

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES  
MÉDICAMENTS

**Pr GRASTOFIL<sup>MD</sup>**

(filgrastim)

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

300 µg/0,5 mL, 480 µg/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 :  
7 octobre 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 186164

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	29
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	30
SURDOSAGE.....	34
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	35
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	40
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	41
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	41
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>43</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	43
ESSAIS CLINIQUES .....	43
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	53
TOXICOLOGIE.....	54
RÉFÉRENCES.....	57
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AU PATIENT</b> .....	<b>59</b>

# Pr GRASTOFIL<sup>MD</sup>

(filgrastim)

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Sous-cutanée (s.c.) ou intraveineuse (i.v.)	Solution stérile pour injection/ 300 µg/0,5 mL et 480 µg/0,8 mL	Sans objet <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

### DESCRIPTION

Grastofil<sup>MD</sup> (filgrastim), facteur de croissance granulocytaire humain méthionylé recombinant (r-metHuG-CSF), est un produit biologique ultérieur fabriqué grâce à la technologie de l'ADN recombinant. Le filgrastim est une protéine composée de 175 acides aminés<sup>1</sup> 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*).

La similarité démontrée entre Grastofil<sup>MD</sup> et Neupogen<sup>MD</sup> (le produit de référence) a été établie conformément aux *Lignes directrices à l'intention des promoteurs : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs (PBU)*, pour les indications autorisées.

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La comparabilité entre Grastofil<sup>MD</sup> et le produit de référence a été établie dans le cadre d'études chimiques et de fabrication comparatives, d'essais comparatifs non cliniques, et d'études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques comparatives.

Les indications approuvées ci-dessous reposent sur la similarité démontrée entre Grastofil<sup>MD</sup> et le produit de référence en ce qui a trait à la qualité du produit, au mode d'action et aux études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques menées chez des volontaires en bonne santé.

Une étude d'innocuité à un seul groupe a également été menée auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein recevant une chimiothérapie myélosuppressive.

Grastofil<sup>MD</sup> (filgrastim) est indiqué pour :

### ***1. Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive***

L'emploi de Grastofil<sup>MD</sup> (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<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup>, 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.

### ***2. Patients atteints de leucémie myéloïde aiguë***

L'emploi de Grastofil<sup>MD</sup> 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.

### ***3. Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myéloablative suivie d'une greffe de moelle osseuse***

L'emploi de Grastofil<sup>MD</sup> 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**).

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

L'emploi de Grastofil<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup>, à la suite d'une chimiothérapie myélosuppressive ou myéloablative (voir

## ESSAIS CLINIQUES).

### 5. Patients atteints de neutropénie chronique grave (NCG)

L'emploi de Grastofil<sup>MD</sup> 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**).

### 6. Patients infectés par le VIH

L'emploi de Grastofil<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> 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**). Durant le traitement par Grastofil<sup>MD</sup>, 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**).

## CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de Grastofil<sup>MD</sup> (filgrastim) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux produits dérivés d'*E.coli*, au filgrastim, au pegfilgrastim, ou à tout composant du produit. Pour la liste complète des composants, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- Des cas de rupture splénique, dont certains cas ayant entraîné la mort, ont été signalés à la suite de l'administration de filgrastim (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).
- Des crises graves de drépanocytose, dans certains cas ayant entraîné la mort, ont été associées à l'emploi du filgrastim chez les patients présentant une drépanocytose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Troubles hématologiques**).

## 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<sup>MD</sup> (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<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> dans les 24 heures qui précèdent et qui suivent la chimiothérapie cytotoxique (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

L'efficacité de Grastofil<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> n'ont pas été évaluées chez les patients recevant une radiothérapie concomitante. En conséquence, il est déconseillé d'administrer simultanément Grastofil<sup>MD</sup> avec une chimiothérapie et une radiothérapie.

## **Carcinogène et mutagène**

Le potentiel carcinogène de Grastofil<sup>MD</sup> 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 µg/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<sup>MD</sup> est un facteur de croissance qui stimule principalement la production de neutrophiles. Cependant, la possibilité que Grastofil<sup>MD</sup> 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 ne nuisait pas au résultat du traitement. L'emploi de Grastofil<sup>MD</sup> 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.

On signale que la leucémie myéloïde aiguë (LMA) peut survenir durant l'évolution naturelle de la neutropénie chronique grave en l'absence d'un traitement par les cytokines. On ignore la nature du risque additionnel que pourrait poser un traitement par Grastofil<sup>MD</sup>, le cas échéant.

## **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. On ignore s'il existe un lien entre ces manifestations et le traitement par le filgrastim. En conséquence, il est recommandé de surveiller étroitement les patients atteints de troubles cardiaques pré-existants, pendant leur traitement par Grastofil<sup>MD</sup>.

## **Troubles hématologiques**

L'administration de filgrastim chez des patients 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<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> 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  $\leq 115 \mu\text{g/kg/jour}$ . 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<sup>MD</sup> (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<sup>MD</sup> pour la mobilisation des CSSP chez les patients cancéreux, il convient de cesser le traitement par Grastofil<sup>MD</sup> si la numération leucocytaire s'élève à  $> 100 \times 10^9/L$  (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

## **Thrombocytopénie**

Une thrombocytopénie a été signalée chez des patients recevant le filgrastim. La numération plaquettaire doit donc être surveillée de près.

## **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<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> 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.

### **Troubles immunitaires**

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité avec le filgrastim.

Dans le cadre de l'étude d'innocuité à un seul groupe menée auprès de patients atteints d'un cancer du sein (KWI-300-104) recevant Grastofil<sup>MD</sup>, on a détecté des anticorps antimédicaments chez 4 patients lors du test de détection des anticorps. Aucun des échantillons n'a donné de résultats positifs lors des tests de confirmation. Les renseignements complémentaires sur l'immunogénicité sont résumés dans la section **ESSAIS CLINIQUES, Immunogénicité**.

La fréquence d'apparition d'anticorps chez les patients traités par le produit de référence (Neupogen<sup>MD</sup>) 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 le filgrastim et le pegfilgrastim, la fréquence d'anticorps fixant le 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 d'anticorps dépend grandement de la sensibilité et de la spécificité du test, et 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 formation d'anticorps observée lors d'une épreuve. La comparaison de la fréquence d'apparition d'anticorps dirigés contre le 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 puisse entraîner une réaction croisée vis-à-vis du G-CSF endogène, et provoquer 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 présenter des réactions d'hypersensibilité ou allergiques à d'autres protéines dérivées d'*E.coli*.

### **Troubles respiratoires**

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<sup>MD</sup> pour le traitement de la mobilisation des CSSP chez des donneurs sains n'est pas une indication approuvée.

### **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.

## **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<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup>, 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<sup>MD</sup>, 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<sup>MD</sup> pour le traitement de la neutropénie ou de la pancytopenie 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<sup>MD</sup>.

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 à long terme de Grastofil<sup>MD</sup> n'ont pas été étudiées. L'innocuité et l'efficacité de l'administration quotidienne à long terme du produit de référence (Neupogen<sup>MD</sup>) 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 le produit de référence (Neupogen<sup>MD</sup>), 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'alopécie, 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.

#### **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<sup>MD</sup> pour le traitement de la neutropénie.

## **Populations particulières**

### **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 µg/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 µg/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 µg/kg/jour durant l'organogenèse n'a entraîné aucun effet létal, 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<sup>MD</sup> ne doit être administré pendant la grossesse que si les bienfaits potentiels du traitement l'emportent sur les risques pour le fœtus.

### **Femmes qui allaitent :**

On ignore si le filgrastim est excrété dans le lait humain. Par conséquent, il est déconseillé d'administrer Grastofil<sup>MD</sup> aux femmes qui allaitent.

### **Nouveau-nés :**

L'innocuité et l'efficacité de Grastofil<sup>MD</sup> ne sont pas établies chez les nouveau-nés.

### **Enfants et adolescents (< 18 ans) :**

L'emploi de Grastofil<sup>MD</sup> n'a pas été étudié chez les enfants. Les données fournies dans le présent paragraphe correspondent aux résultats obtenus lors des études menées auprès d'enfants ayant reçu le produit de référence.

### *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; 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.

## **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<sup>MD</sup>. 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 myéloablative 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<sup>MD</sup>).

### ***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<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup>, 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<sup>MD</sup>, 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<sup>MD</sup>. Certains patients peuvent répondre très rapidement à l'administration des doses initiales de Grastofil<sup>MD</sup>, 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<sup>MD</sup>.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Lors d'études cliniques, 144 sujets sains (études de phase I : KWI-300-101, KWI-300-102, KWI-300-103) ont été exposés à Grastofil<sup>MD</sup> pendant une période allant jusqu'à 45 jours et 120 patientes atteintes d'un cancer du sein (étude d'innocuité à un seul groupe menée auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein : KWI-300-104) ont été exposées à Grastofil<sup>MD</sup> pendant une période allant jusqu'à 51 semaines (voir **ESSAIS CLINIQUES**).



Dans le cadre d'études portant sur le produit de référence (Neupogen<sup>MD</sup>), 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**.

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques – Grastofil<sup>MD</sup>**

*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.*

Dans le cadre de trois études cliniques de phase I menées auprès de sujets sains (KWI-300-101, KWI-300-102, KWI-300-103), des événements indésirables apparus sous traitement (EIAT) ont été observés chez 15 (42,9 %), 21 (56,8 %), 11 (30,6 %) et 28 (77,8 %) sujets traités par Grastofil<sup>MD</sup> à raison de 5 µg/kg, 75 µg, 150 µg ou 5 µg/kg pendant 4 jours, respectivement, et chez 16 (44,4 %), 26 (77,2 %), 11 (30,6 %) et 31 (86,1 %) sujets traités par Neupogen<sup>MD</sup> à raison de 5 µg/kg, 75 µg, 150 µg ou 5 µg/kg pendant 4 jours, respectivement.

Les EIAT les plus fréquents dans le cadre de l'étude KWI 300-101 chez les sujets traités par Grastofil<sup>MD</sup> (N = 35) comprenaient un mal de dos chez 5 sujets (14,29 %), une rhinite chez 4 sujets (11,43 %), des céphalées chez 3 sujets (8,57 %) et de la fatigue chez 2 sujets (5,71 %). Chez les sujets traités par Neupogen<sup>MD</sup> (N = 36), les EIAT les plus fréquents comprenaient un mal de dos chez 5 sujets (13,89 %) et des céphalées chez 8 sujets (22,22 %).

