

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrPlerixafor injectable

Solution

24 mg/1,2 mL (20 mg / mL)

Fiole à usage unique

Usage sous-cutané uniquement

Agent hématopoïétique

Code ATC : L03AX16

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Date de préparation : 22 juillet 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 222116

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE.....	16
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
CONSERVATION ET STABILITÉ	22
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	22
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
ESSAIS CLINIQUES	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	30
TOXICOLOGIE	34
RÉFÉRENCES	38
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	43

PrPlérixafor injectable
24 mg / 1,2 mL (20 mg / mL)
(sous forme de plérixafor)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

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

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

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

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

Patients âgés (âgés de ≥ 65 ans) :

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

Enfants (âgés de 1 à moins de 18 ans) :

Plérixafor injectable est indiqué en association avec le G-CSF pour augmenter la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique avant leur collecte en vue d'une autogreffe chez les enfants atteints de lymphome ou de tumeurs malignes solides et :

- qui présentent une faible numération des cellules souches circulantes à la date prévue de la collecte après la mobilisation par le G-CSF (avec ou sans chimiothérapie), ou
- qui ne sont pas parvenus préalablement à collecter une quantité suffisante de cellules souches hématopoïétiques (voir la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation ou composant du récipient. Pour obtenir une liste complète, voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT DE LA PRÉSENTE monographie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**Mises en garde et précautions importantes :**

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

Généralités

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

Carcinogénèse et mutagenèse

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

Système cardiovasculaire

Les patients présentant un ECG anormal s'accompagnant d'une perturbation cliniquement significative du rythme cardiaque ou d'une autre anomalie de la conduction ont été exclus des essais cliniques de phase 3. Les arythmies, une complication bien connue de la cytophèrese et des traitements anticoagulants par le citrate, induisent de faibles taux de Ca / Mg ainsi qu'un faible volume sanguin. Lors des études cliniques de phase 3, un examen de tous les

événements cardiovasculaires indésirables cliniques n'a révélé aucun problème de sécurité lié au rythme cardiaque et imputable au traitement par le plérixafor chez les populations étudiées.

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

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

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

Effets hématologiques

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

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

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

Systeme immunitaire

Réactions allergiques : lors des études cliniques oncologiques du plérixafor, 0,7 % des patients ont présenté des réactions systémiques légères ou modérées dans les 30 minutes environ suivant l'administration du plérixafor. Ces événements comprenaient une ou plusieurs des réactions suivantes : urticaire (n = 2), œdème périorbitaire (n = 2), dyspnée (n = 1), ou hypoxie (n = 1). Les symptômes se sont généralement résolus spontanément ou après traitement (par exemple antihistaminiques, corticostéroïdes, remplissage vasculaire ou apport en oxygène). Des cas de réactions anaphylactiques, y compris de chocs anaphylactiques, ont été signalés pendant la période de surveillance après la mise en marché à l'échelle mondiale. Il conviendra de prendre les précautions nécessaires en raison du risque de survenue de ces réactions.

Affections psychiatriques

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

Autres

Risque de mobilisation de cellules tumorales chez les patients atteints de lymphome et de myélome multiple : lorsque le Plérixafor injectable est utilisé en association avec le G-CSF pour la mobilisation des CSH chez les patients atteints de LNH ou de MM, des cellules

tumorales peuvent être libérées de la moelle osseuse puis collectées dans le produit de cytophérèse. D'après les examens de laboratoire limités effectués lors d'études cliniques menées chez des patients atteints de LNH et de MM, l'augmentation de la mobilisation des cellules tumorales avec le plérixafor n'excédait pas celle observée lors d'une mobilisation avec le G-CSF en monothérapie.

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

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

Populations spécifiques

Femmes enceintes : le Plérixafor injectable peut nuire au fœtus en cas d'administration pendant la grossesse. Les études menées chez l'animal ont montré une tératogénicité (voir TOXICOLOGIE). Aucune étude adéquate et correctement contrôlée du plérixafor n'a été menée chez la femme enceinte. Étant donné que CXCR4 joue un rôle essentiel dans le développement fœtal et que le plérixafor est un antagoniste sélectif de CXCR4, le plérixafor est susceptible d'entraîner des anomalies congénitales en cas d'administration pendant la grossesse. L'utilisation du Plérixafor injectable n'est donc pas recommandée chez la femme enceinte. En cas d'utilisation de ce médicament pendant la grossesse, le patient doit être informé du risque potentiel pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace tout au long du traitement.

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

Enfants (âgés de 1 à moins de 18 ans) : l'efficacité et la sécurité de plérixafor ont été évaluées chez les patients pédiatriques (âgés de 1 à moins de 18 ans) dans le cadre d'une étude clinique multicentrique, ouverte, contrôlée et randomisée (Voir la rubrique RÉACTIONS INDÉSIRABLES; ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Paramètres pharmacocinétiques; ESSAIS CLINIQUES). Aucune nouvelle préoccupation relative à la sécurité n'a été identifiée dans le cadre de cette étude.

Une autre étude unicentrique évaluant le plérixafor chez de jeunes patients (< 6 ans) a été interrompue après le recrutement de 9 des 10 patients prévus, en raison de l'apparition de cauchemars, d'une nyctophobie et d'hallucinations visuelles chez certains patients après la troisième ou quatrième dose de plérixafor. Aucun événement indésirable comparable n'a été observé dans une étude pédiatrique multicentrique d'une plus grande taille, randomisée et

comparative.

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

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

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

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

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

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

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

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

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

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

Réactions médicamenteuses indésirables observées lors des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très spécifiques, les fréquences des réactions indésirables observées pendant ces essais peuvent être différentes des fréquences observées en pratique ; en conséquence, elles ne doivent pas être

comparées aux fréquences observées dans les essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations relatives aux réactions médicamenteuses indésirables obtenues dans les essais cliniques sont utiles pour identifier les événements indésirables liés au médicament et pour estimer leur fréquence.

