

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr GRASTOFIL^{MD}

Injection de filgrastim EP

Solution stérile pour injection
pour administration sous-cutanée ou intraveineuse seulement

300 mcg/0,5 mL, 480 mcg/0,8 mL en seringues préremplies à usage unique

Agent hématopoïétique
Facteur de croissance granulocytaire (G-CSF)

Apotex Inc.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date d'approbation initiale :
7 décembre 2015

Date de révision :
30 mars 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 271405

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

| | |
|--|-------------------------|
| 8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogénèse et mutagenèse | 08/2021 |
| 8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hématologiques | 08/2021 |

TABLE DES MATIÈRES

LES SECTIONS OU SOUS-SECTIONS QUI NE SONT PAS PERTINENTES AU MOMENT DE L'AUTORISATION NE SONT PAS ÉNUMÉRÉES.

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 5 |
| 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » | 5 |
| | 5 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 5 |
| 4.1 Considérations posologiques | 6 |
| 4.2 Posologie recommandée et modification posologique..... | 6 |
| 4.3 Reconstitution | 8 |
| 4.4 Administration | 9 |
| 4.5 Dose oubliée..... | 9 |
| 5 SURDOSAGE | 9 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT | 10 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 11 |
| 7.1 Populations particulières..... | 18 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 18 |
| 7.1.2 Allaitement | 19 |
| 7.1.3 Enfants..... | 19 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 20 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables | 20 |
| 8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques..... | 20 |
| 8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché..... | 26 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 26 |
| 9.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves » | 26 |
| 9.2 Aucune interaction médicamenteuse grave n'a été cernée.Aperçu des interactions médicamenteuses | 26 |
| 9.3 Interactions médicament-comportement | 27 |
| 9.4 Interactions médicament-aliment | 27 |
| 9.5 Interactions médicament-plante médicinale | 27 |
| 9.6 Interactions médicament-épreuves de laboratoire..... | 27 |
| 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 27 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 10.1 | Mode d'action..... | 27 |
| 10.2 | Pharmacodynamique | 27 |
| 10.3 | Pharmacocinétique..... | 28 |
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT..... | 29 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 29 |
| | PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 30 |
| 13 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 30 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES..... | 30 |
| 14.2 | Études de biodisponibilité comparatives | 30 |
| 14.3 | Immunogénicité | 39 |
| 14.4 | Essais Cliniques – Médicament Biologique de Référence..... | 40 |
| 15. | MICROBIOLOGIE..... | 46 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUES | 46 |
| 16.1 | Toxicologie comparative | 47 |
| | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE | 49 |
| 17 | MONOGRAPHIE DU PRODUIT DE RÉFÉRENCE | 50 |
| | RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT | 51 |

Grastofil^{MD} (Injection de filgrastim) est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) à Neupogen.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les indications ont été accordées en fonction de la similarité entre la Grastofil^{MD} et le médicament biologique de référence Neupogen.

Grastofil^{MD} (filgrastim) est indiqué pour :

- **Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive**

L'emploi de Grastofil^{MD} (filgrastim) est indiqué pour réduire la fréquence des infections se manifestant par une neutropénie fébrile chez les patients atteints d'un cancer non myéloïde (voir Patients atteints de leucémie myéloïde aiguë) et traités par des agents antinéoplasiques myélosuppresseurs.

L'emploi de Grastofil^{MD} est également indiqué chez les adultes et les enfants cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive.

Il est recommandé de procéder à un hémogramme et à une numération plaquettaire avant d'instaurer la chimiothérapie, puis 2 fois par semaine durant le traitement par Grastofil^{MD}, afin d'éviter la leucocytose et de surveiller la numération des neutrophiles (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**). Dans le cadre d'essais cliniques de phase III, le traitement par le filgrastim a été interrompu dès que le nombre absolu de neutrophiles (NAN) s'est établi à $> 10 \times 10^9/L$ après le nadir anticipé par suite de la chimiothérapie.

- **Patients atteints de leucémie myéloïde aiguë**

L'emploi de Grastofil^{MD} est indiqué pour réduire la durée de la neutropénie, de la fièvre, du recours aux antibiotiques et de l'hospitalisation à la suite d'un traitement d'induction et d'un traitement de consolidation de la leucémie myéloïde aiguë.

- **Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myéloablative suivie d'une greffe de moelle osseuse**

L'emploi de Grastofil^{MD} est indiqué pour réduire la durée de la neutropénie et de ses séquelles cliniques (p. ex. neutropénie fébrile) chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie myéloablative suivie d'une greffe de moelle osseuse.

À la suite d'une greffe de moelle osseuse, il est recommandé de procéder à un hémogramme et à une numération plaquettaire au moins 3 fois par semaine afin de surveiller la reconstitution de la moelle (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

- **Patients cancéreux se prêtant à un prélèvement de cellules souches du sang périphérique (CSSP) suivi d'un traitement**

L'emploi de Grastofil^{MD} est indiqué pour mobiliser les cellules souches autologues du sang périphérique, lesquelles sont ensuite reperfusées afin d'accélérer le rétablissement hématopoïétique, soutenu par le Grastofil^{MD}, à la suite d'une chimiothérapie myélosuppressive ou myéloablative (voir **ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT**

BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE).

- **Patients atteints de neutropénie chronique grave (NCG)**

L'emploi de Grastofil^{MD} est indiqué pour l'administration à long terme afin d'augmenter la numération des neutrophiles et de réduire la fréquence et la durée de l'infection chez les patients ayant reçu un diagnostic de neutropénie congénitale, cyclique ou idiopathique (voir **ESSAIS CLINIQUES– MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**).

- **Patients infectés par le VIH**

L'emploi de Grastofil^{MD} est indiqué chez les patients infectés par le VIH en vue de la prévention et du traitement de la neutropénie, ainsi que de la normalisation du NAN (maintien entre $2 \times 10^9/L$ et $10 \times 10^9/L$). Le traitement par Grastofil^{MD} réduit les séquelles cliniques liées à la neutropénie (p. ex. infections bactériennes) et accroît la possibilité d'administration de médicaments myélosuppresseurs destinés au traitement du VIH et de ses complications (voir **ESSAIS CLINIQUES– MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**). Durant le traitement par Grastofil^{MD}, il est recommandé de procéder à un hémogramme ainsi qu'à une numération plaquettaire à intervalles réguliers (soit 2 fois par semaine les 2 premières semaines, 1 fois par semaine durant les 2 semaines ultérieures, et ensuite 1 fois par mois, ou selon les indications cliniques) (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

2 CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de Grastofil^{MD} (filgrastim) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux produits dérivés d'*E.coli*, au filgrastim, au pegfilgrastim, ou à tout ingrédient de la préparation, y compris tout ingrédient non médicinal, ou tout composant du contenant. Pour une liste complète, voir 6 **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**..

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

- **Mises en garde et précautions importantes**
- Des crises graves de drépanocytose, dans certains cas ayant entraîné la mort, ont été associées à l'emploi du filgrastim chez les patients porteurs du trait drépanocytaire ou atteints de drépanocytose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Troubles hématologiques**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Grastofil^{MD} (filgrastim) est offert en seringues graduées préremplies munies d'un dispositif de protection de l'aiguille UltraSafe Plus^{MD} Passive afin de prévenir toute piqûre accidentelle. Lorsque la seringue préremplie est vidée de tout le médicament, le mécanisme passif du dispositif de protection de l'aiguille s'enfonce sur l'aiguille, ce qui permet de la retirer de la peau de la recouvrir entièrement. La seringue préremplie ainsi que son dispositif de protection activé

doivent être jetés ensemble dans un contenant à rebuts approuvé résistant aux perforations.

Le système de seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex), qui ne devrait pas être manipulé par des personnes sensibles à cette substance.

* BD UltraSafe Plus^{MD} Passive est une marque déposée de Safety Syringes, Inc., dont la société mère est Becton, Dickinson and Company.

4.1 Considérations posologiques

- **Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive**
Il est recommandé d'administrer Grastofil^{MD} au moins 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique. De plus, il est déconseillé d'administrer Grastofil^{MD} durant les 24 heures précédant la chimiothérapie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- **Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myéloablative suivie d'une greffe de moelle osseuse**
Il est recommandé d'administrer Grastofil^{MD} au moins 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique et au moins 24 heures après une greffe de moelle osseuse.
- **Patients cancéreux se prêtant à un prélèvement de cellules souches du sang périphérique (CSSP) suivi d'un traitement**
Il est recommandé d'administrer la première dose au moins 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique et au moins 24 heures après la greffe de CSSP.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

Chez les patients adultes, la dose initiale recommandée de Grastofil^{MD} s'établit à 5 mcg/kg/jour, administrée en une seule injection quotidienne sous forme de bolus sous-cutané, en perfusion intraveineuse de courte durée (15 à 30 minutes) ou en perfusion sous-cutanée ou intraveineuse continue.

Chez les enfants traités en oncologie, la dose recommandée s'établit à 5 mcg/kg/jour, administrée par voie sous-cutanée.

Avant d'instaurer le traitement par Grastofil^{MD}, il est recommandé de procéder à un hémogramme et à une numération plaquettaire, puis de réaliser ces analyses 2 fois par semaine durant le traitement. Il est possible d'augmenter la dose de 5 mcg/kg par cycle de chimiothérapie, en fonction de la durée et de la gravité du nadir du nombre absolu de neutrophiles (NAN). De plus, il est conseillé d'arrêter le traitement si le NAN dépasse $10 \times 10^9/L$ après l'atteinte du nadir du NAN.

L'administration quotidienne de Grastofil^{MD} doit s'étaler sur une période maximale de 2 semaines, jusqu'à ce que le NAN ait atteint $10 \times 10^9/L$ après l'obtention anticipée du nadir post-chimiothérapeutique. Par ailleurs, la durée du traitement par Grastofil^{MD} nécessaire à l'atténuation de la neutropénie post-chimiothérapeutique peut dépendre du potentiel myélosuppresseur du schéma chimiothérapeutique sélectionné. Si le NAN dépasse $10 \times 10^9/L$ après l'atteinte anticipée du nadir post-chimiothérapeutique, il est recommandé de cesser le traitement par Grastofil^{MD} (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Des essais cliniques de phase III ont révélé l'efficacité du produit à des doses de 4 à 8 mcg/kg/jour.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myéloablatrice suivie d'une greffe de moelle osseuse

À la suite d'une greffe de moelle osseuse, la dose recommandée de Grastofil^{MD} s'établit à 10 mcg/kg/jour, administrée sous forme de perfusion intraveineuse durant 4 à 24 heures, ou de perfusion sous-cutanée durant 24 heures en continu. Durant la période de rétablissement des neutrophiles, la dose quotidienne de Grastofil^{MD} doit être ajustée en fonction de la réponse des neutrophiles, conformément au tableau suivant :

Tableau 1. Ajustement de la dose de Grastofil^{MD} en fonction du nombre absolu de neutrophiles

| Nombre absolu de neutrophiles | Ajustement de la dose de Grastofil ^{MD} |
|--|--|
| Si le NAN est > 1,0 × 10 ⁹ /L durant 3 jours consécutifs | Réduire à 5 mcg/kg/jour* |
| Par la suite : Si le NAN demeure > 1,0 × 10 ⁹ /L durant 3 autres jours consécutifs | Cesser le traitement par Grastofil ^{MD} |
| Si le NAN baisse à < 1,0 × 10 ⁹ /L | Reprendre le traitement à 5 mcg/kg/jour |

* Si le NAN baisse à < 1,0 × 10⁹/L durant l'administration d'une dose de 5 mcg/kg/jour, il est recommandé d'augmenter la dose de Grastofil^{MD} à 10 mcg/kg/jour, puis de suivre les étapes décrites précédemment.

Patients cancéreux se prêtant à un prélèvement de cellules souches du sang périphérique (CSSP) suivi d'un traitement

Dans un cas de mobilisation des CSSP, la dose recommandée de Grastofil^{MD} s'établit à 10 mcg/kg/jour, administrée en une seule injection sous-cutanée ou par perfusion de 24 heures en continu. Il est recommandé d'administrer Grastofil^{MD} au moins 4 jours avant la première leucaphérèse, et de poursuivre le traitement jusqu'au jour de la dernière leucaphérèse. Les prélèvements doivent débuter le 5^e jour et se poursuivre quotidiennement jusqu'à l'obtention de la quantité désirée de cellules souches hématopoïétiques. Dans le cas d'une mobilisation des cellules souches du sang périphérique par Grastofil^{MD}, un schéma de prélèvements par leucaphérèse les 5^e, 6^e et 7^e jours d'un traitement de 7 jours s'est révélé efficace.

Le médecin traitant détermine le nombre de cellules souches à prélever et à réinjecter. Il doit tenir compte de ce qui suit:

- On n'a pas encore déterminé le nombre minimal ou optimal de cellules souches à obtenir par leucaphérèse pour assurer une reconstitution hématopoïétique adéquate. Toutefois, des études révèlent que la perfusion d'un nombre plus élevé de cellules souches semble s'apparenter à l'abrègement de la période de rétablissement de la numération des neutrophiles et des plaquettes.
- Étant donné la non-standardisation des épreuves de quantification des cellules souches mesurées en tant que cellules CD34+ ou unités formant des colonies de granulocytes-macrophages, des écarts peuvent exister entre les laboratoires.
- Des facteurs autres que la posologie de Grastofil^{MD}, y compris le recours antérieur à une chimiothérapie ou à une radiothérapie cytotoxique, peuvent influencer sur le nombre et la qualité des cellules souches mobilisées et prélevées par leucaphérèse.

À la suite d'une greffe de CSSP, la dose recommandée de Grastofil^{MD} s'établit à 5 mcg/kg/jour, administrée soit par voie sous-cutanée, soit par perfusion intraveineuse. La dose quotidienne de Grastofil^{MD} doit être ajustée en fonction du schéma posologique présenté ci-dessus (voir **Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myéloablatrice suivie d'une greffe de moelle osseuse**).

Patients infectés par le VIH

La dose initiale recommandée de Grastofil^{MD} est de 1 mcg/kg/jour ou de 300 mcg 3 fois par semaine, administrée par injection sous-cutanée jusqu'à l'obtention et au maintien d'une numération normale des neutrophiles ($\text{NAN} \geq 2 \times 10^9/\text{L}$). Des ajustements de la dose peuvent être nécessaires pour maintenir le NAN entre $2 \times 10^9/\text{L}$ et $10 \times 10^9/\text{L}$.

Après la correction de la neutropénie, on doit établir la dose efficace minimale nécessaire au maintien d'une numération normale des neutrophiles. Il est conseillé d'administrer une dose initiale de 300 µg par injection sous-cutanée 3 fois par semaine. Un nouvel ajustement de la dose peut s'avérer nécessaire pour maintenir le NAN entre $2 \times 10^9/\text{L}$ et $10 \times 10^9/\text{L}$.

Dans le cadre d'essais cliniques, la dose maximale de filgrastim n'a jamais excédé 10 mcg/kg/jour.

Patients atteints de neutropénie chronique grave

- **Dose initiale**

Neutropénie congénitale : la dose initiale quotidienne recommandée s'établit à 12 mcg/kg (dose unique ou fractionnée), à administrer par voie sous-cutanée.

Neutropénie idiopathique ou cyclique : la dose initiale quotidienne recommandée s'établit à 5 mcg/kg (dose unique ou fractionnée), à administrer par voie sous-cutanée.

- **Ajustements de la dose**

Il est possible d'administrer quotidiennement Grastofil^{MD} en une seule injection sous-cutanée afin d'accroître et de maintenir le NAN au-dessus de $1,5 \times 10^9/\text{L}$. Il est nécessaire d'administrer quotidiennement le produit à long terme pour maintenir une numération adéquate des neutrophiles. Après 1 ou 2 semaines de traitement, il est possible de doubler la dose initiale ou de la réduire de moitié. Par la suite, on ajustera la dose selon les besoins du patient, à intervalles de 1 ou 2 semaines tout au plus, afin de maintenir le NAN entre $1,5 \times 10^9/\text{L}$ et $10 \times 10^9/\text{L}$. Si le NAN dépasse $25 \times 10^9/\text{L}$, il est recommandé de procéder plus régulièrement à une numération leucocytaire et à une mesure du NAN (p. ex. tous les 2 jours), puis de réduire la dose si le NAN demeure supérieur à $25 \times 10^9/\text{L}$ durant 1 semaine. Voici les doses quotidiennes médianes administrées dans le cadre du programme de pharmacovigilance sur le traitement de la NCG par le filgrastim (durée médiane : 4,4 ans) : neutropénie congénitale : 6,9 mcg/kg; neutropénie cyclique : 2,1 µmc/kg; neutropénie idiopathique : 1,2 mcg/kg.

Lors d'essais cliniques sur le traitement de la NCG par le filgrastim, 91 % des patients ont répondu à des doses ≤ 12 mcg/kg, et 97 % des patients ont répondu à des doses ≤ 24 mcg/kg/jour. En conséquence, si certains patients atteints de NCG ne répondent pas à la dose initiale recommandée, il est conseillé de leur administrer une dose maximale de 24 mcg/kg/jour. Il est à noter que dans certains cas, l'administration d'une dose plus élevée n'a entraîné une augmentation du NAN et une amélioration de l'état clinique que chez un nombre restreint de patients.

4.3 Reconstitution

Dilution

Le cas échéant, il est possible de diluer Grastofil^{MD} dans une solution de dextrose à 5 %. Lorsqu'on dilue Grastofil^{MD} à une concentration de 5 à 15 mcg/mL, il faut le protéger contre l'adsorption des matières plastiques grâce à l'ajout d'albumine (humaine) à une concentration de 2,0 mg/mL (voir **ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION**).

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si cela n'est pas le cas, la responsabilité des délais et des conditions d'entreposage en cours d'utilisation incombe à l'utilisateur, et ceux-ci ne devraient normalement pas dépasser 24 heures, à une température de 2 à 8 °C, à moins que la dilution n'ait été faite dans des conditions aseptiques validées et contrôlées.

Après dilution dans une solution de dextrose à 5 %, Grastofil^{MD} est compatible avec les flacons en verre. Après dilution dans une solution de dextrose à 5 % renfermant de l'albumine, Grastofil^{MD} est compatible avec les sacs en PVC ou les sacs en polyoléfine pour perfusion intraveineuse.

Il est déconseillé de diluer Grastofil^{MD} à une concentration finale de < 5 mcg/mL, même en présence d'albumine (humaine). **Ne diluez jamais le produit dans une solution saline, car il peut précipiter.**

4.4 Administration

Grastofil^{MD} doit être administré par injection sous-cutanée ou par voie intraveineuse et ne doit pas être administré par aucune autre voie.

Grastofil^{MD} ne doit pas être agité vigoureusement.

Lorsque le médecin détermine la compétence du patient quant à l'autoadministration sûre et efficace de Grastofil^{MD}, il doit fournir au patient tous les renseignements nécessaires sur la posologie et le mode d'administration du médicament. Si le médecin prescrit l'emploi du produit à domicile, il doit fournir des directives détaillées au patient quant à l'élimination des aiguilles et l'aviser de ne jamais réutiliser une aiguille, une seringue ou un flacon de médicament. Le patient doit disposer d'un contenant résistant aux perforations pour jeter les seringues et les aiguilles usagées. Il doit se défaire du contenant rempli conformément aux directives du médecin.

4.5 Dose oubliée

Grastofil^{MD} doit être injecté au même moment chaque jour. Les patients qui oublient une dose de Grastofil^{MD} sont invités à communiquer avec leur médecin ou leur infirmière.

5 SURDOSAGE

| |
|---|
| Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région. |
|---|

La dose maximale tolérée de filgrastim n'a pas été établie. Lors d'essais visant à déterminer la dose, 5 des 16 patients recevant une dose ≥ 69 mcg/kg/jour ont été retirés de l'essai, en raison d'événements indésirables. Dans le cadre de ces essais cliniques et d'autres essais cliniques, seuls 2 patients sur les 253 ayant reçu des doses plus faibles ont été retirés en raison d'événements indésirables.

Lors d'essais cliniques menés sur l'administration de filgrastim à des sujets cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive, des numérations leucocytaires $> 100 \times 10^9/L$ ont été relevées chez moins de 2 % des patients. Ces valeurs n'ont été liées à aucun des effets indésirables observés en cours d'étude.

Pour éviter le risque de leucocytose excessive, il est recommandé de cesser le traitement par Grastofil^{MD} (filgrastim) si le NAN dépasse $10 \times 10^9/L$ après l'atteinte du nadir post-chimiothérapeutique.

Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive, l'arrêt du traitement par le filgrastim entraîne généralement une baisse de 50 % du taux des neutrophiles circulants en 1 ou 2 jours, ainsi que le rétablissement des concentrations préalables au traitement dans 1 à 7 jours.

6 Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

| Voie d'administration | Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/ composition | Ingrédients non médicinaux |
|---|---|--|
| Sous-cutanée (s.c.) ou intraveineuse (i.v.) | Solution stérile pour injection/ 300 µg/0,5 mL et 480 µg/0,8 mL | acétate polysorbate 80 sodium sorbitol eau |

Grastofil^{MD} (filgrastim) est un liquide stérile, transparent, incolore et sans agent de conservation, destiné à l'administration parentérale. Chaque seringue préremplie et à usage unique contient

- 300 µg/0,5 mL (600 µg/mL) de filgrastim formulé dans une solution tampon d'acétate de sodium à un pH de 4,0 (acétate : 0,295 mg; sodium : 0,0175 mg), renfermant du sorbitol (25,00 mg), du polysorbate 80 (0,004 % p/v) et de l'eau pour injection (QS à 0,5 mL) ou
- 480 µg/0,8 mL (600 µg/mL) de filgrastim formulé dans une solution tampon d'acétate de sodium à un pH de 4,0 (acétate : 0,472 mg; sodium 0,028 mg), renfermant du sorbitol (40,00 mg), du polysorbate 80 (0,004 % p/v) et de l'eau pour injection (QS à 0,8 mL).

Formes posologiques offertes

Seringues préremplies

Grastofil^{MD} est offert en seringues graduées et préremplies à usage unique de 1 mL, en verre (USP, de type I), munies du dispositif de protection de l'aiguille UltraSafe Plus^{MD} Passive en deux formats : 300 µg/0,5 mL et 480 µg/0,8 mL (les deux renfermant 600 µg/mL de filgrastim). Le corps des seringues préremplies présente des traits de graduation aux 1/40 de 0,1 mL à 1,0 mL.

Grastofil^{MD} est offert en boîtes de 1 et 10 seringues préremplies conditionnées individuellement dans un emballage alvéolé (1 boîte de 1 seringue et 1 boîte de 10 seringues, respectivement) avec la notice d'emballage.

Le système de seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex), qui ne devrait pas être manipulé par des personnes sensibles à cette substance.