Les EIAT les plus fréquents dans le cadre de l'étude KWI 300-102 chez les sujets traités par Grastofil<sup>MD</sup> à raison de 75 µg (N = 37) comprenaient des céphalées chez 7 sujets (18,92 %), une rhinopharyngite chez 4 sujets (10,81 %), une diarrhée, un mal de dos et un hématome au point d'injection touchant chacun 3 sujets (8,11 %), ainsi que des douleurs abdominales et de la fatigue touchant chacune 2 sujets (5,41 %). Chez les sujets traités par Neupogen<sup>MD</sup> à raison de 75 µg (N = 36), les EIAT les plus fréquents comprenaient des céphalées chez 11 sujets (30,56 %), un mal de dos chez 4 sujets (11,11 %), ainsi que de la fatigue, une sensation de chaleur, un hématome au point d'injection, une rhinopharyngite et une dysménorrhée touchant chacun 2 sujets (5,56 %). Chez les patients traités par Grastofil<sup>MD</sup> à raison de 150 µg (N= 36), les EIAT les plus fréquents

comprenaient des céphalées chez 6 sujets (16,67 %). Chez les sujets traités par Neupogen<sup>MD</sup> à raison de 150 µg (N = 36), les EIAT les plus fréquents comprenaient des céphalées chez 4 sujets (11,11 %), ainsi qu'un mal de dos et des étourdissements touchant chacun 3 sujets (8,33 %).

Les EIAT les plus fréquents dans le cadre de l'étude KWI 300-103 chez les sujets traités par Grastofil<sup>MD</sup> (N = 36) comprenaient un mal de dos chez 24 sujets (66,67 %), des céphalées chez 15 sujets (38,89 %), des douleurs pharyngolaryngiennes chez 3 sujets (8,33 %), ainsi qu'une rhinite, des douleurs au cou et une myalgie touchant chacune 2 sujets (5,56 %). Chez les sujets traités par Neupogen<sup>MD</sup> (N = 36), les EIAT les plus fréquents comprenaient un mal de dos chez 21 sujets (58,33 %), des céphalées chez 16 sujets (44,44 %), de la fatigue et une arthralgie touchant chacune 3 sujets (8,33 %), ainsi qu'une rhinopharyngite et des douleurs au niveau des extrémités touchant chacune 2 sujets (5,56 %). Chez les patients recevant le placebo (N = 6), les EIAT les plus fréquents comprenaient des céphalées chez 3 sujets (50 %), ainsi qu'un mal de dos et une dysménorrhée touchant chacun 2 sujets (33,33 %).

Dans le cadre de l'étude d'innocuité à un seul groupe menée auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein (étude KWI-300-104) recevant Grastofil<sup>MD</sup> à raison de 5 µg/kg/jour, la majorité des patientes (110/120; 91,7 %) ont signalé au moins un EIAT pendant toute la durée de l'étude. Les EIAT les plus fréquents (signalés chez au moins 1 % des patientes) sont résumés dans Tableau 1.

**Tableau 1 : Événements indésirables apparus sous traitement (EIAT) signalés dans le cadre de l'étude KWI-300-104 par au moins 1 % des patientes atteintes d'un cancer du sein classés par système et organe**

<b>Classe par système et organe Terme privilégié</b>	<b>Grastofil<sup>MD</sup> 5 µg/kg/jour (N = 120)</b>
<b>Nombre de patientes (%)</b>	
Nombre total d'EIAT	1 216
Nombre de patientes (%) ayant présenté au moins 1 EIAT	110 (91,67)
<b>Troubles sanguins et du système lymphatique</b>	
Anémie	5 (4,17)
Neutropénie	5 (4,17)
Neutropénie fébrile	3 (2,50)
Leucopénie	3 (2,50)
Lymphopénie	2 (1,67)
<b>Troubles cardiaques</b>	
Palpitations	3 (2,50)
Tachycardie sinusale	3 (2,50)
Extrasystoles ventriculaires	2 (1,67)
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Vertiges	11 (9,17)

<b>Classe par système et organe Terme privilégié</b>	<b>Grastofil<sup>MD</sup> 5 µg/kg/jour (N = 120)</b>
	<b>Nombre de patientes (%)</b>
Nombre total d'EIAT	1 216
Nombre de patientes (%) ayant présenté au moins 1 EIAT	110 (91,67)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Nausées	64 (53,33)
Diarrhée	22 (18,33)
Vomissements	12 (10,00)
Douleur abdominale haute	7 (5,83)
Dyspepsie	7 (5,83)
Douleur abdominale	6 (5,00)
Constipation	4 (3,33)
Stomatite	4 (3,33)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Fatigue	24 (20,00)
Pyrexie	7 (5,83)
Asthénie	6 (5,00)
Œdème facial	4 (3,33)
Réaction au point d'injection	4 (3,33)
Malaise	4 (3,33)
Œdème périphérique	4 (3,33)
Hyperthermie	3 (2,50)
Douleur au point d'injection	2 (1,67)
<b>Infections et infestations</b>	
Cellulite	3 (2,50)
Infection urinaire	3 (2,50)
Gastro-entérite	2 (1,67)
Infection des voies respiratoires	2 (1,67)
Infection cutanée	2 (1,67)
<b>Examens</b>	
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	3 (2,50)
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	3 (2,50)
Gain pondéral	3 (2,50)
Baisse du taux de fer dans le sang	2 (1,67)

<b>Classe par système et organe Terme privilégié</b>	<b>Grastofil<sup>MD</sup> 5 µg/kg/jour (N = 120)</b>
	<b>Nombre de patientes (%)</b>
Nombre total d'EIAT	1 216
Nombre de patientes (%) ayant présenté au moins 1 EIAT	110 (91,67)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Anorexie	6 (5,00)
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>	
Douleurs osseuses	80 (66,67)
Arthralgie	5 (4,17)
Myalgie	2 (1,67)
<b>Affections du système nerveux</b>	
Céphalées	29 (24,17)
Étourdissements	16 (13,33)
<b>Troubles psychiatriques</b>	
Dépression	2 (1,67)
Insomnie	2 (1,67)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Douleurs pharyngolaryngiennes	9 (7,50)
Dyspnée	3 (2,50)
Toux	2 (1,67)
<b>Peau et tissus sous-cutanés</b>	
Alopécie	36 (30,00)
□ Érythème	2 (1,67)
<b>Troubles vasculaires</b>	
Bouffées de chaleur	4 (3,33)
Hypotension	2 (1,67)

Remarque : Le nombre total d'événements indésirables apparus sous traitement comprenait tous les événements signalés par les patientes. À chaque niveau de synthèse, une patiente qui signalait au moins un événement était prise en compte une seule fois. On ne prenait en compte que l'événement le plus grave. On a utilisé la version 10.0 du dictionnaire médical des affaires réglementaires (MedDRA).

## **Effets indésirables peu courants (< 1 %) associés au médicament au cours des essais cliniques**

Dans le cadre de l'étude d'innocuité à un seul groupe menée auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein (KWI-300-104), les autres événements indésirables apparus sous traitement jugés pertinents sur le plan médical et survenant à une fréquence < 1 % selon la classe par système et organe étaient les suivants :

**Troubles sanguins et du système lymphatique** : Agranulocytose, pancytopenie, thrombocytopénie

**Troubles cardiaques** : Arythmie, cardiomyopathie, extrasystoles, hypertrophie du ventricule gauche, extrasystoles supraventriculaires

**Affections de l'oreille et du labyrinthe** : Surdité, acouphènes

**Troubles endocriniens** : Hypothyroïdie primaire

**Affections oculaires** : Conjonctivite

**Troubles gastro-intestinaux** : Fissure anale, ulcère duodénal, flatulences, intoxication alimentaire, gastrite

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Frissons, progression de la maladie, prurit au point d'injection, inflammation de la muqueuse, douleurs thoraciques non cardiaques

**Troubles hépatobiliaires** : Dyskinésie biliaire, douleur hépatique, stéatose hépatique, hépatomégalie, hyperbilirubinémie

**Infections et infestations** : Bactériurie asymptomatique, cervicite, zona, rhinopharyngite, candidose oropharyngée, pharyngite, infection virale des voies respiratoires, rhinite, infection des voies respiratoires supérieures, pharyngite virale

**Lésions, intoxications et complications liées aux interventions** : Douleurs interventionnelles, hématome traumatique

** preuves de laboratoire** : Présence de sang dans l'urine, taux élevés de gamma-glutamyltransférase, baisse de la numération plaquettaire

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Déséquilibre hydroélectrolytique, hypocalcémie, carence en fer

**Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** : Enflure des articulations, arthrose

**Néoplasmes bénins, malins ou non spécifiés (y compris kystes et polypes)** : Cancer du sein, cancer du sein récidivant, métastases ayant atteint le système nerveux central

**Affections du système nerveux :** Syndrome cervico-brachial, dysgueusie, hypoesthésie, polyneuropathie

**Troubles psychiatriques :** Anxiété, crise de panique

**Troubles rénaux et urinaires :** Douleur rénale

**Affections des organes de reproduction et du sein :** Douleurs aux seins

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Dyspnée d'effort, épitaxis, rhinite allergique

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Affection des ongles, éruption cutanée

**Troubles vasculaires :** Bouffées vasomotrices, hypertension

### **Résultats hématologiques et biologiques anormaux**

Trois études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques comparatives de phase I (KWI-300-101, KWI-300-102 et KWI-300-103) ont été menées chez des volontaires en bonne santé et une étude d'innocuité à un seul groupe non comparative (KWI-300-104) a été menée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade IIA, IIB, ou IIIA.

Certaines épreuves de laboratoire ont obtenu des valeurs se situant à l'extérieur de la plage des valeurs normales lors de ces quatre études. Les changements de paramètres de laboratoire évaluant l'innocuité étaient essentiellement des augmentations mineures à caractère transitoires ou déjà préexistantes à la sélection. Un petit nombre d'événements significatifs sur le plan clinique ont été observés lors des études KWI-300-102, KWI-300-103 et KWI-300-104. Dans le cadre de l'étude KWI-300-101, on n'a observé aucun événement significatif sur le plan clinique.

