

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Mozobil 20 mg/ml, solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 20 mg de plérixafor.

Chaque flacon contient 24 mg de plérixafor dans 1,2 ml de solution.

Excipients

Chaque ml contient environ 5 mg (0,2 mmol) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide, incolore à jaune pâle, de pH compris entre 6,0 et 7,5 et d'osmolalité de 260 à 320 mOsm/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Mozobil est indiqué en association avec le G-CSF pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique avant leur collecte en vue d'une autogreffe chez les patients atteints de lymphome ou de myélome multiple dont les cellules se mobilisent mal (voir rubrique 4.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Mozobil devra être initié et supervisé par un médecin spécialisé en oncologie et/ou en hématologie. Les procédures de mobilisation et de cytophérèse devront être réalisées en collaboration avec une structure disposant des compétences nécessaires dans ce domaine et à même d'assurer un suivi adéquat des cellules souches hématopoïétiques.

Posologie

La dose recommandée de plérixafor est de 0,24 mg/kg/jour.

Elle doit être administrée par injection sous-cutanée 6 à 11 heures avant le début de la cytophérèse, après 4 jours de traitement préalable par facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF). Lors des essais cliniques, Mozobil a généralement été utilisé pendant 2 à 4 (et jusqu'à 7) jours consécutifs. Le poids à partir duquel la dose de plérixafor sera calculée devra être déterminé dans la semaine précédant l'administration de la première dose de plérixafor.

Lors des essais cliniques, la dose de plérixafor a été calculée en fonction de la masse corporelle des patients pesant jusqu'à 175 % de la masse corporelle idéale. La dose de plérixafor et le traitement des patients pesant plus de 175 % de la masse corporelle idéale n'ont pas fait l'objet d'études. La masse corporelle idéale peut être déterminée comme suit :

chez l'homme (kg) : $50 + 2,3 \times ((\text{taille (cm)} \times 0,394) - 60)$;

chez la femme (kg) : $45,5 + 2,3 \times ((\text{taille (cm)} \times 0,394) - 60)$.

La posologie du plérixafor, calculée par rapport au poids, ne doit toutefois pas dépasser 40 mg par jour.

Co-prescriptions recommandées

Lors des essais cliniques pivots de Mozobil, tous les patients ont reçu une dose quotidienne de 10 µg/kg de G-CSF, chaque matin, pendant 4 jours consécutifs avant l'administration de la première dose de plérixafor. L'administration de G-CSF s'est poursuivie le matin avant chaque cytophérèse.

Populations spécifiques

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 20 et 50 ml/min, la dose de plérixafor devra être réduite d'un tiers, soit de 0,16 mg/kg/jour (voir rubrique 5.2). Les données cliniques sur cet ajustement posologique sont limitées. Les données cliniques disponibles à ce jour sont insuffisantes pour recommander une adaptation posologique chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 20 ml/min ainsi que chez les patients hémodialysés.

La posologie du plérixafor, calculée par rapport au poids, ne doit toutefois pas dépasser 27 mg/jour si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min.

Population pédiatrique

L'expérience chez les patients pédiatriques est limitée. La tolérance et l'efficacité de Mozobil chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies lors d'essais cliniques contrôlés.

Patients âgés (> 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés avec une fonction rénale normale. Il est néanmoins recommandé d'ajuster la dose administrée aux patients âgés ayant une clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min (voir Insuffisance rénale ci-dessus). En règle générale, il conviendra 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 chez les sujets âgés.

Mode d'administration

Injection sous-cutanée. Chaque flacon de Mozobil est à usage unique.

