

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Mozobil 20 mg/ml, solution injectable.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Un ml de solution contient 20 mg de plérixafort.

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

### Excipients à effet notoire :

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. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Patients adultes

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

Patients pédiatriques (de 1 jusqu'à moins de 18 ans)

Mozobil est indiqué en association avec le facteur de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF) pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique avant leur collecte en vue d'une autogreffe chez les enfants atteints de lymphomes ou de tumeurs malignes solides soit :

- de manière préemptive, lorsque le taux de cellules souches circulantes est supposé insuffisant, le jour prévu de la collecte après une mobilisation adéquate par G-CSF (avec ou sans chimiothérapie), pour obtenir le greffon de cellules souches hématopoïétiques désiré, ou si
- une collecte de cellules souches hématopoïétiques en nombre suffisant a échoué précédemment (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.

Un âge supérieur à 60 ans et/ou une chimiothérapie myélosuppressive antérieure et/ou une chimiothérapie intensive antérieure et/ou un taux de cellules souches circulantes inférieur à 20 cellules souches/microlitre, ont été identifiés comme des facteurs prédictifs de mauvaise mobilisation.

### Posologie

Chez l'adulte

La dose quotidienne recommandée de plérixafor par injection sous-cutanée (SC) est de :

- 20 mg en dose fixe ou 0,24 mg/kg pour les patients pesant  $\leq$  83 kg (voir section 5.2).
- 0,24 mg/kg pour les patients pesant  $>$  83 kg.

En pédiatrie (de 1 jusqu'à moins 18 ans)

La dose quotidienne recommandée de plérixafor par injection sous-cutanée (SC) est :

- 0,24 mg/kg (voir rubrique 5.1)

Chaque flacon de plérixafor contient 1,2 ml d'une solution aqueuse pour injection dosée à 20 mg/ml de plérixafor, soit 24 mg de plérixafor.

Le plérixafor doit être prélevé à l'aide d'une seringue dont la taille doit être choisie en fonction du poids du patient.

Pour les patients de faible poids, jusqu'à 45 kg, des seringues de 1 ml à usage pédiatrique peuvent être utilisées. Ce type de seringue comporte des graduations majeures de 0,1 ml et des graduations mineures de 0,01 ml ; elles sont donc adaptées pour administrer le plérixafor à une dose de 240  $\mu$ g/kg à des patients pédiatriques pesant au minimum 9 kg.

Pour les patients de plus de 45 kg, une seringue de 1 ou 2 ml avec des graduations permettant la mesure de 0,1 ml peuvent être utilisées.

Elle doit être administrée par injection sous-cutanée 6 à 11 heures avant le début de chaque cytophérèse, après 4 jours de traitement préalable par 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  $\mu$ g/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

La tolérance et l'efficacité de Mozobil chez les enfants (de 1 jusqu'à moins de 18 ans) ont été étudiées dans une étude en ouvert, multicentrique, contrôlée (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2).

##### 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  $\leq 50$  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

Mozobil s'administre par injection sous-cutanée. Chaque flacon 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 mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Mobilisation de cellules tumorales chez les patients présentant un lymphome ou un myélome multiple

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. Des résultats ont montré qu'en cas de mobilisation des cellules tumorales, le nombre de cellules tumorales mobilisées n'est pas augmenté lors de l'administration de Mozobil en association avec le G-CSF par rapport à une administration de G-CSF seul.

#### 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  $> 50 \times 10^9/L$ .

##### *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.

#### 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). Des cas de réactions anaphylactiques, y compris de choc anaphylactique, ont été rapportés depuis sa commercialisation à l'échelle mondiale. 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

### Effets sur la rate

Au cours des essais précliniques, une augmentation du poids relatif et absolu de la rate associée à une hématopoïèse 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. Des cas de splénomégalies et/ou de ruptures spléniques ont été rapportés suite à l'administration de Mozobil en association avec le facteur de croissance 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 réalisée. 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 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge d'avoir des enfants

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

### 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.

### 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.

### Fertilité

Les effets du plérixafor sur la fertilité de l'homme et de la femme sont inconnus (voir rubrique 5.3).

## **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**

##### Résumé du profil de tolérance

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 (301 patients) et de 10 études de phase II non contrôlées (242 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 plérixafor 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 cytophèreses, la chimiothérapie/traitement myéloablatif précédant la transplantation, sont indiqués dans le Tableau 1.

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.

### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont répertoriés par système classe-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).