Dans le cadre de l'étude KWI-300-102, un sujet (1/37; 2,70 %) traité par Grastofil<sup>MD</sup> (à raison de 75 µg) a présenté un résultat cliniquement significatif aux analyses d'urine (test aux nitrites positif), associé à des douleurs mictionnelles (dysurie) causées par une cystite. Dans le cadre de l'étude KWI-300-103, un sujet (1/36; 2,78 %) traité par Neupogen<sup>MD</sup> (à raison de 5 µg/kg) a présenté des valeurs élevées cliniquement significatives d'après les épreuves de laboratoire de la biochimie sanguine pour la protéine C-réactive (CRP) et pour le taux de gammaglutamyl transpeptidase (GGT). Ce sujet a été exclu de la population de l'analyse selon le respect du protocole en raison d'une maladie gastro-intestinale.

Dans le cadre de l'étude KWI-300-104, trois patientes ont présenté des valeurs anormales jugées cliniquement significatives d'après les épreuves de laboratoire de la biochimie sanguine (Tableau 2). Une patiente a constaté une progression de la maladie associée à des anomalies cliniquement significatives d'après les épreuves de laboratoire [augmentation des taux de phosphatase alcaline, de gammaglutamyl transpeptidase (GGT), de lactico-déshydrogénase (LDH), de sérum glutamo-oxaloacétique transaminase (SGOT) et de sérum glutamopyruvique transaminase

(SGPT)]. Les anomalies observées lors des épreuves de laboratoire chez deux autres patientes ont été considérées comme des résultats cliniquement significatifs n'ayant pas été associés à des signes ou symptômes cliniques. L'une des patientes a présenté des taux élevés de SGOT et de SGPT et l'autre patiente a présenté des taux élevés de SGPT, de SGOT et de GGT.

**Tableau 2: Anomalies cliniquement significatives observées dans le cadre des épreuves de laboratoire de biochimie sanguine chez des patientes atteintes d'un cancer du sein ayant reçu des injections sous-cutanées quotidiennes de 5 µg/kg de Grastofil<sup>MD</sup> (étude KWI-300-104)**

	Grastofil <sup>MD</sup> (N = 120)
Phosphatase alcaline	1 (0,83 %)
Gammaglutamyl transpeptidase (GGT)	2 (1,67 %)
Lactico-déshydrogénase (LDH)	1 (0,83 %)
Sérum glutamo-oxalacétique transaminase (SGOT)	3 (2,50 %)
Sérum glutamopyruvique transaminase (SGPT)	3 (2,50 %)

**Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques – Produit de référence (Neupogen<sup>MD</sup>)**

*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 µg/kg/jour) par voie intraveineuse, et moins souvent chez les patients ayant reçu des doses plus faibles (3 à 10 µg/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 µg/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 thrombocytopénie), 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 myéloblastive 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.

### **Greffe 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, alopecie, 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 répllication 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 répllication 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<sup>2</sup> 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.

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

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, Rupture splénique**)
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles respiratoires**)

- Hémorragie alvéolaire (se présentant sous forme d'infiltrats pulmonaires et d'une hémoptysie) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles respiratoires**)
- Réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité/réactions allergiques**)
- Crise provoquée par la drépanocytose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hématologiques**)
- Vascularite cutanée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Vascularite cutanée**)
- 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)
- Syndrome de fuite capillaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de fuite capillaire**)
- Leucocytose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Leucocytose**)
- Douleurs osseuses
- Glomérulonéphrite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Glomérulonéphrite**)

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

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.

### **Interactions médicament-médicament**

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

### **Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

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

## **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.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Grastofil<sup>MD</sup> (filgrastim) est offert en seringues graduées préremplies munies d'un dispositif de protection de l'aiguille UltraSafe Passive<sup>MC</sup> 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.

### **Considérations posologiques**

#### ***Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive***

Il est recommandé d'administrer Grastofil<sup>MD</sup> au moins 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique. De plus, il est déconseillé d'administrer Grastofil<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> 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.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

#### ***Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive***

Chez les patients adultes, la dose initiale recommandée de Grastofil<sup>MD</sup> s'établit à 5 µg/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 µg/kg/jour, administrée par voie sous-cutanée.

Avant d'instaurer le traitement par Grastofil<sup>MD</sup>, 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 µg/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<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> (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 µg/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<sup>MD</sup> s'établit à 10 µg/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<sup>MD</sup> doit être ajustée en fonction de la réponse des neutrophiles, conformément au tableau suivant :

<b>Nombre absolu de neutrophiles</b>	<b>Ajustement de la dose de Grastofil<sup>MD</sup></b>
Si le NAN est $> 1,0 \times 10^9/L$ durant 3 jours consécutifs	Réduire à 5 µg/kg/jour*
Par la suite : Si le NAN demeure $> 1,0 \times 10^9/L$ durant 3 autres jours consécutifs	Cesser le traitement par Grastofil <sup>MD</sup>
Si le NAN baisse à $< 1,0 \times 10^9/L$	Reprendre le traitement à 5 µg/kg/jour

\* Si le NAN baisse à  $< 1,0 \times 10^9/L$  durant l'administration d'une dose de 5 µg/kg/jour, il est recommandé d'augmenter la dose de Grastofil<sup>MD</sup> à 10 µg/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<sup>MD</sup> s'établit à 10 µg/kg/jour, administrée en une seule injection sous-cutanée ou par perfusion de 24 heures en continu. Il est recommandé d'administrer Grastofil<sup>MD</sup> 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<sup>e</sup> 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<sup>MD</sup>, un schéma de prélèvements par leucaphérèse les 5<sup>e</sup>, 6<sup>e</sup> et 7<sup>e</sup> 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<sup>MD</sup>, 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<sup>MD</sup> s'établit à 5 µg/kg/jour, administrée soit par voie sous-cutanée, soit par perfusion intraveineuse. La dose quotidienne de Grastofil<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> est de 1 µg/kg/jour ou de 300 µg 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 µg/kg/jour.

### ***Patients atteints de neutropénie chronique grave***

#### **Dose initiale**

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

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

#### **Ajustements de la dose**

Il est possible d'administrer quotidiennement Grastofil<sup>MD</sup> en une seule injection sous-cutanée afin d'accroître et de maintenir le NAN au-dessus de  $1,5 \times 10^9/L$ . 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  $1,5 \times 10^9/L$  et  $10 \times 10^9/L$ . Si le NAN dépasse  $25 \times 10^9/L$ , 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  $25 \times 10^9/L$  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 µg/kg; neutropénie cyclique : 2,1 µg/kg; neutropénie idiopathique : 1,2 µg/kg.

Lors d'essais cliniques sur le traitement de la NCG par le filgrastim, 91 % des patients ont répondu à des doses  $\leq 12 \mu\text{g/kg}$ , et 97 % des patients ont répondu à des doses  $\leq 24 \mu\text{g/kg/jour}$ . 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 µg/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.

#### **Administration**

Grastofil<sup>MD</sup> doit être administré par injection sous-cutanée ou par voie intraveineuse et ne doit pas être administré par une autre voie.

Grastofil<sup>MD</sup> ne doit pas être agité vigoureusement.

Lorsque le médecin détermine la compétence du patient quant à l'auto-administration sûre et efficace de Grastofil<sup>MD</sup>, 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 la mise au rebut appropriée du produit 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 y jeter les seringues et les aiguilles usagées. Il doit se débarrasser du contenant rempli, conformément aux directives du médecin.

## Dilution

Le cas échéant, il est possible de diluer Grastofil<sup>MD</sup> dans une solution de dextrose à 5 %. Lorsqu'on dilue Grastofil<sup>MD</sup> à une concentration de 5 à 15 µg/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 ET STABILITÉ**). 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 °C 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<sup>MD</sup> est compatible avec les flacons en verre. Après dilution dans une solution de dextrose à 5 % renfermant de l'albumine, Grastofil<sup>MD</sup> est compatible avec les sacs en PVC ou les sacs en polyoléfine pour perfusion intraveineuse.

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

## SURDOSAGE

Pour traiter un surdosage présumé, 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  $\geq 69$  µg/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<sup>MD</sup> (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.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 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<sup>3-5</sup>. 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<sup>5</sup>. Grastofil<sup>MD</sup> (filgrastim) est un facteur de croissance granulocytaire humain méthionylé recombinant (r-metHuG-CSF).

### Pharmacodynamie

Grastofil<sup>MD</sup> a été comparé au produit de référence chez des volontaires en bonne santé lors de trois études de phase I. L'étude KWI-300-101 était une étude à dose unique, croisée avec inversion de traitement, menée à double insu et avec répartition aléatoire, visant à évaluer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de Grastofil<sup>MD</sup> et du produit de référence chez des volontaires en bonne santé. Des doses uniques de 5 µg/kg (300 µg/0,5 mL) de Grastofil<sup>MD</sup> ou de 5 µg/kg (480 µg/0,5 mL) de Neupogen<sup>MD</sup> ont été administrées par voie intraveineuse. Les résultats pharmacodynamiques sont résumés dans le Tableau 4.

**Tableau 4 : Paramètres pharmacodynamiques après l'administration d'une dose unique de 5 µg/kg de Grastofil<sup>MD</sup> par perfusion intraveineuse à des volontaires en bonne santé (étude KWI-300-101)**

Paramètre		Grastofil <sup>MD</sup> (N = 35)
$C_{max}$ du NAN [cellules $\times 10^9/L$ ]	Moyenne (É-T)	19,0 (4,4)
$ASC_{0-72h}$ du NAN [min*cellules $\times 10^9/L$ ]	Moyenne (É-T)	46 137 (8 608)

NAN = nombre absolu de neutrophiles;  $C_{max}$  = NAN maximal observé pendant l'intervalle d'échantillonnage;  $ASC_{0-72}$  = aire sous la courbe (calculée d'après la règle trapézoïdale linéaire) mesurée à partir de l'heure 0 jusqu'à 72 heures; É-T = écart-type

L'étude KWI-300-102 était une étude à dose unique, croisée avec inversion de traitement, menée à double insu et avec répartition aléatoire, visant à évaluer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de Grastofil<sup>MD</sup> et du produit de référence chez des volontaires en bonne santé. Des doses uniques de 75 µg et 150 µg (300 µg/0,5 mL) de Grastofil<sup>MD</sup> ou de 75 µg et 150 µg (300 µg/0,5 mL) de Neupogen<sup>MD</sup> ont été administrées par voie sous-cutanée. Les résultats pharmacodynamiques sont résumés dans le Tableau 5.