Grastofil^{MD} (filgrastim), facteur de croissance granulocytaire humain méthionylé recombinant (r-metHuG-CSF), est un médicament biologique biosimilaire fabriqué grâce à la technologie de l'ADN recombinant. Le filgrastim est une protéine composée de 175 acides aminés et il est produit par la bactérie *Escherichia coli* (*E.coli*) dans laquelle on a inséré le gène humain du G-CSF. Le poids moléculaire du filgrastim s'établit à 18 800 daltons. L'ordre des acides aminés du filgrastim est identique à la séquence naturelle prédite par l'analyse des séquences de l'ADN humain, à l'exception d'une méthionine ajoutée à l'extrémité N-terminale (cet ajout est nécessaire à l'expression du filgrastim par *E.coli*).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

Rupture splénique

Des cas de rupture splénique, dont certains cas ayant entraîné la mort, ont été signalés à la suite de l'administration de filgrastim. Il faut vérifier la présence de splénomégalie ou de rupture splénique chez tout patient traité par Grastofil^{MD} (filgrastim) qui rapporte une douleur au quadrant supérieur gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule.

Administration concomitante avec une chimiothérapie

L'innocuité et l'efficacité de Grastofil^{MD} administré en concomitance avec une chimiothérapie cytotoxique n'ont pas été établies. Des essais menés auprès de sujets adultes ont révélé la possibilité d'une interaction entre filgrastim et le 5-fluorouracile (5-FU), laquelle peut se traduire par une chute paradoxale du NAN. En raison de la sensibilité potentielle des cellules myéloïdes en phase de division rapide aux chimiothérapies cytotoxiques, il ne faut pas administrer Grastofil^{MD} dans les 24 heures qui précèdent et qui suivent la chimiothérapie cytotoxique (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

L'efficacité de Grastofil^{MD} n'a pas été évaluée chez des patients recevant une chimiothérapie associée à une myélosuppression retardée (p. ex. les nitrosourées), un traitement par la mitomycine C ou des doses myélosuppressives d'antimétabolites, notamment le 5-FU ou la cytosine arabinoside.

Par ailleurs, l'innocuité et l'efficacité de Grastofil^{MD} n'ont pas été évaluées chez les patients recevant une radiothérapie concomitante, sauf chez les patients atteints d'un cancer du sein ou d'un cancer du poumon. En conséquence, il est déconseillé d'administrer simultanément Grastofil^{MD} avec une chimiothérapie et une radiothérapie.

Carcinogénèse et mutagenèse

Le potentiel carcinogène de Grastofil^{MD} n'a fait l'objet d'aucune étude. Le filgrastim n'a engendré aucune mutation génétique bactérienne, que ce soit en la présence ou en l'absence d'une enzyme métabolisant les médicaments. Administré à des doses maximales de 500 mcg/kg, le filgrastim n'a produit aucun effet notable sur la fécondité des rats mâles et femelles, ni sur la gestation.

Facteur de croissance

Grastofil^{MD} est un facteur de croissance qui stimule principalement la production de

neutrophiles. Cependant, la possibilité que Grastofil^{MD} agisse comme facteur de croissance pour certains types de tumeurs ne peut être écartée. Néanmoins, des essais avec répartition aléatoire ont démontré que l'administration de filgrastim à la suite d'une chimiothérapie dirigée contre une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ne nuisait pas au résultat du traitement. L'emploi de Grastofil^{MD} en présence de leucémie myéloïde chronique (LMC) et de myélodysplasie (MDS) n'a pas fait l'objet d'études exhaustives. Il est donc recommandé de faire preuve de prudence lors de l'administration de ce médicament à des patients atteints de LMC ou de MDS.

Il est possible de prélever des cellules tumorales au sein du produit de la leucaphérèse après la mobilisation des CSSP par le filgrastim. On ignore cependant la signification clinique et l'effet d'une réinjection des cellules tumorales avec le produit de la leucaphérèse. De plus, la recherche n'a pas encore permis de déterminer l'apport possible des cellules tumorales clonogéniques à une rechute ultérieure.

Syndrome myélodysplasique (SMD) et leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez des personnes atteintes d'un cancer du sein ou d'un cancer du poumon

Des cas de SMD et de LMA ont été observés en lien avec l'utilisation de filgrastim en association avec une chimiothérapie ou une radiothérapie chez des sujets atteints d'un cancer du sein ou d'un cancer du poumon dans le cadre d'une étude d'observation menée après la commercialisation du médicament. La surveillance des signes et symptômes de syndrome myélodysplasique et de LMA s'impose dans un contexte semblable.

Troubles cardiovasculaires

Des manifestations cardiaques (infarctus du myocarde, arythmie) sont survenues chez 11 des 375 sujets cancéreux ayant reçu le filgrastim lors d'études cliniques. L'existence d'un lien entre ces manifestations et le traitement par Grastofil^{MD} n'a pas été confirmée ni exclue. En conséquence, il est recommandé de surveiller étroitement les patients atteints de troubles cardiaques préexistants, pendant leur traitement par Grastofil^{MD}.

Aortite

Des cas d'aortite ont été signalés chez des patients qui avaient reçu du filgrastim; les manifestations peuvent comprendre des signes et des symptômes de nature générale tels qu'une fièvre et une hausse des marqueurs de l'inflammation. Il faut envisager un diagnostic d'aortite lorsque ces signes et ces symptômes se produisent sans cause connue.

Syndrome de fuite capillaire

Des cas de syndrome de fuite capillaire (SFC) ont été signalés après l'administration de filgrastim ou de pegfilgrastim. Le SFC peut provoquer un choc circulatoire et entraîner la mort. Il est associé à l'hypotension, à l'hypoalbuminémie, à l'œdème et à l'hémoconcentration; la fréquence et la gravité de ces épisodes varient selon le cas. Un retard dans l'administration du traitement peut mettre la vie en danger. Les patients chez qui des symptômes du syndrome de fuite capillaire se manifestent doivent être surveillés de près et recevoir un traitement qui peut comprendre des soins intensifs.

Glomérulonéphrite

Des cas de glomérulonéphrite ont été signalés chez des patients qui avaient reçu du filgrastim ou du pegfilgrastim. En règle générale, les manifestations de la glomérulonéphrite ont disparu

après une réduction de la dose ou le retrait du filgrastim ou du pegfilgrastim. Il est recommandé d'assurer une surveillance par des analyses d'urine.

Troubles hématologiques

Crises de drépanocytose

L'administration de filgrastim chez des patients porteurs du trait drépanocytaire ou atteints de drépanocytose a été associée à des poussées graves de la maladie, parfois menant au décès du patient. Seuls les médecins ayant reçu une formation spécialisée ou ayant de l'expérience dans le traitement des patients porteurs du trait drépanocytaire ou atteints de drépanocytose peuvent prescrire Grastofil^{MD} aux patients atteints de cette affection, et ils ne doivent recourir à cette solution qu'après en avoir bien pesé les risques et les avantages potentiels.

Chez les patients présentant un nombre réduit de précurseurs des neutrophiles, par exemple en raison d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie à fortes doses, la réponse à Grastofil^{MD} peut être réduite.

D'après certaines études sur l'administration de filgrastim à la suite d'une chimiothérapie, les effets indésirables les plus fréquemment signalés correspondent à ceux qu'on observe généralement lors d'une chimiothérapie cytotoxique (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Étant donné que les patients sont susceptibles de recevoir des doses complètes élevées de chimiothérapie selon le programme établi, ils pourraient courir un risque plus élevé de présenter une thrombocytopénie ou une anémie, ou de subir certaines des conséquences non hématologiques de l'augmentation des doses de chimiothérapie (veuillez consulter les renseignements thérapeutiques sur les agents chimiothérapeutiques concernés). Une surveillance régulière de l'hématocrite et de la numération plaquettaire est recommandée.

Leucocytose

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

Dans tous les essais concernés, y compris les essais de phases I et II visant à déterminer la dose, on a noté des numérations leucocytaires de $100 \times 10^9/L$ ou plus chez environ 2 % des sujets traités par le filgrastim à des doses de > 5 à $\leq 115 \mu g/kg/jour$. Aucun événement indésirable n'a été signalé à ce degré de leucocytose. Afin d'éviter les possibilités de complications liées à une leucocytose excessive, il est recommandé de procéder à un hémogramme 2 fois par semaine durant le traitement par Grastofil^{MD} (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Patients cancéreux se prêtant à un prélèvement de cellules souches du sang périphérique (CSSP) suivi d'un traitement

Durant la période d'administration de Grastofil^{MD} pour la mobilisation des CSSP chez les patients cancéreux, il convient de cesser le traitement par Grastofil^{MD} si la numération leucocytaire s'élève à $> 100 \times 10^9/L$ (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Thrombocytopénie

Une thrombocytopénie, y compris des cas graves, a été signalée chez des patients recevant le filgrastim. La numération plaquettaire doit donc être surveillée de près (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Troubles immunitaires

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité avec Grastofil^{MD}. La fréquence de production d'anticorps chez les patients traités par Neupogen

n'est pas bien établie. Les données recueillies portent à croire qu'une faible proportion de patients ont produit des anticorps fixant le filgrastim, mais la nature et la spécificité de ces anticorps restent à déterminer. Dans des études cliniques comparant filgrastim et pegfilgrastim, la proportion des anticorps fixant filgrastim était de 3 % (11 patients sur 333). Chez ces 11 patients, aucun anticorps neutralisant n'a été décelé lors de dosages biologiques effectués sur culture cellulaire. La détection des anticorps dépend grandement de la sensibilité et de la spécificité du test : plusieurs facteurs, comme le moment où les échantillons sont recueillis, la façon de manipuler les échantillons, la prise concomitante d'autres médicaments et la maladie sous-jacente, peuvent influencer sur la fréquence de détection des anticorps lors d'une épreuve. La comparaison de la fréquence de production d'anticorps dirigés contre filgrastim avec celle d'anticorps dirigés contre d'autres produits pourrait donc donner des résultats trompeurs.

Des cytopénies dues à la formation d'anticorps dirigés contre des facteurs de croissance exogènes ont été signalées en de rares occasions chez des patients traités par d'autres facteurs de croissance recombinants. En principe, il se peut qu'un anticorps dirigé contre le filgrastim entraîne une réaction croisée avec le G-CSF endogène et provoque ainsi une neutropénie à médiation immunitaire, mais ce phénomène n'a pas été observé lors des essais cliniques ni depuis la commercialisation du produit. Les patients qui sont devenus hypersensibles au filgrastim peuvent avoir des réactions d'hypersensibilité ou allergiques à d'autres protéines dérivées d'E. coli.

Hypersensibilité/réactions allergiques

Des cas d'hypersensibilité, y compris des réactions allergiques graves et des réactions anaphylactiques, ont été signalés chez < 1 sur 4 000 patients traités par le filgrastim lors du traitement initial ou de traitements ultérieurs. En général, ces réactions se sont caractérisées par des symptômes généraux touchant au moins deux parties, appareils ou systèmes du corps, le plus souvent la peau (éruptions, urticaire, œdème facial), l'appareil respiratoire (respiration sifflante, dyspnée) et le système cardiovasculaire (hypotension, tachycardie). Certaines réactions sont survenues lors du traitement initial. Ces réactions avaient tendance à se manifester moins de 30 minutes après l'administration de filgrastim, et semblaient survenir plus fréquemment chez les sujets recevant le produit par voie intraveineuse. Dans la plupart des cas, ces symptômes se sont résorbés rapidement après l'administration d'antihistaminiques, de stéroïdes, de bronchodilatateurs ou d'épinéphrine. Ces symptômes sont réapparus chez plus de la moitié des sujets réexposés au médicament. Grastofil^{MD} ne doit pas être administré aux patients qui ont des antécédents de réaction allergique au filgrastim ou au pegfilgrastim (voir **CONTRE-INDICATIONS**). En cas de réaction allergique grave ou de réaction anaphylactique, il faut administrer le traitement approprié et cesser l'administration de Grastofil^{MD} de façon définitive.

Vascularite cutanée

Une vascularite cutanée a été signalée chez des patients traités par le filgrastim. Dans la plupart des cas, il s'agissait d'une vascularite cutanée d'intensité modérée ou grave. La majorité des cas signalés provenaient de sujets atteints de NCG et recevant un traitement à long terme par le filgrastim. En général, les symptômes de vascularite se sont manifestés concomitamment avec une augmentation du NAN, et se sont atténués avec la diminution du NAN. Bon nombre de sujets ont pu poursuivre leur traitement par le filgrastim, à une dose réduite.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

Il est recommandé de procéder à un hémogramme et à une numération plaquettaire avant d'instaurer la chimiothérapie, puis à intervalles réguliers (2 fois par semaine) durant le traitement par Grastofil^{MD}. À la suite d'une chimiothérapie cytotoxique, le nadir des neutrophiles a été atteint plus tôt durant les cycles où l'on a administré le filgrastim; on a également constaté un virage à gauche des numérations leucocytaires, y compris l'apparition de promyélocytes et de myéloblastes. En outre, l'administration de filgrastim a réduit la durée de la neutropénie grave et accéléré le rétablissement de la numération des neutrophiles. En conséquence, il est recommandé de procéder régulièrement à des numérations leucocytaires, en particulier lors de la correction du nadir post-chimiothérapeutique, afin d'éviter une leucocytose excessive.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myéloablatrice suivie d'une greffe de moelle osseuse

À la suite d'une greffe de moelle osseuse, il est recommandé de procéder régulièrement à un hémogramme ainsi qu'à une numération plaquettaire (3 fois par semaine durant le traitement par Grastofil^{MD}).

Patients cancéreux se prêtant à un prélèvement de cellules souches du sang périphérique (CSSP) suivi d'un traitement

Après 4 jours de traitement par Grastofil^{MD} en vue d'une mobilisation des CSSP, la numération des neutrophiles doit faire l'objet d'une surveillance. Durant la période de leucaphérèse, il est recommandé de procéder à des numérations plaquettaires et érythrocytaires. À la suite d'une réinjection de CSSP, il est également recommandé de procéder fréquemment (au moins 3 fois par semaine) à un hémogramme et à une numération plaquettaire.

Patients atteints de neutropénie chronique grave

Durant les 4 premières semaines d'un traitement par Grastofil^{MD} et les 2 semaines suivant tout ajustement posologique, il est recommandé de procéder à un hémogramme avec formule leucocytaire et à une numération plaquettaire 2 fois par semaine. Une fois l'état du patient stabilisé, ces épreuves peuvent être effectuées 1 fois par mois durant la première année de traitement. Par la suite, si l'état du patient demeure stable, une surveillance de routine par hémogramme suffit (au moins tous les 3 mois ou selon les indications cliniques). Pendant un traitement à long terme par Grastofil^{MD}, on doit surveiller les patients et être à l'affût de modifications possibles de la densité osseuse. En outre, chez les patients atteints de neutropénie congénitale, il est conseillé de procéder annuellement à un examen de la moelle osseuse et à une évaluation cytogénétique, et ce, pour toute la durée du traitement.

Lors des épreuves de laboratoire réalisées dans le cadre des essais cliniques sur le filgrastim, on a obtenu les résultats suivants :

- Après l'instauration d'un traitement par le filgrastim, des fluctuations cycliques de la numération des neutrophiles étaient fréquemment observées chez des sujets atteints de neutropénie congénitale ou idiopathique;
- Avant l'instauration du traitement par le filgrastim, les numérations plaquettaires s'inscrivaient généralement dans les limites supérieures de la normale. Pendant le traitement par le filgrastim, les numérations plaquettaires ont diminué, mais demeuraient généralement dans l'intervalle de normalité (voir **EFFETS**

INDÉSIRABLES);

- Chez la plupart des sujets, les chercheurs ont décelé la présence de formes myéloïdes précoces dans le sang périphérique, notamment par l'apparition de métamyélocytes et de myélocytes. Des promyélocytes et des myéloblastes ont également été observés chez certains sujets;
- À l'occasion, les chercheurs ont constaté une augmentation relative du nombre d'éosinophiles et de basophiles présents dans le sang périphérique. Aucune augmentation correspondante n'a été observée lors d'un traitement par le filgrastim;
- D'autres essais ont révélé une élévation des concentrations d'acide urique sérique, de déshydrogénase lactique et de phosphatase alcaline sérique.

Patients infectés par le VIH

Il est recommandé de procéder à un hémogramme et à une numération plaquettaire avant l'instauration du traitement par Grastofil^{MD}, puis à intervalles réguliers (soit 2 fois par semaine durant les 2 premières semaines, 1 fois par semaine durant les 2 semaines suivantes, puis 1 fois par mois par la suite, ou selon les indications cliniques) durant le traitement par Grastofil^{MD}. Certains patients peuvent répondre très rapidement à l'administration des doses initiales de Grastofil^{MD}, et ainsi présenter une augmentation considérable de la numération des neutrophiles. En conséquence, il est recommandé de prélever des échantillons sanguins afin de mesurer le NAN avant l'administration de toute dose prévue de Grastofil^{MD}.

Troubles rénaux

Glomérulonéphrite

Des cas de glomérulonéphrite ont été signalés chez des patients qui avaient reçu du filgrastim ou du pegfilgrastim. En règle générale, les manifestations de la glomérulonéphrite ont disparu après une réduction de la dose ou le retrait du filgrastim ou du pegfilgrastim. Il est recommandé d'assurer une surveillance par des analyses d'urine.

Troubles respiratoires

Syndrome de détresse respiratoire aiguë

Des cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ont été signalés chez des patients recevant le filgrastim et ont été jugés comme étant secondaires à un apport de neutrophiles aux sites d'inflammation pulmonaire. Les patients traités par le filgrastim chez qui on observe fièvre, infiltrats pulmonaires ou détresse respiratoire doivent faire l'objet d'une évaluation afin de déterminer la présence d'un SDRA. En cas de SDRA, il faut mettre fin au traitement par le filgrastim ou interrompre ce dernier jusqu'à la disparition du SDRA par un traitement médical approprié.

Une hémorragie alvéolaire se présentant sous forme d'infiltrats pulmonaires et d'une hémoptysie nécessitant une hospitalisation a été signalée chez des donneurs sains subissant une mobilisation des cellules souches du sang périphérique (CSSP). Les symptômes d'hémoptysie se sont résorbés après l'arrêt du traitement par le filgrastim. L'utilisation de Grastofil^{MD} pour le traitement de la mobilisation des CSSP chez des donneurs sains n'est pas une indication approuvée.

Autres cas

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

Arrêt prématuré du traitement par le filgrastim

En général, on observe une augmentation transitoire de la numération des neutrophiles entre 1 et 2 jours suivant l'instauration d'un traitement par le filgrastim. Toutefois, pour assurer le maintien de la réponse thérapeutique, il est recommandé de poursuivre le traitement par Grastofil^{MD} à la suite d'une chimiothérapie, et ce, jusqu'à l'obtention d'un NAN post-nadir de $10 \times 10^9/L$. En conséquence, il est généralement déconseillé de cesser le traitement par le filgrastim de façon prématurée, soit avant le délai prévu pour le rétablissement de la numération des neutrophiles suivant le nadir post-chimiothérapeutique (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Risques liés à une augmentation des doses chimiothérapeutiques

L'intensification des doses d'agents chimiothérapeutiques peut augmenter les effets toxiques de ces agents, notamment les effets cardiaques, pulmonaires, neurologiques et dermatologiques. (À ce sujet, veuillez vous reporter à la monographie des agents chimiothérapeutiques employés.) Une exposition accrue aux agents alkylants, en particulier s'ils sont administrés en association avec une radiothérapie, est liée à la genèse de cancers secondaires. Au moment d'envisager une intensification de la dose chimiothérapeutique en recourant à un traitement d'appoint par Grastofil^{MD}, le clinicien doit soupeser le risque de cancer secondaire et les avantages potentiels d'une amélioration de l'issue du traitement de l'affection primaire.

Patients atteints de neutropénie chronique grave

Diagnostic de neutropénie congénitale, cyclique ou idiopathique

Avant d'instaurer un traitement par Grastofil^{MD}, il faut confirmer le diagnostic de neutropénie congénitale, cyclique ou idiopathique, qui peut s'avérer difficile à distinguer d'une myélodysplasie. L'innocuité et l'efficacité de Grastofil^{MD} pour le traitement de la neutropénie ou de la pancytopénie secondaires à d'autres troubles hématopoïétiques (p. ex. syndrome myélodysplasique) n'ont pas été établies.

Il est donc essentiel de procéder à des hémogrammes en série avec formule leucocytaire et numération plaquettaire, ainsi qu'à une évaluation de la morphologie et du caryotype de la moelle osseuse, avant d'instaurer un traitement par Grastofil^{MD}.

On a signalé l'apparition de myélodysplasie (MDS) et de leucémie myéloïde aiguë (LMA) lors de l'évolution naturelle de la neutropénie congénitale, en l'absence d'un traitement par des cytokines. Des anomalies cytogénétiques, l'évolution vers une MDS ainsi que la LMA ont été observées chez des patients traités par le filgrastim en raison d'une anémie aplasique ou d'une neutropénie chronique grave (NCG). Selon les données disponibles, le risque d'apparition d'une MDS et d'une LMA ne vise que les patients atteints de neutropénie congénitale. Des anomalies cytogénétiques ont été associées à des manifestations ultérieures de leucémie myéloïde. On ignore l'effet de l'administration continue de filgrastim chez les patients présentant des anomalies cytogénétiques. Advenant l'apparition de telles anomalies chez un patient atteint de NCG, il est recommandé d'examiner attentivement les risques et les avantages liés à la poursuite du traitement par le filgrastim (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Administration à long terme

L'innocuité et l'efficacité de l'administration quotidienne à long terme du filgrastim chez

des patients atteints de NCG ont été établies lors d'essais cliniques de phases I et II menés auprès de 74 patients traités durant une période maximale de 4,5 ans, ainsi que d'un essai de phase III mené auprès de 123 sujets traités durant une période maximale de 3,5 ans.

Malgré une corrélation incertaine avec filgrastim, les essais cliniques menés auprès de sujets atteints de NCG ont révélé la présence d'ostéoporose chez environ 7 % des sujets ayant reçu un traitement par le filgrastim durant une période maximale de 4,5 ans. Une baisse de la densité osseuse et une ostéoporose ont également été observées chez des enfants et des adolescents atteints de NCG après la commercialisation du produit. Il est donc recommandé de soumettre les patients atteints de NCG (en particulier s'il s'agit d'une neutropénie congénitale), ainsi que ceux souffrant d'un trouble ostéoporotique sous-jacent, à des épreuves visant à déceler toute modification de la densité osseuse lors d'un traitement à long terme par le filgrastim. Parmi les événements indésirables rarement observés lors de l'administration prolongée du produit, citons l'exacerbation de certains troubles cutanés préexistants (p. ex. psoriasis), la vascularite cutanée (leucocytoclastique), l'alopecie, l'hématurie-protéinurie et la thrombocytopénie (numération plaquettaire $< 50 \times 10^9/L$).

