

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

Pr **NYPOZI**

filgrastim injectable

Solution stérile, 600 µg/mL

(Utilisation sous-cutanée ou intraveineuse seulement)

300 µg/0,5 mL et 480 µg/0,8 mL en seringue préremplie à usage unique

Norme reconnue

Agent hématopoïétique

Facteur de croissance granulocytaire

Tanvex BioPharma USA, inc.
Irvine, CA
USA 92614

Date d'approbation initiale :
08 octobre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 220512

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Ne s'applique pas

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.3 Administration	9
4.4 Reconstitution	9
4.5 Dose oubliée.....	10
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET EMBALLAGE	10
7 DESCRIPTION	11
8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
8.1 Populations particulières	19
8.1.1 Femmes enceintes	19
8.1.2 Allaitement	20
8.1.3 Enfants.....	20
9 EFFETS INDÉSIRABLES	21
9.1 Aperçu des effets indésirables	21
9.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	21
9.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	27
9.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	27
9.5 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants)	27
9.6 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	27
10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	28
10.1 Interactions médicamenteuses graves	28
10.2 Aperçu.....	28
10.3 Interactions médicament-médicament.....	28
10.4 Interactions médicament-aliment.....	28
10.5 Interactions médicament-plante médicinale.....	28
10.6 Interactions médicament-tests de laboratoire	28
11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
11.1 Mode d'action.....	28
11.2 Pharmacodynamie	29

11.3	Pharmacocinétique.....	29
12	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	30
13	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	31
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	32
14	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	32
15	ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS	33
15.1	Conception de l'essai comparatif et caractéristiques démographiques de l'étude 33	
15.2	Résultats de l'étude comparative.....	36
15.2.1	Études de biodisponibilité comparatives	36
15.2.2	Études comparatives sur l'innocuité et l'efficacité	37
16	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE COMPARATIVES ET NON CLINIQUES	38
16.1	Les données pharmacodynamiques comparatives et non cliniques	38
16.2	Toxicologie comparative.....	38
17	ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE	39
18	MICROBIOLOGIE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE	44
19	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE ...	44
20	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	46
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	47

Nypozi (filgrastim injectable) est un médicament biologique biosimilaire (un biosimilaire) de Neupogen.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les indications ont été accordées en fonction de la similarité entre Nypozi et le médicament biologique de référence Neupogen.

Nypozi (filgrastim injectable) est indiqué pour :

- **Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive**

L'emploi de Nypozi (filgrastim) est indiqué pour réduire la fréquence des infections qui se manifestent 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 Nypozi est indiqué chez les adultes et les enfants cancéreux qui reçoivent 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 Nypozi, afin d'éviter la leucocytose et de surveiller le nombre de neutrophiles (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**). Dans le cadre d'essais cliniques de phase III, le traitement par filgrastim a été interrompu lorsque le nombre absolu de neutrophiles (NAN) s'est établi à plus de $10 \times 10^9/L$ une fois atteint le nadir anticipé par suite de la chimiothérapie.

- **Patients atteints de leucémie myéloïde aiguë**

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

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

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

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

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

L'emploi de Nypozi est indiqué pour mobiliser les cellules souches autologues du sang périphérique, lesquelles sont ensuite reperfusées afin d'accélérer le rétablissement

hématopoïétique, soutenu par Nypozi, à la suite d'une chimiothérapie myélosuppressive ou myéloablative (voir **ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**).

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

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

- **Patients infectés par le VIH**

L'emploi de Nypozi 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 Nypozi réduit les séquelles cliniques liées à la neutropénie (infections bactériennes, p. ex.) et accroît la possibilité d'administration de médicaments myélosuppresseurs destinés au traitement du VIH et de ses complications (voir **ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**). Durant le traitement par Nypozi, 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 suivantes et 1 fois par mois par la suite, ou selon les indications cliniques) (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

2 CONTRE-INDICATIONS

Nypozi (filgrastim) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue aux produits dérivés d'*E. coli*, au filgrastim, au pegfilgrastim, à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Des cas de rupture splénique ayant parfois 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 de filgrastim chez les patients porteurs du trait drépanocytaire ou atteints de drépanocytose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sang**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- **Considérations générales**

Nypozi dans des seringues graduées préremplies munies de protecteurs d'aiguille BD UltraSafe Plus® pourrait ne pas permettre de mesurer avec précision les volumes inférieurs à 0,3 mL (180 µg). Par conséquent, les patients pesant moins de 36 kg ne peuvent pas recevoir une dose d'exactly 5 µg/kg/jour.

- **Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive**

Il est recommandé d'administrer Nypozi au moins 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique. De plus, il est déconseillé d'administrer Nypozi durant les 24 heures qui précèdent la chimiothérapie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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

Il est recommandé d'administrer Nypozi 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 dose initiale au moins 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique et au moins 24 heures après la greffe de CSSP.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

Chez les patients adultes, la dose initiale recommandée de Nypozi (filgrastim) s'établit à 5 µg/kg/jour, administrée en une seule injection sous forme de bolus sous-cutané, en perfusion intraveineuse de courte durée (de 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 Nypozi, 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 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 Nypozi 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 du nadir post-chimiothérapeutique anticipé pour les neutrophiles. Par ailleurs, la durée du traitement par Nypozi 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 du nadir post-chimiothérapeutique anticipé, il est recommandé de cesser le traitement par Nypozi (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 myéloablative suivie d'une greffe de moelle osseuse

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

Tableau 1 : Ajustement de la dose de Nypozi en fonction du nombre absolu de neutrophiles