**Tableau 5 : Paramètres pharmacodynamiques après l'administration d'une dose unique de 150 µg et 75 µg de Grastofil<sup>MD</sup> par voie sous-cutanée à des volontaires en bonne santé (étude KWI-300-102)**

Paramètre		Grastofil <sup>MD</sup> , 150 µg (N = 35)	Grastofil <sup>MD</sup> , 75 µg (N = 33)
C <sub>max</sub> du NAN [cellules × 10 <sup>9</sup> /L]	Moyenne (É-T)	19,0 (3,8)	17,1 (3,7)
ASC <sub>0-72h</sub> du NAN [min*cellules × 10 <sup>9</sup> /L]	Moyenne (É-T)	43 209 (7 922)	35 077 (6 526)

NAN = nombre absolu de neutrophiles; C<sub>max</sub> = NAN maximal observé pendant l'intervalle d'échantillonnage; ASC<sub>0-72</sub> = aire sous la courbe (calculée d'après la règle trapézoïdale linéaire) mesurée à partir de l'heure 0 jusqu'à 72 heures; É-T = écart-type

L'étude KWI-300-103 était une étude active à doses répétées, à double insu, avec répartition aléatoire, menée en groupes parallèles et contrôlée par placebo, visant à évaluer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de Grastofil<sup>MD</sup> et du produit de référence chez des volontaires en bonne santé. Une dose de 5 µg/kg/jour (480 µg/0,5 mL) de Grastofil<sup>MD</sup> ou de Neupogen<sup>MD</sup> pendant 4 jours ou de placebo (solution physiologique de NaCl à 0,9 %, 0,5 mL par jour) pendant 4 jours a été administrée par voie sous-cutanée. Les résultats pharmacodynamiques sont résumés dans le Tableau 6.

**Tableau 6 : Paramètres pharmacodynamiques après l'administration de quatre injections s.c. quotidiennes de 5 µg/kg de Grastofil<sup>MD</sup> à des volontaires en bonne santé (étude KWI-300-103)**

Paramètre		Grastofil <sup>MD</sup> (N = 35)
C <sub>max</sub> du NAN [cellules × 10 <sup>9</sup> /L]	Moyenne (É-T)	30,5 (6,2)
ASC <sub>0-96h</sub> du NAN [min*cellules × 10 <sup>9</sup> /L]	Moyenne (É-T)	114 232 (19 346)

NAN = nombre absolu de neutrophiles; C<sub>max</sub> = NAN maximal observé pendant l'intervalle d'échantillonnage; ASC<sub>0-96h</sub> = aire sous la courbe de concentration en fonction du temps mesurée à partir de l'heure 0 jusqu'à 96 heures après la première administration de filgrastim; É-T = écart-type

Dans l'étude KWI-300-103, la numération absolue de cellules CD34+ était également évaluée le 1<sup>er</sup> jour (c.-à-d. au départ) et le 5<sup>e</sup> jour (après 4 doses de traitement). Le nombre

moyen de cellules CD34+ était de  $2,00 \pm 0,80/\mu\text{L}$  au départ et a augmenté à  $27,65 \pm 16,54/\mu\text{L}$  le 5<sup>e</sup> jour.

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  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ )<sup>6-7</sup>. Cette hausse de la numération des neutrophiles a été observée lors de l'administration du filgrastim par voie intraveineuse (1 à 70  $\mu\text{g}/\text{kg}$  deux fois par jour), par voie sous-cutanée (1 à 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  une fois par jour)<sup>7</sup> ou par perfusion sous-cutanée continue (3 à 11  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ )<sup>6</sup>. 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.

### **Pharmacocinétique**

Grastofil<sup>MD</sup> a été comparé au produit de référence chez des volontaires en bonne santé lors de trois études de phase I. L'étude KWI-300-101 était une étude à dose unique, croisée avec inversion de traitement, menée à double insu et avec répartition aléatoire, visant à évaluer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de Grastofil<sup>MD</sup> et du produit de référence chez des volontaires en bonne santé. Des doses uniques de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (300  $\mu\text{g}/0,5\text{ mL}$ ) de Grastofil<sup>MD</sup> ou de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (480  $\mu\text{g}/0,5\text{ mL}$ ) de Neupogen<sup>MD</sup> ont été administrées par voie intraveineuse. Les paramètres pharmacocinétiques sont résumés dans le Tableau 7.

**Tableau 7 : Moyenne (É-T) des paramètres pharmacocinétiques après l'administration d'une dose unique de 5 µg/kg de Grastofil<sup>MD</sup> par perfusion intraveineuse à des volontaires en bonne santé (étude KWI-300-101)**

Paramètre		Grastofil <sup>MD</sup> N = 35
ASC <sub>T</sub> [min*ng/mL]	Moyenne (É-T)	22 047 (4 060)
C <sub>max</sub> [ng/mL]	Moyenne (É-T)	103 (15)
T <sub>1/2</sub> [min] <sup>a</sup>	Moyenne (É-T)	410 (84)
T <sub>max</sub> [min]	Moyenne (É-T)	16,3 (9,1)
Clairance (mL/min)	Moyenne (É-T)	16,4 (4,1)
Volume de distribution (mL)	Moyenne (É-T)	9 875 (4 003)

ASC<sub>T</sub> = 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<sub>max</sub> = concentration plasmatique maximale; T<sub>1/2</sub> = demi-vie terminale; T<sub>max</sub> = temps écoulé avant l'atteinte de la C<sub>max</sub>; É-T = écart-type; clairance = clairance systémique; volume de distribution, d'après les paramètres d'ASC (0-∞)

<sup>a</sup> = 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

L'étude KWI-300-102 était une étude à dose unique, croisée avec inversion de traitement, menée à double insu et avec répartition aléatoire, visant à évaluer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de Grastofil<sup>MD</sup> et du produit de référence chez des volontaires en bonne santé. Des doses uniques de 75 µg et 150 µg (300 µg/0,5 mL) de Grastofil<sup>MD</sup> ou de 75 µg et 150 µg (300 µg/0,5 mL) de Neupogen<sup>MD</sup> ont été administrées par voie sous-cutanée. Les paramètres pharmacocinétiques n'ont été évalués que pour la dose de l'étude de 150 µg et les résultats sont résumés dans le Tableau 8.

**Tableau 8 : Moyenne (É-T) des paramètres pharmacocinétiques après l'administration d'une dose unique de 150 µg de Grastofil<sup>MD</sup> par injection sous-cutanée à des volontaires en bonne santé (étude KWI-300-102)**

Paramètre		Grastofil <sup>MD</sup> , 150 µg (N = 35)
ASC <sub>T</sub> [min*ng/mL]	Moyenne (É-T)	3 276 (920)
C <sub>max</sub> [ng/mL]	Moyenne (É-T)	7,72 (2,35)
T <sub>1/2</sub> [min] <sup>a</sup>	Moyenne (É-T)	519 (154)
T <sub>max</sub> [min]	Moyenne (É-T)	279 (42)

ASC<sub>T</sub> = 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<sub>max</sub> = concentration plasmatique maximale;

T<sub>1/2</sub> = demi-vie d'élimination terminale; T<sub>max</sub> = temps écoulé avant l'atteinte de la C<sub>max</sub>; É-T = écart-type

<sup>a</sup> = 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

L'étude KWI-300-103 était une étude active à doses répétées, à double insu, avec répartition aléatoire, menée en groupes parallèles et contrôlée par placebo, visant à évaluer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de Grastofil<sup>MD</sup> et du produit de référence chez des volontaires en bonne santé. Une dose de 5 µg/kg/jour (480 µg/0,5 mL) de Grastofil<sup>MD</sup> ou de Neupogen<sup>MD</sup> pendant 4 jours ou de placebo (solution physiologique de NaCl à 0,9 %, 0,5 mL par jour) pendant 4 jours a été administrée par voie sous-cutanée. Les paramètres pharmacocinétiques sont résumés dans le Tableau 9.

**Tableau 9 : Moyenne (É-T) des paramètres pharmacocinétiques après l'administration d'une dose unique et de quatre injections sous-cutanées quotidiennes de 5 µg/kg de Grastofil<sup>MD</sup> à des volontaires en bonne santé (étude KWI-300-103)**

Paramètre		Grastofil <sup>MD</sup> (N = 35)
ASC <sub>T</sub> [min*ng/mL] Jour 1	Moyenne (É-T)	11 735 (2 737)
ASC <sub>éc</sub> [min*ng/mL] Jour 4	Moyenne (É-T)	5 441 (1 485)
C <sub>max</sub> [ng/mL] Jour 1	Moyenne (É-T)	25,9 (7,0)
T <sub>1/2</sub> [min] <sup>a</sup> Jour 1	Moyenne (É-T)	216 (48)
T <sub>max</sub> [min] Jour 1	Moyenne (É-T)	297 (35)

ASC<sub>T</sub> = 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<sub>éc</sub> = aire sous la courbe de concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre, après la dernière administration de filgrastim (jour 4 de l'essai) jusqu'à la dernière concentration de filgrastim mesurée; C<sub>max</sub> = concentration plasmatique maximale; T<sub>1/2</sub> = demi-vie terminale; T<sub>max</sub> = temps écoulé avant l'atteinte de la C<sub>max</sub>; É-T = écart-type

<sup>a</sup> = 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

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<sup>8</sup>. 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 µg/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 µg/kg et de 11,5 µg/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 µg/kg) et l'administration sous-cutanée (210 minutes, doses de 3,45 µg/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<sup>MD</sup>), soit 5, 10 et 15 µg/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<sup>MD</sup>) sur les patients âgés de plus de 65 ans.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Grastofil<sup>MD</sup> (filgrastim) doit être conservé au réfrigérateur, à une température de 2°C à 8°C. Une exposition accidentelle ponctuelle de Grastofil<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> 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.