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. Mozobil se présentant sous la forme d'une solution stérile, sans conservateur, il conviendra d'adopter des règles d'asepsie pour prélever la dose par une seringue appropriée, en vue de son administration par voie sous-cutanée (voir rubrique 6.3).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de mobilisation de cellules tumorales chez les patients présentant un lymphome ou un myélome multiple

L'effet d'une potentielle réinjection de cellules tumorales n'a pas été suffisamment étudié. Lorsque Mozobil est utilisé en association avec le G-CSF pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques chez les patients atteints de lymphome ou de myélome multiple, des cellules tumorales pourraient être libérées de la moelle osseuse puis prélevées dans le produit de la cytophérèse. La pertinence clinique du risque théorique de mobilisation de cellules tumorales n'est pas entièrement établie. Lors des essais cliniques menés avec le plérixafor chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien ou de myélome multiple, aucune mobilisation de cellules tumorales n'a été observée.

Mobilisation de cellules tumorales chez les patients leucémiques

Dans un protocole d'utilisation compassionnelle, Mozobil et G-CSF ont été administrés à des patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique ou de leucémie plasmocytaire. Quelques cas d'augmentation de cellules leucémiques circulantes ont été rapportés. Le plérixafor étant susceptible de mobiliser les cellules leucémiques et de contaminer les produits de cytophérèse, il n'est pas recommandé pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques chez les patients leucémiques.

Effets hématologiques

Hyperleucocytose

L'administration de Mozobil en association avec le G-CSF augmente le taux de leucocytes circulants ainsi que celui des cellules souches hématopoïétiques circulantes. Une surveillance de la numération des globules blancs devra être effectuée pendant le traitement par Mozobil. La décision du traitement par Mozobil devra être évaluée chez les patients dont le nombre de polynucléaires neutrophiles est $> 50\ 000$ cellules/ μ l.

Thrombopénie

La thrombopénie est une complication connue de la cytophérèse et a été observée chez des patients traités par Mozobil. Une surveillance de la numération plaquettaire devra être effectuée chez tous les patients recevant Mozobil et lors des cytophérèses.

Paramètres biologiques

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.

Réactions allergiques

Dans de rares cas, l'injection sous-cutanée de Mozobil a été associée à d'éventuelles réactions systémiques telles qu'urticaire, œdème péri-orbitaire, dyspnée ou hypoxie (voir rubrique 4.8). Les symptômes se sont résolus spontanément ou après traitement (par exemple antihistaminiques,

corticoïdes, remplissage vasculaire ou oxygène). Il conviendra de prendre les précautions nécessaires en raison du risque de survenue de ces réactions.

Réactions vasovagales

Les injections sous-cutanées peuvent provoquer des réactions vasovagales, une hypotension orthostatique et/ou une syncope (voir rubrique 4.8). Il conviendra de prendre les précautions nécessaires en raison du risque de survenue de ces réactions

Splénomégalie

Au cours des essais précliniques, une augmentation du poids relatif et absolu de la rate associée à une hémato-poïèse extra médullaire a été observée lors de l'administration quotidienne du plérixafor sous-cutané pendant 2 à 4 semaines chez le rat, à des doses 4 fois supérieures aux doses recommandées chez l'homme.

L'effet du plérixafor sur la taille de la rate n'a pas été évalué spécifiquement au cours des essais cliniques. La possibilité d'une splénomégalie liée à l'administration du plérixafor en association avec le G-CSF ne peut pas être exclue. En raison de très rares cas de rupture splénique après administration de G-CSF, les patients traités par Mozobil et G-CSF présentant une douleur de l'hypocondre gauche et/ou de l'épaule gauche devront faire l'objet d'un examen clinique approprié de la rate.

Sodium

Mozobil contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon soit un apport négligeable en sodium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été conduite. Les tests *in vitro* ont montré que le plérixafor n'était pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 et n'avait aucun effet inhibiteur ou inducteur sur ces enzymes. Le plérixafor n'a pas agi comme substrat ou inhibiteur de la glycoprotéine P dans une étude *in vitro*.

Lors des essais cliniques chez des patients traités pour lymphomes non hodgkiniens, l'adjonction de rituximab au protocole de mobilisation associant plérixafor et G-CSF n'a eu aucune incidence sur la tolérance des patients ni sur le rendement en cellules CD34+.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données pertinentes sur l'utilisation du plérixafor chez la femme enceinte.