**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 cytophérèse dans le cadre des études de phase III**

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Fréquence inconnue	Splénomégalies, ruptures spléniques (voir 4.4 **)
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Peu fréquent	Réaction allergique* Réaction anaphylactique y compris choc anaphylactique (voir 4.4 **)
<b>Affections psychiatriques</b>	
Fréquent	Insomnie
Peu fréquent	Rêves anormaux, cauchemars
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent	Diarrhées, nausées
Fréquent	Vomissements, douleurs abdominales, gêne épigastrique, dyspepsie, météorisme, constipation, flatulences, hypoesthésie buccale, sécheresse buccale
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Fréquent	Hyperhidrose, érythème
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Fréquent	Arthralgies, douleurs musculo-squelettiques
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent	Réactions au site d'injection ou de perfusion
Fréquent	Fatigue, malaise

\* La fréquence des réactions allergiques indiquée repose sur les effets indésirables survenus pendant les études d'oncologie (679 patients). 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.

\*\* données post commercialisation

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.

### Description de certains effets indésirables

#### *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 cytapphérèse 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.

#### *Paresthésie*

Une paresthésie est communément observée chez les patients traités par transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues.

Lors des essais contrôlés de phase III, l'incidence de la paresthésie 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.

#### *Population pédiatrique*

Trente patients ont été traités par Mozobil 0,24 mg/kg dans une étude en ouvert, multicentrique, contrôlée (DFI12860) (voir rubrique 5.1). Le profil de tolérance dans cette étude pédiatrique était cohérent avec ce qui a été observé chez les adultes.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

## **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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres immunostimulants ; Code ATC : L03AX16



### Mécanisme d'action

Le plérixafort, 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 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ), également connu sous le nom de CXCL12. La leucocytose résultant de l'administration du plérixafort 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 plérixafort sont fonctionnelles et permettent la reconstitution hématopoïétique et sont caractérisées par leur capacité d'autorenouvellement à long terme.

### 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 plérixafort en monothérapie. Lors des études pharmacodynamiques menées chez des volontaires sains recevant plérixafort en association avec 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 plérixafort, le pic étant atteint entre 10 et 14 heures.

Dans le but de comparer les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du plérixafort après l'administration de 0,24 mg/kg et de doses fixes (20 mg), une étude a été menée chez des patients adultes atteints de lymphome non hodgkinien (n=61) traités par 0,24 mg/kg ou 20 mg de plérixafort. L'étude a été menée chez des patients pesant 70 kg ou moins (médiane : 63,7 kg, min : 34,2 kg, max : 70 kg). La dose fixe de 20 mg a montré une exposition 1,43 fois supérieure ( $AUC_{0-10h}$ ) par rapport à la dose de 0,24 mg/kg (tableau 2). La dose fixe de 20 mg a également montré un taux de réponse numériquement plus élevé (5,2% [60,0% vs 54,8%] basé sur des données du laboratoire local et 11,7% [63,3% vs 51,6%] basé sur des données du laboratoire central) pour atteindre le taux cible de  $\geq 5 \times 10^6$  de cellules CD34+/kg, par rapport à une dose en fonction du poids. Le temps médian pour atteindre un taux  $\geq 5 \times 10^6$  de cellules CD34+/kg était de 3 jours pour les deux groupes de traitement, et le profil de sécurité entre les deux groupes était similaire. Le poids corporel de 83 kg a été sélectionné comme le seuil limite à partir duquel les patients passent d'une dose en fonction du poids à une dose fixe (83 kg x 0.24 mg = 19.92 mg/kg).

**Tableau 2. Comparaisons des expositions systémiques ( $AUC_{0-10h}$ ) sous dose fixe et dose en fonction du poids corporel**

Doses	Moyenne Géométrique AUC
Fixe 20 mg (n=30)	3991,2
0.24 mg/kg (n=31)	2792,7
Ratio (90% CI)	1,43 (1,32;1,54)

### Efficacité et sécurité cliniques

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  $\mu$ g/kg pendant 4 jours avant l'administration de leur première dose de plérixafort ou de placebo, ainsi que chaque matin avant la cytophérèse. Les nombres optimum (5 ou 6 x 10<sup>6</sup> cellules/kg) et minimum (2 x 10<sup>6</sup> 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 3 et 5 ; la proportion de patients atteignant le nombre optimum de cellules CD34+/kg en fonction des jours de cytophérèse est présenté dans les Tableaux 4 et 6.