## **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Grastofil<sup>MD</sup> (filgrastim) ne doit pas être agité vigoureusement. Ne pas congeler. Conserver le produit dans la boîte fournie afin de le protéger de la lumière.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Grastofil<sup>MD</sup> (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<sup>MD</sup> 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 Passive<sup>MC</sup> 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<sup>MD</sup> est offert en boîtes de 1 et 10 seringues préremplies emballées individuellement sous forme de plaquette alvéolée (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.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 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 *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, sauf si une méthionine est ajoutée à l'extrémité N-terminale (cette addition est nécessaire à son expression par *E. coli*). Étant donné que le filgrastim est produit par la bactérie *E. coli*, il n'est pas glycosylé et est donc différent du G-CSF humain.

#### Caractéristiques du produit

Grastofil<sup>MD</sup> (filgrastim) est un liquide stérile, transparent, incolore et sans agent de conservation.

### ESSAIS CLINIQUES

#### Résultats d'essais

Grastofil<sup>MD</sup> est un produit biologique ultérieur.

Le programme de développement clinique visant à montrer la comparabilité clinique entre Grastofil<sup>MD</sup> et le produit de référence (Neupogen<sup>MD</sup>) est fondé sur trois études comparatives de phase I portant sur la pharmacocinétique (PC)/pharmacodynamie (PD) [KWI-300-101, KWI-300-102 et KWI-300-103] menées chez 187 volontaires en bonne santé, parmi lesquels 144 ont reçu Grastofil<sup>MD</sup>.

De plus, une étude non comparative comptant un seul groupe a été menée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein (KWI-300-104) de stade IIA, IIB ou IIIA et soumises à une chimiothérapie TAC (Taxotere, Adriamycin et cyclophosphamide) en tant que traitement d'appoint, et 120 patientes ont reçu Grastofil<sup>MD</sup> au cours de cette étude.

Un sommaire du protocole et des données démographiques des sujets des quatre études est présenté au Tableau 10.

**Tableau 10 : Études cliniques sur Grastofil<sup>MD</sup> – Données démographiques des patients et plan de l'étude**

Étude	Plan	Posologie, voie d'administration	Durée	Nombre de sujets	Âge médian (fourchette)	Sexe n (%)
<b>KWI-300-101</b>	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 <sup>MD</sup> et de Neupogen <sup>MD</sup> chez des volontaires en bonne santé	Grastofil <sup>MD</sup> 5 µg/kg (300 µg/0,5 mL en seringues préremplies à usage unique), par voie intraveineuse  Neupogen <sup>MD</sup> 5 µg/kg (480 µg/0,5 mL en seringues préremplies à usage unique), par voie intraveineuse	~45 jours	36	30 (19-43)	18 (50 %) hommes 18 (50 %) femmes
<b>KWI-300-102</b>	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 <sup>MD</sup> et de Neupogen <sup>MD</sup> chez des volontaires en bonne santé	Grastofil <sup>MD</sup> 75 µg et 150 µg (300 µg/0,5 mL en seringues préremplies à usage unique), par voie sous-cutanée  Neupogen <sup>MD</sup> 75 µg et 150 µg (300 µg/0,5 mL en seringues préremplies à usage unique), par voie sous-cutanée	~45 jours	73	26 (19-52)	48 (66 %) hommes 25 (34 %) femmes
<b>KWI-300-103</b>	Étude de phase I, menée à double insu avec répartition aléatoire, en groupes parallèles et contrôlée par traitement actif et par placebo, visant	Grastofil <sup>MD</sup> 5 µg/kg/jour pendant 4 jours (480 µg de filgrastim / 0,5 mL en seringues préremplies à usage unique); par voie sous-cutanée  Neupogen <sup>MD</sup>	~20 jours	78	26 (18 à 48)	38 (49 %) hommes 40 (51 %) femmes

Étude	Plan	Posologie, voie d'administration	Durée	Nombre de sujets	Âge médian (fourchette)	Sexe n (%)
	à évaluer la PD d'une dose répétée de Grastofil <sup>MD</sup> et de Neupogen <sup>MD</sup> chez des volontaires en bonne santé	5 µg/kg/jour pendant 4 jours (480 µg 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				
<b>KWI-300-104</b>	Étude multicentrique et non comparative, visant à évaluer l'innocuité d'une dose répétée de Grastofil <sup>MD</sup> chez des patientes atteintes d'un cancer du sein recevant une chimiothérapie TAC en tant que traitement régulier	Grastofil <sup>MD</sup> 5 µg/kg/jour (300 µg ou 480 µg 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 l'étude), par voie sous-cutanée	~51 semaines	120	50 (28 à 68)	120 (100 %) femmes

### Études comparatives portant sur la pharmacocinétique/pharmacodynamie

Dans les trois 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 pour l'évaluation de l'efficacité.

#### Étude KWI-300-101

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<sup>MD</sup> et du produit de référence. Des doses uniques de Grastofil<sup>MD</sup> à 5 µg/kg (300 µg/0,5 mL) ou de Neupogen<sup>MD</sup> à 5 µg/kg (480 µg/0,5 mL) ont été administrées par voie intraveineuse. Les paramètres pharmacocinétiques sont résumés dans le Tableau 11.

**Tableau 11: Paramètres pharmacocinétiques moyens de la population selon le protocole après une seule perfusion intraveineuse de 5 µg/kg de Grastofil<sup>MD</sup> ou de Neupogen<sup>MD</sup> chez des volontaires en bonne santé (étude KWI-300-101)**

Paramètre		Grastofil <sup>MD</sup> (N = 35)	Neupogen <sup>MD</sup> (N = 35)	Rapport des moyennes géométriques [%] <sup>b</sup>
ASC <sub>T</sub> (min*ng/mL)	Moyenne (É-T)	22 047 (4 060)	24 341 (4 530)	90,6
C <sub>max</sub> [ng/mL]	Moyenne (É-T)	103 (15)	112 (16)	92,5
T <sub>1/2</sub> [min] <sup>a</sup>	Moyenne (É-T)	410 (84)	388 (113)	
T <sub>max</sub> [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<sub>T</sub> = 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<sub>max</sub> = concentration plasmatique maximale; T<sub>1/2</sub> = demi-vie terminale; T<sub>max</sub> = temps écoulé avant l'atteinte de la C<sub>max</sub>; É-T = écart-type; clairance = clairance systémique; volume de distribution, basé sur l'ASC (0-∞)

<sup>a</sup> = 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

<sup>b</sup> = Le rapport des moyennes géométriques est le rapport (Grastofil<sup>MD</sup>/Neupogen<sup>MD</sup>) 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.

La C<sub>max</sub> et l'ASC du nombre absolu de neutrophiles (NAN) ont été évaluées en tant que paramètres d'évaluation pharmacodynamiques après l'administration de Grastofil<sup>MD</sup> et de Neupogen<sup>MD</sup>. Les résultats ont démontré la similarité de Grastofil<sup>MD</sup> et de Neupogen<sup>MD</sup> en ce qui a trait aux variables de PD, c'est-à-dire la C<sub>max</sub> du NAN et l'ASC<sub>(0-72)</sub> du NAN après une seule perfusion intraveineuse de 5 µg/kg (Tableau 12). 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 12 : Paramètres pharmacodynamiques de la population selon le protocole après une seule perfusion intraveineuse de 5 µg/kg de Grastofil<sup>MD</sup> ou de Neupogen<sup>MD</sup> chez des volontaires en bonne santé (étude KWI-300-101)**

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

NAN = nombre absolu de neutrophiles; C<sub>max</sub> = NAN maximal observé pendant l'intervalle d'échantillonnage; ASC<sub>0-72</sub> = 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

<sup>a</sup> = Le rapport des moyennes géométriques est le rapport (Grastofil<sup>MD</sup>/Neupogen<sup>MD</sup>) de la transformation inverse des moyennes des moindres carrés.

### **Étude KWI-300-102**

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<sup>MD</sup> et du produit de référence. Des doses uniques de Grastofil<sup>MD</sup> à 75 µg et 150 µg (300 µg/0,5 mL) ou de Neupogen<sup>MD</sup> à 75 µg et 150 µg (300 µg/0,5 mL) ont été administrées par voie sous-cutanée. Les paramètres PC ont été évalués uniquement à la dose de 150 µg, et les résultats sont résumés au Tableau 13.

**Tableau 13 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (É-T) de la population selon le protocole après une seule injection sous-cutanée de 150 µg de Grastofil<sup>MD</sup> ou de Neupogen<sup>MD</sup> chez des volontaires en bonne santé (étude KWI-300-102)**

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

ASC<sub>T</sub> = 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<sub>max</sub> = concentration plasmatique maximale; T<sub>1/2</sub> = demi-vie d'élimination terminale; T<sub>max</sub> = temps écoulé avant l'atteinte de la C<sub>max</sub>; É-T = écart-type; IC = intervalle de confiance

<sup>a</sup> = 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

<sup>b</sup> = Le rapport des moyennes géométriques est le rapport (Grastofil<sup>MD</sup>/Neupogen<sup>MD</sup>) 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 µg ou de 75 µg (36 sujets de la cohorte traitée par 150 µg et 37 sujets de la cohorte traitée par 75 µg). Parmi ces 73 sujets, 5 ont été exclus de la population selon le protocole (4 sujets de la cohorte traitée par 75 µg et 1 sujet de la cohorte traitée par 150 µg) et 68 sujets ont été inclus dans la population selon le protocole (35 sujets de la cohorte traitée par 150 µg et 33 sujets de la cohorte traitée par 75 µg). 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.