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

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

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

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

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

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

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

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

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

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

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

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

Réactions médicamenteuses indésirables moins fréquentes observées lors des essais cliniques

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

Réactions allergiques

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

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : malaise

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

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

Réactions vasovagales

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

Observations hématologiques et biochimiques anormales

Hypokaliémie et hypomagnésémie

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

Hyperleucocytose

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

Réactions indésirables observées lors des essais cliniques (enfants)

Trente patients (âgés de 1 à moins de 18 ans) atteints d'un lymphome ou de tumeurs solides ont reçu un traitement par 0,24 mg/kg de plérixafor jumelé à la mobilisation standard dans le cadre de la phase 2 d'une étude multicentrique, ouverte, contrôlée et randomisée (voir la rubrique ESSAIS CLINIQUES). Dans le cadre de cette étude, 23 des 30 (76,7 %) patients du groupe de plérixafor et 10 des 15 (66,7 %) patients du groupe témoin ont présenté des événements indésirables.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés (s'étant manifestés chez ≥ 10 % des patients) dans le groupe de plérixafor ont été l'anémie, la diminution de la numération plaquettaire, la rhinite, la neutropénie fébrile, les douleurs abdominales, l'hypoalbuminémie, la diarrhée, les vomissements et la pyrexie.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés (s'étant manifestés chez > 10 % des patients) dans le groupe témoin ont été l'hypokaliémie, l'augmentation du taux d'alanine aminotransférase, la neutropénie fébrile, les vomissements, la diminution de la numération plaquettaire, la fatigue, la nausée et l'anémie.

Des événements indésirables graves ont été signalés chez 9 des 30 patients (30,0 %) du groupe Plérixafor et chez 4 des 15 patients (26,7 %) du groupe témoin. Les plus fréquents EIG survenus durant le traitement (> 2 %) dans le groupe Plérixafor étaient la neutropénie fébrile, la pancytopenie, la pyrexie et l'insuffisance médullaire.

Les plus fréquents EIG survenus durant le traitement (> 2 %) dans le groupe témoin étaient la neutropénie fébrile, l'infection abdominale, la bactériémie à *Enterobacter*, la leucopénie et l'embolie pulmonaire.

Aucune nouvelle préoccupation relative à la sécurité n'a été identifiée dans le cadre de cette étude.

Surveillance après la mise en marché

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

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

Troubles psychiatriques : rêves anormaux, cauchemars.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

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

Les effets d'une co-administration du plérixafor avec d'autres médicaments qui sont éliminés par les reins ou sont connus pour affecter la fonction rénale n'ont pas été évalués lors d'études d'interaction médicamenteuse formelles. Étant donné que le plérixafor est principalement éliminé par les reins, une co-administration du plérixafor avec des médicaments qui réduisent la fonction rénale ou entrent en compétition avec la sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations sériques du plérixafor ou du médicament co-administré.

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

Interactions avec les aliments

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

Interactions avec des produits à base d'herbes médicinales

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

Interactions avec les épreuves de laboratoire

Le Plérixafor injectable n'a montré aucune interférence avec les épreuves de laboratoire cliniques classiques.

Interactions avec le style de vie

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

Considérations posologiques

Traitements concomitants recommandés

Administrer chaque matin une dose quotidienne de G-CSF à 10 mcg/kg pendant 4 jours avant la première dose de Plérixafor injectable (plérixafor) du soir et chaque jour avant la cytophèrese. (Voir ESSAIS CLINIQUES)

Posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Les patients présentant des valeurs de la créatinine sérique > 2,2 mg/dL ont été exclus des études cliniques du plérixafor en association avec le G-CSF contrôlées par placebo. Au total, 60 patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) estimée de 51-80 mL/min, 11 patients présentant une ClCr de 31-50 mL/min, et aucun patient présentant une ClCr ≤ 30 mL/min, ont été recrutés pour recevoir au minimum une dose du plérixafor (0,24 mg/kg de poids corporel par voie sous-cutanée).

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

Dose recommandée et adaptation posologique

A. Patients adultes

Dose recommandée :

Débuter le traitement du patient par le Plérixafor injectable après administration du G-CSF une fois par jour pendant quatre jours.

La dose recommandée du Plérixafor injectable administrée par une injection sous-cutanée (SC) dans la région abdominale est :

- une dose fixe de 20 mg ou de 0,24 mg/kg de poids corporel pour les patients dont le poids est ≤ à 83 kg (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Propriétés pharmacocinétiques)
- 0,24 mg/kg de poids corporel pour les patients dont le poids est > à 83 kg.

Le Plérixafor injectable doit être administré 10 à 11 heures avant le début de chaque cytophérèse. Dans deux essais cliniques randomisés, le plérixafor a été utilisé jusqu'à 4 jours consécutifs en monothérapie.

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

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

Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale :

Chez les patients présentant une CL_{CR} comprise entre 20 et 50 mL/min, la dose du Plérixafor injectable doit être réduite à 0,16 mg/kg/jour. Ceci réduira l'augmentation de l'exposition systémique chez ces patients par comparaison aux patients présentant une CL_{CR} > 50 mL/min recevant la dose de 0,24 mg/kg. Étant donné que la posologie en mg/kg entraîne une exposition accrue au plérixafor en cas d'augmentation du poids corporel, la

dose ne doit pas excéder 27 mg/jour chez les patients présentant une $CL_{CR} \leq 50$ mL/min (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Paramètres pharmacocinétiques). (Voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE)

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

Clairance de la créatinine estimée	Dose
> 5	0,24 mg/kg une fois par jour (ne pas excéder 40 mg/jour)
20-	0,16 mg/kg une fois par jour (ne pas excéder 27 mg/jour)

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

Hommes :

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

Femmes :

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

B. Patients pédiatriques (âgés de 1 à moins de 18 ans).

Dose recommandée

Débuter le traitement du patient par Plérixafor injectable après administration du G-CSF une fois par jour pendant quatre jours.

La dose recommandée de Plérixafor injectable est de 0,24 mg/kg de poids corporel, administrée en injection sous-cutanée (SC) dans la région abdominale. Plérixafor injectable doit être administré de 8 à 12 heures avant le début de chaque cytophérèse (Voir la rubrique ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Paramètres pharmacocinétiques). Dans un essai Clinique pédiatrique, plérixafor a été utilisé jusqu'à 3 jours consécutifs en monothérapie

Administration

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

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

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

SURDOSAGE

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

D'après les données limitées obtenues à des doses excédant la dose recommandée de

0,24 mg/kg par voie sous-cutanée et pouvant atteindre 0,48 mg/kg par voie sous-cutanée, la fréquence des troubles gastro-intestinaux, des réactions vasovagales, de l'hypotension orthostatique, et/ou de la syncope peut être plus élevée.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