**Tableau 3. 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 <sup>b</sup>	Mozobil et G-CSF (n = 150)	Placebo et G-CSF (n = 148)	valeur p <sup>a</sup>
Patients atteignant $\geq 5 \times 10^6$ cellules/kg en $\leq 4$ jours de cytophèrese avec la prise de greffe réussie	86 (57,3 %)	28 (18,9 %)	< 0,001
Patients atteignant $\geq 2 \times 10^6$ cellules/kg en $\leq 4$ jours de cytophèrese avec prise de greffe réussie	126 (84,0 %)	64 (43,2 %)	< 0,001

<sup>a</sup> valeur p calculée par le test Chi<sup>2</sup> de Pearson

<sup>b</sup> D'un point de vue statistique, un nombre significativement plus élevé de patients a obtenu  $\geq 5 \times 10^6$  cellules/kg en  $\leq 4$  jours de cytophèrese 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  $\geq 2 \times 10^6$  cellules/kg en  $\leq 4$  jours de cytophèrese 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 4. Etude AMD3100-3101 – Proportion de patients atteints de lymphome non hodgkinien ayant obtenu  $\geq 5 \times 10^6$  cellules CD34+/kg en fonction des jours de cytophèrese**

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

<sup>a</sup> Pourcentages déterminés selon la méthode de Kaplan-Meier

<sup>b</sup> n inclut tous les patients ayant eu au moins une cytophèrese

**Tableau5. 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 <sup>b</sup>	Mozobil et G-CSF (n = 148)	Placebo et G-CSF (n = 154)	valeur p <sup>a</sup>
Patients atteignant $\geq 6 \times 10^6$ cellules/kg en $\leq 2$ jours de cytophèrese avec prise de greffe réussie	104 (70,3 %)	53 (34,4 %)	< 0,001

<sup>a</sup> valeur p calculée par le test statistique de Cochran-Mantel-Haenszel ajustée sur le nombre initial de plaquettes

<sup>b</sup> D'un point de vue statistique, un nombre significativement plus élevé de patients a obtenu  $\geq 6 \times 10^6$  cellules/kg en  $\leq 2$  jours de cytophèrese 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  $\geq 6 \times 10^6$  cellules/kg en  $\leq 4$  jours de cytophèrese 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  $\leq 4$  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 6. 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 <sup>a</sup> dans le groupe Mozobil et G-CSF (n = 144 <sup>b</sup> )	Proportion de patients <sup>a</sup> dans le groupe placebo et G-CSF (n = 150 <sup>b</sup> )
1	54,2 %	17,3 %

<b>2</b>	77,9 %	35,3 %
<b>3</b>	86,8 %	48,9 %
<b>4</b>	86,8 %	55,9 %

<sup>a</sup> Pourcentages déterminés selon la méthode de Kaplan-Meier

<sup>b</sup> n inclut tous les patients ayant eu au moins une cytophérèse

### *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 cytophérèse) 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/ $\mu$ l) a été évaluée dans les 24 heures entre le jour précédant la première cytophérèse et la première cytophérèse. (**Tableau 7**). 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'aphérèse.

**Tableau 7. 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)

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments 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'efficacité et la tolérance de Mozobil ont été évaluées dans une étude en ouvert, multicentrique, contrôlée, chez des patients atteints de tumeurs solides (incluant neuroblastome, sarcome, sarcome d'Ewing) ou de lymphomes qui étaient éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (DFI12860).

Les patients atteints de leucémie, présentant un pourcentage élevé persistant d'invasion médullaire avant mobilisation, ou ayant précédemment reçu une greffe de cellules souches étaient exclus.

Quarante-cinq patients pédiatriques (âgés de 1 à moins de 18 ans) ont été randomisés en 2:1 en utilisant Mozobil à 0,24 mg/kg plus mobilisation standard (G-CSF plus ou moins chimiothérapie)

