourdissements	√		
Sudation, rougeur de la peau généralisée	√		
Douleurs articulaires, douleurs musculaires et osseuses.	√		
Peu fréquent			
Réactions systémiques, notamment éruption cutanée, gonflement autour des yeux, difficulté à respirer		√	
Sensation d'évanouissement, chute soudaine du pouls et/ou de la pression artérielle, évanouissement		√	
Crise cardiaque, gêne dans la poitrine		√	
Rare			
Diarrhée sévère, vomissements, douleurs gastriques et/ou nausée.		√	
Fréquence inconnue			
Augmentation du volume de la rate et/ou rupture de la rate : douleurs dans la partie supérieure gauche de l'abdomen (ventre) ou en haut de l'épaule.		√	

Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant le traitement par MOZOBIL, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Vous ne conserverez pas MOZOBIL chez vous. Il sera uniquement administré par un médecin ou une infirmière.

Déclaration des effets secondaires soupçonnés

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne : www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- Par téléphone, en composant sans frais le 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste à :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect™ Canada à : www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez consulter le présent document et la monographie complète préparée à l'intention des professionnels de la santé en visitant le site <http://www.sanofi.ca> ou en communiquant avec le promoteur, sanofi-aventis Canada Inc, au 1-800-265-7927

Ce dépliant a été préparé par sanofi-aventis Inc.,

Date de révision : 11 juillet 2017