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

Propriétés pharmacodynamiques

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

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

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

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

Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

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

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

Pour comparer la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du plérixafor à la suite de l'administration de doses à 0,24 mg/kg et fixes (20 mg), un essai de suivi a été réalisé chez des patients atteints d'un LNH (N = 61) ayant reçu 0,24 mg/kg ou 20 mg de plérixafor. L'essai a été réalisé chez des patients pesant 70 kg ou moins (poids médian : 63,7 kg, intervalle de 34,2 à 70 kg). La population à l'étude était principalement d'origine asiatique (91,8 %). La dose fixe de 20 mg a montré une exposition de 1,43 fois plus élevée (ASC_{0-10h}) par rapport à la dose de 0,24 mg/kg (Tableau 5). La dose fixe de 20 mg a également permis d'obtenir un taux de réponse numériquement plus élevé (5,2 % [60 % c. 54,8 %] selon les données du laboratoire local et 11,7 % [63,3 % c. 51,6 %] selon les données du laboratoire central) dans l'atteinte de la cible de $\geq 5 \times 10^6$ cellules CD34+/kg par rapport à la dose en mg/kg. Le délai médian écoulé avant d'atteindre la cible de $\geq 5 \times 10^6$ cellules CD34+/kg a été de 3 jours pour les deux groupes de traitement, et le profil d'innocuité entre les groupes

était comparable. Le poids corporel de 83 kg a été choisi comme point limite pour faire passer les patients de la dose fixe à la dose en fonction du poids (83 kg x 0,24 mg = 19,92 mg/kg).

Tableau 5 - Comparaison de l'exposition systémique (ASC_{0-10h}) entre le régime à doses fixes et le régime en fonction du poids

Régime	Moyenne géométrique de l'ASC
Dose fixe à 20 mg (n = 30)	3991,2
0,24 mg/kg (n = 31)	2792,7
Ratio (IC à 90 %)	1,43 (1,32-1,54)

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

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

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

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

Électrocardiographie et hémodynamie : lors d'une étude croisée, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, 46 sujets sains ont reçu une seule administration du plérixafor par voie sous-cutanée, à une dose thérapeutique de 0,24 mg/kg ou supra-thérapeutique de 0,4 mg/kg. Les concentrations maximales observées avec la dose du plérixafor à 0,4 mg/kg étaient environ 1,8 fois plus élevées que les concentrations maximales observées avec la dose sous-cutanée unique à 0,24 mg/kg.

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

Aux deux doses du plérixafor, l'intervalle PR était raccourci pendant la période comprise entre 15 minutes et 12 heures après l'administration, avec des réductions maximales d'une moyenne de -9,8 ms (IC à 90 % -12,3, -7,2) à la dose de 0,24 mg/kg et de -9,5 ms (IC à 90 % -12, -6,9) à la dose de 0,4 mg/kg, toutes deux étant observées 2,5 heures après l'administration (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire). Les modifications de l'intervalle PR n'étaient pas dose-dépendante sur l'intervalle posologique étudié (0,24-0,4 mg/kg).

Une réduction de la pression artérielle diastolique en position assise a été observée entre 1 heure et 10 heures après l'administration du Plérixafor injectable à 0,24 mg/kg, avec une réduction maximale moyenne de -5.8 mm Hg (IC à 90 % -8,6, -3) 8 heures après l'administration. La réduction moyenne de la pression artérielle systolique était de -3,2 mm Hg (IC à 90 % -6,4, -0,1) à ce même moment spécifique.

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

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

Populations spécifiques et affections

Enfants : les paramètres pharmacocinétiques de plérixafor ont été évalués aux doses de 0,16, 0,24 et 0,32 mg/kg chez 27 patients pédiatriques (âgés de 2 à moins de 18 ans) atteints de tumeurs solides et participant à la phase 1 d'une étude multicentrique, ouverte et randomisée (voir la rubrique ESSAIS CLINIQUES). L'exposition au plérixafor (C_{max} et ASC_{0-9h}) augmentait généralement en proportion de l'âge et de la dose dans la plage de 0,16 à 0,32 mg/kg. Au même schéma posologique établi selon le poids de 240 mcg/kg, l' ASC_{0-9h} moyenne du plérixafor chez les patients pédiatriques âgés de 2 à moins de 6 ans (1740 ng.h/mL), de 6 à moins de 12 ans (2270 ng.h/mL) et de 12 à moins de 18 ans (2600 ng.h/mL) était constamment moins élevée que chez les adultes en bonne santé (ASC_{0-10h} : 3108 ng.h/mL) et les patients adultes (ASC_{0-10h} : 3035 à 3945 ng.h/mL). Toutefois, même si l'exposition était moins élevée que chez les adultes, elle était suffisante pour augmenter la mobilisation des cellules CD34+ dans le sang périphérique à la phase 2 de l'étude (voir la rubrique ESSAIS CLINIQUES).

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

Sexe : une analyse pharmacocinétique de population n'a montré aucun effet du sexe sur

les propriétés pharmacocinétiques du plérixafor.

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

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

Insuffisance rénale : après l'administration d'une dose unique du plérixafor à 0,24 mg/kg, une réduction de la clairance positivement corrélée à la CL_{CR} a été observée chez les sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale. Les valeurs moyennes de l' ASC_{0-24} du plérixafor chez les sujets présentant une CL_{CR} de 51-80 mL/min, une CL_{CR} de 31-50 mL/min et une $CL_{CR} \leq 30$ mL/min, étaient supérieures à l'exposition observée chez les sujets sains présentant une fonction rénale normale ($CL_{CR} > 80$ mL/min) (Tableau 6). L'insuffisance rénale n'avait aucun effet sur la C_{max} . (Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)

Tableau 6 : données pharmacocinétiques humaines issues d'une étude de phase 1 menée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale

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

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

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

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

Polymorphisme génétique : d'après les données *in vitro*, le plérixafor n'est pas un substrat, ni un inhibiteur ou un inducteur des enzymes du cytochrome P450 ; par ailleurs, il n'agit pas *in vitro* comme un substrat ou un inhibiteur de la glycoprotéine P. Par conséquent, aucune

étude spécifique de métabolisme médicamenteux ou de polymorphisme génétique de transporteurs n'a été menée avec le plérixafor.