Patients infectés par le VIH

Risques liés à une augmentation des doses de médicaments myélosuppresseurs

Le traitement par le filgrastim seul ne prévient pas le risque de thrombocytopénie ni d'anémie liées à la prise d'agents myélosuppresseurs. Étant donné la possibilité d'augmentation des doses ou du nombre de médicaments administrés en association avec le filgrastim, le patient peut être exposé à un risque plus élevé de thrombocytopénie (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**) et d'anémie. Il est donc recommandé de procéder régulièrement à des hémogrammes.

o Infections causant la myélosuppression

Les infections opportunistes infiltrant la moelle osseuse (p. ex. infection causée par le complexe *Mycobacterium avium*) et les cancers (p. ex. lymphome) peuvent causer la neutropénie. Chez les patients présentant une infection infiltrant la moelle osseuse ou un cancer, il est recommandé de privilégier l'administration d'un traitement adéquat contre la maladie sous-jacente, en association avec Grastofil^{MD} pour le traitement de la neutropénie.

Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'administration de doses de filgrastim 2 à 10 fois supérieures à la dose employée chez l'humain a causé des effets indésirables chez les lapines gestantes.

Des études animales ont révélé une augmentation de l'embryolétalité ainsi que du nombre d'avortements chez des lapines gestantes ayant reçu le filgrastim à raison de 80 mcg/kg/jour. Administré pendant l'organogenèse, ce schéma posologique a également augmenté la fréquence de résorption fœtale, de saignements génito-urinaires et d'anomalies développementales, tout en entraînant une diminution du poids corporel, du nombre de naissances vivantes et de la consommation alimentaire. Aucune anomalie externe n'a été observée chez les fœtus des mères ayant reçu le médicament à raison de 80 mcg/kg/jour. Par ailleurs, d'après des études de reproduction menées sur des rates gestantes, l'administration

quotidienne de filgrastim par injection intraveineuse à des doses maximales de 575 mcg/kg/jour durant l'organogenèse n'a entraîné aucun effet léthal, tératogène ou comportemental chez les fœtus.

Lors d'études de segment III menées chez des rates, on a démontré un retard de différenciation externe (détachement des auricules et descente des testicules) ainsi qu'un léger retard de croissance chez la progéniture des mères ayant reçu une dose supérieure à 20 µg/kg/jour, possiblement imputable à une diminution du poids corporel chez les femelles durant l'élevage et l'allaitement. Chez la progéniture des mères ayant reçu une dose de 100 µg/kg/jour, les chercheurs ont constaté une diminution du poids à la naissance, ainsi qu'une légère baisse du taux de survie à 4 jours.

La documentation scientifique démontre que le filgrastim peut traverser la barrière placentaire. En conséquence, Grastofil^{MD} ne doit être administré pendant la grossesse que si les bienfaits potentiels du traitement l'emportent sur les risques pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

On ignore si le filgrastim est excrété dans le lait humain. Par conséquent, il est déconseillé d'administrer Grastofil^{MD} aux femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Nouveau-nés

L'innocuité et l'efficacité de NEUPOGEN ne sont pas établies chez les nouveau-nés.

Enfants (< 18 ans)

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

D'après les résultats d'études cliniques menées auprès d'enfants, l'innocuité du filgrastim est similaire chez les adultes et les enfants qui suivent une chimiothérapie cytotoxique.

Douze enfants présentant un neuroblastome ont reçu jusqu'à 6 cycles de chimiothérapie à base de cyclophosphamide, de cisplatine, de doxorubicine et d'étoposide en concomitance avec le filgrastim. Cette population a bien toléré le filgrastim. Un cas de splénomégalie palpable a été associé au traitement par le filgrastim. Toutefois, les douleurs musculosquelettiques ont été le seul événement indésirable observé de façon soutenue lors du traitement, ce qui rejoint l'expérience acquise chez la population adulte.

Patients atteints de leucémie myéloïde aiguë

Une étude dont les résultats ont été publiés portait sur l'administration post-chimiothérapeutique de filgrastim à 136 enfants atteints de LMA. Cette analyse intérimaire, réalisée auprès d'enfants recevant une chimiothérapie d'induction intensive en association avec le filgrastim, n'a fait état d'aucun effet nuisible sur l'évolution de la maladie, comparativement à ce qu'on avait observé chez un groupe témoin ayant reçu antérieurement un traitement similaire.

Patients atteints de neutropénie chronique grave

L'administration à long terme de filgrastim est indiquée chez les adultes et les enfants atteints de NCG pour réduire la fréquence et la durée des séquelles de la neutropénie. Une étude de

phase III a porté sur le traitement de 120 sujets dont l'âge médian s'établissait à 12 ans (intervalle de 1 à 76 ans). Douze de ces sujets étaient des nourrissons (âgés de 1 mois à 2 ans), 47 de ces sujets étaient des enfants (âgés de 2 à 12 ans) et 9 d'entre eux étaient des adolescents (âgés de 12 à 16 ans) (voir **ESSAIS CLINIQUES, Expérience clinique; INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, Surveillance et épreuves de laboratoire; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Les douleurs osseuses représentent l'événement indésirable le plus fréquemment observé lors des essais cliniques. L'administration à long terme du médicament a également occasionné la splénomégalie (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Une myélodysplasie, une leucémie myéloïde aiguë et des anomalies cytogénétiques se sont manifestées chez des enfants atteints d'une forme de neutropénie congénitale et recevant un traitement à long terme par le filgrastim. Toutefois, on ignore s'il existe un lien entre ces événements et l'administration de filgrastim (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; EFFETS INDÉSIRABLES**).

Aucun autre risque à long terme n'est lié à l'administration quotidienne de filgrastim chez les enfants (âgés de 1 mois à 17 ans) atteints de NCG. En ce qui concerne la croissance et le développement, les résultats d'une étude de pharmacovigilance à long terme laissent entrevoir qu'un traitement par le filgrastim d'une durée maximale de 5 ans n'a pas d'effet négatif ni sur la taille ni sur le poids des sujets. Par ailleurs, des données limitées provenant de sujets ayant fait l'objet d'un suivi de 1,5 an durant l'étude de phase III ne laissent entrevoir aucune altération de la maturation sexuelle ni de la fonction endocrinienne.

Chez les nouveau-nés et les patients souffrant d'une forme infantile de neutropénie auto-immune, l'innocuité et l'efficacité du filgrastim n'ont pas été établies.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Une douleur musculosquelettique proportionnelle à la dose, plus précisément une douleur osseuse médullaire, a été le seul événement indésirable signalé de façon systématique par tous les groupes de patients cancéreux. En règle générale, cette douleur était d'intensité légère ou modérée, et la majorité des patients qui l'ont ressentie ont réussi à la soulager à l'aide d'analgésiques non narcotiques.

Pour l'ensemble des indications, les douleurs osseuses et les douleurs aux membres se sont produites à une fréquence plus élevée chez les patients traités par le filgrastim que chez ceux sous placebo.

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** au sujet de **la rupture splénique, du syndrome de la détresse respiratoire aiguë, des réactions allergiques et des crises de drépanocytose**.

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés

aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

Lors d'essais cliniques regroupant plus de 350 patients ayant reçu le filgrastim à la suite d'une chimiothérapie cytotoxique, la plupart des événements indésirables signalés ont été des séquelles du cancer sous-jacent ou de la chimiothérapie cytotoxique. Durant l'ensemble des essais de phases II et III, les douleurs osseuses médullaires, observées chez 24 % des patients, ont constitué le seul effet indésirable attribué de façon soutenue au traitement par le filgrastim. Chez la plupart des patients, l'administration d'analgésiques non narcotiques a permis de maîtriser ces douleurs osseuses, dont l'intensité était généralement faible à modérée. Peu souvent, l'intensité des douleurs osseuses a exigé le recours à des analgésiques narcotiques. Les douleurs osseuses se sont manifestées plus fréquemment chez les patients ayant reçu des doses plus élevées de filgrastim (20 à 100 mcg/kg/jour) par voie intraveineuse, et moins souvent chez les patients ayant reçu des doses plus faibles (3 à 10 mcg/kg/jour) par voie sous-cutanée.

Lors d'un essai mené à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlé par placebo sur l'administration de filgrastim à la suite d'une chimiothérapie d'association destinée à des patients (n = 207) atteints d'un cancer du poumon à petites cellules, les événements indésirables présentés dans le tableau suivant se sont manifestés durant les cycles d'administration à l'insu du médicament à l'étude (placebo ou filgrastim à raison de 4 à 8 mcg/kg/jour). Les taux présentés ont été corrigés en fonction de l'exposition au médicament, puisque le nombre médian de cycles de traitement à double insu s'est établi à 3 chez les patients traités par le filgrastim, comparativement à 1 chez les patients du groupe placebo.

Tableau 3 : Pourcentage (%) des cycles d'administration à l'insu accompagnés d'événements

| Événement | Filgrastim Cycles-patients N = 384 | Placebo Cycles-patients N = 257 |
|------------------------|--|---------------------------------------|
| Nausées/vomissements | 57 | 64 |
| Douleurs osseuses | 22 | 11 |
| Alopécie | 18 | 27 |
| Diarrhée | 14 | 23 |
| Neutropénie fébrile | 13 | 35 |
| Mucosite | 12 | 20 |
| Fièvre | 12 | 11 |
| Fatigue | 11 | 16 |
| Anorexie | 9 | 11 |
| Dyspnée | 9 | 11 |
| Céphalées | 7 | 9 |
| Toux | 6 | 8 |
| Éruption cutanée | 6 | 9 |
| Douleurs thoraciques | 5 | 6 |
| Faiblesse généralisée | 4 | 7 |
| Pharyngite | 4 | 9 |
| Stomatite | 5 | 10 |
| Constipation | 5 | 10 |
| Douleur (non précisée) | 2 | 7 |

Durant cet essai, aucun effet indésirable grave, mortel ou menaçant le pronostic vital n'a été attribué au traitement par le filgrastim. Plus précisément, le filgrastim n'a occasionné aucun cas

de symptôme pseudogrippal, de pleurésie, de péricardite ou d'autre réaction générale majeure.

Une élévation spontanément réversible des concentrations d'acide urique, de lactate déshydrogénase et de phosphatase alcaline est survenue chez 27 à 58 % des 98 patients ayant reçu un traitement à l'insu par le filgrastim à la suite d'une chimiothérapie cytotoxique. Ces élévations étaient généralement faibles à modérées. Des accès d'hypotension artérielle transitoire (< 90/60 mm Hg) n'ayant nécessité aucun traitement ont été constatés chez 7 des 176 patients inclus dans des études cliniques de phase III après avoir reçu du filgrastim. Aucune interaction entre le filgrastim et d'autres médicaments n'a été démontrée lors des essais cliniques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Administration concomitante avec une chimiothérapie**).

Chez l'enfant, le profil d'innocuité du filgrastim est comparable à celui qu'on observe chez les patients cancéreux adultes recevant une chimiothérapie cytotoxique. Les événements indésirables considérés comme étant liés à l'administration du filgrastim par les investigateurs affectés à trois essais ouverts comprenaient les suivants : les troubles au site d'application, les troubles hématologiques (dont la thrombocytopenie), les troubles musculosquelettiques, ainsi qu'un seul cas de vascularite. Parmi ces derniers, seuls les troubles musculosquelettiques ont été observés de façon soutenue dans le cadre des autres études sur le filgrastim.

Patients atteints de leucémie myéloïde aiguë

Lors d'un essai clinique de phase III mené avec répartition aléatoire chez 521 patients présentant une leucémie myéloïde aiguë (LMA) *de novo*, 259 patients ont reçu un traitement post-chimiothérapeutique par le filgrastim et 262 patients ont reçu un placebo. Les patients ont bien toléré le filgrastim, en général. Par ailleurs, la plupart des événements indésirables ont été considérés comme des séquelles du cancer sous-jacent ou de la chimiothérapie cytotoxique. La diarrhée, les éruptions cutanées et les pétéchies constituent les événements indésirables les plus fréquemment observés lors de l'essai; aucun écart significatif n'a été décelé sur ce plan entre les groupes de traitement.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myéloablatrice suivie d'une greffe de moelle osseuse

Les effets indésirables constatés lors des essais cliniques sur le filgrastim ont été ceux qu'on observe normalement chez les patients recevant une chimiothérapie intensive suivie d'une greffe de moelle osseuse. Les événements les plus fréquents observés chez les groupes de traitement et les groupes témoins englobaient la stomatite, les nausées et les vomissements d'intensité légère à modérée. Ils n'ont pas été considérés comme étant liés au filgrastim. Lors d'essais menés avec répartition aléatoire sur la greffe de moelle osseuse chez 167 patients recevant le médicament à l'étude (le filgrastim), les événements suivants se sont produits plus fréquemment chez les patients traités par le filgrastim que chez ceux des groupes témoins : nausées (10 % p/r à 4 %), vomissements (7 % p/r à 3 %), hypertension (4 % p/r à 0 %), éruption cutanée (12 % p/r à 10 %) et péritonite (2 % p/r à 0 %). D'après l'investigateur, aucun de ces événements n'a été considéré comme étant lié au filgrastim. L'apparition d'un cas d'érythème noueux d'intensité modérée était potentiellement liée au filgrastim.

Patients cancéreux se prêtant à un prélèvement de cellules souches du sang périphérique (CSSP) suivi d'un traitement

Prélèvement de CSSP mobilisées par le filgrastim

Lors d'essais cliniques sur le filgrastim, 126 patients ont reçu du filgrastim afin d'assurer la mobilisation des CSSP. Durant la période de mobilisation, les événements indésirables liés au filgrastim comportaient principalement des douleurs musculosquelettiques d'intensité

légère à modérée, constatées chez 44 % des patients. Ces dernières se caractérisaient principalement par des douleurs médullaires osseuses (38 %). Des céphalées attribuables au filgrastim ont également été observées chez 7 % des patients. Une élévation légère à modérée des concentrations de phosphatase alcaline, liée au traitement par le filgrastim, a été constatée chez 21 % des patients dont la chimie sérique avait fait l'objet d'une évaluation durant la phase de mobilisation.

Une augmentation de la numération des neutrophiles, conséquence attendue des effets biologiques du filgrastim, a été observée chez l'ensemble des patients. Chez deux patients dont la numération leucocytaire était supérieure à $100 \times 10^9/L$, la numération leucocytaire a dépassé les valeurs initiales de $16,7 \times 10^9/L$ à $138 \times 10^9/L$ durant la période de mobilisation. Chez 88 % des patients, une hausse de la numération leucocytaire de l'ordre de $10 \times 10^9/L$ à $70 \times 10^9/L$ a été observée par rapport aux valeurs initiales. Aucun cas de leucocytose n'a été associé à des séquelles cliniques.

Par ailleurs, 65 % des patients ont souffert d'anémie légère à modérée. Chez 97 % des patients, une baisse de la numération plaquettaire, possiblement liée à la leucaphérèse, a été observée. Des numérations plaquettaires $< 50 \times 10^9/L$ n'ont été notées que chez 5 patients.

Grefe de CSSP suivie d'un traitement par le filgrastim

À la suite d'une greffe de CSSP, 110 patients ont reçu un traitement d'appoint par le filgrastim. Les événements indésirables étaient compatibles avec les événements attendus d'une chimiothérapie à dose élevée. Les douleurs musculosquelettiques d'intensité légère à modérée, constatées chez 15 % des patients, constituaient l'événement indésirable le plus fréquemment lié au filgrastim.

Patients atteints de neutropénie chronique grave

Environ 33 % des patients ayant pris part aux essais cliniques ont signalé des douleurs osseuses d'intensité légère à modérée, lesquelles ont été généralement maîtrisées au moyen d'analgésiques légers. La fréquence des douleurs musculosquelettiques généralisées a été plus élevée chez les patients traités par le filgrastim. Une splénomégalie palpable a été observée chez environ 30 % des patients. Des douleurs à l'abdomen ou au flanc ont été rarement décelées, et 12 % des patients atteints de splénomégalie palpable ont présenté une thrombocytopénie ($< 50 \times 10^9/L$). Moins de 3 % des patients ont subi une splénectomie. La plupart d'entre eux avaient des antécédents de splénomégalie avant le début des essais. Durant le traitement par le filgrastim, environ 7 % des patients ont présenté une thrombocytopénie ($< 50 \times 10^9/L$); dans la plupart des cas, celle-ci était présente avant le début de l'essai, et s'est résorbée suivant une réduction de la dose ou l'interruption du traitement par le filgrastim. Aucune séquelle hémorragique connexe grave n'a été constatée chez ces patients. Une épistaxis, observée chez 15 % des patients traités par le filgrastim, n'a été associée à une thrombocytopénie que chez 2 % des patients. L'anémie, constatée chez environ 10 % des patients, semblait liée dans la plupart des cas à la réalisation de nombreuses phlébotomies à visée diagnostique, à une maladie chronique ou à des médicaments concomitants.

Des anomalies cytogénétiques, l'évolution de l'état pathologique vers une myélodysplasie et une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ont été observées chez des patients traités par le filgrastim pour une neutropénie chronique grave (NCG) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Patients atteints de neutropénie chronique grave**). Le 31 décembre 1997, on publiait les résultats d'un programme de pharmacovigilance englobant 531 patients atteints de NCG, lesquels ont été suivis pendant une période moyenne de 4,0 ans. Parmi ces 531 patients, 32

étaient des nourrissons (âgés de 1 mois à 2 ans), 200 étaient des enfants (âgés de 2 à 12 ans) et 68 étaient des adolescents (âgés de 12 à 16 ans). D'après l'analyse de ces résultats, le risque d'apparition d'une myélodysplasie et d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ne visait que les patients atteints de neutropénie congénitale (syndrome de Kostman, agranulocytose congénitale et syndrome de Shwachman-Diamond). Analysés selon la méthode des tables de mortalité, ces résultats révèlent que le risque cumulatif d'apparition d'une leucémie ou d'une myélodysplasie à la fin de la huitième année du traitement par le filgrastim s'établissait à 16,5 % (IC à 95 % : 9,8 % à 23,3 %) chez un patient atteint de neutropénie congénitale, ce qui correspond à un taux annuel d'environ 2 %. L'évolution vers la leucémie est également consignée chez les patients atteints de neutropénie congénitale n'ayant jamais reçu de filgrastim. Cependant, on ignore si le risque d'évolution varie selon que les patients ont été traités ou non. Des anomalies cytogénétiques, dont la monosomie 7, ont été constatées chez des patients traités par le filgrastim ayant présenté des résultats normaux lors d'évaluations cytogénétiques antérieures. On ignore si l'apparition d'anomalies cytogénétiques, d'une myélodysplasie ou d'une LMA est liée à l'administration quotidienne à long terme de filgrastim ou aux antécédents naturels de NCG. Il est donc recommandé de procéder régulièrement à un hémogramme chez tout patient atteint de NCG.

Par ailleurs, il est conseillé de réaliser annuellement un examen de la moelle osseuse et des évaluations cytogénétiques chez l'ensemble des patients atteints de neutropénie congénitale (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Parmi les autres événements indésirables observés peu fréquemment, mais possiblement liés au traitement par le filgrastim, citons les suivants : réaction au point d'injection, céphalées, hépatomégalie, arthralgie, ostéoporose, éruptions cutanées, alopécie, et hématurie/protéinurie.

Patients infectés par le VIH

Lors d'un essai multicentrique, contrôlé et mené avec répartition aléatoire, 172 patients sur 258 ont reçu un traitement par le filgrastim, lequel a été bien toléré en général. Durant la période de traitement, qui s'est étalée sur 24 semaines, les événements indésirables les plus fréquents ont été les douleurs osseuses (14,5 %), les céphalées (6,4 %), la lombalgie et la myalgie (5,8 % chacune), ainsi que l'augmentation du taux de phosphatase alcaline (5,2 %).

Parmi les patients ayant reçu du filgrastim, aucun événement nouveau ou inattendu n'a été relié au traitement. Les événements indésirables observés lors des essais cliniques correspondaient à l'évolution de l'infection par le VIH ou aux événements observés dans d'autres contextes cliniques.

La mesure quantitative de l'amplification en chaîne par la polymérase fondée sur la transcriptase inverse n'a révélé aucune hausse ni baisse apparente de la réplication du VIH et de la charge virale. En outre, des études *in vitro* et *in vivo* antérieures n'avaient révélé aucune augmentation de la charge virale après l'administration de filgrastim à des sujets infectés par le VIH. Toutefois, l'essai avec répartition aléatoire ne visait pas à étudier cet aspect, et il est impossible d'exclure complètement la possibilité d'un effet causé par le filgrastim sur la réplication du VIH.

Selon les estimations établies au 31 janvier 1996, 1,2 million de patients avaient reçu un traitement par le filgrastim à l'échelle mondiale, toutes indications confondues. Parmi les quelque 150 000 patients infectés par le VIH ayant reçu un traitement par le filgrastim jusqu'à maintenant, 106 événements indésirables ont été signalés de façon spontanée dans le monde entier. Aucune nouvelle catégorie d'événement indésirable n'a été définie chez les adultes ou

les enfants recevant un traitement par le filgrastim en raison d'une neutropénie liée à une infection par le VIH. Cinq décès ont été signalés parmi les 106 rapports de pharmacovigilance provenant de sujets recevant un traitement par le filgrastim en raison d'une infection par le VIH. Trois de ces décès étaient imputables à diverses manifestations de l'évolution de l'infection. Dans le quatrième cas, la cause du décès n'était pas mentionnée. Dans le cinquième cas, le médecin a précisé que le décès était survenu dans un contexte de syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, toutefois exempt de fièvre et d'origine microbiologique, caractéristique d'une intoxication pulmonaire par la bléomycine. Toutefois, le médecin a souligné que le traitement par le filgrastim aurait pu aggraver cet état. Fait d'intérêt particulier, des essais avec répartition aléatoire et sans répartition aléatoire n'ont démontré aucune augmentation de la toxicité pulmonaire engendrée par la bléomycine après l'intégration du filgrastim au traitement.

Lors de l'essai contrôlé et mené avec répartition aléatoire sur le filgrastim, la fréquence globale de thrombocytopénie s'est établie à 9,9 % dans le groupe traité par le filgrastim comparativement à 8,1 % dans le groupe témoin. Des symptômes de thrombocytopénie grave se sont manifestés chez 7 % des patients du groupe traité par le filgrastim et chez 3,5 % des patients du groupe témoin. Lors de la deuxième semaine de l'essai, la numération plaquettaire moyenne a diminué chez les patients traités par le filgrastim, mais a retrouvé sa valeur initiale durant la troisième semaine, et est demeurée stable par la suite. Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, mené à l'échelle mondiale auprès d'environ 150 000 patients infectés par le VIH, 10 des 106 rapports spontanés d'effets indésirables étaient des cas de thrombocytopénie; 3 de ces cas ont été jugés graves.

Chez les patients infectés par le VIH, la thrombocytopénie peut avoir de multiples causes ou encore découler de l'évolution naturelle de l'infection par le VIH et des infections concomitantes. Ce fait, jumelé à la fréquence irrégulière de la thrombocytopénie chez le nombre restreint de sujets inclus dans les essais cliniques cités précédemment, empêche de confirmer l'existence d'un lien entre la thrombocytopénie et le traitement par le filgrastim chez les patients infectés par le VIH.