Compte-tenu du mécanisme d'action pharmacodynamique, il se pourrait que le plérixafor soit à l'origine de malformations congénitales lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Les études menées chez l'animal ont montré une tératogénicité (voir rubrique 5.3). Mozobil ne devra en aucun cas être utilisé pendant la grossesse sauf nécessité absolue.

Femmes en âge d'avoir des enfants

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Allaitement

L'excrétion du plérixafor dans le lait maternel n'est pas connue. Le risque pour le nourrisson allaité ne peut pas être exclu. En conséquence, l'allaitement maternel doit être interrompu pendant le traitement par Mozobil.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Mozobil peut avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Certains patients ayant présenté des sensations vertigineuses, une fatigue ou des réactions vasovagales, il conviendra de faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Les données de tolérance relatives à l'administration de Mozobil en association avec le G-CSF chez les patients atteints de lymphome ou de myélome multiple sont issues de 2 études de phase III contrôlées par placebo et de 10 études de phase II non contrôlées, regroupant 543 patients. Pour la plupart, les patients étaient traités avec des doses quotidiennes de plérixafor de 0,24 mg/kg administrées par injection sous-cutanée. Lors de ces études, l'exposition au plérixafor variait de 1 à 7 jours consécutifs (médiane = 2 jours).

Lors des deux études de phase III menées chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien ou de myélome multiple (AMD3100-3101 et AMD3100-3102, respectivement), un total de 301 patients a été traité dans le groupe Mozobil et G-CSF et 292 patients ont été traités dans le groupe placebo et G-CSF. Les patients ont reçu une dose matinale quotidienne de G-CSF de 10 µg/kg pendant 4 jours avant l'administration de leur première dose de plérixafort ou de placebo, ainsi que chaque matin avant la cytophérèse. Les effets indésirables survenus plus fréquemment dans le groupe G-CSF et Mozobil que dans celui G-CSF et placebo, et observés chez plus de 1 % des patients ayant reçu Mozobil, pendant la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques et les cytophères, la chimiothérapie/traitement myéloablatif précédant la transplantation, sont indiqués dans le **Tableau 1**. Les effets indésirables sont répertoriés par système organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Entre la chimiothérapie/traitement myéloablatif précédant la transplantation et la fin de la phase de suivi post-transplantation de 12 mois, aucune différence significative de l'incidence des effets indésirables n'a été observée dans les différents groupes de traitement.

Tableau 1. Effets indésirables survenant plus fréquemment dans le groupe Mozobil que dans le groupe placebo, et considérés comme liés à Mozobil pendant la mobilisation et la cytophère dans le cadre des études de phase III

Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction allergique*
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhées, nausées
Fréquent	Vomissements, douleurs abdominales, gêne épigastrique, dyspepsie, météorisme, constipation, flatulences, hypoesthésie buccale, sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose, érythème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgies, douleurs musculo-squelettiques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réactions au site d'injection ou de perfusion
Fréquent	Fatigue, malaise

* Les effets indésirables incluaient un ou plusieurs des symptômes suivants : urticaire (n = 2), œdème péri-orbitaire (n = 2), dyspnée (n = 1) ou hypoxie (n = 1). En règle générale, ces effets indésirables étaient légers ou modérés, et survenaient environ 30 minutes après l'administration de Mozobil.

Lors des études de phase III contrôlées et des études non contrôlées, notamment une étude de phase II sur l'administration de Mozobil en monothérapie pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques, les effets indésirables observés chez les patients atteints de lymphome ou de myélome multiple, et ayant reçu Mozobil, sont identiques. Aucune différence significative en termes d'effets indésirables n'a été observée chez ces patients quels que soient la pathologie, l'âge ou le sexe.