CONSERVATION ET STABILITÉ

- Conserver entre 15 °C et 30 °C.
- **NE PAS UTILISER** le Plérixafor injectable au-delà de la date de péremption indiquée sur l'étiquette.
- Chaque fiole de Plérixafor injectable est exclusivement réservée à un usage unique. Jeter tout médicament inutilisé restant après l'injection.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le Plérixafor injectable est présenté sous la forme d'une formulation prête à l'emploi. Le contenu de la fiole doit être transféré dans une seringue appropriée pour une administration sous-cutanée. Les fioles devront être contrôlées visuellement avant l'administration de la solution ; ils ne devront en aucun cas être utilisés s'ils contiennent des particules ou bien si la solution présente une coloration anormale.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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

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

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS

SCIENTIFIQUES RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

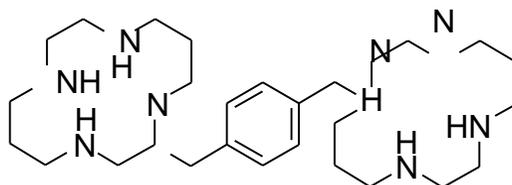
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : plérixafor

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

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Tableau 7 : Propriétés physicochimiques

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

ESSAIS CLINIQUES

PATIENTS ADULTES

Caractéristiques démographiques et conception des études

Tableau 8 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients des essais cliniques par indication spécifique

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

Conception des études

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

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

Dans les deux études, les patients qui ne parvenaient pas à collecter $\geq 0,8 \times 10^6$ cellules CD34+/kg après 2 jours de cytophérèse ou au moins 2×10^6 cellules CD34+/kg en 4 jours de cytophérèse maximum avaient la possibilité de participer à un protocole de rattrapage en ouvert.

Après une période de repos minimale de 7 jours, ils ont reçu un autre traitement de 4 jours par le G-CSF suivi d'un traitement par le plérixafor (0,24 mg/kg) en association avec le G-CSF afin de répéter la mobilisation.

Après la dernière cytophérèse, les patients ont subi une période de repos puis une chimiothérapie ablative prétransplantation, suivie d'une autogreffe dans les 5 semaines après la dernière cytophérèse. La transplantation a été réalisée conformément à la pratique standard de chaque établissement de l'étude.

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

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

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

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

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

Caractéristiques démographiques des études

Dans l'Étude 1, deux cent quatre-vingt-dix-huit (298) patients atteints de LNH ont été

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

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

Résultats des études

Dans l'étude 1, 59 % des patients atteints de LNH qui étaient mobilisés avec le plérixafor et le G-CSF parvenaient à collecter $\geq 5 \times 10^6$ cellules CD34+/kg dans le sang périphérique en quatre séances de cytophérèse maximum, par comparaison à 20 % des patients qui étaient mobilisés avec un placebo et le G-CSF ($p < 0,001$). Le nombre de cellules CD34+ minimal requis pour une greffe devant être atteint en 4 jours de cytophérèse maximum est indiqué dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Résultats d'efficacité de l'Étude 1 – Mobilisation des cellules CD34+ chez les patients atteints de LNH (population primaire en ITT)

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

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

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

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

Jour de cytophérèse	Patients atteignant la valeur cible par jour de cytophérèse, n (%) ^a	
	Plérixafor et G-CSF (n=147)	Placebo et G-CSF (n=142)
1	41 (27,9 %)	6 (4,2 %)
2	71 (49,1 %)	20 (14,2 %)

3	81 (57,7 %)	27 (21,6 %)
4	89 (65,6 %)	29 (24,2 %)

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

Dans l'Étude 2, 72 % des patients atteints de MM qui étaient mobilisés avec le plérixafor et le G-CSF parvenaient à collecter $\geq 6 \times 10^6$ cellules CD34+/kg dans le sang périphérique en deux séances de cytophérèse maximum, par comparaison à 34 % des patients qui étaient mobilisés avec le placebo et le G-CSF ($p < 0,001$). Le Tableau 11 montre les patients atteignant le nombre de cellules CD34+ cible minimal en quatre séances de cytophérèse maximum.

Tableau 11 : Résultats d'efficacité de l'Étude 2 – Mobilisation des cellules CD34+ chez les patients atteints de myélome multiple

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

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

Le Tableau 12 résume le nombre de jours de cytophérèse requis pour atteindre le nombre de cellules cibles. Le nombre de jours médian pour atteindre $\geq 6 \times 10^6$ cellules CD34+/kg était de 1 jour pour le groupe plérixafor et de 4 jours pour le groupe placebo.

Tableau 12 : Résultats d'efficacité de l'Étude 2 – Nombre de jours de cytophérèse requis pour atteindre $\geq 6 \times 10^6$ cellules CD34+/kg chez les patients atteints de MM (population primaire en ITT)

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

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

Patients participant au protocole de rattrapage

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

Lors des études de phase 3, le délai de récupération des neutrophiles (10 à 11 jours) et le délai de récupération des plaquettes (18-20 jours) étaient identiques chez les patients greffés dans les deux groupes de traitement.

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

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

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

PATIENTS PÉDIATRIQUES

Le tableau ci-dessous présente un résumé des données relatives aux caractéristiques démographiques et initiales des participants à la phase 2 de l'étude pédiatrique DFI12860, notamment en ce qui a trait au déséquilibre observé entre les groupes de patients au début de l'étude au chapitre du nombre de cellules CD34+ dans le sang périphérique.

Tableau 13 : Résumé des données démographiques et initiales – Étude DFI12860 (phase 2)

DFI 12860		Mobilisation standard en monothérapie (N = 15)	Plérixafor + mobilisation standard (N = 30)
Sexe	Masculin	7 (46,7 %)	19 (63,3 %)
	Féminin	8 (53,3 %)	11 (36,7 %)
Âge (ans)	Moyen (ET)	5,4 (4,3)	7,0 (4,7)
	Médian	4,7	5,3
	min. : max.	2 : 17	1 : 18
Catégorie d'âge	1 à < 2 ans	3 (20,0 %)	1 (3,3 %)
	2 à < 6 ans	7 (46,7 %)	15 (50,0 %)
	6 à < 12 ans	3 (20,0 %)	9 (30,0 %)
	12 à < 18 ans	2 (13,3 %)	5 (16,7 %)
Type de tumeur	Lymphome	1 (6,7 %)	2 (6,7 %)
	Neuroblastome	7 (46,7 %)	14 (46,7 %)
	Sarcome	4 (26,7 %)	8 (26,7 %)
	Autre	3 (20,0 %)	6 (20,0 %)
Nombre de cellules CD34+ dans le sang périphérique au départ, le jour avant la première cytaphérèse		N = 14	N = 28
	Moyen (ET)	84,0 (94,5)	31,4 (56,1)
	Médian	35,0	15,0
	min. : max.	5,0 : 300,0	1,0 : 306,0

Une étude multicentrique, ouverte et contrôlée a évalué l'efficacité et la sécurité de plérixafor chez des patients pédiatriques atteints de tumeurs solides (y compris un neuroblastome, un sarcome, un sarcome d'Ewing) ou de lymphome qui étaient admissibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Ont été exclus de l'étude les patients atteints de leucémie et ceux qui présentaient de manière persistante un haut pourcentage d'atteinte médullaire avant la mobilisation ou ceux qui avaient déjà reçu une greffe de cellules souches. Cette étude comportait une étude initiale d'administration de doses croissantes (phase 1, N = 27, patients âgés de 2 à < 18 ans), suivie d'une prolongation randomisée et comparative de l'étude (phase 2, N = 45, patients âgés de 1 à < 18 ans) à la dose identifiée comme étant la plus appropriée dans le cadre du volet de l'étude relatif à l'administration de doses croissantes.