Dans le cadre d'un essai, une splénomégalie a été signalée chez 16 patients sur 24 (66,7 %) durant une période d'observation de 49 à 701 jours. Cependant, aucune mesure initiale de la rate n'avait été faite afin d'établir des comparaisons durant l'étude. Lors de 3 autres essais cliniques non contrôlés, une splénomégalie a été constatée chez 1 seul patient sur 297 (0,3 %). Puisque la splénomégalie survient chez 72 % des patients atteints du sida (une observation clinique courante) durant l'évolution de leur maladie, il est probable que la splénomégalie observée soit imputable à l'infection par le VIH et non au filgrastim.

Expérience clinique pertinente pour l'ensemble des indications

Les effets indésirables énumérés sous des indications précises peuvent également se produire pour l'ensemble des indications.

Les effets indésirables survenus dans l'ensemble des essais cliniques, auxquels ont participé un total de 1 834 patients, et dont la fréquence chez les patients traités par filgrastim dépassait de 5 % ou plus celle observée chez les sujets témoins sont énumérés ci-après. Cette liste ne comprend pas les effets indésirables mentionnés dans les sections précédentes sur les effets indésirables classés en fonction des indications : paresthésie, érythème, douleur oropharyngée, diminution de l'appétit, douleur buccale, malaise, œdème périphérique, sepsie, bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, spasmes musculaires, étourdissements, hypoesthésie, insomnie, hypersensibilité, baisse du taux

d'hémoglobine, éruption maculopapuleuse et réaction à une transfusion.

8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Outre les événements indésirables cités précédemment, des effets indésirables graves ont été observés après la commercialisation chez des patients recevant du filgrastim, y compris :

- Splénomégalie (augmentation du volume de la rate) et rupture splénique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Rupture splénique**)
- Aortite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires**)
Syndrome de fuite capillaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires**)
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles respiratoires**)
- Crise de drépanocytose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hématologiques**)
- Leucocytose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hématologiques**)
- Syndrome myélodysplasique (SMD) et leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez des personnes atteintes d'un cancer du sein ou d'un cancer du poumon (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogenèse et mutagenèse**)

- Réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles immunitaires, Hypersensibilité/réactions allergiques**)
- Vascularite cutanée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles immunitaires**)
- Glomérulonéphrite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles rénaux**)
- Hémorragie alvéolaire (se présentant sous forme d'infiltrats pulmonaires et d'une hémoptysie) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles respiratoires**)
- Syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique)
- Chondrocalcinose articulaire (pyrophosphate de calcium) (patients traités pour le cancer)
- Diminution de la densité osseuse et ostéoporose (enfants ou adolescents atteints de NCG et recevant un traitement à long terme par le filgrastim)
- Douleurs osseuses

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves »

Aucune interaction médicamenteuse grave n'a été cernée.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Des études chez l'animal ont révélé l'interaction du filgrastim avec d'autres cytokines, dont les facteurs de croissance hématopoïétique. Cependant, aucun essai clinique n'a permis de caractériser l'innocuité et l'efficacité de l'administration du filgrastim avec d'autres cytokines, ni le risque d'interaction entre ces agents. En conséquence, les médicaments pouvant potentialiser la libération des neutrophiles, comme le lithium, doivent être employés avec précaution.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction avec les comportements n'a été établie..

9.4 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des herbes médicinales n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

L'activité hématopoïétique accrue de la moelle osseuse notée en réponse au traitement par facteur de croissance a été associée à des modifications transitoires positives observables par imagerie. Il faut donc tenir compte de ce phénomène au moment d'interpréter les résultats d'épreuves d'imagerie osseuse.

10 pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Le filgrastim, facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) humain, est fabriqué grâce à la technologie de l'ADN recombinant. Le G-CSF régule la production de neutrophiles au sein de la moelle osseuse; le G-CSF endogène est une glycoprotéine produite par les monocytes, les fibroblastes et les cellules endothéliales . La recherche a démontré les effets directs minimaux *in vivo* ou *in vitro* de ce facteur de croissance hématopoïétique sur la production d'autres espèces de cellules hématopoïétiques. Grastofil^{MD} (filgrastim) est un facteur de croissance granulocytaire humain méthionylé recombinant (r-metHuG-CSF).

Facteurs de croissance hématopoïétique

Les facteurs de croissance hématopoïétique sont des glycoprotéines qui agissent sur les cellules hématopoïétiques en se liant à des récepteurs de surface spécifiques sur les cellules, stimulant ainsi la prolifération, la différenciation, l'engagement et l'activation fonctionnelle de certaines cellules matures.

Le G-CSF endogène est un facteur de croissance hématopoïétique spécifique à une lignée et dont la sélectivité vise la lignée neutrophile. Le G-CSF n'est pas spécifique à l'espèce. La recherche a démontré qu'il agit principalement sur la prolifération et la différenciation des progéniteurs de granulocytes neutrophiles ainsi que sur l'activation fonctionnelle de certaines cellules matures (notamment par l'accroissement de la capacité phagocytaire, l'amorçage du métabolisme cellulaire lié à la stimulation du métabolisme oxydatif, la cytotoxicité à médiation d'anticorps et l'expression accrue de certaines fonctions liées aux antigènes de surface cellulaire).

10.2 Pharmacodynamique

Lors d'études de phase I menées auprès de 96 patients présentant différentes formes de cancer non myéloïde, le filgrastim a donné lieu à une augmentation dose-dépendante de la numération des neutrophiles, et ce, à toutes les doses administrées (plage : 1 à

70 mcg/kg/jour). Cette hausse de la numération des neutrophiles a été observée lors de l'administration du filgrastim par voie intraveineuse (1 à 70 mcg/kg deux fois par jour), par voie sous-cutanée (1 à 3 mcg/kg une fois par jour) ou par perfusion sous-cutanée continue (3 à 11 mcg/kg/jour). Après l'arrêt du traitement par le filgrastim, la numération des neutrophiles est revenue à sa valeur initiale en l'espace de 4 jours, dans la plupart des cas. L'analyse des neutrophiles isolés a révélé une activité phagocytaire normale (mesurée grâce à la chimioluminescence stimulée par le zymosan) ainsi qu'une activité chimiotactique normale (mesurée grâce à la migration sous agarose reposant sur la N-formyl-méthionyl-leucyl-phénylalanine [fMLP] comme agent chimiotactique) *in vitro*.

Des études antérieures ont indiqué un accroissement de la numération absolue des monocytes proportionnel à la dose chez la plupart des patients recevant du filgrastim. Toutefois, le pourcentage de monocytes calculé par formule leucocytaire s'est maintenu dans l'intervalle de normalité. Lors de l'ensemble des études réalisées jusqu'à maintenant, la numération absolue des éosinophiles et basophiles est demeurée inchangée et s'inscrivait dans l'intervalle de normalité après l'administration de filgrastim. Par contre, chez certains sujets en bonne santé et patients cancéreux, l'administration de filgrastim a entraîné une augmentation des numérations lymphocytaires.

Des formules leucocytaires obtenues lors d'essais cliniques ont démontré une transition vers les cellules souches granulocytaires (virage à gauche), ainsi que l'apparition de promyélocytes et de myéloblastes; ce phénomène a surtout été observé durant la phase de rétablissement des neutrophiles à la suite d'un nadir engendré par la chimiothérapie. On a également observé la présence de corps de Döhle, l'accroissement de la granulation des granulocytes, ainsi que l'hypersegmentation des neutrophiles. Ces changements transitoires n'ont occasionné aucune séquelle clinique et n'étaient pas nécessairement liés à une infection.

10.3 Pharmacocinétique

Les résultats de travaux publiés par des investigateurs indépendants indiquent que le filgrastim se lie au récepteur du G-CSF à la surface des neutrophiles et que le complexe médicament-récepteur est internalisé vers le compartiment endosomal avant d'être recyclé ou dégradé; ce processus semble constituer un important mode d'élimination du filgrastim. Globalement, on observe que la pharmacocinétique du filgrastim a des composantes linéaire et non linéaire en ce qui concerne l'élimination par l'intermédiaire du récepteur, un phénomène qui dépend de la concentration sérique du filgrastim et de la variation du nombre de cellules précurseurs et de neutrophiles circulants – des manifestations complexes qui dépendent également du schéma posologique du filgrastim et des effets biologiques de la prise de multiples doses.

À l'intérieur du large éventail de doses de filgrastim étudiées (3,45 à 69,0 µg/kg) dans le cadre des premiers essais cliniques, l'absorption et la clairance du filgrastim se rapprochaient, de façon générale, d'un modèle pharmacocinétique de premier ordre, montrant une corrélation linéaire positive entre la dose parentérale, d'une part, et la concentration sérique ainsi que l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps, d'autre part. À la suite d'une perfusion intraveineuse continue de 20 mcg/kg de filgrastim administrée sur une période de 24 heures, les concentrations sériques moyennes et médianes se sont établies respectivement à 48 ng/mL et à 56 ng/mL environ.

L'administration sous-cutanée de doses de 3,45 mcg/kg et de 11,5 mcg/kg a produit respectivement des concentrations sériques maximales de 4 et de 49 ng/mL, et ce, en l'espace de 2 à 8 heures. Chez des sujets en bonne santé et des patients cancéreux, le volume de

distribution s'est établi à 150 mL/kg, en moyenne. La demi-vie d'élimination a atteint environ 3,5 heures chez ces deux populations. Les taux de clairance du filgrastim étaient de 0,5 à 0,7 mL/min/kg. Par ailleurs, l'administration de doses uniques par voie parentérale ou de doses quotidiennes par voie intraveineuse durant une période de 14 jours a généré des demi-vies comparables. Les demi-vies du filgrastim ont été similaires suivant l'administration intraveineuse (231 minutes, doses de 34,5 mcg/kg) et l'administration sous-cutanée (210 minutes, doses de 3,45 mcg/kg) du produit. Enfin, l'administration de 20 µg/kg pendant une période de 11 à 20 jours par perfusions intraveineuses de 24 heures en continu a stabilisé les concentrations sériques de filgrastim à l'état d'équilibre sans produire aucun signe d'accumulation médicamenteuse durant la période visée.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : Dans le cadre d'une étude menée auprès de 15 enfants présentant un neuroblastome, 5 enfants ont été traités par chacune des 3 doses du produit de référence (Neupogen), soit 5, 10 et 15 mcg/kg/jour par voie sous-cutanée durant 10 jours. Les concentrations maximales de filgrastim (soit de 3 à 117 ng/mL) ont été atteintes entre 4 et 12 heures après l'administration. Des concentrations mesurables de filgrastim ont été décelées durant tout l'intervalle posologique de 24 heures. Les demi-vies d'élimination moyennes se sont établies respectivement à 5,8 heures et à 4,5 heures le premier et le dixième jour du traitement.

Gériatrie : Il n'y a pas de données pharmacocinétiques avec le produit de référence (Neupogen) sur les patients âgés de plus de 65 ans.

11 Entreposage, Stabilité et traitement

Grastofil^{MD} (filgrastim) doit être conservé au réfrigérateur, à une température de 2 °C à 8 °C.

Une exposition accidentelle ponctuelle de Grastofil^{MD} à des températures pouvant aller jusqu'à 30 °C ou à des températures de congélation (inférieures à 0 °C) ne nuit pas à sa stabilité. Si Grastofil^{MD} est exposé pendant plus de 24 heures ou s'il est congelé plus d'une fois, il ne doit pas être utilisé.

Tout au long de sa durée de conservation et à des fins d'utilisation ambulatoire, le patient peut retirer Grastofil^{MD} du réfrigérateur et le conserver à la température ambiante (n'excédant pas 25 °C) une seule fois, pendant une période maximale de 15 jours. À la fin de cette période, Grastofil^{MD} ne doit pas être remis au réfrigérateur et doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Il convient d'inspecter visuellement les médicaments parentéraux pour y déceler toute particule ou décoloration avant l'administration, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent.

La seringue préremplie ainsi que son dispositif de protection activé doivent être jetés ensemble dans un contenant à rebuts approuvé résistant aux perforations.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Grastofil^{MD} (filgrastim) ne doit pas être agité vigoureusement. Ne pas congeler. Conserver le produit dans la boîte fournie afin de le protéger de la lumière.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

| | |
|-------------------------------|---|
| Nom propre : | Filgrastim |
| Nom chimique : | Facteur de croissance granulocytaire humain méthionylé recombinant (r-metHuG-CSF) |
| Formule moléculaire : | $C_{845}H_{1339}N_{223}O_{243}S$ |
| Masse moléculaire : | Le filgrastim est composé de 175 acides aminés avec un poids moléculaire de 18 800 daltons. |
| Formule développée : | Le filgrastim est une protéine composée de 175 acides aminés, et est fabriqué par la technologie de l'ADN recombinant. Il est produit par la bactérie <i>Escherichia coli</i> (<i>E. coli</i>) dans laquelle on a inséré le gène humain du G-CSF. Le poids moléculaire du filgrastim s'établit à 18 800 daltons. L'ordre des acides aminés du filgrastim est identique à la séquence naturelle prédite par l'analyse des séquences de l'ADN humain, sauf si une méthionine est ajoutée à l'extrémité N-terminale (cette addition est nécessaire à son expression par <i>E. coli</i>). Étant donné que le filgrastim est produit par la bactérie <i>E. coli</i> , il n'est pas glycosylé et est donc différent du G-CSF humain. |
| Propriétés physicochimiques : | Le filgrastim est une substance pharmaceutique liquide, claire et incolore ayant un pH de $4,0 \pm 0,2$. |

Caractéristiques du produit

Grastofil^{MD} (filgrastim) est un liquide stérile, transparent, incolore et sans agent de conservation.

14 essais CLINIQUES

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Trois études comparatives de phase I ont été menées sur la pharmacocinétique (PC)/pharmacodynamie (PD) chez 187 volontaires en bonne santé (144 sous Grastofil^{MD}). L'objectif de ces études était d'appuyer la similarité entre Grastofil^{MD} et le médicament biologique de référence (Neupogen).

- L'étude KWI-300-101 était une étude croisée avec inversion de traitement, à dose unique, menée à double insu et avec répartition aléatoire chez des volontaires en bonne santé, visant à évaluer la pharmacocinétique (PC) et la pharmacodynamie (PD) de Grastofil^{MD} et du produit de référence. Des doses uniques de Grastofil^{MD} à 5 mcg/kg (300 mcg/0,5 mL) ou de Neupogen à 5 mcg/kg (480 mcg/0,5 mL) ont été administrées par voie intraveineuse.
- L'étude KWI-300-102 était une étude croisée avec inversion de traitement, à dose unique, menée à double insu et avec répartition aléatoire chez des volontaires en bonne santé, visant à évaluer la pharmacocinétique (PC) et la pharmacodynamie (PD) de Grastofil^{MD} et

du produit de référence. Des doses uniques de Grastofil^{MD} à 75 mcg et 150 mcg (300 mcg/0,5 mL) ou de Neupogen à 75 mcg et 150 mcg (300 mcg/0,5 mL) ont été administrées par voie sous-cutanée. Les paramètres PC ont été évalués uniquement à la dose de 150 mcg, et les résultats sont résumés dans le tableau 5.

- L'étude KWI-300-103 était une étude à doses répétées avec répartition aléatoire, menée à double insu, en groupes parallèles, contrôlée par placebo et par traitement actif, visant à évaluer la pharmacocinétique (PC) et la pharmacodynamie (PD) de Grastofil^{MD} et du produit de référence chez des volontaires en bonne santé. Des doses de Grastofil^{MD} ou de Neupogen à 5 mcg/kg/jour (480 mcg/0,5 mL) pendant 4 jours ou un placebo (solution physiologique de NaCl à 0,9 %, 0,5 mL/jour) pendant 4 jours ont été administrées par voie sous-cutanée.

Dans les études de phase I décrites ci-dessous, la population selon le protocole était définie comme l'ensemble de la population qui comprenait tous les sujets répartis aléatoirement sans aucune déviation majeure par rapport au protocole. Cette population était considérée comme étant la population d'analyse principale tant pour l'évaluation pharmacocinétique que pharmacodynamique.

De plus, une étude non comparative sur l'innocuité et à un seul groupe (étude KWI-300-104) a été menée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade IIA, IIB ou IIIA, qui ont été soumises à une chimiothérapie TAC en tant que traitement d'appoint; parmi ces patientes, 120 ont reçu Grastofil^{MD}.

Étude KWI-300-101

Un aperçu des conceptions des études et des caractéristiques démographiques des patients participants à l'étude clinique **KWI-300-101** est présenté dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Études cliniques sur Grastofil^{MD} – Résumé des conceptions des études et des caractéristiques démographiques des patients

| Étude | Plan | Posologie, voie d'administration | Durée | Sujets de l'étude (n) | Âge moyen (fourchette) | Sexe n (%) |
|--------------------|---|---|-----------|-----------------------|------------------------|--|
| KWI-300-101 | Étude de phase I croisée avec inversion de traitement, à dose unique, menée à double insu et avec répartition aléatoire – évaluation de la PC et de la PD de Grastofil ^{MD} et de Neupogen chez des volontaires en bonne santé | Grastofil ^{MD} 5 mcg/kg (300 µg/0,5 mL en seringues préremplies à usage unique), par voie intraveineuse Neupogen 5 mcg/kg (480 µg/0,5 mL en seringues préremplies à usage unique), par voie intraveineuse | ~45 jours | 36 | 30.6 (19-43) | 18 (50 %) hommes 18 (50 %) femmes |

Les paramètres pharmacocinétiques dans l'étude KWI-300-101 sont résumés dans le 5.

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques moyens de la population selon le protocole après une seule perfusion intraveineuse de 5 mcg/kg de Grastofil^{MD} ou de Neupogen chez des volontaires en bonne santé (étude KWI-300-101)

| Paramètre | | Grastofil ^{MD} (N = 35) | Neupogen (N = 35) | Rapport des moyennes géométriques [%] ^b |
|-------------------------------------|---------------|-------------------------------------|----------------------|--|
| ASC _T (min*ng/mL) | Moyenne (É-T) | 22 047 (4 060) | 24 341 (4 530) | 90,6 |
| C _{max} [ng/mL] | Moyenne (É-T) | 103 (15) | 112 (16) | 92,5 |
| T _{1/2} [min] ^a | Moyenne (É-T) | 410 (84) | 388 (113) | |
| T _{max} [min] | Moyenne (É-T) | 16,3 (9,1) | 16,0 (5,5) | |
| Clairance (mL/min) | Moyenne (É-T) | 16,4 (4,1) | 14,9 (3,7) | |
| Volume de distribution (mL) | Moyenne (É-T) | 9 875 (4 003) | 8 575 (4 241) | |

ASC_T = aire sous la courbe de concentration en fonction du temps mesurée à partir de l'heure 0 jusqu'à 32 heures après l'administration de filgrastim; C_{max} = concentration plasmatique maximale;

T_{1/2} = demi-vie terminale; T_{max} = temps écoulé avant l'atteinte de la C_{max}; É-T = écart-type; clairance = clairance systémique; volume de distribution, basé sur l'ASC (0-∞)

^a = La demi-vie terminale a été mesurée à partir du prélèvement d'un échantillon sanguin jusqu'à 32 heures après l'administration de la dose

^b = Le rapport des moyennes géométriques est le rapport (Grastofil^{MD}/Neupogen) de la transformation inverse des moyennes des moindres carrés.

Dans l'étude KWI-300-101, un des 36 sujets répartis aléatoirement et traités au moyen de la dose à l'étude a obtenu un résultat positif à un test de grossesse au jour 5. En raison de ce résultat, la deuxième dose ne lui a pas été administrée. Cette patiente a été exclue de la population selon le protocole, et donc un total de 35 sujets ont été inclus dans la population selon le protocole.

Les résultats pharmacodynamiques de l'étude KWI-300-101 sont résumés dans le 6.

La C_{max} et l'ASC du nombre absolu de neutrophiles (NAN) ont été évaluées en tant que paramètres d'évaluation pharmacodynamiques après l'administration de Grastofil^{MD} et de Neupogen. Les résultats ont démontré la similarité de Grastofil^{MD} et de Neupogen en ce qui a trait aux variables de PD, c'est-à-dire la C_{max} du NAN et l'ASC₍₀₋₇₂₎ du NAN après une seule perfusion intraveineuse de 5 µg/kg (Tableau 6). Dans les deux groupes de traitement, le NAN a augmenté comme prévu après la perfusion intraveineuse, atteignant un maximum après 12 heures avant de redescendre aux valeurs initiales 72 heures après l'administration de la dose.

Tableau 6 : Paramètres pharmacodynamiques de la population selon le protocole après une seule perfusion intraveineuse de 5 mcg/kg de Grastofil^{MD} ou de Neupogen chez des volontaires en bonne santé (étude KWI-300-101)

| Paramètre | | Grastofil ^{MD} (N = 35) | Neupogen (N = 35) | Rapport des moyennes géométriques [%] ^a | IC à 95 % [%] |
|---|---------------|-------------------------------------|----------------------|--|---------------|
| C _{max} du NAN [cellules x 10 ⁹ /L] | Moyenne (É-T) | 19,0 (4,4) | 19,3 (5,2) | 99,5 | 92,5 - 107,1 |
| ASC _{0-72 h} du NAN [min*cellules x 10 ⁹ /L] | Moyenne (É-T) | 46 137 (8 608) | 46 602 (9 322) | 99,1 | 94,8 - 103,7 |

NAN = nombre absolu de neutrophiles; C_{max} = NAN maximal observé pendant l'intervalle d'échantillonnage; ASC₀₋₇₂ = aire sous la courbe (calculée par la règle du trapèze linéaire) mesurée à partir du moment zéro jusqu'à 72 heures; É-T = écart-type; IC = intervalle de confiance

^a = Le rapport des moyennes géométriques est le rapport (Grastofil^{MD}/Neupogen) de la transformation inverse des moyennes des moindres carrés.

Étude KWI-300-102

Un aperçu des conceptions des études et des caractéristiques démographiques des patients participants à l'étude clinique **KWI-300-102** est présenté dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Études cliniques sur Grastofil^{MD} – Résumé des conceptions des études et des caractéristiques démographiques des patients

| Étude | Plan | Posologie, voie d'administration | Durée | Sujets de l'étude (n) | Âge moyen (fourchette) | Sexe n (%) |
|--------------------|--|---|-----------|-----------------------|------------------------|--------------------------------------|
| KWI-300-102 | Étude de phase I sur la dose-réponse, croisée avec inversion de traitement, à dose unique, menée à double insu et avec répartition aléatoire – évaluation de la PC et de la PD de Grastofil ^{MD} et de Neupogen chez des volontaires en bonne santé | Grastofil ^{MD} 75 mcg et 150 mcg (300 mcg/0,5 mL en seringues préremplies à usage unique), par voie sous-cutanée Neupogen 75 mcg et 150 mcg (300 mcg/0,5 mL en seringues préremplies à usage unique), par voie sous-cutanée | ~45 jours | 73 | 29.5 (19-52) | 48 (66 %) hommes 25 (34 %) femmes |

Les paramètres pharmacocinétiques dans l'étude KWI-300-102 ont été évalués uniquement à la dose de 150 mcg, et les résultats sont résumés au Tableau 8.