La C<sub>max</sub> et l'ASC du nombre absolu de neutrophiles (NAN) ont été évaluées en tant que paramètres d'évaluation pharmacodynamiques après l'administration de Grastofil<sup>MD</sup> et de Neupogen<sup>MD</sup>. Les résultats ont démontré la similarité de Grastofil<sup>MD</sup> et de Neupogen<sup>MD</sup> en ce qui a trait aux variables de PD, c'est-à-dire la C<sub>max</sub> du NAN et l'ASC<sub>(0-72)</sub> du NAN après une injection unique par voie s.c. de Grastofil<sup>MD</sup> à 150 µg ou à 75 µg ou de Neupogen<sup>MD</sup> à 150 µg ou à 75 µg (Tableau 14 et Tableau 15). Dans les deux groupes de traitement, le NAN a augmenté comme prévu après l'injection s.c. avec les deux doses (150 µg et 75 µg), 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 14 : Paramètres pharmacodynamiques de la population selon le protocole après une seule injection sous-cutanée de 150 µg de Grastofil<sup>MD</sup> ou de Neupogen<sup>MD</sup> chez des volontaires en bonne santé (étude KWI-300-102)**

Paramètre		Grastofil <sup>MD</sup> 150 µg (N = 35)	Neupogen <sup>MD</sup> 150 µg (N = 35)	Rapport des moyennes géométriques [%] <sup>a</sup>	IC à 95 % [%]
C <sub>max</sub> du NAN [cellules × 10 <sup>9</sup> /L]	Moyenne (É-T)	19,0 (3,8)	19,6 (3,3)	96,3	91,02 à 101,93
ASC <sub>0-72 h</sub> du NAN [min*cellules × 10 <sup>9</sup> /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<sub>max</sub> = NAN maximal observé pendant l'intervalle d'échantillonnage; ASC<sub>0-72</sub> = 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

<sup>a</sup> = Le rapport des moyennes géométriques est le rapport (Grastofil<sup>MD</sup>/Neupogen<sup>MD</sup>) de la transformation inverse des moyennes des moindres carrés.

**Tableau 15 : Paramètres pharmacodynamiques de la population selon le protocole après une seule injection sous-cutanée de 75 µg de Grastofil<sup>MD</sup> ou de Neupogen<sup>MD</sup> chez des volontaires en bonne santé (étude KWI-300-102)**

Paramètre		Grastofil <sup>MD</sup> 75 µg (N = 33)	Neupogen <sup>MD</sup> 75 µg (N = 33)	Rapport des moyennes géométriques [%] <sup>a</sup>	IC à 95 % [%]
C <sub>max</sub> du NAN [cellules × 10 <sup>9</sup> /L]	Moyenne (É-T)	17,1 (3,7)	18,6 (4,1)	92,0	87,1 à 97,1
ASC <sub>0-72 h</sub> du NAN [min*cellules × 10 <sup>9</sup> /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<sub>max</sub> = NAN maximal observé pendant l'intervalle d'échantillonnage;

ASC<sub>0-72</sub> = 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

<sup>a</sup> = Le rapport des moyennes géométriques est le rapport (Grastofil<sup>MD</sup>/Neupogen<sup>MD</sup>) de la transformation inverse des moyennes des moindres carrés.

### **Étude KWI-300-103**

L'étude KWI-300-103 était une étude à doses répétées, menée à double insu, avec répartition aléatoire, en groupes parallèles et contrôlée par placebo et par traitement actif, visant à évaluer la pharmacocinétique (PC) et la pharmacodynamie (PD) de Grastofil<sup>MD</sup> et du produit de référence chez des volontaires en bonne santé. Des doses de Grastofil<sup>MD</sup> ou de Neupogen<sup>MD</sup> à 5 µg/kg/jour (480 µg/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. Les paramètres pharmacocinétiques sont résumés dans le Tableau 16.

**Tableau 16 : 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 µg/kg de Grastofil<sup>MD</sup> ou de Neupogen<sup>MD</sup> chez des volontaires en bonne santé (étude KWI-300-103)**

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

ASC<sub>T</sub> = 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<sub>éé</sub> = 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<sub>max</sub> = concentration plasmatique maximale;

T<sub>1/2</sub> = demi-vie terminale;

T<sub>max</sub> = temps écoulé avant l'atteinte de la C<sub>max</sub>; É-T = écart-type; IC = intervalle de confiance

<sup>a</sup> = 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

<sup>b</sup> = Le rapport des moyennes géométriques est le rapport (Grastofil<sup>MD</sup>/Neupogen<sup>MD</sup>) de la transformation inverse des moyennes des moindres carrés.

La C<sub>max</sub> et l'ASC du nombre absolu de neutrophiles (NAN) ont été évaluées en tant que paramètres d'évaluation pharmacodynamiques après l'administration de Grastofil<sup>MD</sup> et de Neupogen<sup>MD</sup>. Les résultats ont démontré la similarité de Grastofil<sup>MD</sup> et de Neupogen<sup>MD</sup> 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 17). 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<sub>max</sub> 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 17: Paramètres pharmacodynamiques de la population selon le protocole après l'administration de quatre injections s.c. quotidiennes de 5 µg/kg de Grastofil<sup>MD</sup> ou de Neupogen<sup>MD</sup> chez des volontaires en bonne santé (étude KWI-300-103)**

Paramètre		Grastofil <sup>MD</sup> (N = 35)	Neupogen <sup>MD</sup> (N = 34)	Placebo (N = 6)	Rapport des moyennes géométriques [%] <sup>a</sup>	IC à 95 % [%]
C <sub>max</sub> (0-96 h) du NAN [cellules × 10 <sup>9</sup> /L]	Moyenne (É-T)	30,5 (6,2)	32,3 (7,7)	4,14 (0,63)	95,2	85,8 à 105,6
ASC <sub>0-96 h</sub> du NAN [min*cellules × 10 <sup>9</sup> /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<sub>max</sub> = NAN maximal observé pendant l'intervalle d'échantillonnage;

ASC<sub>0-96 h</sub> = 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

<sup>a</sup> = Le rapport des moyennes géométriques est le rapport (Grastofil<sup>MD</sup>/Neupogen<sup>MD</sup>) 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<sup>MD</sup>, 34 sujets traités par Neupogen<sup>MD</sup> 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.

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/µL pour Grastofil<sup>MD</sup> et de 1,86 ± 0,75/µL pour Neupogen<sup>MD</sup> au départ. Au jour 5, le nombre de cellules CD34+ a augmenté à 27,65 ± 16,54/µL avec Grastofil<sup>MD</sup>, et à 24,48 ± 14,98/µL avec Neupogen<sup>MD</sup>. 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/µL par rapport à 2,56 ± 0,78/µL).

### Étude d'innocuité à un seul groupe

#### Étude KWI-300-104

L'étude KWI-300-104 était une étude multicentrique à un seul groupe et à doses répétées, visant à évaluer l'innocuité de Grastofil<sup>MD</sup> (5 µg/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/m<sup>2</sup> par voie i.v., doxorubicine à 50 mg/m<sup>2</sup> par voie i.v. et cyclophosphamide à 500 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>MD</sup> 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/m<sup>2</sup>.

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.

### **Immunogénicité (étude de l'innocuité à un seul groupe menée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein – KWI-300-104)**

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 l'étude à un seul groupe menée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein (KWI-300-104) avec Grastofil<sup>MD</sup>, 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 seulement dans le test de dépistage d'anticorps à la sélection chez 4 patientes. Aucun des échantillons n'a donné de résultats positifs lors des tests de confirmation.

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.

### **Indications autorisées**

Grastofil<sup>MD</sup> (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<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants.

L'utilisation de Grastofil<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup>.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

Comme Grastofil<sup>MD</sup> est un produit biologique ultérieur au médicament biologique de référence Neupogen<sup>MD</sup> (filgrastim), dont les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques ont déjà été décrites, vous trouverez dans cette section un résumé des études comparatives approfondies qui ont été menées pour comparer la pharmacologie de Grastofil<sup>MD</sup> à celle de Neupogen<sup>MD</sup>.

### **Pharmacodynamie**

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<sup>MD</sup> et de Neupogen<sup>MD</sup> 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 18.

**Tableau 18 : Sommaire des études *in vitro* et *in vivo* comparant l'activité pharmacodynamique de Grastofil<sup>MD</sup> et de Neupogen<sup>MD</sup>**

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

## TOXICOLOGIE

Grastofil<sup>MD</sup> est un produit biologique ultérieur au produit de référence (filgrastim), dont les propriétés toxicologiques ont déjà été caractérisées chez les animaux. Cette section résume seulement les études de toxicologie comparative qui ont été menées en vue de comparer Grastofil<sup>MD</sup> et Neupogen<sup>MD</sup>.

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<sup>MD</sup> administré par voie sous-cutanée comparativement à Neupogen<sup>MD</sup>. Cette étude de toxicité subaiguë de 28 jours comprenait aussi une évaluation toxicocinétique comparative après une administration unique et quotidienne de Grastofil<sup>MD</sup> et de Neupogen<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> et celui lié à Neupogen<sup>MD</sup>, comme l'indique le Tableau 19.

**Tableau 19: Sommaire de la toxicité comparative liée aux doses répétées avec Grastofil<sup>MD</sup> et Neupogen<sup>MD</sup>**

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 <sup>MD</sup> et Neupogen <sup>MD</sup>	50, 150 et 500 µg/kg p.c. Grastofil <sup>MD</sup> 150 µg/kg p.c. Neupogen <sup>MD</sup> administration quotidienne par voie s.c. / 28 jours	Aucune toxicité majeure; Grastofil <sup>MD</sup> s'est révélé comparable à Neupogen <sup>MD</sup> 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 <sup>MD</sup> et Neupogen <sup>MD</sup>	50, 150 et 500 µg/kg p.c. Grastofil <sup>MD</sup> 50 et 500 µg/kg p.c. Neupogen <sup>MD</sup>  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 <sup>MD</sup> s'est révélé comparable à Neupogen <sup>MD</sup> en ce qui a trait au profil pharmacocinétique
410.143.1501	Tolérance locale	Lapins de Nouvelle-Zélande / M (3) / Grastofil <sup>MD</sup> et Neupogen <sup>MD</sup>	480 µg de Grastofil <sup>MD</sup> par 0,5 mL de tampon d'acétate 480 µg de Neupogen <sup>MD</sup> par 0,5 mL de tampon d'acétate Administration p.v. et i.m. / 4 jours	Aucun risque de toxicité (selon les études de tolérance locale) ni d'irritation lié à Grastofil <sup>MD</sup> et à Neupogen <sup>MD</sup>

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<sup>MD</sup> en comparaison de Neupogen<sup>MD</sup>. 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<sup>MD</sup> et de Neupogen<sup>MD</sup> en lien avec la toxicité et le profil pharmacologique ont été évalués à la dose intermédiaire de 150 µg/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<sup>MD</sup> et de Neupogen<sup>MD</sup> pour les paramètres pharmacocinétiques de l'ASC, de la C<sub>max</sub>, de l'ASC<sub>dem</sub>, de la T<sub>1/2</sub>, de la V<sub>obs</sub> et de la CL<sub>obs</sub>, respectivement.