Les patients inscrits à l'étude (N = 45) ont d'abord reçu une mobilisation standard (G-CSF ± chimiothérapie conformément à la pratique standard du centre). Une fois le point de déclenchement minimum atteint, soit 7 cellules CD34+/mL dans le sang périphérique, les

patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir soit 0,24 mg/kg de plérixafor en plus de la mobilisation standard (G-CSF avec ou sans chimiothérapie), soit la mobilisation standard en monothérapie. Une cytophérèse devait être effectuée si, au jour prévu de la cytophérèse, la numération de CD34+ dans le sang périphérique était ≥ 20 cellules/mcL.

L'analyse d'efficacité primaire a révélé que 80 % des patients du groupe plérixafor ont présenté au moins un doublement de la numération de CD34+ dans le sang périphérique, observé entre le matin du jour précédant la première cytophérèse planifiée et le matin précédant la cytophérèse, contre 28,6 % des patients du groupe témoin ($p = 0,0019$).

Le tableau ci-dessous présente un résumé des résultats secondaires ayant trait à la mobilisation et à la collecte des cellules.

Tableau 14 : Résultats secondaires relatifs à la mobilisation et à la collecte des cellules

DFI 12860	Mobilisation standard en monothérapie (N = 15)	Plérixafor + mobilisation standard (N = 30)
Proportion de patients ayant atteint $\geq 2 \times 10^6$ cellules CD34+/kg	92,9 %	89,7 %
Nombre médian de cytophérèse	1	1
Nombre cumulatif de cellules CD34+ collectées (10^6 cellules/kg)		
Moyen (ET)	17,61 (20,76)	19,44 (36,69)
Médian	10,15	9,13
min. : max.	0,7 : 66,0	0,1 : 200,4
% d'augmentation du nombre de cellules CD34+ dans le sang périphérique entre le jour précédant la première cytophérèse et le jour de la première cytophérèse (résultat exploratoire)		
Moyen (ET)	133,35 (264,00)	496,16 (587,89)
Médian	39,03	220,83
min. : max.	-19,10 : 1010,00	-100,00 : 2042,86
Augmentation médiane (en nombre de fois)	1,39	3,2

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie non clinique

L'activité du plérixafor sur le récepteur CXCR4 humain a été démontrée *in vitro* en utilisant la lignée cellulaire CCRF-CEM qui exprime CXCR4 de manière endogène. Le plérixafor a montré qu'il inhibait la liaison du ligand SDF-1 α à CXCR4, et qu'il inhibait le flux de calcium médié par SDF-1, l'activation de la protéine G et la chimiotaxie, avec des valeurs

d'IC₅₀ de 651 ± 37 nM, 572 ± 190 nM, 15,4 ± 4,4 nM, et 51 ± 17 nM, respectivement. La sélectivité de l'effet inhibiteur du plérixafor a été démontrée dans des études similaires utilisant des cellules qui expriment différents récepteurs des chimiokines. Dans ces études, le plérixafor n'inhibait pas le flux de calcium contre les récepteurs suivants : CXCR1, CXCR2, CXCR3, CCR1, CCR2b, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, ou CCR9. En outre, le plérixafor n'inhibait pas la liaison du leucotriène B4 (agent chimioattractif des granulocytes) à son récepteur BLTR, tout comme il n'inhibait pas la liaison de SDF-1 à CXCR7, un autre récepteur de SDF-1. Les interactions moléculaires du plérixafor avec le récepteur des chimiokines CXCR4 ont été étudiées par des études de mutagenèse dirigée du récepteur. La mutagenèse du récepteur a permis d'identifier le rôle essentiel de Asp171 et Asp262 dans le blocage du récepteur par le plérixafor. Ces études ont montré que le plérixafor agissait sur le récepteur CXCR4 par une liaison de chacun de ses fragments cyclame aux acides aminés négativement chargés Asp171 et Asp262.

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

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

L'aptitude du plérixafor à mobiliser les cellules souches CD34⁺ qui, après transplantation, entraînent une prise de greffe opportune et durable ainsi qu'une reconstitution de la moelle

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

Pharmacologie de sécurité

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

Un criblage de l'activité de récepteurs généraux *in vitro* a montré que le plérixafor, à une concentration de 5 mcg/mL, possède une affinité de liaison modérée ou élevée pour un certain nombre de récepteurs différents, qui sont principalement situés sur les terminaisons nerveuses présynaptiques dans le SNC et/ou le SNP (récepteurs des canaux calciques de type N, des canaux potassiques SKCA, de l'histamine H3, muscariniques de l'acétylcholine M1 et M2, $\alpha 1B$ et $\alpha 2C$ -adrénergiques, du neuropeptide Y/Y1 et récepteur polyamine NDMA du glutamate). La pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Propriétés pharmacocinétiques non cliniques

Des études de distribution menées chez le rat à la suite d'une administration sous-cutanée de plérixafor radiomarqué ont démontré que le plérixafor était facilement distribué dans la majorité des tissus évalués, à l'exception des tissus du cerveau, des muscles, du pancréas, de la graisse périrénale, des glandes salivaires, de la moelle épinière, et des testicules. Les tissus présentant les concentrations de radioactivité les plus importantes étaient la médullaire rénale, le thymus, l'épididyme, le rein, le cortex rénal et le foie. Globalement, de faibles

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

Pharmacologie chez l'homme

Propriétés pharmacodynamiques

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

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

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

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

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

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

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

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

Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du plérixafor sont décrites dans ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

TOXICOLOGIE

Toxicité d'une dose unique

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

les décès ont été observés avec des doses ≥ 40 mg/kg par voie sous-cutanée et ≥ 5 mg/kg par voie intraveineuse.