Tableau 8 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (É-T) de la population selon le protocole après une seule injection sous-cutanée de 150 mcg de Grastofil^{MD} ou de Neupogen chez des volontaires en bonne santé (étude KWI-300-102)

| Paramètre | | Grastofil ^{MD} 150 µg (N = 35) | Neupogen 150 µg (N = 35) | Rapport des moyennes géométriques [%] ^b | IC à 90 % [%] |
|-------------------------------------|------------------|---|--------------------------------|---|---------------|
| ASC _T [min*ng/mL] | Moyenne (É-T) | 3 276 (920) | 3 415 (1 094) | 96,8 | 91,0-103,0 |
| C _{max} [ng/mL] | Moyenne (É-T) | 7,72 (2,35) | 8,35 (3,05) | 94,6 | 85,9-104,1 |
| T _{1/2} [min] ^a | Moyenne (É-T) | 519 (154) | 551 (197) | | |
| T _{max} [min] | Moyenne (É-T) | 279 (42) | 284 (54) | | |

ASC_T = aire sous la courbe de concentration en fonction du temps mesurée à partir de l'heure 0 jusqu'à 72 heures après l'administration de filgrastim; C_{max} = concentration plasmatique maximale;

T_{1/2} = demi-vie d'élimination terminale; T_{max} = temps écoulé avant l'atteinte de la C_{max}; É-T = écart-type;

IC = intervalle de confiance

^a = La demi-vie terminale a été mesurée à partir du prélèvement d'un échantillon sanguin jusqu'à 72 heures après l'administration de la dose

^b = Le rapport des moyennes géométriques est le rapport (Grastofil^{MD}/Neupogen) de la transformation inverse des moyennes des moindres carrés.

Dans le cadre de l'étude KWI-300-102, 73 sujets ont été répartis aléatoirement et ont pris la dose de 150 mcg ou de 75 mcg (36 sujets de la cohorte traitée par 150 mcg et 37 sujets de la cohorte traitée par 75 mcg). Parmi ces 73 sujets, 5 ont été exclus de la population selon le protocole (4 sujets de la cohorte traitée par 75 mcg et 1 sujet de la cohorte traitée par 150 mcg) et 68 sujets ont été inclus dans la population selon le protocole (35 sujets de la cohorte traitée par 150 mcg et 33 sujets de la cohorte traitée par 75 mcg). Les raisons des exclusions comprenaient un effet indésirable (infection) chez 2 sujets, l'absence de valeur pour le NAN au jour 8 de l'étude chez 2 sujets et un retrait volontaire du consentement par 1 sujet.

Les résultats pharmacodynamiques de l'étude KWI-300-102 sont résumés dans le Tableau 9 et le Tableau 10.

La C_{max} et l'ASC du nombre absolu de neutrophiles (NAN) ont été évaluées en tant que paramètres d'évaluation pharmacodynamiques après l'administration de Grastofil^{MD} et de Neupogen. Les résultats ont démontré la similarité de Grastofil^{MD} et de Neupogen en ce qui a trait aux variables de PD, c'est-à-dire la C_{max} du NAN et l'ASC₍₀₋₇₂₎ du NAN après une injection unique par voie s.c. de Grastofil^{MD} à 150 mcg ou à 75 mcg ou de Neupogen à 150 mcg ou à 75 µg (Tableau 9 et Tableau 10). Dans les deux groupes de traitement, le NAN a augmenté comme prévu après l'injection s.c. avec les deux doses (150 mcg et 75 mcg), atteignant une valeur maximale après environ 12 heures, puis a diminué au point où sa valeur se situait près

des valeurs initiales 72 heures après l'administration de la dose.

Tableau 9 : Paramètres pharmacodynamiques de la population selon le protocole après une seule injection sous-cutanée de 75 µg de Grastofil^{MD} ou de Neupogen chez des volontaires en bonne santé (étude KWI-300-102)

| Paramètre | | Grastofil ^{MD} 75 µg (N = 33) | Neupogen 75 µg (N = 33) | Rapport des moyennes géométriques [%] ^a | IC à 95 % [%] |
|---|------------------|---|----------------------------|---|------------------|
| C _{max} du NAN [cellules × 10 ⁹ /L] | Moyenne (É-T) | 17,1 (3,7) | 18,6 (4,1) | 92,0 | 87,1 à 97,1 |
| ASC _{0-72 h} du NAN [min*cellules × 10 ⁹ /L] | Moyenne (É-T) | 35 077 (6 526) | 37 010 (7 623) | 95,0 | 91,1 à 99,0 |

NAN = nombre absolu de neutrophiles; C_{max} = NAN maximal observé pendant l'intervalle d'échantillonnage; ASC₀₋₇₂ = aire sous la courbe (calculée par la règle du trapèze linéaire) mesurée à partir du moment zéro jusqu'à 72 heures; É-T = écart-type; IC = intervalle de confiance

^a = Le rapport des moyennes géométriques est le rapport (Grastofil^{MD}/Neupogen) de la transformation inverse des moyennes des moindres carrés.

Tableau 10 : Paramètres pharmacodynamiques de la population selon le protocole après une seule injection sous-cutanée de 150 mcg de Grastofil^{MD} ou de Neupogen chez des volontaires en bonne santé (étude KWI-300-102)

| Paramètre | | Grastofil ^{MD} 150 mcg (N = 35) | Neupogen 150 mcg (N = 35) | Rapport des moyennes géométriques [%] ^a | IC à 95 % [%] |
|---|------------------|--|---------------------------------|---|------------------|
| C _{max} du NAN [cellules × 10 ⁹ /L] | Moyenne (É-T) | 19,0 (3,8) | 19,6 (3,3) | 96,3 | 91,02 à 101,93 |
| ASC _{0-72 h} du NAN [min*cellules × 10 ⁹ /L] | Moyenne (É-T) | 43 209 (7 922) | 43 980 (6 866) | 97,7 | 92,97 à 102,64 |

NAN = nombre absolu de neutrophiles; C_{max} = NAN maximal observé pendant l'intervalle d'échantillonnage; ASC₀₋₇₂ = aire sous la courbe (calculée par la règle du trapèze linéaire) mesurée à partir du moment zéro jusqu'à 72 heures; É-T = écart-type; IC = intervalle de confiance

^a = Le rapport des moyennes géométriques est le rapport (Grastofil^{MD}/Neupogen) de la transformation inverse des moyennes des moindres carrés.

Un aperçu des conceptions des études et des caractéristiques démographiques des patients participants à l'étude clinique **KWI-300-103** est présenté dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Études cliniques sur Grastofil^{MD} – Résumé des conceptions des études et des caractéristiques démographiques des patients

| Étude | Plan | Posologie, voie d'administration | Durée | Sujets de l'étude (n) | Âge moyen (fourchette) | Sexe n (%) |
|--------------------|---|--|-----------|-----------------------|------------------------|--------------------------------------|
| KWI-300-103 | Étude de phase I, menée à double insu avec répartition aléatoire, en groupes parallèles et contrôlée par traitement actif et par placebo, visant à évaluer la PD d'une dose répétée de Grastofil ^{MD} et de Neupogen chez des volontaires en bonne santé | Grastofil ^{MD} 5 mcg/kg/jour pendant 4 jours (480 mcg de filgrastim / 0,5 mL en seringues préremplies à usage unique); par voie sous-cutanée Neupogen 5 mcg/kg/jour pendant 4 jours (480 mcg de filgrastim / 0,5 mL en seringues préremplies à usage unique); par voie sous-cutanée Placebo; solution physiologique de NaCl à 0,9 %, 0,5 mL par jour pendant 4 jours; par voie sous-cutanée | ~20 jours | 78 | 28.0 (18 à 48) | 38 (49 %) hommes 40 (51 %) femmes |

Les paramètres pharmacocinétiques dans l'étude KWI-300-103 sont résumés dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (É-T) de la population selon le protocole Après l'administration d'une injection s.c. unique et de quatre injections s.c. quotidiennes de 5 mcg/kg de Grastofil^{MD} ou de Neupogen chez des volontaires en bonne santé (étude KWI-300-103)

| Paramètre | | Grastofil ^{MD} (N = 35) | Neupogen (N = 34) | Rapport des moyennes géométriques [%] ^b | IC à 90 % [%] |
|---|---------------|-------------------------------------|----------------------|--|---------------|
| ASC _T [min*ng/mL] Jour 1 | Moyenne (É-T) | 11 735 (2 737) | 11 839 (3 292) | 100,2 | 90,3-111,1 |
| ASC _{éé} [min*ng/mL] Jour 4 | Moyenne (É-T) | 5 441 (1 485) | 5 388 (1 790) | 102,3 | 91,1-114,9 |
| C _{max} [ng/mL] Jour 1 | Moyenne (É-T) | 25,9 (7,0) | 25,5 (7,8) | 102,2 | 91,3-114,5 |
| T _{1/2} [min] ^a Jour 1 | Moyenne (É-T) | 216 (48) | 207 (39) | | |
| T _{max} [min] Jour 1 | Moyenne (É-T) | 297 (35) | 307 (33) | | |

ASC_T = aire sous la courbe de concentration en fonction du temps mesurée à partir de l'heure 0 jusqu'à 24 heures après l'administration de filgrastim; ASC_{éé} = aire sous la courbe de concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre, après l'administration de la dernière dose de filgrastim (jour 4 de l'essai) et jusqu'à la dernière concentration mesurée de filgrastim; C_{max} = concentration plasmatique maximale;

T_{1/2} = demi-vie terminale;

T_{max} = temps écoulé avant l'atteinte de la C_{max}; É-T = écart-type; IC = intervalle de confiance

^a = La demi-vie terminale a été mesurée à partir du prélèvement d'un échantillon sanguin jusqu'à 24 heures après l'administration de la dose

^b = Le rapport des moyennes géométriques est le rapport (Grastofil^{MD}/Neupogen) de la transformation inverse des moyennes des moindres carrés.

Dans le cadre de l'étude KWI-300-103, 78 sujets en bonne santé ont été répartis aléatoirement et ont reçu un traitement. Parmi ces sujets, 3 ont été exclus de la population selon le protocole, et 75 ont été inclus dans la population selon le protocole (35 sujets traités par Grastofil^{MD}, 34 sujets traités par Neupogen et 6 sujets sous placebo). Les raisons de l'exclusion comprenaient un effet indésirable (infection) chez 2 sujets et un retrait volontaire du consentement avant le jour 4 par un sujet.

Les résultats pharmacodynamiques de l'étude KWI-300-103 sont résumés dans le Tableau 13.

La C_{max} et l'ASC du nombre absolu de neutrophiles (NAN) ont été évaluées en tant que paramètres d'évaluation pharmacodynamiques après l'administration de Grastofil^{MD} et de Neupogen. Les résultats ont démontré la similarité de Grastofil^{MD} et de Neupogen en ce qui a trait aux variables de PD après l'administration d'une dose unique et de doses répétées de 5 µg/kg par voie s.c. (Tableau 13). Dans les deux groupes de traitement actif, le NAN moyen a augmenté comme prévu après l'injection s.c., atteignant une concentration maximale après environ 12 heures, et a ensuite diminué au jour 1 de l'essai. Des schémas similaires ont été observés au jour 4, mais les concentrations étaient plus élevées. La C_{max} du NAN avait

augmenté d'environ 45 % entre le jour 1 et le jour 4 pour les deux produits. Dans le groupe placebo, le NAN moyen est demeuré comme prévu au niveau initial pendant toute la journée au cours des deux jours de l'essai.

Tableau 13 : Paramètres pharmacodynamiques de la population selon le protocole après l'administration de quatre injections s.c. quotidiennes de 5 mcg/kg de Grastofil^{MD} ou de Neupogen chez des volontaires en bonne santé (étude KWI-300-103)

| Paramètre | | Grastofil ^{MD} (N = 35) | Neupogen ^{MD} (N = 34) | Placebo (N = 6) | Rapport des moyennes géométriques [%] ^a | IC à 95 % [%] |
|--|---------------|-------------------------------------|------------------------------------|--------------------|--|---------------|
| C _{max} (0-96 h) du NAN [cellules × 10 ⁹ /L] | Moyenne (É-T) | 30,5 (6,2) | 32,3 (7,7) | 4,14 (0,63) | 95,2 | 85,8 à 105,6 |
| ASC _{0-96 h} du NAN [min*cellules × 10 ⁹ /L] | Moyenne (É-T) | 114 232 (19 346) | 119 436 (20 700) | ND | 95,6 | 88,0-103,8 |

NAN = nombre absolu de neutrophiles; C_{max} = NAN maximal observé pendant l'intervalle d'échantillonnage; ASC_{0-96 h} = aire sous la courbe de concentration en fonction du temps à partir de l'heure 0 jusqu'à 96 heures après la première administration de filgrastim; É-T = écart-type; IC = intervalle de confiance, ND = non déterminée

^a = Le rapport des moyennes géométriques est le rapport (Grastofil^{MD}/Neupogen) de la transformation inverse des moyennes des moindres carrés.

Dans l'étude KWI-300-103, le nombre absolu de cellules CD34+ a aussi été évalué au jour 1 de l'étude (c'est-à-dire au départ) et au jour 5 (après 4 doses de traitement). Le nombre moyen de cellules CD34+ était de 2,00 ± 0,80/mcL pour Grastofil^{MD} et de 1,86 ± 0,75/mcL pour Neupogen au départ. Au jour 5, le nombre de cellules CD34+ a augmenté à 27,65 ± 16,54/mcL avec Grastofil^{MD}, et à 24,48 ± 14,98/mcL avec Neupogen. Pour ce qui est du groupe placebo, le nombre moyen de cellules CD34+ était similaire au jour 1 et au jour 5 (2,34 ± 0,70/mcL par rapport à 2,56 ± 0,78/mcL).

Étude KWI-300-104

| Étude | Plan | Posologie, voie d'administration | Durée | Sujets de l'étude (n) | Âge moyen (fourchette) | Sexe n (%) |
|-------------|--|---|--------------|-----------------------|------------------------|--------------------|
| KWI-300-104 | Étude de phase 3, multicentrique et non comparative, visant à évaluer l'innocuité d'une dose répétée de Grastofil ^{MD} chez des patientes atteintes d'un cancer du sein | Grastofil ^{MD} 5 mcg/kg/jour (300 mcg ou 480 mcg de filgrastim / 0,5 mL en seringues préremplies à usage unique), administrés chaque jour pendant une période définie (pouvant aller jusqu'au jour 15 de | ~51 semaines | 120 | 39.9 (28 à 68) | 120 (100 %) femmes |

| Étude | Plan | Posologie, voie d'administration | Durée | Sujets de l'étude (n) | Âge moyen (fourchette) | Sexe n (%) |
|-------|---|----------------------------------|-------|-----------------------|------------------------|------------|
| | recevant une chimiothérapie TAC en tant que traitement régulier | l'étude), par voie sous-cutanée | | | | |

Étude KWI-300-104

Étude non comparative sur l'innocuité et à un seul groupe

L'étude KWI-300-104 était une étude multicentrique à un seul groupe et à doses répétées, visant à évaluer l'innocuité de Grastofil^{MD} (5 mcg/kg/jour, par voie sous-cutanée) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade IIA, IIB ou IIIA recevant une chimiothérapie TAC (docétaxel à 75 mg/m² par voie i.v., doxorubicine à 50 mg/m² par voie i.v. et cyclophosphamide à 500 mg/m² par voie i.v.) connue pour induire une neutropénie. L'étude était composée de 3 périodes de traitement : sélection (jusqu'à 3 semaines), période de traitement (6 cycles, 3 semaines entre chaque cycle de traitement) et période de suivi d'évaluation de l'innocuité (jusqu'à 30 semaines après la fin de la chimiothérapie TAC). Au cours de la période de traitement, le traitement par Grastofil^{MD} a débuté au jour 2 de chaque cycle de chimiothérapie (au moins 24 heures après la chimiothérapie) et s'est poursuivi pendant une période maximale de 14 jours ou jusqu'au rétablissement du NAN post-nadir à des valeurs normales ou presque normales d'après les normes de laboratoire, selon la première éventualité.

La population de patientes était composée de 120 patientes de race blanche dont l'âge moyen était de 49,97 ans (É-T : 9,52) (fourchette d'âges : 28 à 68 ans), qui étaient atteintes d'un cancer du sein de stade IIA, IIB ou IIIA, et qui ne recevaient pas de chimiothérapie néoadjuvante pour traiter ce cancer du sein. En tout, on comptait 39 patientes (32,50 %) atteintes de tumeurs de stade IIA, 44 (36,67 %) atteintes de tumeurs de stade IIB et 37 (30,83 %) atteintes de tumeurs de stade IIIA. Toutes les patientes n'avaient jamais reçu une chimiothérapie, et 22 (18,3 %) patientes avaient déjà reçu une radiothérapie. Le poids corporel moyen était de 71,1 kg, la taille moyenne était de 163,4 cm et l'IMC moyen était de 26,7 kg/m².

Au cours de l'étude KWI-300-104, 120 sujets ont reçu la dose à l'étude. Au total, 113 patientes (94,17 %) ont terminé la période de traitement, 109 (90,83 %) ont terminé la période de suivi d'évaluation de l'innocuité et 11 patientes (9,17 %) ont abandonné l'étude de façon prématurée.

Les types, les fréquences et la gravité des effets indésirables ont été comparables entre Grastofil^{MD} et le médicament biologique de référence dans les trois études comparatives sur la PC/PD chez des volontaires en bonne santé.

14.3 Immunogénicité

Un sommaire des résultats sur l'immunogénicité, obtenus au cours de l'étude à un seul groupe menée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein (KWI-300-104), est présenté ci-dessous.

Pour KWI-300-104 avec Grastofil^{MD}, des échantillonnages aux fins d'analyses de l'immunogénicité ont été réalisés pour surveiller le développement d'anticorps antimédicaments chez les patientes. Des échantillons initiaux aux fins d'analyses de l'immunogénicité ont été prélevés avant le début de chaque cycle chez les patientes en état d'immunosuppression (durant la chimiothérapie), puis prélevés au cours de la phase de suivi d'évaluation de l'innocuité aux semaines 20, 24, 36 et 48 par rapport au premier traitement de chimiothérapie. Aucun signe d'immunogénicité n'a été détecté par le laboratoire ou par l'observation clinique. Des anticorps ont été détectés par le test de dépistage d'anticorps à la sélection chez 17 patients (68 échantillons sur 1 103 échantillons évalués). Ces 68 échantillons positifs ont ensuite été analysés au moyen du test de dépistage d'anticorps anti-médicament (AAM) de confirmation validé. La présence d'AAM a été confirmée dans 7 (2 patients) des 68 échantillons positifs. Le test de dépistage d'anticorps neutralisants effectué sur culture cellulaire a révélé qu'aucun des 7 échantillons dans lesquels la présence d'AAM a été confirmée ne contenait d'anticorps neutralisants.

En outre, il n'y avait aucune manifestation clinique de formation d'anticorps, comme des réactions d'hypersensibilité ou une diminution du NAN après la fin de la période de traitement.

14.4 Essais cliniques – médicament biologique de référence

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

On a démontré l'innocuité et l'efficacité du filgrastim dans l'accélération du rétablissement du nombre de neutrophiles à la suite de l'administration de différents schémas chimiothérapeutiques pour traiter plusieurs types de cancer. Dans un essai clinique de phase III sur le cancer du poumon à petites cellules, on a administré aux patients du filgrastim par voie sous-cutanée (4 à 8 µg/kg/jour, du 4^e jour au 17^e jour) ou un placebo. Cette étude a révélé que les bienfaits du traitement par le filgrastim étaient la prévention des infections se manifestant par une neutropénie fébrile, la diminution des hospitalisations, et une diminution du recours aux antibiotiques.

Dans l'essai de phase III avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo mené chez des patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules, les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir le filgrastim (n = 101) ou le placebo (n = 110). Parmi les 211 patients inscrits, 207 patients étaient évaluables pour l'innocuité (filgrastim, n = 98; placebo, n = 109) et 199 patients étaient évaluables pour l'efficacité (filgrastim, n = 95; placebo, n = 104). Le traitement par le filgrastim a commencé le 4^e jour, après que les patients avaient reçu une dose standard de chimiothérapie à base de cyclophosphamide, de doxorubicine et d'étoposide.

La fréquence de la neutropénie fébrile au cours du cycle 1 était sensiblement réduite de 51 % dans le groupe sous filgrastim par rapport au groupe placebo (28 % p/r à 57 %, respectivement; p < 0,001). La différence dans la fréquence cumulative de la neutropénie fébrile au cours des 6 cycles entre le groupe placebo (77 %) et le groupe sous filgrastim (40 %) était statistiquement significative (p < 0,001). La fréquence des infections confirmées par culture a été réduite de 50 % en passant de 13 % à 6,5 %.

Le nadir absolu des neutrophiles (gravité) et la durée de la neutropénie grave (jours avec nombre absolu de neutrophiles [NAN] < 0,5 x 10⁹/L) avaient sensiblement diminué dans les 6 cycles pour les patients sous filgrastim par rapport aux patients recevant le placebo (p < 0,005). Pour tous les cycles de traitement combinés, la durée médiane de la neutropénie grave était de 6 jours par cycle dans le groupe placebo par rapport à 1 jour par cycle dans le groupe sous filgrastim.

Par conséquent, le traitement par le filgrastim a entraîné une réduction cliniquement et statistiquement significative de la fréquence des infections se manifestant par la neutropénie fébrile ainsi que de la gravité et de la durée de la neutropénie grave à l'issue de la chimiothérapie.

On a évalué les hospitalisations et l'utilisation d'antibiotiques comme paramètres secondaires (séquelles cliniques) pour la neutropénie. La fréquence de la neutropénie fébrile avec une hospitalisation au cours du cycle 1 était sensiblement réduite de 50 % dans le groupe sous filgrastim par rapport au groupe placebo (26 % p/r à 55 %; p < 0,001). Au cours des 6 cycles, on a observé une réduction de 45 % de la durée moyenne (en jours) d'hospitalisation dans le groupe sous filgrastim par rapport au groupe placebo. En outre, on a observé une réduction globale de 47 % de la durée moyenne (en jours) de l'antibiothérapie intraveineuse.

L'administration de filgrastim a accéléré l'atteinte du nadir du NAN à la suite d'une chimiothérapie, en comparaison du groupe placebo (10^e jour p/r au 12^e jour). Le filgrastim était bien toléré lorsqu'il était administré par voie sous-cutanée une fois par jour à des doses de 4 à 8 µg/kg pendant un maximum de 14 jours consécutifs après chaque cycle de chimiothérapie (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Chez 36 patients recevant un schéma MVAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine) pour le traitement du carcinome transitionnel de l'urothélium, tant la gravité (p = 0,0001) que la durée de la granulocytopenie (nombre absolu de granulocytes < 1,0 x 10⁹/L; p = 0,0001) ont diminué durant les cycles de chimiothérapie au cours desquels on a administré le filgrastim, par rapport aux cycles de chimiothérapie sans filgrastim. Le rétablissement accéléré du nombre de granulocytes durant les cycles de traitement par le schéma MVAC qui comportaient l'administration de filgrastim a entraîné une augmentation cliniquement et statistiquement significative du nombre de patients admissibles à recevoir des doses de méthotrexate et de vinblastine prévues le 14^e jour du cycle (p = 0,0001). En général, le filgrastim était bien toléré à toutes les doses (jusqu'à 115 µg/kg/jour) administrées par perfusion intraveineuse de 15 à 30 minutes entre le 4^e jour et le 11^e jour du cycle de traitement par le schéma MVAC de 21 jours.