versus contrôle (mobilisation standard seule). L'âge médian était 5,3 ans (minimum : 1, maximum : 18) dans le bras Mozobil, versus 4,7 ans (minimum : 1, maximum : 17) dans le bras contrôle. Seulement 1 patient âgé de moins de 2 ans a été randomisé dans le bras de traitement plérixafor. Il y a eu un déséquilibre entre les bras de traitement, concernant le nombre de cellules CD34+ dans le sang périphérique le jour précédant la première cytophèrese (c'est-à-dire avant l'administration de plérixafor), avec moins de cellules CD34+ circulantes dans le sang périphérique dans le bras plérixafor. Les taux médians de cellules CD34+ à l'inclusion étaient de 15 cellules/ $\mu$ l dans le bras Mozobil versus 35 cellules/ $\mu$ l dans le bras contrôle. L'analyse principale a montré que 80% des patients du bras Mozobil ont au moins doublé leur nombre de cellules CD34+ dans le sang périphérique entre le matin du jour précédent la première cytophèrese prévue et le matin avant la cytophèrese, versus 28,6% des patients dans le bras contrôle ( $p=0,0019$ ). L'augmentation médiane du nombre de cellules CD34+ dans le sang périphérique de l'inclusion jusqu'au jour de la cytophèrese a été de 3,2 fois dans le bras Mozobil, versus 1,4 fois dans le bras contrôle.

## 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  $\mu$ g/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  $887 \pm 217$  ng/ml et de  $4337 \pm 922$  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.

### Biotransformation

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 ( $\text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min}$ ) 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  $C_{\text{max}}$ .

#### *Sexe*

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

#### *Sujets âgés*

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

#### *Population pédiatrique*

Les propriétés pharmacocinétiques du plérixafor ont été évaluées chez 48 patients (de 1 à moins de 18 ans) atteints de tumeurs solides à des doses sous-cutanées de 0.16, 0.24 et 0.32 mg/kg, avec une mobilisation standard (G-CSF plus ou moins chimiothérapie). Sur la base du modèle de pharmacocinétique de population et de la même manière que chez les adultes, une posologie en  $\mu\text{g/kg}$  résulte en une augmentation de l'exposition au plérixafor avec l'augmentation du poids chez les patients pédiatriques. Pour le même schéma d'administration basé sur le poids de 240  $\mu\text{g/kg}$ , l'exposition moyenne au plérixafor ( $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ) est plus faible chez les patients pédiatriques âgés de 2 à < 6 ans (1410 ng.h/mL), de 6 à < 12 ans (2318 ng.h/mL), et de 12 à < 18 ans (2981 ng.h/mL) que chez les adultes (4337 ng.h/mL). Sur la base du modèle de pharmacocinétique de population, les expositions moyennes au plérixafor ( $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ) chez les patients pédiatriques âgés de 2 à < 6 ans (1905 ng.h/mL), de 6 à < 12 ans (3063 ng.h/mL), et de 12 à < 18 ans (4015 ng.h/mL), à la dose de 320  $\mu\text{g/kg}$  sont plus proches de l'exposition chez les adultes recevant 240  $\mu\text{g/kg}$ . Cependant, la mobilisation des cellules CD34+ dans le sang périphérique a été observée durant la 2<sup>ème</sup> étape de l'essai.

### **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.

Les résultats de l'étude de recherche de dose chez des jeunes porcs nains et les études définitives chez les jeunes rats étaient similaires à ceux observés chez les souris, les rats et les chiens adultes. Les marges d'exposition chez le jeune rat à la dose maximale tolérée (DMT) étaient 18 fois supérieures à la dose clinique pédiatrique la plus élevée chez les enfants jusqu'à 18 ans.

Un test *in vitro* général sur l'activité des récepteurs a démontré que le plérixafor, à une concentration (5  $\mu\text{g/ml}$ ) 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 système nerveux central (SNC) et/ou le système nerveux périphérique (SNP) (canal calcique de type N, canal potassique  $\text{SK}_{\text{CA}}$ , récepteurs histaminergiques  $\text{H}_3$ , de l'acétylcholine muscarinique  $\text{M}_1$  et  $\text{M}_2$ , adrénérgique  $\alpha_{1\text{B}}$  et  $\alpha_{2\text{C}}$ , du neuropeptide Y/ $\text{Y}_1$  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-1 $\alpha$  et CXCR4 jouent un rôle majeur dans le développement embryo-fœtal. Chez le rat et le lapin, 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, de la vascularisation et du développement cérébelleux liés à SDF-1 $\alpha$  et CXCR4. L'exposition systémique à la dose sans effet indésirable observé (NOAEL) pour les effets tératogènes chez le rat et le lapin, est égale ou inférieure à celle observée aux doses thérapeutiques chez les patients. Ce potentiel tératogène est probablement dû à son mécanisme d'action pharmacodynamique.

Au cours des études de distribution chez le rat, des concentrations en 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 sur le développement post-natal n'ont pas été évalués dans des études pré-cliniques.