Toxicité de doses multiples

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

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

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

Par comparaison aux rats de contrôle, l'augmentation des réactions au site d'injection était davantage prononcée à 12 mg/kg deux fois par jour (24 mg/kg/jour) lors d'une étude de 4 semaines du médicament administré par voie sous-cutanée. Chez les chiens, à des doses ≥ 1 mg/kg/jour (≥ 20 mg/m²), le plérixafor induisait des augmentations transitoires du rythme cardiaque s'accompagnant de réductions de l'intervalle QT qui étaient considérées comme des manifestations secondaires à l'effet sur le rythme cardiaque. La NOAEL (dose sans effet toxique) des études de 4 semaines du médicament administré par voie sous-cutanée était de 0,6-1,2 mg/kg/jour (3,6-7,2 mg/m²) et de 0,25-0,3 mg/kg/jour (3,6-7,2 mg/m²) chez les rats et les chiens respectivement. Les expositions (ASC) à ces doses étaient 0,1 à 5 fois l'exposition clinique. Chez le rat et le chien, la dose maximale tolérée (DMT) était de 7,6-24 mg/kg/jour (46-144 mg/m²) et de 4-8 mg/kg/jour (80-160 mg/m²), respectivement. À

la DMT, les expositions (ASC) sont 7 à 18 fois l'exposition clinique.

Trois études non cliniques ont été menées chez de jeunes animaux. Lors d'une étude sans BPL de détermination des doses, plérixafor a été administré à des porcs miniatures juvéniles, à raison d'une seule dose de 1 à 12 mg/kg administrée par voie SC, ou de doses répétées de 4,75 mg/kg administrées par voie SC durant 4 jours. Lors d'une étude de toxicité sans BPL de détermination des doses et d'une étude de toxicité avec BPL, plérixafor a été administré quotidiennement par voie SC à de jeunes rats Sprague-Dawley, du jour post-natal 21 au jour post-natal 50, à raison de 1,5 à 15 mg/kg/jour. Les résultats de l'étude de détermination des doses menée chez des porcs miniatures juvéniles et des études de détermination des doses et approfondies menées chez des rats juvéniles étaient semblables à ceux observés chez les souris, les rats et les chiens adultes. Des signes cliniques de décubitus latéral et de gêne ont été observés chez les porcs miniatures à une dose de 8 mg/kg et des décès ont été observés à une dose de 12 mg/kg. Le plérixafor a provoqué la leucocytose à médiation pharmacologique attendue chez les porcs et les rats. Les effets sur le poids des organes observés chez les rats ont été considérés comme étant de nature pharmacologique (thymus) ou découlant d'une réponse adaptative (hématopoïèse extramédullaire dans le foie et la rate).

Les marges de doses dans le cadre de l'étude chez les rats juvéniles à la dose maximale tolérée (DMT) étaient de 18 à 26 fois plus élevées en fonction de l'exposition par rapport à la dose pédiatrique clinique recommandée chez les enfants âgés de 2 à moins de 18 ans.

Carcinogène

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

Mutagène

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

Altération de la fertilité

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

Aucun effet indésirable n'a été observé dans le cadre d'une étude approfondie sur la fertilité femelle menée chez les rats, même si des concentrations de plérixafor dans les ovaires étaient

déTECTABLES jusqu'aux derniers jours de cohabitation.

Toxicité sur la reproduction

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

RÉFÉRENCES

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

- granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; **27**(28): 4767-73.
12. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, Micallef IN, Stiff PJ, Kaufman JL *et al.* Plérixafor and G-CSF *versus* placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2009; **113**(23): 5720-6.
 13. Duarte RF, Shaw BE, Marin P, Kottaridis P, Ortiz M, Morante C *et al.* Plérixafor plus granulocyte CSF can mobilize hematopoietic stem cells from multiple myeloma and lymphoma patients failing previous mobilization attempts: EU compassionate use data. *Bone Marrow Transplant* 2010.
 14. Flomenberg N, Devine SM, DiPersio JF, Liesveld JL, McCarty JM, Rowley SD *et al.* The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood* 2005; **106**(5): 1867-74.
 15. Flomenberg N, DiPersio J, Calandra G. Role of CXCR4 chemokine receptor blockade using AMD3100 for mobilization of autologous hematopoietic progenitor cells. *Acta Haematol* 2005; **114**(4): 198-205.
 16. Fruehauf S, Ehniger G, Hubel K, Topaly J, Goldschmidt H, Ho AD *et al.* Mobilization of peripheral blood stem cells for autologous transplant in non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma patients by plérixafor and G-CSF and detection of tumor cell mobilization by PCR in multiple myeloma patients. *Bone Marrow Transplant* 2010; **45**(2): 269-75.
 17. Fruehauf S, Seeger T, Maier P, Li L, Weinhardt S, Laufs S *et al.* The CXCR4 antagonist AMD3100 releases a subset of G-CSF-primed peripheral blood progenitor cells with specific gene expression characteristics. *Exp Hematol* 2006; **34**(8): 1052-9.
 18. Fruehauf S, Veldwijk MR, Seeger T, Schubert M, Laufs S, Topaly J *et al.* A combination of granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) and plérixafor mobilizes more primitive peripheral blood progenitor cells than G-CSF alone: results of a European phase II study. *Cytotherapy* 2009; **11**(8): 992-1001.
 19. Gazitt Y, Freytes CO, Akay C, Badel K, Calandra G. Improved mobilization of peripheral blood CD34+ cells and dendritic cells by AMD3100 plus granulocyte-colony-stimulating factor in non-Hodgkin's lymphoma patients. *Stem Cells Dev* 2007; **16**(4): 657-66.
 20. Gertz MA, Wolf RC, Micallef IN, Gastineau DA. Clinical impact and resource utilization after stem cell mobilization failure in patients with multiple myeloma and lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Sep;45(9):1396-403.

21. Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, Comenzo RL *et al.* International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plérixafor (AMD 3100). *Leukemia* 2009; **23**(10): 1904-12.
22. Hess DA, Bonde J, Craft TP, Wirthlin L, Hohm S, Lahey R *et al.* Human progenitor cells rapidly mobilized by AMD3100 repopulate NOD/SCID mice with increased frequency in comparison to cells from the same donor mobilized by granulocyte colony stimulating factor. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; **13**(4): 398-411.
23. Holtan SG, Porrata LF, Micallef IN, Padley DJ, Inwards DJ, Ansell SA *et al.* AMD3100 affects autograft lymphocyte collection and progression-free survival after autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007; **7**(4): 315-8.
24. Hubel K, Liles WC, Broxmeyer HE, Rodger E, Wood B, Cooper S *et al.* Leukocytosis and Mobilization of CD34+ Hematopoietic Progenitor Cells by AMD3100, a CXCR4 Antagonist. *Support Cancer Ther* 2004; **1**(3): 165-72.
25. Jagasia MH, Savani BN, Neff A, Dixon S, Chen H, Pickard AS., . Outcome, toxicity profile and cost analysis of autologous stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant* 2010 Nov 1.
26. Jin P, Wang E, Ren J, Childs R, Shin JW, Khuu H *et al.* Differentiation of two types of mobilized peripheral blood stem cells by microRNA and cDNA expression analysis. *J Transl Med* 2008; **6**: 39.
27. Lack NA, Green B, Dale DC, Calandra GB, Lee H, MacFarland RT *et al.* A pharmacokinetic-pharmacodynamic model for the mobilization of CD34+ hematopoietic progenitor cells by AMD3100. *Clin Pharmacol Ther* 2005; **77**(5): 427-36.
28. Liles WC, Broxmeyer HE, Rodger E, Wood B, Hubel K, Cooper S *et al.* Mobilization of hematopoietic progenitor cells in healthy volunteers by AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Blood* 2003; **102**(8): 2728-30.
29. Liles WC, Rodger E, Broxmeyer HE, Dehner C, Badel K, Calandra G *et al.* Augmented mobilization and collection of CD34+ hematopoietic cells from normal human volunteers stimulated with granulocyte-colony-stimulating factor by single-dose administration of AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Transfusion* 2005; **45**(3): 295-300.
30. MacFarland R, Hard ML, Scarborough R, Badel K, Calandra G. A pharmacokinetic study of plérixafor in subjects with varying degrees of renal impairment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; **16**(1): 95-101.
31. Micallef IN, Ho AD, Klein LM, Marulkar S, Gandhi PJ, McSweeney PA. Plérixafor (le Plérixafor injectable) for stem cell mobilization in patients with

- multiple myeloma previously treated with lenalidomide. *Bone Marrow Transplant* 2010.
32. Micallef IN, Stiff PJ, DiPersio JF, Maziarz RT, McCarty JM, Bridger G *et al*. Successful stem cell remobilization using plérixafor (mozobil) plus granulocyte colony-stimulating factor in patients with non-hodgkin lymphoma: results from the plérixafor NHL phase 3 study rescue protocol. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; **15**(12): 1578-86.
 33. Montgomery M, Cottler-Fox M. Mobilization and collection of autologous hematopoietic progenitor/stem cells. *Clin Adv Hematol Oncol* 2007; **5**(2): 127-36.
 34. Perseghin P, Terruzzi E, Dassi M, Baldini V, Parma M, Coluccia P *et al*. Management of poor peripheral blood stem cell mobilization: incidence, predictive factors, alternative strategies and outcome. A retrospective analysis on 2177 patients from three major Italian institutions. *Transfus Apher Sci* 2009; **41**(1): 33-7.
 35. Pusic I, DiPersio JF. Update on clinical experience with AMD3100, an SDF-1/CXCL12- CXCR4 inhibitor, in mobilization of hematopoietic stem and progenitor cells. *Curr Opin Hematol* 2010; **17**(4): 319-26.
 36. Pusic I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP, Cashen AF *et al*. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; **14**(9): 1045-56.
 37. Rettig MP, Ramirez P, Nervi B, DiPersio JF. CXCR4 and mobilization of hematopoietic precursors. *Methods Enzymol* 2009; **460**: 57-90.
 38. Rosenbeck LL, Srivastava S, Kiel PJ. Peripheral blood stem cell mobilization tactics. *Ann Pharmacother* 2010; **44**(1): 107-16.
 39. Shaughnessy P, Islas-Ohlmayer M, Murphy J, Hougham M, Macpherson J, Winkler K *et al*. Cost and Clinical Analysis of Autologous Hematopoietic Stem Cell Mobilization with G-CSF and Plérixafor compared to G-CSF and Cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010.
 40. Stewart DA, Smith C, MacFarland R, Calandra G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of plérixafor in patients with non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; **15**(1): 39-46.
 41. Stiff P, Micallef I, McCarthy P, Magalhaes-Silverman M, Weisdorf D, Territo M *et al*. Treatment with plérixafor in non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma patients to increase the number of peripheral blood stem cells when given a mobilizing regimen of G-CSF: implications for the heavily pretreated patient. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; **15**(2): 249-56.
 42. Taubert I, Safrich R, Zepeda-Moreno A, Hellwig I, Eckstein V, Bruckner T, HO A & Wuchter P. Characterization of hematopoietic stem cell subsets from patients with multiple myeloma after mobilization with plérixafor. *Cytotherapy*, 2010; Early Online, 1-8

43. Tricot G, Cottler-Fox MH, Calandra G. Safety and efficacy assessment of plérixafort in patients with multiple myeloma proven or predicted to be poor mobilizers, including assessment of tumor cell mobilization. *Bone Marrow Transplant* 2010; **45**(1): 63-8.
44. Uy GL, Rettig MP, Cashen AF. Plérixafort, a CXCR4 antagonist for the mobilization of hematopoietic stem cells. *Expert Opin Biol Ther* 2008; **8**(11): 1797-804.
45. Wagstaff AJ. Plérixafort: in patients with non-Hodgkin's lymphoma or multiple myeloma. *Drugs* 2009; **69**(3): 319-26.
46. Worel N, Roskopf K, Neumeister P, Kasparu H, Nachbaur D, Russ G *et al.* Plérixafort and granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) in patients with lymphoma and multiple myeloma previously failing mobilization with G-CSF with or without chemotherapy for autologous hematopoietic stem cell mobilization: the Austrian experience on a named patient program. *Transfusion* 2010.
47. Neupogen (filgrastim), monographie du produit. Amgen Canada Inc., 2010.
48. MOZOBIL, monographie du produit. Sanofi-aventis Canada Inc. Numéro de contrôle : 213345. Date de revision : 9 janvier 2019.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMATEUR**

PrPlérixafort injectable

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament :

Le Plérixafort injectable, en association avec le facteur stimulant les colonies de granulocytes-macrophages (G-CSF), est utilisé pour faciliter la collecte des cellules souches sanguines en vue d'une greffe chez

- les patients atteints de lymphome non hodgkinien (un cancer des globules blancs) et de myélome multiple (un cancer qui affecte les cellules plasmiques dans la moelle osseuse).
- les enfants et adolescents (âgés de 1 à moins de 18 ans) atteints de lymphome ou de tumeurs cancéreuses solides chez qui, après le traitement par le G-CSF
 - o le nombre de cellules souches dans la circulation sanguine est peu élevé à la date prévue de la collecte, ou
 - o la collecte précédente n'a pas permis de recueillir un nombre suffisant de cellules souches.