Lors du traitement de diverses tumeurs malignes avancées par le melphalan, 45 patients ont été traités par le filgrastim à plusieurs doses et par trois voies d'administration (bolus sous-cutané, voie intraveineuse, et perfusion sous-cutanée). Il s'agissait d'une étude de détermination de la dose sans témoins. Cette étude a démontré un effet lié à la dose sur le NAN maximal (p = 0,004 [essai non paramétrique des réponses ordonnées]). Une analyse descriptive a montré que la période de neutropénie grave (NAN < 0,5 x 10⁹/L) était réduite avec un traitement par le filgrastim, quelle que soit la voie d'administration.

L'effet du filgrastim a également été étudié auprès de 12 patients recevant une chimiothérapie (doxorubicine, ifosfamide en association avec Mesna et étoposide) pour le traitement du cancer du poumon à petites cellules. On a alterné les cycles de chimiothérapie sans filgrastim avec des cycles au cours desquels on administrait du filgrastim après la chimiothérapie. Il y avait une

réduction statistiquement significative de la durée de la neutropénie grave ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{L}$) et modérée ($\text{NAN} < 1,0 \times 10^9/\text{L}$) entre les groupes sous filgrastim et les groupes qui ne sont pas sous filgrastim pour les cycles 1 et 2 ($p = 0,01$ dans chaque cas [test de rang de Wilcoxon]). La durée de la neutropénie fébrile et de l'hospitalisation a également diminué. Le filgrastim était bien toléré à des doses de 1 à 45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$, administrées par perfusion continue du 4^e jour au 17^e jour pendant un cycle de chimiothérapie de 21 jours.

Soixante-trois enfants atteints d'un neuroblastome avancé et d'une leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) ont reçu jusqu'à 6 cycles de chimiothérapie suivis d'un traitement par le filgrastim. Les résultats indiquaient que le filgrastim est efficace dans la réduction de la fréquence et de la durée de la neutropénie et de la neutropénie fébrile chez les enfants qui reçoivent une chimiothérapie cytotoxique. Ces résultats sont comparables à ceux observés lors d'études précédentes sur l'utilisation de facteurs de croissance recombinants à titre d'adjuvant à la chimiothérapie chez les adultes et chez les enfants.

Patients atteints de leucémie myéloïde aiguë

Lors d'un essai clinique de phase III, multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlé par placebo, 521 patients (âge médian de 54 ans, intervalle de 16 à 89 ans) atteints de leucémie myéloïde aiguë *de novo* ont reçu 1 ou 2 traitements de chimiothérapie d'induction et, advenant une rémission, 1 ou 2 cycles de chimiothérapie de consolidation.

Le traitement par le filgrastim a sensiblement réduit la durée de la neutropénie et les conséquences cliniques associées comme la fièvre, l'antibiothérapie intraveineuse et l'hospitalisation après la chimiothérapie d'induction. Dans le groupe traité par le filgrastim, la durée médiane de la neutropénie ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{L}$) a été réduite de 5 jours pendant le premier traitement d'induction ($p = 0,0001$); la fièvre a été réduite de 1,5 jour ($p = 0,009$); l'antibiothérapie intraveineuse a été réduite de 3,5 jours ($p = 0,0001$), et la durée médiane de l'hospitalisation a été réduite de 5 jours ($p = 0,0001$). Le filgrastim avait une incidence semblable sur la durée de la neutropénie dans les cycles ultérieurs, avec des réductions de la fièvre, de l'antibiothérapie intraveineuse et de l'hospitalisation. Lors de cet essai, le taux de rémission, le temps avant l'évolution de la maladie et la survie globale étaient semblables dans les deux groupes de traitement.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myéloablatrice suivie d'une greffe de moelle osseuse

Dans le cadre de 2 études contrôlées distinctes avec répartition aléatoire, les patients atteints d'un lymphome hodgkinien ou non hodgkinien ont été traités par une chimiothérapie myéloablatrice et ont reçu une greffe autologue de moelle osseuse. Lors de la première étude ($n = 54$), on a administré du filgrastim à des doses de 10 ou 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$; un troisième groupe de traitement dans cette étude n'a pas reçu de filgrastim. Une diminution statistiquement significative de la durée médiane (en jours) de la neutropénie grave ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{L}$) a été observée dans le groupe traité par le filgrastim par rapport au groupe témoin (23 jours dans le groupe témoin, 11 jours dans le groupe recevant 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$, et 14 jours dans le groupe recevant 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ [11 jours dans les groupes de traitement d'association; $p = 0,004$]).

Lors de la deuxième étude ($n = 44$; 43 patients évaluable), on a administré du filgrastim à des doses de 10 ou 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$; un troisième groupe de traitement dans cette étude n'a pas reçu de filgrastim. Une diminution statistiquement significative de la durée médiane (en jours) de la neutropénie grave a été observée dans le groupe traité par le filgrastim par rapport au groupe témoin (21,5 jours dans le groupe témoin et 10 jours dans les 2 groupes de traitement; $p < 0,001$). La durée (en jours) de la neutropénie fébrile a également été réduite de manière

considérable dans cette étude (13,5 jours dans le groupe témoin, 5 jours dans le groupe recevant 10 µg/kg/jour, et 5,5 jours dans le groupe recevant 20 µg/kg/jour [5 jours dans les groupes de traitement d'association; $p < 0,0001$]). On a aussi relevé des réductions du nombre de jours d'hospitalisation et d'antibiothérapie, quoique ces réductions n'étaient pas statistiquement significatives. On n'a constaté aucun effet sur les taux de globules rouges ou de plaquettes.

Dans le cadre d'un essai avec répartition aléatoire contrôlé par placebo, 70 patients atteints de tumeurs malignes myéloïdes ou non myéloïdes ont reçu un traitement myéloablatif et une greffe de moelle osseuse allogénique, suivis de 300 µg/m²/jour de filgrastim. Une diminution statistiquement significative de la durée médiane (en jours) de la neutropénie grave a été observée dans le groupe traité par rapport au groupe témoin (19 jours dans le groupe témoin et 15 jours dans le groupe de traitement; $p < 0,001$) ainsi que de la période de rétablissement du NAN à une valeur $\geq 0,5 \times 10^9/L$ (21 jours dans le groupe témoin et 16 jours dans le groupe de traitement; $p < 0,001$).

Dans 3 études sans répartition aléatoire ($n = 119$), les patients ont reçu une greffe autologue de moelle osseuse et un traitement par le filgrastim. Une étude ($n = 45$) portait sur des patientes atteintes d'un cancer du sein et de patients atteints d'un mélanome malin. Une deuxième étude ($n = 39$) portait sur des patients atteints de la maladie de Hodgkin. La troisième étude ($n = 35$) portait sur des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH), d'une leucémie lymphoblastique aiguë (ALL) et d'une tumeur germinale. Dans ces études, le rétablissement du NAN à une valeur $\geq 0,5 \times 10^9/L$ s'est étalé sur une période médiane de 11,5 à 13 jours.

Patients cancéreux se prêtant à un prélèvement de cellules souches du sang périphérique (CSSP) suivi d'un traitement

L'administration de filgrastim, seul ou à la suite d'une chimiothérapie, mobilise les cellules souches hématopoïétiques présentes dans le sang périphérique. Ces cellules souches du sang périphérique peuvent être prélevées et administrées par perfusion après une chimiothérapie à forte dose, soit à la place, soit en plus d'une greffe de moelle osseuse. La perfusion de cellules souches du sang périphérique accélère le taux de rétablissement des neutrophiles et des plaquettes, ce qui diminue le risque de complications hémorragiques et la nécessité de recevoir des transfusions de plaquettes.

Prélèvement de CSSP mobilisées par le filgrastim

Dans 4 études ($n = 126$), les patients atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH), de la maladie de Hodgkin (MH), d'une leucémie lymphoblastique aiguë (ALL) ou d'un cancer du sein ont reçu un traitement par le filgrastim durant 6 ou 7 jours afin de mobiliser les cellules souches hématopoïétiques vers le sang périphérique, d'où elles ont été prélevées lors de 3 aphérèses les 5^e, 6^e et 7^e jours (sauf pour 13 patients dans une étude, pour lesquels les prélèvements par aphérèse ont eu lieu les 4^e, 6^e et 8^e jours). Dans 2 études, les doses et schémas posologiques de filgrastim mis à l'essai ont augmenté le nombre de cellules souches du sang périphérique (CSSP) dans le produit prélevé par aphérèse par rapport au produit obtenu au départ par leucaphérèse.

Traitement par le filgrastim à la suite d'une greffe de CSSP mobilisées par le filgrastim

Lors d'une étude avec répartition aléatoire menée chez des patients atteints de la maladie de Hodgkin (MH) ou d'un lymphome non hodgkinien (LNH) qui recevaient une chimiothérapie myéloablatif, 27 patients ont reçu une greffe de CSSP mobilisées par le filgrastim et 31 patients ont reçu une greffe autologue de moelle osseuse et un traitement par le filgrastim. Par rapport aux patients du groupe ayant reçu une greffe autologue de moelle osseuse, on a

constaté ce qui suit chez les patients affectés aléatoirement au groupe ayant reçu une greffe de CSSP mobilisées par le filgrastim : un nombre médian de jours de transfusions de plaquettes sensiblement inférieur (6 jours p/r à 10 jours; $p < 0,001$), un délai médian beaucoup plus court avant l'atteinte d'une numération plaquettaire soutenue $> 20 \times 10^9/L$ (16 jours p/r à 23 jours; $p = 0,02$), un délai médian beaucoup plus court avant l'atteinte d'un rétablissement d'un NAN soutenu $\geq 0,5 \times 10^9/L$ (11 jours p/r à 14; $p = 0,005$), et une durée d'hospitalisation beaucoup plus courte (17 jours p/r à 23 jours; $p = 0,002$).

Dans l'ensemble, le traitement par les cellules souches du sang périphérique mobilisées par le filgrastim a permis un rétablissement hématologique rapide et soutenu. Les données hématologiques du suivi à long terme (limité à 100 jours), obtenues auprès de patients ayant reçu une greffe de CSSP mobilisées par le filgrastim seule ou en association avec une greffe de moelle osseuse, ont été comparées aux données historiques obtenues auprès de patients ayant reçu une greffe autologue de moelle osseuse seule (1 étude seulement). Cette analyse rétrospective a indiqué que la greffe était durable.

Patients atteints de neutropénie chronique grave

Au cours de l'essai de phase III mené auprès de patients atteints de neutropénie chronique grave (NCG), on a évalué les patients ayant reçu un diagnostic de neutropénie congénitale, cyclique et idiopathique. Chez les patients non traités, le NAN médian était de $0,210 \times 10^9/L$. On a ajusté le traitement par le filgrastim pour maintenir le NAN médian entre $1,5 \times 10^9/L$ et $10 \times 10^9/L$. On a observé une réponse complète chez 88 % des patients (définie par un NAN médian de $1,5 \times 10^9/L$ durant 5 mois de traitement par le filgrastim). En général, on a observé une réponse complète au filgrastim en 1 à 2 semaines. Pour tous les patients, le NAN médian après 5 mois de traitement par le filgrastim était de $7,46 \times 10^9/L$ (intervalle de 0,03 à $30,88 \times 10^9/L$). En général, les patients atteints de neutropénie congénitale ont répondu au traitement par le filgrastim avec un NAN médian inférieur à celui des patients atteints de neutropénie idiopathique ou cyclique.

Les exigences posologiques étaient généralement plus élevées pour les patients atteints de neutropénie congénitale (2,3 à $40 \mu\text{g/kg/jour}$) que pour les patients atteints de neutropénie idiopathique (0,6 à $11,5 \mu\text{g/kg/jour}$) ou cyclique (0,5 à $6 \mu\text{g/kg/jour}$).

Globalement, le traitement quotidien par le filgrastim a entraîné des réductions cliniquement et statistiquement significatives dans la fréquence et la durée de la fièvre, des infections et des ulcères oropharyngés. Par conséquent, il y a également eu une diminution des exigences relatives à l'utilisation d'antibiotiques et à l'hospitalisation. De plus, les patients traités par le filgrastim ont déclaré moins d'épisodes de diarrhée, de nausées, de fatigue et de mal de gorge. Ces observations cliniques peuvent se traduire par des améliorations dans la qualité de vie de ces patients.

Patients infectés par le VIH

Le filgrastim a démontré son innocuité et son efficacité dans la prévention et le traitement de la neutropénie chez les patients infectés par le VIH. Lors d'une étude contrôlée, multicentrique et avec répartition aléatoire menée auprès de 258 patients, on a observé une réduction statistiquement significative de la fréquence de la neutropénie de grade 4 (NAN $< 0,5 \times 10^9/L$, $p < 0,0001$) chez les patients traités par le filgrastim. On a observé que 3 patients traités par le filgrastim sur 172 (1,7 %) et 19 patients non traités sur 86 (22,1 %) ont présenté une neutropénie de grade 4 confirmée.

Au cours de la période de 168 jours de l'étude aléatoire, 85 patients ont présenté 128 infections bactériennes (apparition ou aggravation) au total. Parmi ces infections, on a noté au total 26 événements comme étant des infections bactériennes graves (grade de toxicité 3 ou plus de l'OMS). La fréquence des infections bactériennes a diminué de 31 % ($p = 0,07$, $p = 0,03$ [ajustement en fonction du nombre d'infections opportunistes précédentes et du nombre initial de CD4]) et de la fréquence des infections bactériennes graves a diminué de 54 % ($p = 0,005$; valeur corrigée : $p = 0,002$) chez les patients traités par le filgrastim par rapport aux patients non traités. En outre, le nombre total d'hospitalisations ou d'hospitalisations prolongées en raison d'une infection bactérienne dans tous les groupes de cette étude était de 24 événements chez 21 patients, pour une durée totale de 392 jours. Les jours d'hospitalisation dus à une infection bactérienne ont diminué de 45 % ($p = 0,05$; valeur corrigée : $p = 0,03$). Une diminution de 28 % de la durée (en jours) de l'administration d'antibactériens par voie intraveineuse a été observée chez les patients traités par le filgrastim ($p = 0,17$; valeur corrigée : $p = 0,08$).

Dans le cadre de 3 études cliniques ouvertes sans répartition aléatoire, le délai médian avant la réponse à l'administration quotidienne ou intermittente de filgrastim ($\text{NAN} > 2 \times 10^9/\text{L}$) était de 2 à 9 jours (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). On a ajusté le traitement par le filgrastim afin de maintenir les NAN entre 2×10^9 et $10 \times 10^9/\text{L}$.

Lors de l'essai contrôlé avec répartition aléatoire, il y a eu une augmentation de 12 % du nombre de jours durant lesquels les patients ont pu recevoir une dose complète ou élevée de médicaments myélosuppresseurs. Lors d'une étude multicentrique non comparative menée auprès de 200 patients, le filgrastim a permis à plus de 80 % des patients d'augmenter ou de maintenir leur dose de ganciclovir, de zidovudine, de triméthoprim-sulfaméthoxazole et de pyriméthamine, ou d'ajouter 1 ou plusieurs médicaments à leur traitement. Le nombre de ces 4 médicaments reçu par patient a augmenté d'environ 20 % pendant le traitement par le filgrastim.

Lors d'une étude ouverte visant à évaluer la fonction des neutrophiles en mesurant la chimiluminescence *in vitro*, on a constaté une activité accrue de l'oxydase-myéloperoxydase et une capacité potentiellement supérieure pour tuer les microbes chez les patients traités par le filgrastim.

Lors de l'étude contrôlée avec répartition aléatoire, 13 décès (5 %) ont été signalés. Dans les 30 jours suivant l'achèvement de l'étude, 13 décès supplémentaires sont survenus. Les principales causes de décès étaient des complications associées au VIH et l'évolution du sida. On n'a pas observé d'autres tendances dans la cause des décès. Lors de 3 études non contrôlées, on a rapporté que 16 décès sur 32 étaient dus à l'évolution du sida, et les 16 autres décès ont été attribués à des complications associées au VIH. Lors de ces études cliniques, l'investigateur clinicien a déclaré que tous ces décès n'étaient pas ou probablement pas liés au filgrastim.

Lors d'essais cliniques, on a évalué les changements dans la charge virale du VIH en réalisant des analyses quantitatives de l'amplification en chaîne par la polymérase fondée sur la transcriptase inverse de l'ARN du VIH-1 ainsi que des mesures des concentrations d'antigènes p24 du VIH-1. Ces études n'ont montré aucune donnée probante indiquant une hausse de la réplication du VIH.

Grastofil^{MD} (filgrastim) est indiqué pour :

- patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive;
- patients atteints de leucémie myéloïde aiguë;

- patients cancéreux recevant une chimiothérapie myéloablatrice suivie d'une greffe de moelle osseuse;
- patients cancéreux se prêtant à un prélèvement de cellules souches du sang périphérique (CSSP) suivi d'un traitement;
- patients atteints de neutropénie chronique grave (NCG);
- patients infectés par le VIH.

Aucun essai clinique n'a été mené sur Grastofil^{MD} chez les populations de patients suivantes :

- patients atteints d'une leucémie myéloïde aiguë;
- patients cancéreux recevant une chimiothérapie myéloablatrice suivie d'une greffe de moelle osseuse;
- patients cancéreux se prêtant à un prélèvement de cellules souches du sang périphérique (CSSP) suivi d'un traitement;
- patients atteints de neutropénie chronique grave et d'une infection par le VIH.

Grastofil^{MD} n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants.

L'utilisation de Grastofil^{MD} dans les indications ci-dessus est étayée par la similarité démontrée des caractéristiques relatives à la qualité du produit, par les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques non cliniques chez les humains entre Grastofil^{MD} et le produit de référence, ainsi que par l'étude sur l'innocuité menée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein recevant Grastofil^{MD}.

15. MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 Toxicologie non cliniques

Le mode d'action du filgrastim est précisé par la liaison de la molécule à un récepteur du facteur de croissance granulocytaire humain (G-CSF) sur la surface des neutrophiles. Le récepteur du G-CSF est ainsi activé, entraînant la prolifération des granulocytes. Ce phénomène peut être étudié *in vitro* par les essais sur la liaison au récepteur du G-CSF et la prolifération cellulaire. La liaison au récepteur du G-CSF est étudiée par cytométrie de flux, technique qui permet de mesurer la liaison du filgrastim au récepteur du G-CSF sur la surface des cellules entières (neutrophiles isolés du sang entier). L'essai de prolifération cellulaire (activité) *in vitro* mesure la capacité du filgrastim à stimuler la prolifération d'une lignée cellulaire murine sensible au G-CSF. L'étude pharmacodynamique comparative de Grastofil^{MD} et de Neupogen a aussi été réalisée *in vivo* chez des souris Balb/c femelles et neutropéniques et chez des souris Swiss Albino pour la restauration du nombre absolu de neutrophiles. Les résultats de ces essais *in vitro* et *in vivo* sont résumés dans le Tableau 15.

Tableau 15 : Sommaire des études *in vitro* et *in vivo* comparant l'activité pharmacodynamique de Grastofil^{MD} et de Neupogen

| Méthode d'analyse | Principaux résultats |
|---|---|
| Liaison comparative de Grastofil ^{MD} et de Neupogen au récepteur du G-CSF par cytométrie de flux | Les affinités de liaison relatives de Grastofil ^{MD} et de Neupogen au récepteur du G-CSF à la surface cellulaire se sont révélées comparables |
| Prolifération cellulaire comparative de Grastofil ^{MD} et de Neupogen par essai d'activité <i>in vitro</i> | L'activité relative de Grastofil ^{MD} et de Neupogen s'est révélée comparable |
| Restauration du nombre de neutrophiles au moyen de Grastofil ^{MD} et de Neupogen chez des souris Balb/c femelles et neutropéniques | La restauration du nombre absolu de neutrophiles était comparable chez les souris neutropéniques traitées par Grastofil ^{MD} et par Neupogen. |
| Essai biologique <i>in vivo</i> pour le G-CSF chez des souris Swiss Albino mâles pour la restauration du nombre absolu de neutrophiles | La restauration du nombre absolu de neutrophiles était comparable chez les souris neutropéniques traitées par Grastofil ^{MD} et par Neupogen. |

16.1 Toxicologie comparative

Une étude de toxicité à doses répétées a été menée chez des rats Wistar en vue d'évaluer l'innocuité et la toxicité de Grastofil^{MD} administré par voie sous-cutanée comparativement à Neupogen. Cette étude de toxicité subaiguë de 28 jours comprenait aussi une évaluation toxicocinétique comparative après une administration unique et quotidienne de Grastofil^{MD} et de Neupogen par voie sous-cutanée ou intraveineuse, sur une période de 14 jours. De plus, une étude comparative de la tolérance locale a été menée en vue de comparer le risque d'irritation lié à Grastofil^{MD} et celui lié à Neupogen, comme l'indique le Tableau 26.

Tableau 26 : Sommaire de la toxicité comparative liée aux doses répétées avec Grastofil^{MD} et Neupogen

| N° de l'étude | | Espèce / sexe (nombre) / groupe | Dose / voie / durée | Principaux résultats |
|---------------|----------------------------------|--|---|--|
| 259.120.897 | Toxicité liée aux doses répétées | Rats Wistar / M (10) et F (10) / Grastofil ^{MD} et Neupogen | 50, 150 et 500 mcg/kg p.c. Grastofil ^{MD} 150 mcg/kg p.c. Neupogen administration quotidienne par voie s.c. / 28 jours | Aucune toxicité majeure; Grastofil ^{MD} s'est révélé comparable à Neupogen en ce qui a trait au profil de toxicité, à l'évaluation pharmacologique et au risque d'immunogénicité. |
| | Toxicocinétiques | Rats Wistar / M (10) et F (10) / Grastofil ^{MD} et Neupogen | 50, 150 et 500 mcg/kg p.c. Grastofil ^{MD} 50 et 500 mcg/kg p.c. Neupogen Administration unique par voie s.c et i.v. et administration répétée par voie s.c. et i.v. / 14 jours | Aucune toxicité majeure; Grastofil ^{MD} s'est révélé comparable à Neupogen en ce qui a trait au profil pharmacocinétique |
| 410.143.1501 | Tolérance locale | Lapins de Nouvelle-Zélande / M (3) / Grastofil ^{MD} et | 480 mcg de Grastofil ^{MD} par 0,5 mL de tampon d'acétate 480 mcg de Neupogen par 0,5 mL de tampon d'acétate | Aucun risque de toxicité (selon les études de tolérance locale) ni d'irritation |

| N° de l'étude | Espèce / sexe (nombre) / groupe | Dose / voie / durée | Principaux résultats |
|---------------|---------------------------------|---------------------------------------|---|
| | Neupogen | Administration p.v. et i.m. / 4 jours | lié à Grastofil ^{MD} et à Neupogen |

p.c. = poids corporel, F= femelle, i.m. = intramusculaire, i.v. = intraveineux, M = mâle, p.v. = paraveineux, s.c. = sous-cutané

L'étude 259.120.897 était une étude conforme aux bonnes pratiques de laboratoire qui comprenait une évaluation de la toxicité, de la toxicocinétique et de l'immunogénicité de Grastofil^{MD} en comparaison de Neupogen. De plus, les paramètres pharmacologiques (évaluation des paramètres hématologiques pour détecter tout signe d'augmentation du nombre absolu de neutrophiles) ont été évalués. Les effets de Grastofil^{MD} et de Neupogen en lien avec la toxicité et le profil pharmacologique ont été évalués à la dose intermédiaire de 150 mcg/kg p.c. (cette dose était censée être la plus sensible pour la comparaison de la similarité). La mesure de la toxicocinétique a comparé la concentration sérique de Grastofil^{MD} et de Neupogen pour les paramètres pharmacocinétiques de l'ASC, de la C_{max}, de l'ASC_{dern}, de la T_{1/2}, de la V_{obs} et de la CL_{obs}, respectivement.