Infarctus du myocarde

Lors d'essais cliniques, 7 patients sur 679 ont présenté un infarctus du myocarde après mobilisation des cellules souches hématopoïétiques par plérixafor et G-CSF. Tous ces événements sont survenus au moins 14 jours après l'administration de la dernière dose de Mozobil. Par ailleurs, deux patientes participant au programme compassionnel ont présenté un infarctus du myocarde suite à la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques par plérixafor et G-CSF. L'un de ces événements s'est produit 4 jours après l'administration de la dernière dose de Mozobil. L'absence de lien chronologique chez 8 des 9 patients ayant présenté un infarctus du myocarde ainsi que les facteurs de risque cardiovasculaire qu'ils présentaient ne suggèrent pas que Mozobil soit un facteur de risque indépendant dans la survenue d'infarctus du myocarde chez ces patients recevant également G-CSF.

Hyperleucocytose

Lors des essais de phase III, un nombre de leucocytes supérieur ou égal à $100 \times 10^9/l$ a été observé un ou plusieurs jours avant la cytophérèse chez 7 % des patients recevant Mozobil et chez 1 % des patients recevant le placebo. Aucune complication ni aucun signe clinique de leucostase n'ont été observés.

Réactions vasovagales

Lors d'essais cliniques menés avec Mozobil chez des patients et chez des volontaires sains, des réactions vasovagales (hypotension orthostatique et/ou syncope) suite à l'administration du plérixafor par voie sous-cutanée à des doses $\leq 0,24$ mg/kg ont été rapportées chez moins de 1 % des sujets. Pour la plupart des cas, ces événements se sont produits dans l'heure suivant l'administration de Mozobil.

Affections gastro-intestinales

Lors d'essais cliniques, menés avec Mozobil chez des patients, quelques rares cas d'affections gastro-intestinales sévères, notamment diarrhées, nausées, vomissements et douleurs abdominales, ont été rapportés.

Paresthésies

Des paresthésies sont communément observées chez les patients traités par transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues.

Lors des essais contrôlés de phase III, l'incidence des paresthésies était de 20,6 % dans le bras plérixafor et de 21,2 % dans le bras placebo.

Patients âgés

Lors de 2 essais contrôlés contre placebo, 24 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus. Aucune différence notable d'incidence des effets indésirables n'a été observée dans cette population comparée à celle des patients plus jeunes.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Compte tenu des données limitées disponibles pour des doses supérieures à la dose recommandée et jusqu'à 0,48 mg/kg, les affections gastro-intestinales, les réactions vasovagales, l'hypotension orthostatique et/ou les syncopes peuvent être plus fréquentes.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres immunostimulants ; code ATC : L03AX16

Mécanisme d'action

Le plérixafor, dérivé du bicyclame, est un antagoniste réversible et sélectif du récepteur de chimiokine CXCR4. Il 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. La leucocytose résultant de l'administration du plérixafor et l'élévation du nombre de cellules souches hématopoïétiques circulantes semblent résulter d'une rupture de la liaison entre CXCR4 et 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 le plérixafor sont fonctionnelles et permettent la reconstitution hématopoïétique et sont caractérisées par leur capacité d'autorenouvellement à long terme.

Efficacité et tolérance clinique

Lors des deux essais de phase III contrôlés et randomisés, chez les patients présentant un lymphome non hodgkinien ou un myélome multiple, la dose de Mozobil ou de placebo était de 0,24 mg/kg

administrée chaque soir précédant la cytophérèse. Les patients ont reçu une dose matinale quotidienne de G-CSF de 10 µg/kg pendant 4 jours avant l'administration de leur première dose de plérixafor ou de placebo, ainsi que chaque matin avant la cytophérèse. Les nombres optimum (5 ou 6 x 10⁶ cellules/kg) et minimum (2 x 10⁶ cellules/kg) de cellules CD34+/kg recueillis en un nombre donné de jours, ainsi que les critères composites principaux d'évaluation incluant la prise de greffe réussie sont présentés dans les Tableaux 2 et 4 ; la proportion de patients atteignant le nombre optimum de cellules CD34+/kg en fonction des jours de cytophérèse est présenté dans les Tableaux 3 et 5.