Comment agit-il :

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

Quand ne doit-on pas l'utiliser :

Si vous ou votre enfant êtes allergique (hypersensible) au plérixafort ou à l'un des autres ingrédients du Plérixafort injectable (voir ci-dessous la liste des principaux ingrédients non médicinaux).

Quel est l'ingrédient médicinal :

Le plérixafort

Quels sont les principaux ingrédients non médicinaux :

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

Sous quelle forme se présente-t-il :

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

le Plérixafort injectable sera prescrit et pris en charge par un professionnel de la santé expérimenté en oncologie et/ou en hématologie.

AVANT que vous ou votre enfant receviez le Plérixafort injectable, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si : vous ou votre enfant avez ou avez eu des problèmes cardiaques.

- vous ou votre enfant avez des problèmes rénaux.
- vous ou votre enfant présentez un nombre élevé de globules blancs.
- vous ou votre enfant présentez un faible nombre de plaquettes.
- vous ou votre enfant avez des antécédents d'évanouissement ou d'étourdissements en position debout ou assise, ou d'évanouissement après des injections .
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de l'être. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace tout au long du traitement par le Plérixafort injectable.
- vous allaitez.

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

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines le Plérixafort injectable peuvent provoquer des vertiges ou de la fatigue. Par conséquent, vous devez éviter de conduire si vous avez des vertiges, si vous vous sentez fatigué(e) ou souffrant(e).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

Ensuite, le Plérixafort injectable sera administré de 10 à 11 heures (adultes) ou de 8 à 12 heures (enfants et adolescents) avant chaque séance de cytophérèse (collecte des cellules souches).

La dose habituelle du Plérixafor injectable est de 0,24 mg/kg de poids corporel/jour, administrée par une injection sous la peau (injection sous-cutanée). Chez les adultes pesant 83 kg ou moins, le médecin pourrait prescrire Plérixafor injectable à une dose fixe de 20 mg.

Plérixafor injectable peut être utilisé jusqu'à :

- 4 jours consécutifs chez les **adultes**.
- 3 jours consécutifs chez les **enfants et les adolescents (âgés de 1 à moins de 18 ans)**.

SURDOSAGE

Si vous pensez avoir reçu trop de Plérixafor injectable, communiquez immédiatement le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, le Plérixafor injectable peut provoquer des effets secondaires. Les potentiels effets secondaires associés à l'utilisation du Plérixafor injectable sont les suivants :

- réactions au site d'injection, notamment gonflement, douleur, irritation, contusion
- sensation de fatigue
- congestion nasale et écoulement nasal
- rêves anormaux, cauchemars.

Veillez informer immédiatement votre médecin si :

- juste après avoir reçu le Plérixafor injectable, vous présentez une éruption cutanée, un gonflement autour des yeux, des difficultés à respirer ou un manque d'oxygène, une sensation d'étourdissement en position debout ou assise, si vous vous évanouissez ou avez la sensation que vous allez vous évanouir ;
- vous avez des douleurs dans la partie supérieure gauche de l'abdomen (ventre) ou en haut de l'épaule.

Crises cardiaques

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou un pharmacien		Cessez d'utiliser le médicament et appelez votre médecin ou un pharmacien
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Diarrhée, nausée (envie de vomir), rougeur ou irritation au site d'injection	√		
Fièvre (pyrexie)	√		
Baisse du taux de protéines dans le sang (hypoprotéïnémie)	√		
Baisse du nombre de globules rouges dans le sang (anémie) – fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement	√		
Baisse du nombre de globules blancs dans le sang (neutropénie ou leucopénie) – infections, fatigue, fièvre, malaises, douleurs et symptômes semblables à ceux de la grippe	√		
Baisse du nombre de plaquettes dans le sang (thrombocytopénie) – ecchymoses (bleus), saignement, fatigue et faiblesse	√		
Fréquent			
Céphalées	√		
Vertiges, sensation de fatigue ou de malaise	√		
Troubles du sommeil, anxiété	√		
Flatulences, constipation, indigestion, vomissements	√		
Symptômes gastriques, notamment douleur, ballonnements ou gêne	√		
Engourdissement autour de la bouche, fourmillements et engourdissements	√		
Sudation, rougeur de la peau généralisée	√		
Douleurs articulaires, douleurs musculaires et osseuses.	√		
Peu fréquent			
Réactions systémiques, notamment éruption cutanée, gonflement autour des yeux, difficulté à respirer		√	
Sensation d'évanouissement, chute		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou un pharmacien		Cessez d'utiliser le médicament et appelez votre médecin ou un pharmacien
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
soudaine du pouls et/ou de la pression artérielle, évanouissement			
Crise cardiaque, gêne dans la poitrine		√	
Fièvre accompagnée d'un faible nombre de globules blancs dans le sang (neutropénie fébrile) – fièvre signes d'une baisse du nombre de globules blancs et/ou d'infection		√	
Baisse du nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes dans le sang (pancytopénie) – ecchymoses (bleus), saignement (des gencives), saignement de nez, faiblesse, teint pâle, fatigue, essoufflement, fréquence cardiaque rapide et/ou symptômes d'infection		√	
Rare			
Diarrhée sévère, vomissements, douleurs gastriques et/ou nausée.		√	
Fréquence inconnue			
Augmentation du volume de la rate et/ou rupture de la rate : douleurs dans la partie supérieure gauche de l'abdomen (ventre) ou en haut de l'épaule.		√	

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

Déclaration des effets secondaires soupçonnés

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé comme suit :

- en consultant la page Web sur la Déclaration des effets indésirables (<<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>>) pour obtenir des renseignements sur la façon d'effectuer une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet du Plérixafor injectable, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le consommateur. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), le site Web de Fresenius Kabi Canada Ltée (<https://www.fresenius-kabi.com/fr-ca>), ou en communiquant avec le promoteur, Fresenius Kabi Canada Ltée, au 1 877 821-7724.

Le présent dépliant a été préparé par Fresenius Kabi Canada Ltée.

Dernière révision : 22 juillet 2019