Tous les animaux des groupes traités par Grastofil<sup>MD</sup> ou Neupogen<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> ou Neupogen<sup>MD</sup>. Les observations cliniques étaient comparables chez les animaux recevant les doses intermédiaires de Grastofil<sup>MD</sup> ou de Neupogen<sup>MD</sup>, 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<sup>MD</sup> et ceux qui ont reçu une dose de Neupogen<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> et Neupogen<sup>MD</sup>. Un épaissement de la capsule de la rate dû à une fibrose a aussi été observé chez les animaux traités par Grastofil<sup>MD</sup> ou Neupogen<sup>MD</sup>. 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<sup>MD</sup> ou Neupogen<sup>MD</sup>. Aucun effet associé à Grastofil<sup>MD</sup> ou à Neupogen<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> et Neupogen<sup>MD</sup>. Aucune différence n'a été observée entre Grastofil<sup>MD</sup> et Neupogen<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> et de Neupogen<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> ont été comparés à ceux liés à Neupogen<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> administré en dose unique par voie intramusculaire ou paraveineuse était bien toléré et comparable à Neupogen<sup>MD</sup>. En outre, Grastofil<sup>MD</sup> et Neupogen<sup>MD</sup> avaient des propriétés non irritantes comparables.



## RÉFÉRENCES

1. Zsebo KM, Cohen AM, Murdock DC, Boone TC, Inque H, Chazin VR, Hines D, and Souza LM. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: Molecular and biological characterization. *Immunobiol* 1986; 172:175-184.
2. Bastion Y, Reyes F, Coiffier B, et al. Possible toxicity with the association of G-CSF and bleomycin. *Lancet* 1994;343:1221 -1222.
3. Souza LM, Boone TC, Gabrilove J, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science* 1986;232:61-85.
4. Koeffler HP, Gasson I, Ranyard J, Souza LM, Shepard M, and Munker R. Recombinant human TNF stimulates production of granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1987;70:55-59.
5. Metcalf D. The Haematopoietic colony stimulating factors. Elsevier Sci Pub 1984; Chp 13:55-92.
6. Morstyn G, Souza L, Keech J, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. *Lancet* 1988;26:667-672.
7. Bronchud MH, Scarffe JH, Thatcher N, et al. Phase 1/2 study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving intensive chemotherapy for small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1987;56:809-813.
8. Krzyzanski W, Wiczling P, Lowe P, et al. Population Modeling of Filgrastim PK-PD in Healthy Adults Following Intravenous and Subcutaneous Administrations. *J Clin Pharmacol* 2010;50:101S-112S.
9. Sheridan WP, Begley CG, Jutner CA, et al. Effect of peripheral-blood progenitor cell mobilized by Filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Lancet* 1992;339:640-644.
10. Masaoka T, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in allogeneic bone marrow transplantation. *Exp Hematol* 1989;17:1047-1050.
11. Sheridan WP, Wolf M, Lusk J. Granulocyte-colony stimulating factor and neutrophil recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *The Lancet II* 1989;891-895.
12. Smith OP, Hann IM, Chessels JM, et al. Haematological abnormalities in Schwachman Diamond syndrome. *British Journal of Haematology*. 1996;94:279-284.
13. Medlock ES, Kaplan DL, Cecchini M, Ulich TR, del Castillo J, Andresen J. Granulocyte colony-stimulating factor crosses the placenta and stimulates fetal rat granulopoiesis. *Blood*. Feb 1993;81(4):916-922.
14. Novales JS, Salva AM, Modanlou HD, Kaplan DL, del Castillo J, Andresen J, Medlock ES. Maternal administration of granulocyte colony-stimulating factor improves neonatal rat survival after a lethal group B streptococcal infection. *Blood*. Feb 1993;81(4):923-927.
15. Calhoun DA, Rosa C, Christensen RD. Transplacental passage of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in women with an imminent preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(4):1306-1311.

16. Calhoun DA, Christensen RD. Assessment of transplacental passage of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in women with an imminent preterm delivery. *Journal of Investigative Medicine*. Jan 1996; 44(1):114a.
17. <sup>Pf</sup>Neupogen<sup>®</sup> Product Monograph, May 26, 2015. Amgen Canada Inc.
18. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer: 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011; 47(1):8-32.
19. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2433-53.
20. Health Canada Guidance for Sponsors: Information and Submission requirements for Subsequent Entry Biologics (SEB), March 2010.
21. Herman A.C., Boone T, Lu H. Characterisation, formulation and stability of Neupogen<sup>®</sup> (Filgrastim) a recombinant human Granulocyte-Colony Stimulating Factor. *Pharma. Biotechnol.* 1996; 9: 303-328.
22. Hill C.P., Osslundt T.D., Eisenberg D., The structure of granulocyte-colony-stimulating factor and its relationship to other growth factors. *BioChemistry*. June 1993; 90:5167-5171.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET  
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT  
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AU PATIENT**

**Pr GRASTOFIL<sup>MD</sup>  
(filgrastim)**

Grastofil<sup>MD</sup> est un produit biologique ultérieur (PBU), c'est-à-dire une protéine médicament dont l'autorisation est fondée sur sa similitude avec une protéine médicament dont la vente est déjà autorisée au Canada.

Veuillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre Grastofil<sup>MD</sup> et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Ce dépliant n'est qu'un résumé; il ne contient pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de Grastofil<sup>MD</sup>.

**Mises en garde et précautions importantes**

- Votre rate pourrait grossir et se rompre pendant le traitement par Grastofil<sup>MD</sup>. 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 avez la drépanocytose, vous devez en informer votre médecin avant de commencer à prendre Grastofil<sup>MD</sup> afin de parler des risques et des bienfaits potentiels. Chez les patients atteints de drépanocytose, des crises graves de drépanocytose ont été associées à l'administration de Grastofil<sup>MD</sup>, entraînant la mort dans certains cas.

**À quoi sert Grastofil<sup>MD</sup>?**

Grastofil<sup>MD</sup> est utilisé pour traiter la neutropénie, une affection où l'organisme ne fabrique pas assez de neutrophiles. 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 aphaérèse. 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.

## **Comment Grastofil<sup>MD</sup> agit-il?**

Grastofil<sup>MD</sup> est un facteur de croissance granulocytaire humain (G-CSF) qui est produit par la bactérie *E. coli*. Le G-CSF est une substance produite naturellement par l'organisme. Il stimule la croissance des neutrophiles, un type de globules blancs importants pour combattre une infection. Grastofil<sup>MD</sup> agit en aidant votre organisme à fabriquer plus de neutrophiles. Pour s'assurer que Grastofil<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup>?**

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<sup>MD</sup> est offert dans les formes posologiques suivantes :**

Grastofil<sup>MD</sup> 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 Passive<sup>MC</sup>, 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 emballées individuellement sous forme de plaquette alvéolée (par boîte).

## **Ne prenez pas Grastofil<sup>MD</sup> si :**

- vous êtes allergique (hypersensible) au filgrastim ou à l'un des autres ingrédients. Pour obtenir la liste détaillée des ingrédients non médicinaux, veuillez consulter la section ci-dessus « **Quels sont les ingrédients de Grastofil<sup>MD</sup>?** »;
- vous 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<sup>MD</sup>, afin d'éviter les effets secondaires et d'utiliser le médicament correctement. Discutez de toute affection ou de tout problème de santé dont vous êtes atteint, notamment :**

- si vous souffrez d'ostéoporose (perte de calcium osseux, ce qui entraîne une faiblesse et une fragilité osseuses);
- si vous êtes atteint de toute autre maladie (particulièrement si vous pensez être atteint d'une infection);
- si vous présentez de la toux, de la fièvre et de la difficulté à respirer;
- si vous avez la drépanocytose (un trouble héréditaire qui touche les globules rouges);

- si vous avez des douleurs dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule;
- si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, incluant des médicaments obtenus sans ordonnance;
- si vous allaitez;
- si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou prévoyez le devenir.

**Vous devez informer votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris des vitamines, des minéraux, des suppléments naturels ou des produits de médecine douce.**

**Les médicaments suivants peuvent interagir avec Grastofil<sup>MD</sup> :**

Les interactions médicamenteuses entre Grastofil<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup>.

**Comment prendre Grastofil<sup>MD</sup> :**

Si vous ou votre enfant recevez Grastofil<sup>MD</sup> parce que vous suivez aussi une chimiothérapie, la dernière dose de Grastofil<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup>. Une dose trop faible de Grastofil<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup>, 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.

**Oubli d'une dose :**

Grastofil<sup>MD</sup> doit être injecté au même moment chaque jour. Si vous oubliez une dose, communiquez avec votre médecin ou votre infirmière.

## **Information sur la façon d'injecter Grastofil<sup>MD</sup> :**

Cette section contient de l'information sur la façon d'administrer une injection de Grastofil<sup>MD</sup>. **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<sup>MD</sup> :**

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<sup>MD</sup> :**

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

1. Une nouvelle seringue préremplie de Grastofil<sup>MD</sup>.
2. Des tampons d'alcool ou des produits similaires.
3. Un tampon d'ouate ou de gaze.
4. Un contenant à rebuts pour y jeter les seringues utilisées, comme vous en aurez parlé avec votre médecin/infirmière.