Tableau 2. Résultats d'efficacité de l'étude AMD3100-3101 – Mobilisation de cellules CD34+ chez les patients atteints de lymphome non hodgkinien

Critère d'évaluation de l'efficacité ^b	Mozobil et G-CSF (n = 150)	Placebo et G-CSF (n = 148)	valeur p ^a
Patients atteignant ≥ 5 x 10 ⁶ cellules/kg en ≤ 4 jours de cytophérèse avec la prise de greffe réussie	86 (57,3 %)	28 (18,9 %)	< 0,001
Patients atteignant ≥ 2 x 10 ⁶ cellules/kg en ≤ 4 jours de cytophérèse avec prise de greffe réussie	126 (84,0 %)	64 (43,2 %)	< 0,001

^a valeur p calculée par le test Chi² de Pearson

^b D'un point de vue statistique, un nombre significativement plus élevé de patients a obtenu ≥ 5 x 10⁶ cellules/kg en ≤ 4 jours de cytophérèse dans le groupe Mozobil et G-CSF (n = 89 ; 59,3 %) que dans le groupe placebo et G-CSF (n = 29 ; 19,6 %), p < 0,001 ; d'un point de vue statistique, un nombre significativement plus élevé de patients a obtenu ≥ 2 x 10⁶ cellules/kg en ≤ 4 jours de cytophérèse dans le groupe Mozobil et G-CSF (n = 130 ; 86,7 %) que dans le groupe placebo et G-CSF (n = 70 ; 47,3 %), p < 0,001.

Tableau 3. Etude AMD3100-3101 – Proportion de patients atteints de lymphome non hodgkinien ayant obtenu ≥ 5 x 10⁶ cellules CD34+/kg en fonction des jours de cytophérèse

Jours	Proportion de patients ^a dans le groupe Mozobil et G-CSF (n = 147 ^b)	Proportion de patients ^a dans le groupe placebo et G-CSF (n = 142 ^b)
1	27,9 %	4,2 %
2	49,1 %	14,2 %
3	57,7 %	21,6 %
4	65,6 %	24,2 %

^a Pourcentages déterminés selon la méthode de Kaplan-Meier

^b n inclut tous les patients ayant eu au moins une cytophérèse

Tableau 4. Résultats d'efficacité de l'étude AMD3100-3102 – Mobilisation de cellules CD34+ chez les patients atteints de myélome multiple

Critère d'évaluation de l'efficacité ^b	Mozobil et G-CSF (n = 148)	Placebo et G-CSF (n = 154)	valeur p ^a
Patients atteignant ≥ 6 x 10 ⁶ cellules/kg en ≤ 2 jours de cytophérèse avec prise de greffe réussie	104 (70,3 %)	53 (34,4 %)	< 0,001

^a valeur p calculée par le test statistique de Cochran-Mantel-Haenszel ajustée sur le nombre initial de plaquettes

^b D'un point de vue statistique, un nombre significativement plus élevé de patients a obtenu ≥ 6 x 10⁶ cellules/kg en ≤ 2 jours de cytophérèse dans le groupe Mozobil et G-CSF (n = 106 ; 71,6 %) que dans le groupe placebo et G-CSF (n = 53 ; 34,4 %), p < 0,001 ; d'un point de vue statistique, un nombre significativement plus élevé de patients a obtenu ≥ 6 x 10⁶ cellules/kg en ≤ 4 jours de cytophérèse dans le groupe Mozobil et G-CSF (n = 112 ; 75,7 %) que dans le groupe

placebo et G-CSF (n = 79 ; 51,3 %), p < 0,001 ; d'un point de vue statistique, un nombre significativement plus élevé de patients a obtenu $\geq 2 \times 10^6$ cellules/kg en ≤ 4 jours de cytophèrese dans le groupe Mozobil et G-CSF (n = 141 ; 95,3 %) que dans le groupe placebo et G-CSF (n = 136 ; 88,3 %), p = 0,031.