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

En traitement intermittent, 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 tumorale a été observée dans le lymphome non hodgkinien 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Chlorure de sodium  
Acide chlorhydrique, concentré (ajustement du pH)  
Hydroxyde de sodium (ajustement du pH)  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament 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**

Ce médicament ne nécessite 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 médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Genzyme Europe B.V., Paasheувelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Pays-Bas.

#### **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/09/537/001

#### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 31 Juillet 2009

Date de dernier renouvellement : 11 Avril 2014

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**



## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

La notice imprimée du médicament doit indiquer le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération des lots concernés.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****CARTON EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Mozobil 20 mg/ml, solution injectable  
Plérixafor

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque ml contient 20 mg de plérixafor.  
Chaque flacon contient 24 mg de plérixafor dans une solution de 1,2 ml.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : chlorure de sodium, acide chlorhydrique (concentré), hydroxyde de sodium pour ajuster le pH et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
1 flacon  
24 mg/1,2 ml

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.  
A usage unique.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Toute solution non utilisée doit être éliminée.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/09/537/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Mozobil 20 mg/ml, solution injectable  
Plérixafor  
Voie sous-cutanée

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

24 mg/1,2 ml

**6. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice : information de l'utilisateur

### Mozobil 20 mg/ml, solution injectable plérixafor

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous présentez un effet indésirable quel qu'il soit, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique également à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Mozobil et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Mozobil
3. Comment utiliser Mozobil
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Mozobil
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Mozobil et dans quel cas est-il utilisé ?

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

En cas de mauvaise mobilisation, Mozobil est utilisé pour aider à recueillir les cellules souches sanguines en vue de leur collecte, de leur stockage et de leur réintroduction (transplantation) :

- chez les adultes présentant un lymphome (cancer de certains globules blancs) ou un myélome multiple (cancer de certains globules blancs de la moelle osseuse)
- chez les enfants âgés de 1 à moins de 18 ans atteints de lymphomes ou de tumeurs solides.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Mozobil ?

##### N'utilisez jamais Mozobil

- si vous êtes allergique au plérixafor ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

##### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Mozobil

Informez votre médecin :

- si vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques.
- si vous avez des problèmes rénaux. Il se peut que votre médecin ajuste votre dose.
- si le nombre de vos globules blancs est élevé.
- si le nombre de vos plaquettes est faible.
- si vous avez des antécédents d'évanouissements ou d'étourdissements en position debout ou assise ou que vous vous êtes évanoui(e) avant les injections.

Il se peut que votre médecin vous demande de faire 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 vous êtes atteint(e) de leucémie (cancer du sang ou de la moelle osseuse).

### **Autres médicaments et Mozobil**

Informez votre médecin ou pharmacien de tout autre médicament que vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre.

### **Grossesse et allaitement**

En l'absence de données sur l'administration de Mozobil chez la femme enceinte, vous ne devez en aucun cas utiliser Mozobil si vous êtes enceinte. Vous devez informer votre médecin si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou envisagez d'être enceinte. Vous devez utiliser une contraception si vous êtes en âge de procréer.

Vous ne devez pas allaiter si vous utilisez Mozobil en raison de l'absence de données sur l'excrétion du produit dans le lait maternel.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Mozobil peut causer 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).

### **Mozobil contient du sodium**

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

## **3. Comment utiliser Mozobil ?**

Votre médicament vous sera injecté par un médecin ou une infirmier/ère.

### **Vous recevrez tout d'abord le G-CSF, puis Mozobil**

La mobilisation débutera dès lors que vous aurez reçu un autre médicament appelé G-CSF (facteur stimulant les colonies de granulocytes). Le G-CSF aidera Mozobil à agir correctement. Si vous souhaitez en savoir plus sur le G-CSF, informez-vous auprès de votre médecin ou consultez la notice correspondante.

### **Quelle est la dose de Mozobil administrée ?**

La dose recommandée chez l'adulte est soit de 20 mg (dose fixe) soit de 0,24 mg/kg/jour.  
La dose recommandée chez les enfants âgés de 1 à moins de 18 ans est de 0,24 mg/kg/jour.  
Votre dose dépendra de votre poids ; celui-ci sera mesuré au cours de la semaine précédant l'administration de votre première dose. Si vous souffrez de problèmes rénaux modérés ou graves, votre médecin réduira la dose.

### **Comment Mozobil est-il administré ?**

Mozobil est administré par injection sous-cutanée (sous la peau).