Tous les animaux des groupes traités par Grastofil^{MD} ou Neupogen ont survécu jusqu'à la nécropsie prévue dans l'évaluation de la toxicité liée aux doses répétées. Le gain de poids corporel et la consommation de nourriture étaient comparables entre les groupes traités par Grastofil^{MD} ou Neupogen. Les observations cliniques étaient comparables chez les animaux recevant les doses intermédiaires de Grastofil^{MD} ou de Neupogen, avec une enflure des pattes arrière ou seulement des articulations des pattes arrière. Les observations connexes comprenaient l'adoption d'une posture de soulagement ou une paralysie des pattes arrière.

Les animaux qui ont reçu une dose de Grastofil^{MD} et ceux qui ont reçu une dose de Neupogen ont présenté une augmentation des concentrations de phosphatase alcaline et du poids de la rate, et ces deux effets variaient en fonction de la dose. La variation sur le plan du poids de la rate était accompagnée d'une histiocytose fréquemment combinée à une augmentation de l'hématopoïèse, cette situation étant observée chez les animaux traités par Grastofil^{MD} et Neupogen. Un épaississement de la capsule de la rate dû à une fibrose a aussi été observé chez les animaux traités par Grastofil^{MD} ou Neupogen. Une enflure des pattes arrière ou des articulations des pattes arrière a été observée dans tous les groupes traités comparativement au groupe témoin.

L'analyse de l'immunogénicité n'a montré aucune réponse d'anticorps pertinente sur le plan clinique chez les animaux traités par Grastofil^{MD} ou Neupogen. Aucun effet associé à Grastofil^{MD} ou à Neupogen n'a été observé sur les concentrations sériques d'IgG ou d'IgM dans tous les groupes de traitement. Une augmentation dose-dépendante des globules blancs, en particulier des neutrophiles, a été observée avec Grastofil^{MD} et Neupogen. Aucune différence n'a été observée entre Grastofil^{MD} et Neupogen en ce qui a trait à l'efficacité du traitement administré. Quant à l'évaluation toxicocinétique, aucune différence significative n'a été observée sur le plan du profil toxicocinétique de Grastofil^{MD} et de Neupogen après une administration unique et des administrations répétées par voie intraveineuse. En outre, l'administration d'une dose unique et l'administration de doses répétées par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée ont entraîné une exposition linéaire proportionnelle à la dose.

La tolérance locale et le risque d'irritation liés à Grastofil^{MD} ont été comparés à ceux liés à Neupogen dans l'étude 410.143.1501 (une étude conforme aux bonnes pratiques de laboratoire, réalisée chez des lapins de Nouvelle-Zélande mâles ayant reçu le médicament par voie paraveineuse ou intramusculaire). Les observations cliniques, macroscopiques et histopathologiques ont démontré que Grastofil^{MD} administré en dose unique par voie intramusculaire ou paraveineuse était bien toléré et comparable à Neupogen. En outre, Grastofil^{MD} et Neupogen avaient des propriétés non irritantes comparables.

TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE

Dans le cadre d'un programme toxicologique préclinique exhaustif qui comprenait à la fois des études de toxicité aiguë à dose unique, des études de toxicité à doses répétées et des études chroniques, on a administré le facteur de croissance granulocytaire humain recombinant (r-metHuG-CSF) à des singes, des chiens, des hamsters, des rats et des souris.

L'administration d'une dose unique de r-metHuG-CSF par voie orale, intraveineuse, sous-cutanée ou intrapéritonéale n'a entraîné aucune toxicité chez les souris, les rats ou les hamsters à des doses allant jusqu'à 115 mcg/kg/animal (862,5 mcg/kg en fonction des poids corporels moyens du groupe avant l'étude). La numération leucocytaire accrue observée chez les singes au 7^e jour était un résultat attendu de l'activité pharmacologique du r-metHuG-CSF, et elle était revenue aux valeurs de départ le 14^e jour. Par conséquent, la dose unique pour la DL50 de r-metHuG-CSF chez ces espèces dépasse 3 450 mcg/kg, ce qui représente une dose d'au moins 50 à 600 fois supérieure à la dose clinique humaine maximale prévue.

Dans les études de toxicité subaiguë à doses répétées, les changements observés avec le r-metHuG-CSF peuvent être attribués aux actions pharmacologiques anticipées de la protéine. Chez les rats, les hamsters, les chiens et les singes, l'augmentation de la granulopoïèse a été mise en évidence par des augmentations liées à la dose du nombre total de globules blancs, par une proportion accrue des neutrophiles segmentés dans la circulation, et par une augmentation du rapport des cellules myéloïdes et érythroïdes dans la moelle osseuse. Lors de l'étude de 14 jours menée sur des singes et l'étude de 13 semaines menée sur des rats, la numération plaquettaire a diminué dans les 2 groupes ayant reçu des doses élevées. Chez toutes les espèces, des examens histopathologiques du foie et de la rate ont révélé des signes de granulopoïèse extramédullaire continue. On a observé une augmentation du poids de la rate chez toutes les espèces; cette augmentation semblait liée à la dose.

On a observé peu de changements importants dans les valeurs biochimiques du sang chez les rats, les hamsters, les chiens ou les singes. Toutefois, une augmentation liée à la dose dans la phosphatase alcaline sérique a été observée chez les rats. Cette augmentation peut refléter une activité accrue des ostéoblastes et des ostéoclastes, comme l'indiquent les données probantes publiées, qui montrent que les ostéoclastes proviennent de précurseurs hématopoïétiques. L'effet de stimulation du r-metHuG-CSF sur la granulopoïèse peut alors perturber l'équilibre normal entre les ostéoclastes et les ostéoblastes. Le constat lié à l'accroissement de l'ostéoclasie et de l'ostéoanagenèse dans les membres postérieurs (qui représentent 30 % de l'hématopoïèse chez les rats) appuie cette hypothèse. Les changements notés dans les paramètres de chimie sérique étaient facilement réversibles dès l'arrêt du traitement, et ils ne semblent pas avoir de conséquences toxicologiques graves.

Tandis que les rats ont survécu à 13 semaines d'administration quotidienne de r-metHuG-CSF à des doses allant jusqu'à 575 mcg/kg, 5 singes sur 8 (4 mâles et 1 femelle) ayant reçu une dose de 1 150 mcg/kg de r-metHuG-CSF sont morts dans les 18 jours. La mort était précédée

de signes de toxicité neurologique et était associée à une multiplication par 15 à 28 de la numération leucocytaire du sang périphérique et des foyers hémorragiques infiltrés par des neutrophiles dans le cerveau et dans le cervelet. Par contre, aucun singe n'est mort après l'administration quotidienne de r-metHuG-CSF par voie intraveineuse à une dose de 115 µg/kg pendant 13 semaines.

Aucun hamster ni aucun chien n'est mort à la suite de l'administration de r-metHuG-CSF par voie intraveineuse à des doses allant jusqu'à 34,5 mcg/animal (équivalant à 213,9 mcg/kg en fonction des poids corporels moyens du groupe avant l'étude) et 345 mcg/kg pendant 14 jours, respectivement. Un singe dans le groupe témoin est mort lors de l'étude de 14 jours. Par conséquent, la dose létale de r-metHuG-CSF est supérieure à 115 mcg/kg/jour, et on a associé le décès à une exagération flagrante de l'activité granulopoïétique.

17 MONOGRAPHIE DU PRODUIT DE RÉFÉRENCE

Neupogen (solution stérile pour injection, 300 mcg/mL et 600 mcg/mL), numéro de contrôle de la présentation 202310, monographie de produit, Amgen Canada Inc. (8 janvier 2021).

Neupogen est une marque déposée d'Amgen Inc.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

Pr**GRASTOFIL**^{MD} (prononcée) grasse-tau-FILE Injection de filgrastim

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Grastofil**^{MD} et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Grastofil**^{MD}.

Grastofil^{MD} est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence Neupogen. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

Mises en garde et précautions importantes

- Votre rate pourrait grossir et se rompre pendant le traitement par **Grastofil**^{MD}. Une rupture de la rate peut entraîner la mort. Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous ou votre enfant avez des douleurs dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule gauche.
- Si vous êtes porteur du trait drépanocytaire ou que vous avez la drépanocytose, vous devez en informer votre médecin avant de commencer à prendre **Grastofil**^{MD} afin de parler des risques et des bienfaits potentiels. Chez les patients porteurs du trait drépanocytaire ou atteints de drépanocytose, des crises graves de drépanocytose ont été associées à l'administration de filgrastim, entraînant la mort dans certains cas.

Pourquoi **Grastofil**^{MD} est-il utilisé?

Grastofil^{MD} est utilisé pour traiter la neutropénie, une affection où l'organisme ne fabrique pas assez de neutrophiles. Elle prédispose l'organisme aux infections et l'empêche de les combattre. Votre médecin a décidé de vous prescrire **Grastofil**^{MD} pour augmenter le nombre de neutrophiles qui combattent les infections.

La neutropénie peut être une affection chronique causée par l'organisme qui ne fabrique pas assez de neutrophiles ou par des médicaments utilisés pour traiter le cancer. Dans certains cas, votre corps peut produire assez de neutrophiles, mais dans le cadre de votre traitement contre le cancer, votre médecin peut vouloir augmenter le nombre de certaines cellules sanguines (cellules CD34) afin de pouvoir les prélever. Les cellules sont prélevées par un processus appelé aphérèse. Les cellules prélevées vous sont ensuite réinjectées lorsque vous avez reçu des doses très élevées d'un traitement contre le cancer pour que votre nombre de globules revienne plus rapidement à la normale.

Grastofil^{MD}, une forme synthétique du facteur de croissance granulocytaire (G-CSF), est produit par la bactérie E. coli. Le G-CSF est une substance produite naturellement par l'organisme.

Comment **Grastofil**^{MD} agit-il?

Grastofil^{MD} agit en aidant votre organisme à fabriquer plus de neutrophiles. Pour s'assurer que **Grastofil**^{MD} agit, votre médecin vous demandera de vous soumettre régulièrement à des tests sanguins qui permettront de déterminer votre nombre de neutrophiles. Il est important de suivre les directives de votre

médecin au sujet de ces tests.

Quels sont les ingrédients de Grastofil^{MD}?

Ingrédients médicinaux : le filgrastim

Ingrédients non médicinaux : Les autres ingrédients sont l'acétate, le sodium, le sorbitol (E420), le polysorbate 80 et de l'eau pour injection. Les composantes de la seringue préremplie à usage unique contiennent du caoutchouc naturel (un dérivé du latex), qui ne devrait pas être manipulé par des personnes sensibles à au latex.

Grastofil^{MD} est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Grastofil^{MD} est offert en seringues graduées (graduations aux 1/40 de 0,1 mL à 1,0 mL) et préremplies à usage unique, munies du dispositif de protection de l'aiguille UltraSafe Plus^{MD} Passive, sous forme de solution pour injection transparente et incolore en deux formats : 300 mcg/0,5 mL et 480 mcg/0,8 mL (les deux renfermant 600 mcg/mL de filgrastim). Les deux formats sont offerts en boîtes de 1 et 10 seringues préremplies conditionnées individuellement dans un emballage alvéolé (par boîte).

Ne prenez pas Grastofil^{MD} si vous:

- êtes allergique au filgrastim ou à l'un de ses ingrédients.
- êtes allergique à d'autres médicaments dérivés de la bactérie *E. coli*. En cas de doute, parlez-en à votre médecin.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Grastofil^{MD}, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous présentez des signes courants d'infection, tels que fièvre, frissons, éruption cutanée, mal de gorge, diarrhée ou encore présence d'une rougeur, d'une enflure ou de douleur aux abords d'une coupure ou d'une plaie. Si vous ou votre enfant présentez l'un de ces symptômes durant le traitement par Grastofil^{MD}, signalez-le immédiatement à votre médecin ou à votre infirmière. Grastofil^{MD} peut réduire le risque de contracter une infection, mais ne prévient pas toutes les infections. Une infection reste possible durant la courte période où votre nombre de neutrophiles (ou celui de votre enfant) est faible.
- Si vous constatez la présence persistante d'une bosse, d'une enflure ou d'un bleu à l'un des points d'injection, contactez votre médecin. Il est possible que vous ayez une réaction au point d'injection.
- Si vous êtes porteur du trait drépanocytaire ou que vous avez la drépanocytose, vous devez en informer votre médecin avant de commencer à prendre Grastofil^{MD}. Si vous faites une crise de drépanocytose après avoir reçu Grastofil^{MD}, informez-en immédiatement votre médecin.

Autres mises en garde à connaître

Assurez-vous que votre médecin soit au courant de tous les médicaments et tous les suppléments à base de plantes ou de vitamines que vous prenez avant de commencer à prendre Grastofil^{MD}. Si vous prenez du lithium, vous aurez peut-être besoin de subir des tests sanguins de manière plus fréquente.

Si vous ou votre enfant recevez Grastofil^{MD} parce que vous suivez aussi une chimiothérapie, la dernière dose de Grastofil^{MD} doit être injectée au moins 24 heures avant votre prochaine séance de chimiothérapie.

Consultez votre médecin si vous présentez des saignements ou ecchymoses (bleus) inhabituels pendant le traitement par Grastofil^{MD} après la chimiothérapie; cela pourrait signifier une diminution du nombre de plaquettes, ce qui réduit la capacité de coagulation du sang.

Si vous avez des questions, discutez-en avec votre médecin.

Grossesse ou allaitement et Grastofil^{MD}

Grastofil^{MD} n'a pas été étudié chez les femmes enceintes, et ses effets sur les bébés à naître ne sont pas connus. Si vous prenez Grastofil^{MD} alors que vous êtes enceinte, il est possible que de petites quantités du médicament se retrouvent dans le sang de votre bébé. On ignore si Grastofil^{MD} peut passer dans le lait maternel. Si vous êtes enceinte, avez l'intention de le devenir ou pensez l'être, ou encore si vous allaitez, veuillez en aviser votre médecin avant d'utiliser Grastofil^{MD}.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Grastofil^{MD} :

Les interactions médicamenteuses entre Grastofil^{MD} et d'autres médicaments n'ont pas été étudiées. Les médicaments comme le lithium peuvent modifier la libération de neutrophiles dans la circulation sanguine. Vous devez discuter de votre traitement avec votre médecin avant de prendre Grastofil^{MD}.

Information sur la façon d'injecter Grastofil^{MD} :

Cette section contient de l'information sur la façon d'administrer une injection de Grastofil^{MD}. **Il est important de ne pas essayer d'administrer une injection à moins d'avoir reçu une formation de la part de votre médecin ou de votre infirmière.** En cas de doute concernant l'administration d'une injection ou pour toute question, veuillez consulter votre médecin ou votre infirmière.

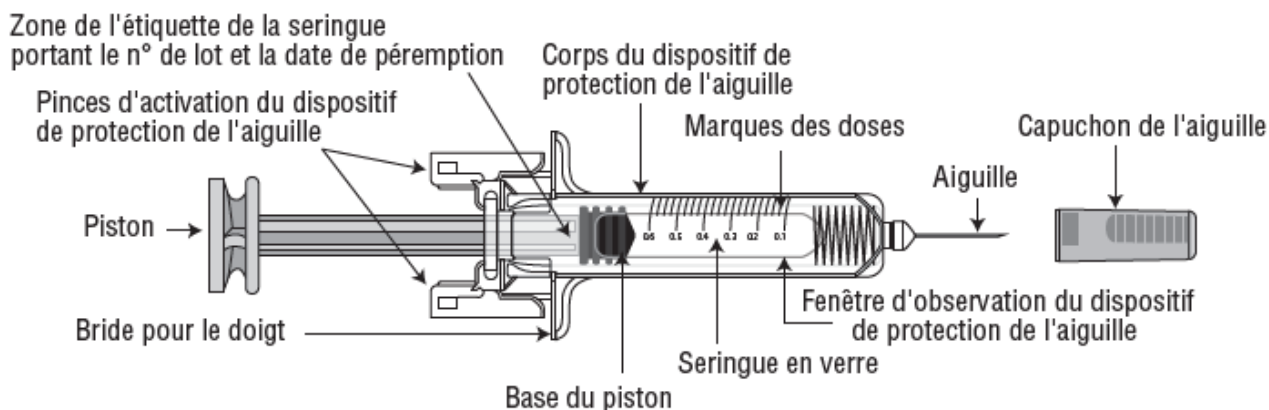
Injection de Grastofil^{MD} :

Vous devrez administrer une injection dans le tissu sous la peau; c'est ce que l'on appelle une injection sous-cutanée. Votre médecin ou votre infirmière vous dira à quelle fréquence le médicament doit être injecté.

Avant l'injection de Grastofil^{MD} :

Pour effectuer une injection sous-cutanée, vous aurez besoin des articles suivants :

1. Une nouvelle seringue préremplie de Grastofil^{MD} munie d'un dispositif de protection de l'aiguille UltraSafe Plus^{MD} Passive.



2. Des tampons d'alcool ou des produits similaires.
3. Un tampon d'ouate ou de gaze.
4. Un contenant imperforable pour y jeter les seringues utilisées, comme vous en aurez parlé avec votre médecin/infirmière.

Préparation avant l'injection :

1. Sortez du réfrigérateur l'emballage alvéolé de la seringue préremplie de Grastofil^{MD} et laissez-le sur

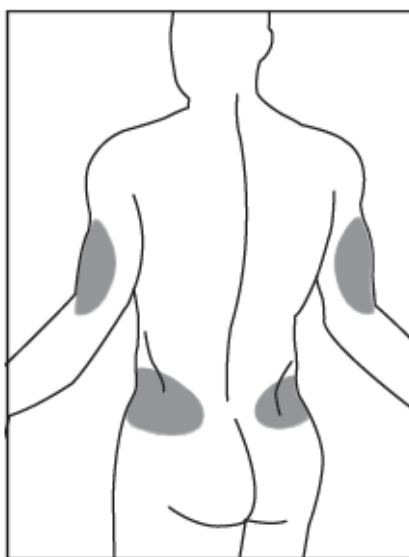
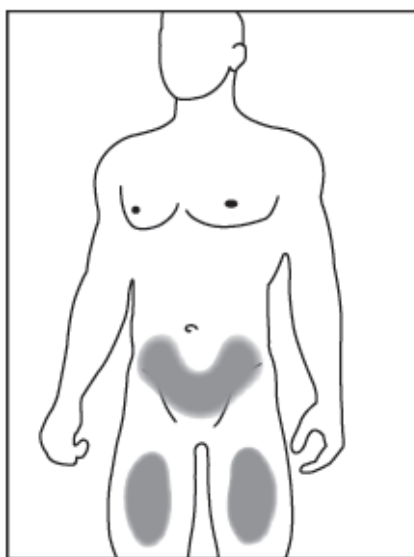
votre surface de travail pendant environ 30 minutes, sans l'ouvrir, afin que la seringue atteigne la température ambiante. Vérifiez la seringue et la boîte pour vous assurer qu'il s'agit de la bonne dose (300 mcg/0,5 mL ou 480 mcg/0,8 mL de Grastofil^{MD}), telle que prescrite par votre médecin.

2. Vérifiez la date de péremption indiquée sur la boîte et sur l'étiquette de la seringue. N'utilisez pas la seringue si la date du dernier jour du mois indiqué sur l'étiquette est dépassée.
3. N'agitez pas la seringue préremplie, car une agitation vigoureuse peut endommager le médicament. Vérifiez l'apparence de Grastofil^{MD}. Le médicament doit être transparent. Si le médicament est trouble ou s'il contient des particules, vous ne devez pas l'utiliser.
4. Lavez-vous soigneusement les mains avec du savon et de l'eau ou du désinfectant pour les mains.
5. Trouvez un endroit confortable et bien éclairé, puis placez la seringue, les tampons d'alcool, le tampon d'ouate ou de gaze et le contenant imperforable à votre portée.
6. Gardez le capuchon sur l'aiguille jusqu'à ce que vous soyez prêt à effectuer l'injection ou à mesurer votre dose et effectuer l'injection.

Choix d'un point d'injection :

Les points d'injection (endroits sur votre corps) les plus appropriés pour injecter Grastofil^{MD} sont :

- la partie extérieure haute des bras;
- le dessus des cuisses, au milieu;
- l'abdomen, **à l'exception de la région à deux pouces du nombril;**
- la partie supérieure sur le côté des fesses.



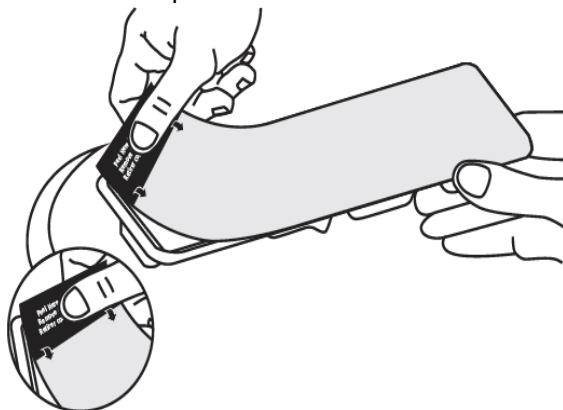
Choisissez un nouveau point d'injection parmi les options ci-dessus chaque fois que vous injectez le médicament, afin d'éviter l'apparition de douleurs dans une certaine région. N'injectez pas le médicament dans une région sensible, rouge, contusionnée ou durcie, ou ayant des cicatrices ou des vergetures.

Comment effectuer une injection?

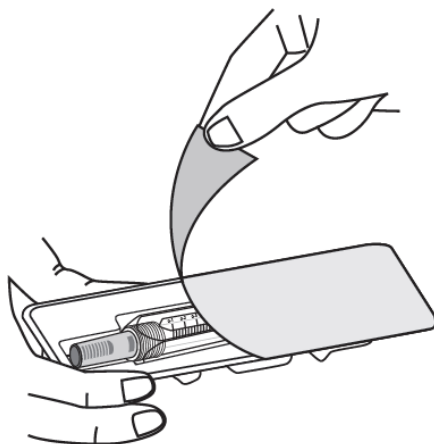
IMPORTANT : RETRAIT DE LA SERINGUE INDIVIDUELLE DE L'EMBALLAGE ALVÉOLÉ

Suivez les instructions indiquées ci-dessous pour adopter une technique de manipulation correcte lorsque vous retirerez la seringue préremplie munie d'un dispositif de protection de l'aiguille UltraSafe Plus^{MD} Passive de son emballage. Sinon, le mécanisme de protection de l'aiguille pourrait se déclencher, ce qui rendrait l'aiguille inutilisable.