Tableau 5. Etude AMD3100-3102 – Proportion de patients atteints de myélome multiple ayant obtenu $\geq 6 \times 10^6$ cellules CD34+/kg en fonction des jours de cytophèrese

Jours	Proportion de patients ^a dans le groupe Mozobil et G-CSF (n = 144 ^b)	Proportion de patients ^a dans le groupe placebo et G-CSF (n = 150 ^b)
1	54,2 %	17,3 %
2	77,9 %	35,3 %
3	86,8 %	48,9 %
4	86,8 %	55,9 %

^a Pourcentages déterminés selon la méthode de Kaplan-Meier

^b n inclut tous les patients ayant eu au moins une cytophèrese

Protocole de rattrapage

Lors de l'essai AMD3100-3101, 62 patients (10 dans le groupe Mozobil + G-CSF et 52 dans le groupe de Placebo + G-CSF) qui n'étaient pas en mesure de mobiliser un nombre suffisant de cellules CD34+ et qui, par conséquent, ne pouvaient pas être transplantés, ont participé à un protocole de rattrapage en ouvert utilisant Mozobil et G-CSF. Parmi ces patients, 55 % (34 sur 62) ont mobilisé $\geq 2 \times 10^6$ cellules CD34+/kg et ont été transplantés avec succès. Lors de l'essai AMD3100-3102, 7 patients (tous appartenant au groupe Placebo + G-CSF) ont participé au protocole de rattrapage. 100 % des patients, (7 sur 7) ont mobilisé $\geq 2 \times 10^6$ cellules CD34+/kg et ont été transplantés avec succès.

La quantité de cellules souches hématopoïétiques transplantée a été déterminée par l'investigateur et la totalité des cellules souches hématopoïétiques collectées n'était pas nécessairement transplantée. Lors des essais de phase III, le délai médian de récupération des neutrophiles (10 à 11 jours), le délai médian de récupération des plaquettes (18 à 20 jours) et le maintien de la prise de greffe jusqu'à 12 mois après la transplantation étaient identiques dans les deux groupes Mozobil et placebo. Les données sur la mobilisation et la prise de greffe issues des études de phase II (plérixafor à la dose de 0,24 mg/kg administré le soir ou le matin précédant la cytophèrese) chez les patients présentant un lymphome non hodgkinien, une maladie de Hodgkin ou un myélome multiple étaient identiques à celles des études de phase III.

Lors des essais contrôlés par placebo, l'augmentation du nombre de cellules CD34+ dans le sang périphérique (cellules/ μ l) a été évaluée dans les 24 heures entre le jour précédant la première cytophèrese et la première cytophèrese. (Tableau 6). Pendant cette période de 24 heures, la première dose de plérixafor 0,24 mg/kg ou de placebo a été administrée 10 à 11 heures avant l'aphèrese.

Tableau 6. Augmentation du nombre de cellules CD34+ dans le sang périphérique suite à l'administration de Mozobil

Etude	Mozobil et G-CSF		Placebo et G-CSF	
	Médiane	Moyenne (DS)	Médiane	Moyenne (DS)
AMD3100-3101	5,0	6,1 (5,4)	1,4	1,9 (1,5)
AMD3100-3102	4,8	6,4 (6,8)	1,7	2,4 (7,3)

Effets pharmacodynamiques

Lors des études pharmacodynamiques menées chez des volontaires sains, le pic de mobilisation des cellules CD34+ a été observé entre 6 et 9 heures après administration du plérixafor en monothérapie. Lors des études pharmacodynamiques menées chez des volontaires sains recevant plérixafor et G-CSF selon le même schéma d'administration que celui utilisé lors des études menées chez des patients,

l'augmentation du nombre de cellules CD34+ dans le sang périphérique s'est maintenue entre 4 et 18 heures après l'administration du plérixafor, le pic étant atteint entre 10 et 14 heures.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre des résultats d'études réalisées avec Mozobil chez les enfants de 0 à 1 an traités par une chimiothérapie myélosuppressive dans le cadre d'une pathologie maligne nécessitant une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique). L'Agence Européenne du Médicament a accordé un report à l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec Mozobil chez les enfants de 1 à 18 ans traités par une chimiothérapie myélosuppressive dans le cadre d'une pathologie maligne nécessitant une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du plérixafor ont été évaluées chez les patients atteints de lymphome ou de myélome multiple à la dose de 0,24 mg/kg après traitement préalable par G-CSF (10 µg/kg/jour pendant 4 jours consécutifs).