### **Quand la première dose de Mozobil est-elle administrée ?**

Vous recevrez votre première dose 6 à 11 heures avant la cytophérèse (recueil de vos cellules souches sanguines).

### **Pendant combien de temps Mozobil sera-t-il administré ?**

Le traitement dure 2 à 4 jours consécutifs (jusqu'à 7 jours dans certains cas), jusqu'à ce que suffisamment de cellules souches soient collectées en vue de la transplantation. Chez quelques patients, il se peut que les cellules souches ne soient pas collectées en quantité suffisante et que la tentative de collecte soit interrompue.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

##### **Veillez informer votre médecin si**

- juste après avoir reçu Mozobil, vous présentez une éruption, un gonflement des yeux, une difficulté à respirer ou une sensation de manque d'oxygène, une sensation d'étourdissement en position debout ou assise, ou bien 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 à l'épaule gauche.

##### **Effets secondaires très fréquents** (peuvent affecter plus de 1 personne sur 10)

- diarrhée, nausée (envie de vomir), rougeurs ou réactions au point d'injection.
- nombre de globules rouges bas, selon un test de laboratoire (anémie chez les enfants).

##### **Effets secondaires fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- maux de tête ;
- vertiges, sensation de fatigue ou d'inconfort ;
- troubles du sommeil ;
- ballonnements, constipation, indigestion, vomissements ;
- douleurs, gonflement ou gêne au niveau de l'estomac ;
- bouche sèche, engourdissement autour de la bouche ;
- transpiration, rougeur généralisée, douleurs articulaires, douleurs musculaires et osseuses.

##### **Effets secondaires peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- réactions allergiques telles que des éruptions, un gonflement des yeux, une difficulté respiratoire.
- réactions anaphylactiques y compris choc anaphylactique.
- rêves anormaux, cauchemars.

Dans quelques rares cas, les effets secondaires gastro-intestinaux peuvent s'avérer sévères (diarrhée, vomissements, douleurs de l'estomac et nausées).

##### **Crises cardiaques**

Lors des essais cliniques, de rares patients qui avaient des prédispositions pour faire une crise cardiaque ont fait une crise cardiaque après avoir reçu le traitement par Mozobil et G-CSF. Veuillez informer immédiatement votre médecin si vous ressentez une gêne au niveau de la poitrine.

##### **Fourmillements et engourdissements**

Les fourmillements et engourdissements sont fréquents chez les patients traités pour un cancer. Environ un patient sur cinq a eu ces sensations. Toutefois, ces effets ne semblent pas se produire plus fréquemment lorsque l'on utilise Mozobil.

Une augmentation du taux de globules blancs (hyperleucocytose) peut également être observée dans vos examens sanguins.

##### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir d'avantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Mozobil**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon du produit.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Mozobil doit être utilisé immédiatement après l'ouverture du flacon.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Mozobil**

- La substance active est le plérixafor. Chaque ml de solution injectable contient 20 mg de plérixafor. Chaque flacon contient 24 mg de plérixafor dans une solution de 1,2 ml.
- Les autres composants sont le chlorure de sodium, l'acide chlorhydrique (concentré), l'hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH et l'eau pour préparations injectables.

### **Qu'est-ce que Mozobil et contenu de l'emballage extérieur**

Mozobil est fourni sous la forme d'une solution injectable limpide, incolore à jaune pâle, dans un flacon en verre muni d'un bouchon en élastomère sans latex. Chaque flacon contient 1,2 ml de solution.

Chaque emballage contient 1 flacon.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Pays-Bas.

### **Fabricant**

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien/  
Luxembourg/Luxemburg**  
Sanofi Belgium  
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

**България**  
Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**  
sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**  
sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)180 2 222010

**Eesti**  
Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**  
sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 1600

**España**  
sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**  
sanofi-aventis France  
Tél : 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**  
Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**  
sanofi-aventis Ireland Ltd T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 4035 600

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**  
Sanofi S.r.l.  
+39 059 349811

**Lietuva**  
Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Magyarország**  
SANOFI-AVENTIS Zrt  
Tel: +36 1 505 0050

**Malta**  
Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**  
Genzyme Europe B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**  
sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: + 47 67 10 71 00

**Österreich**  
sanofi-aventis GmbH  
Tel: + 43 1 80 185 - 0

**Polska**  
sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**  
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda..  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**  
Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**  
Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**  
Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**  
Sanofi Oy  
Puh/Tel: + 358 201 200 300

**Sverige**  
Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Latvija**  
Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Κύπρος**  
C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée**

**Autres sources d'informations**

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