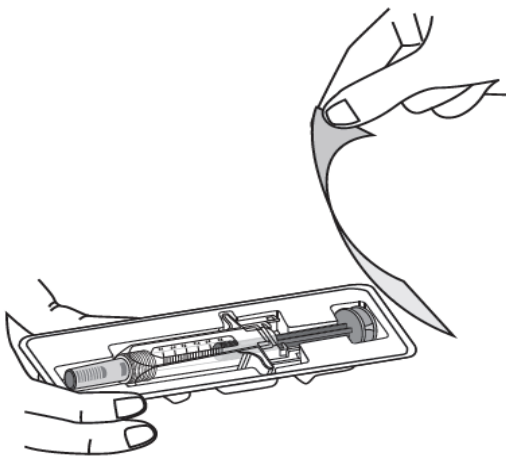
1. Repérez l'extrémité de la plaquette alvéolée marquée d'une rayure, indiquée par les 2 flèches et la mention « Tirer ici » sur la couche supérieure, à cette extrémité, ouvrez l'emballage alvéolé en détachant **COMPLÈTEMENT** la couche supérieure.



a.

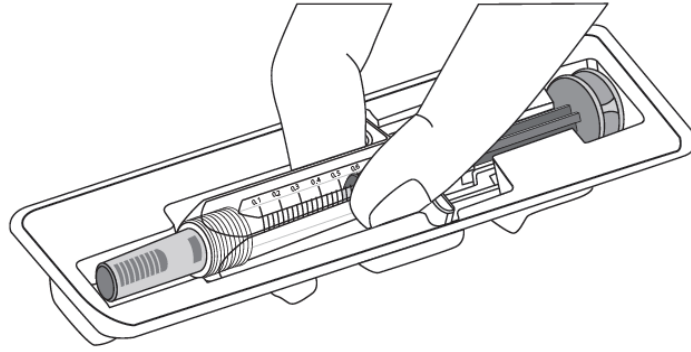


b.

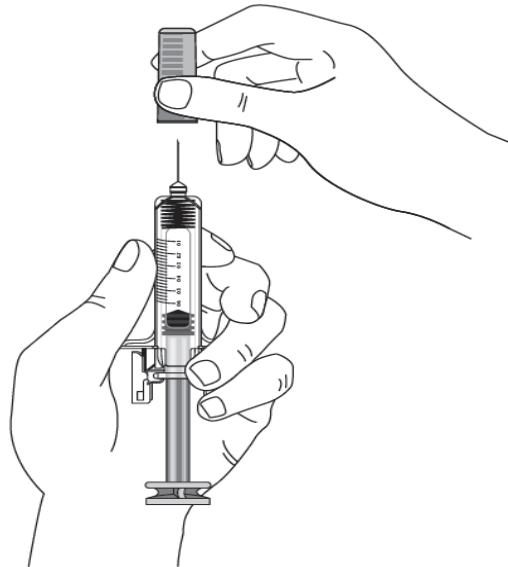


c.

2. Retirez la seringue de l'emballage alvéolé **par le corps**, comme il est montré ci-dessous. **Ne soulevez pas** le produit par le piston ou le capuchon de l'aiguille. **Ne touchez jamais** aux pinces d'activation du dispositif de protection de l'aiguille pendant l'utilisation du produit. Si le mécanisme est activé, l'aiguille se rétractera avant l'injection, rendant la seringue inutilisable.



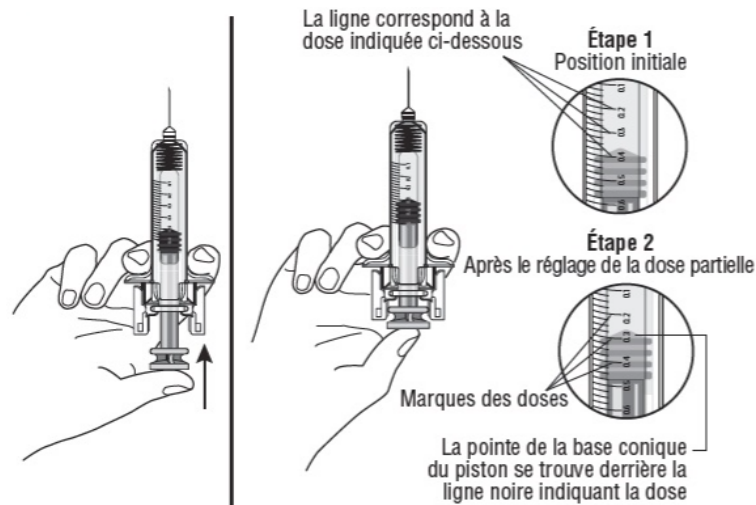
3. Vous devez **toujours nettoyer** la peau sur le point d'injection choisi en utilisant un tampon d'alcool.
4. Tenez la seringue préremplie par le corps (dispositif de protection de l'aiguille) en pointant l'aiguille vers le haut, et évitez de toucher aux pinces d'activation du dispositif de protection de l'aiguille. Le fait de tenir la seringue par le corps en pointant l'aiguille vers le haut aide à prévenir les fuites du médicament par l'aiguille. **Tirez doucement le capuchon de l'aiguille en ligne droite pour l'enlever. Ne le tournez pas. Ne touchez pas l'aiguille ou le piston. N'utilisez pas le produit si la seringue est endommagée ou si l'aiguille est pliée.** Si la seringue est endommagée ou si l'aiguille est pliée, jetez la seringue dans le contenant imperforable.



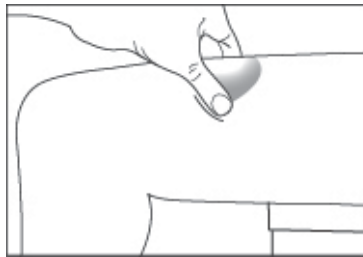
Si vous vous injectez tout le contenu de votre seringue (comme prescrit par votre médecin), passez à l'étape 5.

Si vous vous injectez seulement une partie du contenu de votre seringue (comme prescrit par votre médecin) : En tenant la seringue préremplie comme dans l'image ci-dessous, appuyez doucement sur le piston pour faire sortir le surplus de médicament jusqu'à ce que la base conique du piston s'aligne sur la marque de la seringue indiquant la dose qui vous a été prescrite.

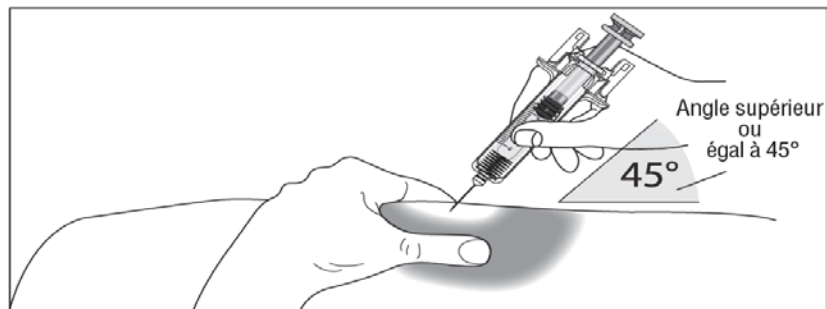
Vérifiez la seringue de nouveau pour vous assurer qu'elle contient la dose exacte de Grastofil^{MD}.



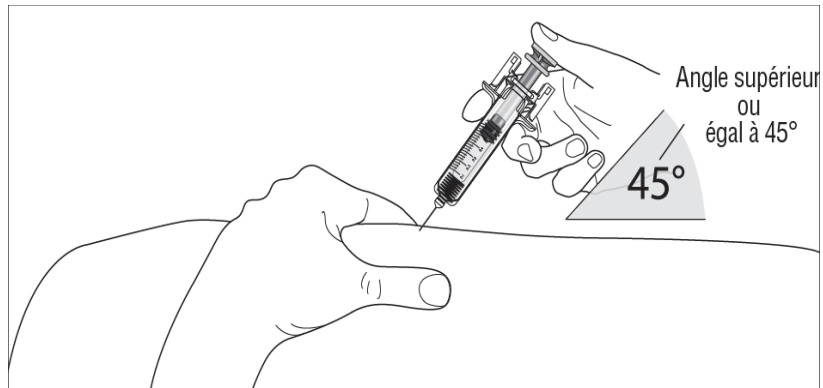
5. Tenez la seringue préremplie entre le pouce et l'index de la main que vous utiliserez pour injecter Grastofil^{MD}. Utilisez l'autre main pour pincer la peau au point d'injection nettoyé avec votre pouce et votre index, sans serrer la peau trop fort, comme l'indique l'image ci-dessous.



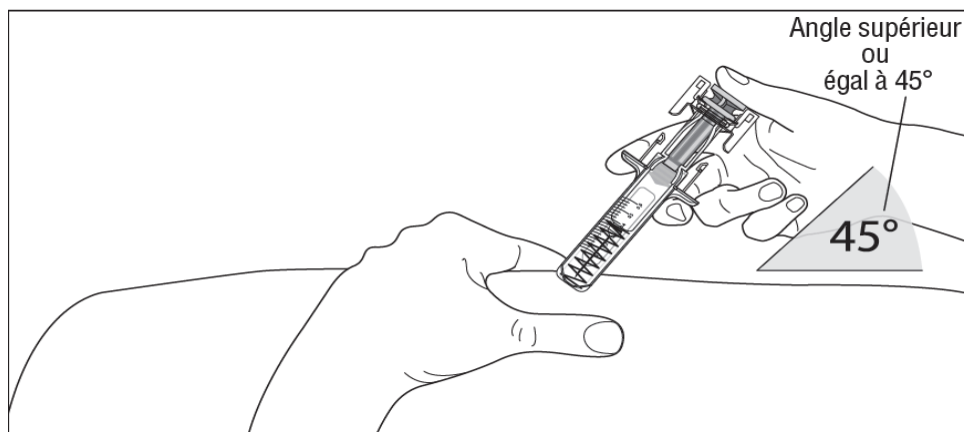
6. Insérez l'aiguille sous la peau à un angle d'environ 45 °, comme vous l'aura montré votre médecin ou votre infirmière.



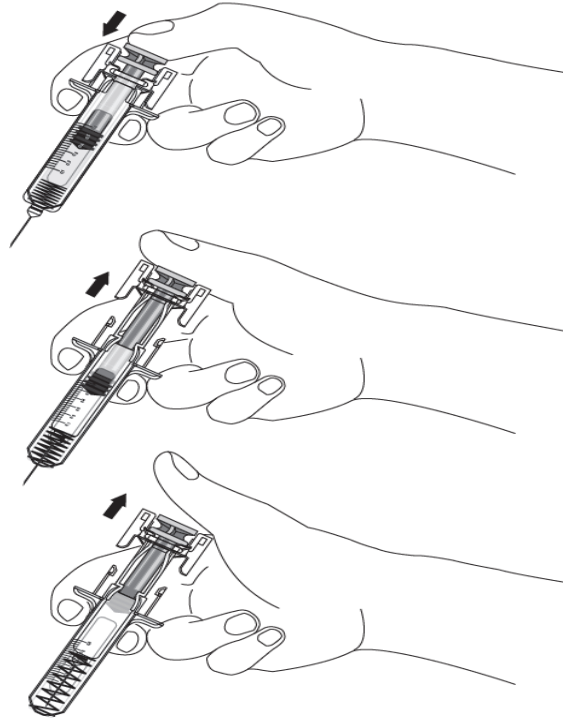
7. Une fois l'aiguille insérée, relâchez la peau. Injectez la dose prescrite en appuyant sur le piston avec votre pouce et en saisissant les brides pour les doigts, comme l'indique l'image ci-dessous et selon les directives de votre médecin ou de votre infirmière.



- Appuyez lentement sur le piston jusqu'à ce qu'il soit complètement descendu et que la totalité du médicament ait été injectée, comme l'indique l'image ci-dessous. Le dispositif de protection de l'aiguille ne sera pas activé jusqu'à ce que la dose complète ait été administrée et que vous cessiez d'exercer une pression sur le piston.



Une fois la seringue vidée de tout médicament, soulevez lentement votre pouce du piston, ce qui relâchera le dispositif de protection. L'aiguille sera ensuite retirée de la peau, le dispositif de protection la recouvrira et il se verrouillera.



9. Après l'injection, placez immédiatement un tampon d'ouate ou de gaze sur le point d'injection et appliquez une pression pendant plusieurs secondes. N'utilisez pas la portion de Grastofil^{MD} restante dans la seringue.
10. Jetez la seringue préremplie et son aiguille recouverte du dispositif de protection dans un contenant imperforable, de la manière décrite ci-dessous. Utilisez chaque seringue préremplie pour une seule injection.

Remarque :

N'hésitez pas à consulter votre médecin ou votre infirmière si vous avez besoin d'aide ou si vous avez des préoccupations.

Comment prendre Grastofil^{MD} :

Si vous ou votre enfant recevez Grastofil^{MD} parce que vous suivez aussi une chimiothérapie, la dernière dose de Grastofil^{MD} doit être injectée au moins 24 heures avant votre prochaine séance de chimiothérapie.

Dose habituelle :

Votre médecin déterminera la dose qui vous convient, à vous ou à votre enfant, en fonction de votre poids respectif.

Surdosage :

Vous devez toujours utiliser la dose exacte de Grastofil^{MD}. Une dose trop faible de Grastofil^{MD} pourrait ne pas vous protéger contre les infections et une dose trop élevée peut entraîner la libération d'un trop grand nombre de neutrophiles dans votre sang.

Si vous pensez avoir pris une dose trop élevée de Grastofil^{MD}, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Grastofil^{MD} doit être injecté au même moment chaque jour. Si vous oubliez une dose, communiquez avec

votre médecin ou votre infirmière.

Mise au rebut des seringues utilisées :

Les seringues utilisées doivent être jetées conformément aux exigences locales.

- Jetez les seringues utilisées dans un contenant imperforable approprié, selon les directives de votre médecin/infirmière.
- Gardez **toujours** le contenant **hors de la portée et de la vue des enfants**.
- Quand le contenant imperforable est plein, il doit être éliminé selon les directives de votre médecin, infirmière ou pharmacien. **Ne jetez pas le contenant avec les ordures ménagères. Ne recyclez pas le contenant.**
- Ne placez jamais les seringues utilisées dans votre poubelle à ordures ménagères.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Grastofil^{MD}?

Les effets secondaires possibles de Grastofil^{MD} ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous présentez des effets secondaires qui ne sont pas indiqués dans cette section, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la section Mises en garde et précautions. Comme tous les médicaments, Grastofil^{MD} peut provoquer des effets secondaires lors de son utilisation. Ceux-ci peuvent varier selon la réponse de chaque personne.

- **Rupture de la rate** : Votre rate pourrait grossir et se rompre pendant le traitement par Grastofil^{MD}. Une rupture de la rate peut entraîner la mort. La rate est située dans la partie supérieure gauche de l'abdomen. Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous ou votre enfant avez des douleurs dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule gauche. Ces douleurs pourraient signifier que votre rate ou celle de votre enfant est plus grosse que la normale ou qu'il y a eu rupture.
- **Réactions allergiques graves** : Parfois, des réactions allergiques graves peuvent survenir avec l'utilisation de Grastofil^{MD}. Ces réactions peuvent entraîner une éruption cutanée généralisée, un essoufflement, une respiration sifflante, des vertiges, une enflure autour de la bouche ou des yeux, une accélération du pouls et une transpiration excessive. Si vous ou votre enfant commencez à présenter l'un de ces symptômes, arrêtez de prendre Grastofil^{MD} et appelez votre médecin ou rendez-vous immédiatement à l'urgence. Si vous ou votre enfant commencez à présenter l'un de ces symptômes, arrêtez de prendre Grastofil^{MD} et appelez votre médecin ou rendez-vous immédiatement à l'urgence.

Problème pulmonaire grave appelé syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Appelez votre médecin ou allez immédiatement à l'urgence si vous ou votre enfant ressentez un essoufflement, avez de la difficulté à respirer ou avez une respiration rapide.

Crise provoquée par la drépanocytose. Appelez votre médecin ou allez immédiatement à l'urgence si vous ou votre enfant ressentez une douleur très vive aux os, à la poitrine, à l'abdomen ou aux articulations.

Lésion rénale (glomérulonéphrite) es cas de lésion rénale ont été signalés chez des patients qui avaient pris Grastofil[®]. Téléphonnez immédiatement à votre médecin en cas de bouffissure du visage ou d'enflure des chevilles, de sang dans l'urine ou d'urine de couleur brune, ou encore si vous urinez moins souvent que d'habitude.

Quels sont les effets secondaires les plus courants de Grastofil^{MD}

Les effets secondaires les plus courants que vous ou votre enfant pourriez ressentir sont la douleur osseuse et la douleur musculaire. Ces douleurs peuvent habituellement être soulagées par un analgésique autre que l'acide acétylsalicylique, comme l'acétaminophène.

En outre, les autres effets secondaires courants peuvent comprendre la fatigue, les maux de tête, la perte d'appétit, la diarrhée, de la toux, des maux de gorge, une augmentation des enzymes hépatiques, une diminution des plaquettes (cellules prenant part à la coagulation), ce qui peut augmenter le risque de saignement ou de bleus.

Certaines personnes ont des rougeurs, de l'enflure ou des démangeaisons au point d'injection. Il peut s'agir d'une allergie aux ingrédients de GrastofilMD ou d'une réaction locale. Si vous faites une injection à un enfant, soyez à l'affût des signes de rougeur, d'enflure ou de démangeaison au point d'injection, car l'enfant sera peut-être incapable de vous le dire s'il a une réaction. Si vous remarquez des signes de réaction locale, appelez votre médecin.. **En tout temps, si une réaction allergique grave se produit, appelez immédiatement un médecin ou allez à l'urgence (vous pouvez aussi composer le 911).**

Si l'un de ces effets secondaires s'aggrave ou si vous remarquez tout autre effet secondaire qui ne figure pas sur cette notice, veuillez en parler à votre médecin ou à votre pharmacien.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| PEU COURANT $\geq 0,1$ % et < 1 % | | | |
| Douleur osseuse | | √ | |
| Syndrome de détresse respiratoire aiguë (y compris les symptômes suivants : fièvre, essoufflement, toux ou congestion pulmonaire) | | √ | √ |
| Hémorragie alvéolaire et hémoptysie (y compris les symptômes suivants : saignement provenant des poumons et crachement de sang) | | √ | √ |
| Faible nombre de plaquettes (thrombocytopénie) (y compris les symptômes suivants : prédisposition aux ecchymoses [« bleus »] et saignements accrus) | | √ | |
| Syndrome de fuite capillaire (y compris les symptômes suivants : enflure ou bouffissure pouvant être associées à une fréquence urinaire réduite, une difficulté à respirer, un gonflement de l'abdomen, une sensation de ballonnement et une fatigue générale) | | √ | |
| TRÈS RARE $< 0,01$ % | | | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| Splénomégalie (y compris les symptômes suivants : douleur dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule gauche) | | √ | |
| Ostéoporose chez des enfants atteints d'une neutropénie chronique grave (p. ex., une baisse de la densité osseuse qui affaiblit les os et les rend plus cassants et plus sujets aux fractures) | | √ | √ |
| Réactions allergiques (y compris les symptômes suivants : éruption cutanée sur tout le corps, essoufflement, baisse de la tension artérielle [causant habituellement des étourdissements ou une sensation de tête légère], enflure autour de la bouche ou des yeux, pouls rapide, faiblesse, transpiration; rougeur intense, enflure ou démangeaisons au point d'injection) | | √ | √ |
| Vascularite cutanée (y compris les signes suivants : inflammation des vaisseaux sanguins de la peau) | | √ | |
| Syndrome de Sweet (y compris les symptômes suivants : plaques violacées douloureuses et surélevées sur les membres, et parfois sur le visage et le cou, accompagnées de fièvre) | | √ | |
| Lésion rénale (glomérulonéphrite) (y compris les symptômes suivants : bouffissure du visage ou enflure des chevilles, sang dans l'urine ou urine de couleur brune, ou mictions moins fréquentes que d'habitude) | | √ | √ |
| *FRÉQUENCE INCONNUE | | | |
| Rupture de la rate (y compris les symptômes suivants : douleur dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou douleur au sommet de l'épaule gauche) | | √ | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| Pseudogoutte (y compris les symptômes suivants chez des patients traités pour un cancer : douleur articulaire et enflure des articulations semblables aux symptômes de la goutte) | | √ | |
| **Nombre anormal de cellules immatures dans la moelle osseuse (syndrome myélodysplasique) pouvant mener à un type de cancer (leucémie myéloïde aiguë) (y compris les symptômes suivants : fièvre, douleur osseuse, ecchymoses [« bleus »], difficultés à respirer, saignements et sensation générale de fatigue) | | √ | √ |

* Effets signalés dans le cadre de la pharmacovigilance et dont la fréquence n'est pas connue.

** Effets indésirables notés chez des patients atteints de cancer du sein ou de cancer du poumon traités par chimiothérapie et/ou radiothérapie.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- 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.

Entreposage :

N'utilisez pas Grastofil^{MD} après la date de péremption indiquée sur l'extérieur de la boîte et sur la seringue préremplie.

- Conservez le produit au réfrigérateur (2 °C à 8 °C). Il ne faut pas le congeler ni l'agiter.
- Si Grastofil^{MD} est accidentellement congelé, laissez-le dégeler dans le réfrigérateur avant d'administrer la prochaine dose. Toutefois, s'il est gelé une deuxième fois, ne l'utilisez pas et communiquez avec votre médecin ou votre infirmière pour d'autres directives.

- Grastofil^{MD} peut être sorti du réfrigérateur et laissé à la température ambiante (n'excédant pas 25 °C) pendant une seule période (maximum de 15 jours) se terminant avant la date de péremption indiquée sur l'étiquette. Quand Grastofil^{MD} a été laissé à la température ambiante, il ne doit pas être remis au réfrigérateur. Toute seringue de Grastofil^{MD} laissée à l'extérieur du réfrigérateur pendant plus de 15 jours ne doit pas être utilisée et doit être jetée conformément aux exigences locales.
- Conservez les seringues préremplies dans leur boîte pour les protéger de la lumière. N'utilisez pas le produit s'il a une apparence trouble ou s'il contient des particules.

Ne jetez pas les médicaments dans les eaux usées ni dans les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

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

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur Grastofil^{MD} :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements sur le médicament destinés aux patients), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>). Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en communiquant avec DISpedia, le Service d'information sur les médicaments d'Apotex, au numéro de téléphone suivant : 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

BD UltraSafe Plus^{MD} Passive est une marque déposée de Safety Syringes, Inc., dont la société mère est Becton, Dickinson and Company.

Dernière révision : 30 mars 2023