Absorption

Le plérixafor est rapidement absorbé après l'injection sous-cutanée, atteignant ses concentrations maximales en 30 à 60 minutes environ (t_{max}). Lors de l'administration sous-cutanée d'une dose de plérixafor de 0,24 mg/kg aux patients, après 4 jours de traitement préalable par G-CSF, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'exposition systémique (AUC_{0-24}) du plérixafor étaient respectivement de 887 ± 217 ng/ml et de 4337 ± 922 ng.h/ml.

Distribution

Le plérixafor se fixe modérément jusqu'à 58 % aux protéines plasmatiques humaines. Le volume apparent de distribution du plérixafor chez l'homme est de 0,3 l/kg, ce qui démontre que le plérixafor est largement confiné dans l'espace extravasculaire, sans y être limité.

Métabolisme

Le plérixafor n'est pas métabolisé *in vitro* par les microsomes hépatiques humains ni par les hépatocytes 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 des études *in vitro* sur 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 dépendant du cytochrome P450.

Élimination

La voie principale d'élimination du plérixafor est urinaire. Après l'administration d'une dose de 0,24 mg /kg chez des volontaires sains avec 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 demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) plasmatique est de 3 à 5 heures. Le plérixafor n'a pas agi comme substrat ou inhibiteur de la glycoprotéine P dans une étude *in vitro* sur les modèles cellulaires MDCKII et MDCKII-MDR1.

Populations spécifiques

Insuffisance rénale

Après l'administration d'une dose unique de plérixafor de 0,24 mg/kg, la clairance était diminuée chez les sujets présentant des degrés divers d'insuffisance rénale et était corrélée positivement avec la clairance de la créatinine (CrCl). Les valeurs moyennes de l' AUC_{0-24} du plérixafor chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (CrCl 51-80 ml/min), modérée (CrCl 31-50 ml/min) ou sévère (CrCl \leq 30 ml/min) étaient respectivement de 5 410, 6 780 et 6 990 ng.h/ml ; elles étaient donc supérieures aux valeurs d'exposition systémique observées chez les sujets sains à fonction rénale normale (5 070 ng.h/ml). L'insuffisance rénale n'a aucun effet sur la C_{max} .

Sexe

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

Personnes âgées

Une analyse pharmacocinétique de population n'a montré aucun effet de l'âge sur les propriétés pharmacocinétiques du plérixafor.

Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques sur les patients pédiatriques sont limitées.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les résultats de plusieurs études menées chez le rat et la souris, portant sur l'administration sous-cutanée d'une dose unique de plérixafor, ont montré que le médicament pouvait provoquer des effets neuromusculaires sévères mais transitoires (absence de coordination des mouvements), des effets de type sédatif (hypoactivité), une dyspnée, un décubitus ventral ou latéral, et/ou des spasmes musculaires. D'autres effets du plérixafor ont été observés systématiquement dans des études chez l'animal, lors de l'administration de doses répétées, notamment hyperleucocytose, augmentation de l'excrétion urinaire du calcium et du magnésium chez le rat et le chien, splénomégalie légère chez le rat et diarrhées et tachycardie chez le chien. Des signes anatomopathologiques d'hématopoïèse extramédullaire ont été observés dans le foie et la rate des chiens et/ou des rats. Un ou plusieurs de ces résultats ont souvent été observés à des expositions systémiques de même ordre que celles de l'homme, ou légèrement supérieures.