## **Préparation avant l'injection :**

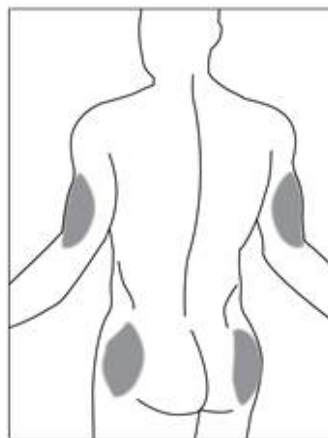
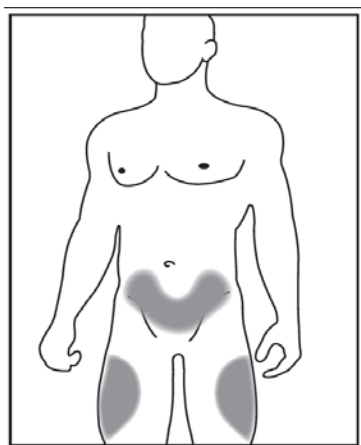
1. Sortez l'emballage de Grastofil<sup>MD</sup> du réfrigérateur. Vérifiez la seringue et la boîte pour vous assurer qu'il s'agit de la bonne dose (300 mcg/0,5 mL ou 480 mcg/0,8 mL de Grastofil<sup>MD</sup>), telle que prescrite par votre médecin.
2. Vérifiez la date de péremption indiquée sur la boîte 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<sup>MD</sup>. 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 à rebuts 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<sup>MD</sup> sont :

- la partie extérieure haute des bras;

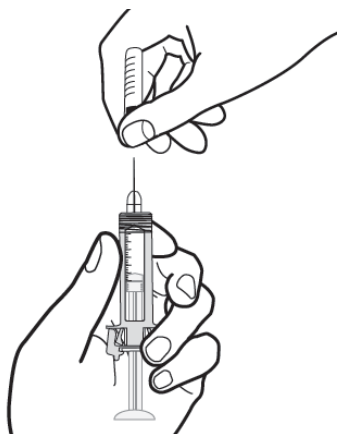
- le dessus des cuisses, au milieu;
- l'abdomen, à l'exception de la région à deux pouces du nombril;
- la partie supérieure sur le côté des fesses.



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?

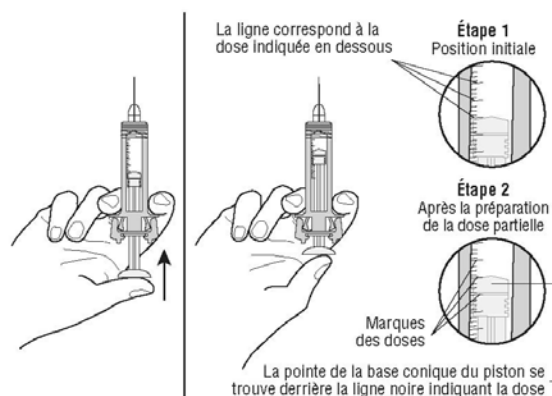
1. Vous devez **toujours nettoyer** la peau sur le point d'injection choisi en utilisant un tampon d'alcool.
2. Tenez le corps (dispositif de protection de l'aiguille) de la seringue préremplie en pointant l'aiguille vers le haut. Le fait de tenir la seringue en pointant l'aiguille vers le haut aide à prévenir les fuites du médicament par l'aiguille. Tirez doucement le capuchon de l'aiguille en ligne droite pour l'enlever. **Ne touchez pas l'aiguille. N'utilisez pas le produit si la seringue est endommagée ou si l'aiguille est pliée.** Jetez la seringue dans le contenant à rebuts résistant aux perforations.



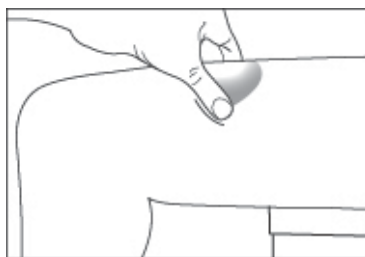
**Si vous vous injectez tout le contenu de votre seringue (comme prescrit par votre médecin), passez à l'étape 3.**

**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 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<sup>MD</sup>.

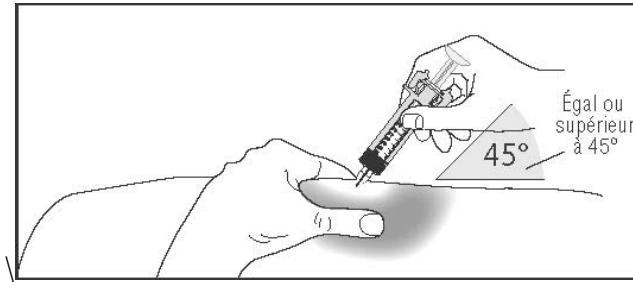


3. Tenez la seringue préremplie entre le pouce et l'index de la main que vous utiliserez pour injecter Grastofil<sup>MD</sup>. Utilisez l'autre main pour pincer la peau au point d'injection nettoyé avec votre pouce et votre index, sans serrer la peau trop fort, comme l'indique l'image ci-dessous.

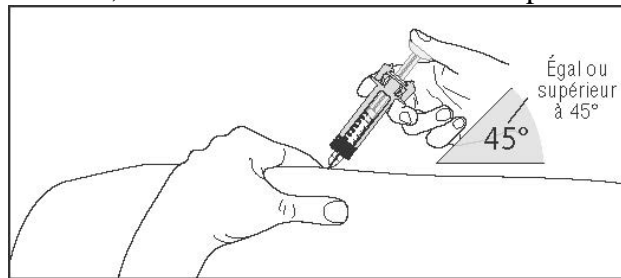




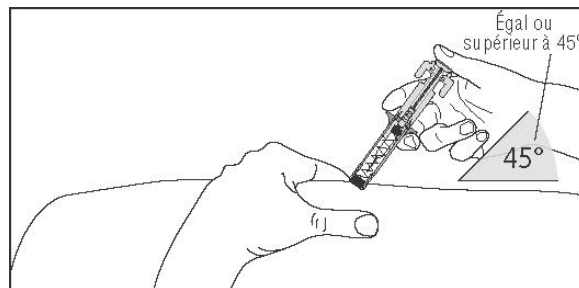
4. Insérez l'aiguille sous la peau à un angle d'environ 45°, comme vous l'aura montré votre infirmière ou votre médecin.



5. Une fois l'aiguille insérée, relâchez la peau. Injectez la dose prescrite en exerçant une pression sur le piston avec votre pouce, comme l'indique l'image ci-dessous et selon les directives de votre médecin, de votre infirmière ou de votre pharmacien.



6. 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. Une fois la seringue vidée de tout médicament, relâchez le 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.



7. 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<sup>MD</sup> restante dans la seringue.
8. Jetez la seringue préremplie et son aiguille recouverte du dispositif de protection dans un contenant à rebuts résistant aux perforations, 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.

## **Mise au rebut des seringues utilisées :**

Les seringues utilisées doivent être jetées conformément aux exigences locales.

- Jetez les seringues utilisées dans un contenant à rebuts 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 à rebuts 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 possibles associés à l'emploi de Grastofil<sup>MD</sup>?**

Les effets secondaires possibles de Grastofil<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup>. 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<sup>MD</sup>. Ces réactions peuvent entraîner des éruptions cutanées, un essoufflement, une respiration sifflante, des étourdissements, de l'enflure, un pouls rapide et de la transpiration. Si vous ou votre enfant commencez à présenter l'un de ces symptômes, arrêtez de prendre Grastofil<sup>MD</sup> 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) :** Téléphonez 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.

**Les effets secondaires courants de Grastofil<sup>MD</sup> sont :** Les effets secondaires les plus courants que vous et votre enfant pouvez ressentir sont les douleurs osseuses, articulaires et musculaires. 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 peuvent présenter une bosse, une rougeur, une enflure, un bleu et une démangeaison au point d'injection. Il pourrait s'agir d'une réaction allergique aux ingrédients ou d'une réaction locale. **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.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme / Effet	Parlez à votre professionnel de la santé.		Arrêtez de prendre le médicament et obtenez de l'aide immédiatement
	Seulement si la réaction est grave	Dans tous les cas	
<b>TRÈS FRÉQUENT : ≥ 10 %</b> Douleurs osseuses		√	√
<b>FRÉQUENT : ≥ 1 % et &lt; 10 %</b> Augmentation du volume de la rate (splénomégalie) [se manifestant, entre autres, par 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 (notamment une baisse de la densité osseuse, affaiblissant les os, les rendant plus cassants et plus sujets aux fractures)		√  √	√  √
<b>PEU FRÉQUENT : ≥ 0,1 % et &lt; 1 %</b> 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)  Syndrome de fuite capillaire (y compris une enflure ou une bouffissure – ces deux symptômes peuvent être associés à ce qui suit : fréquence urinaire réduite, difficulté à respirer, gonflement de l'abdomen, sensation d'estomac rempli et fatigue générale)		√  √	√  √
<b>RARE : ≥ 0,01 et &lt; 0,1 %</b> Réactions allergiques (éruptions cutanées, 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)		√	√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / Effet	Parlez à votre professionnel de la santé.		Arrêtez de prendre le médicament et obtenez de l'aide immédiatement
	Seulement si la réaction est grave	Dans tous les cas	
Syndrome de détresse respiratoire aiguë (y compris les symptômes suivants : fièvre, essoufflement, toux ou congestion pulmonaire)		√	√
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, qui apparaissent sur les membres, et parfois sur le visage et le cou, accompagnées de fièvre)		√	√
<b>TRÈS RARE : &lt; 0,01%</b> Hémorragie alvéolaire et hémoptysie (y compris les symptômes suivants : saignement provenant des poumons et crachement de sang)		√	√
Pseudogoutte (y compris les symptômes suivants chez des patients traités pour un cancer : douleurs articulaires et enflure des articulations semblables aux symptômes de la goutte)		√	√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### **Trois façons de signaler ces effets :**

- En ligne à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et en le faisant parvenir :

- par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
- par la poste au : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes affranchies et le formulaire de déclaration des effets secondaires du patient sont disponibles sur le site Web de MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

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

### **Entreposage :**

Conservez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

### **N'utilisez pas Grastofil<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> a été laissé à la température ambiante, il ne doit pas être remis au réfrigérateur. Toute seringue de Grastofil<sup>MD</sup> 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.

**Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur Grastofil<sup>MD</sup> :**

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec votre médecin, votre pharmacien ou un autre professionnel de la santé. Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient le présent dépliant « Renseignements sur le médicament destinés au patient ») en visitant le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>), le site Web d'Apotex à l'adresse <http://www.apotex.com/ca/fr/products>, 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 été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

UltraSafe Passive<sup>MC</sup> est une marque de commerce de Becton, Dickinson and Company.

Dernière révision : octobre 2016