Un test *in vitro* général sur l'activité des récepteurs a démontré que le plérixafor, à une concentration (5 µg/ml) plusieurs fois supérieure au niveau systémique humain maximum, possède une affinité de liaison modérée ou forte à différents récepteurs essentiellement situés sur des terminaisons nerveuses pré-synaptiques dans le SNC et/ou le SNP (récepteurs du canal calcique de type N, du canal potassique SK_{CA}, de l'histamine H₃, de l'acétylcholine muscarinique M₁ et M₂, adrénergique α_{1B} et α_{2C}, du neuropeptide Y/Y₁ et récepteurs NMDA du glutamate liant les polyamines). La pertinence clinique de ces données n'est pas connue.

Des études pharmacologiques de tolérance du plérixafor administré par voie intraveineuse chez le rat ont montré une dépression respiratoire et cardiaque à des expositions systémiques légèrement supérieures à celles observées en clinique humaine. Alors qu'une administration par voie sous-cutanée a montré des effets respiratoires et cardiovasculaires uniquement à des niveaux d'exposition systémiques supérieurs.

SDF-1α et CXCR4 jouent un rôle majeur dans le développement embryo-fœtal. Chez le rat et le lapin, il a été démontré que le plérixafor entraînait une augmentation des résorptions, une diminution du poids fœtal, un retard de développement squelettique et une augmentation des anomalies foetales. Les données issues des modèles animaux suggèrent également une modulation de l'hématopoïèse fœtale, une vascularisation et un développement cérébelleux liés à SDF-1α et CXCR4. L'exposition systémique à la dose sans effet indésirable observé (NOAEL) pour effet tératogène chez le rat et le lapin, est égale ou inférieure à celle observée aux doses thérapeutiques chez les patients. Ce potentiel tératogène est vraisemblablement dû à son mécanisme d'action pharmacodynamique.

Dans des études de distribution chez le rat, des concentrations de plérixafor radiomarqué ont été détectées dans les organes reproducteurs (testicules, ovaires, utérus) deux semaines après l'administration d'une dose unique ou de 7 doses répétées quotidiennes chez le mâle et après 7 doses répétées quotidiennes chez la femelle. La vitesse d'élimination tissulaire était lente.

Les effets potentiels du plérixafor sur la fertilité masculine et féminine, et sur le développement post-natal n'ont pas été évalués dans des études pré-cliniques.

Aucune étude de carcinogénicité du plérixafor n'a été menée. Le plérixafor n'était pas génotoxique sur une batterie suffisante de tests de génotoxicité.

A doses discontinues, le plérixafor a inhibé la croissance tumorale sur des modèles *in vivo* de lymphome non hodgkinien, de glioblastome, de médulloblastome et de leucémie aiguë lymphoblastique. Une augmentation de la croissance du lymphome non hodgkinien a été observée après administration continue de plérixafor pendant 28 jours. Le risque potentiel associé à cet effet devrait être faible étant donné la courte durée du traitement par le plérixafor chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium

Acide chlorhydrique, concentré (ajustement du pH)

Hydroxyde de sodium, le cas échéant (ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, Mozobil ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts

3 ans.

Après ouverture

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre transparent de type I, d'une contenance de 2 ml, muni d'un bouchon en élastomère chlorobutyle et d'un joint en aluminium avec une capsule flip-off en plastique. Chaque flacon contient 1,2 ml de solution. 1 flacon par boîte.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Pays-Bas.

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/537/001

CIP : 34009 397 153 7 7 : Boîte de 1 flacon

UCD : 9338516

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

31/07/09

10. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Inscrit sur la liste des médicaments rétrocédables.

11. CONDITIONS DE PRISE EN CHARGE

Agréé à l'usage des collectivités. Facturable en sus des prestations d'hospitalisation.

Tarif de responsabilité : 5 650 € HT /UCD

12. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2010

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

GENZYME S.A.S.

33-35 boulevard de la Paix

78105 Saint-Germain-en-Laye Cedex

N°Indigo : 0 825 825 863 (0,15 € TTC/min)

Pharmacovigilance : N°Indigo : 0 825 801 051 (0,15 € TTC/min)

Information médicale et pharmaceutique : N°Indigo : 0 825 801 403 (0,15 € TTC/min)