Nombre absolu de neutrophiles	Ajustement de la dose de Nypozi
Si le NAN est $> 1,0 \times 10^9/L$ durant 3 jours consécutifs :	Réduire à 5 µg/kg/jour (* voir ci-dessous)
Si le NAN demeure $> 1,0 \times 10^9/L$ durant 3 autres jours consécutifs	Interrompre Nypozi
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 Nypozi 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 Nypozi s'établit à 10 µg/kg/jour, administrée en une seule injection sous-cutanée ou en perfusion continue de 24 heures. Il est recommandé d'administrer Nypozi au moins 4 jours avant la 1^{re} leucaphérèse et de poursuivre le traitement jusqu'au jour de la dernière leucaphérèse. Les prélèvements doivent débuter le 5^e jour et se poursuivre quotidiennement jusqu'à l'obtention de la quantité désirée de cellules souches hématopoïétiques. Dans le cas d'une mobilisation des cellules souches du sang périphérique par filgrastim, un schéma de prélèvements par leucaphérèse les 5^e, 6^e et 7^e jours d'un traitement de 7 jours s'est révélé efficace.

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

- Le nombre minimal ou optimal de cellules souches à obtenir par leucaphérèse pour assurer une reconstitution hématopoïétique adéquate n'a pas encore été déterminé. 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 du nombre de neutrophiles et de 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 Nypozi, dont 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 Nypozi s'établit à 5 µg/kg/jour, administrée soit par voie sous-cutanée, soit par perfusion intraveineuse. La dose quotidienne de

Nypozi 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 Nypozi est de 1 µg/kg/jour ou de 300 µg, 3 fois par semaine, par injection sous-cutanée jusqu'à l'obtention et au maintien d'un nombre normal de neutrophiles ($\text{NAN} \geq 2 \times 10^9/\text{L}$). Des ajustements de la dose peuvent être nécessaires, selon les résultats de la numération absolue des neutrophiles, pour maintenir le NAN entre 2×10^9 et $10 \times 10^9/\text{L}$.

Après la correction de la neutropénie, il faut 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 au maintien du NAN entre 2×10^9 et $10 \times 10^9/\text{L}$, selon la réponse du patient.

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) par voie sous-cutanée.

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

Ajustements de la dose

Nypozi peut être administré en une seule injection sous-cutanée quotidienne afin d'accroître et de maintenir le NAN au-dessus de $1,5 \times 10^9/\text{L}$. Une administration quotidienne du produit est requise 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, la dose sera ajustée selon les besoins du patient, à intervalles d'au moins 1 ou 2 semaines, afin de maintenir le NAN entre $1,5 \times 10^9/\text{L}$ et $10 \times 10^9/\text{L}$. Si le NAN dépasse $25 \times 10^9/\text{L}$, il est recommandé de procéder plus régulièrement à une numération leucocytaire et à une numération absolue des neutrophiles (tous les 2 jours, p. ex.), puis de réduire la dose si le NAN demeure supérieur à $25 \times 10^9/\text{L}$ durant 1 semaine. Voici les doses quotidiennes médianes administrées dans le cadre du programme de pharmacovigilance sur le traitement de la NCG par 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 filgrastim, 91 % des sujets ont répondu à des doses $\leq 12 \mu\text{g/kg/jour}$. et 97 % des sujets 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 pour vérifier s'ils vont répondre. 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 sujets.

4.3 Administration

Nypozi doit être administré par injection sous-cutanée ou par voie intraveineuse et ne doit pas être administré par aucune autre voie.

Nypozi ne doit pas être agité vigoureusement.

Nypozi (filgrastim) est fourni en seringues graduées préremplies munies de protecteurs d'aiguille BD UltraSafe Passive® pour prévenir les piqûres d'aiguille accidentelles. Une fois la seringue préremplie vide de tout médicament, le mécanisme passif de protection de l'aiguille se déploie par-dessus l'aiguille et la couvre complètement. La seringue préremplie doit être mise au rebut en la jetant entière avec le dispositif de protection activé dans un contenant à l'épreuve des perforations approuvé.

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

Dilution

Au besoin, il est possible de diluer Nypozi dans une solution de dextrose à 5 %. Lorsque Nypozi est dilué à une concentration de 5 à 15 µg/mL, il faut le protéger contre l'adsorption aux matières plastiques en ajoutant de l'albumine (humaine) à une concentration de 2,0 mg/mL (voir **ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**). Après dilution dans une solution de dextrose à 5 %, Nypozi est compatible avec les flacons en verre. Après dilution dans une solution de dextrose à 5 % renfermant de l'albumine (humaine), Nypozi est compatible avec les sacs en PVC et en polyoléfine pour perfusion intraveineuse.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions d'entreposage en cours d'utilisation sont la responsabilité de l'utilisateur et ne seraient normalement pas plus longues que 24 heures à une température de 2 à 8 °C, à moins que la dilution n'ait été faite dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

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

4.4 Reconstitution

Il n'est pas nécessaire de reconstituer le produit.

4.5 Dose oubliée

Nypozi doit être injecté à la même heure chaque jour. Il faut recommander aux patients qui manquent une dose de Nypozi de communiquer avec leur professionnel de la santé ou infirmière.

5 SURDOSAGE

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

La dose maximale tolérée de filgrastim n'a pas été établie. Lors d'essais visant à déterminer l'éventail des doses, 5 des 16 sujets recevant une dose $\geq 69 \mu\text{g/kg/jour}$ ont été retirés de l'essai, en raison d'événements indésirables. Dans le cadre de ces essais cliniques, entre autres, seuls 2 sujets sur les 253 ayant reçu des doses plus faibles ont été retirés en raison d'événements indésirables.

Lors d'essais cliniques portant sur l'administration de filgrastim à des sujets cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive, un nombre de leucocytes supérieur à $100 \times 10^9/\text{L}$ a été relevé chez moins de 2 % des sujets. 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 filgrastim si le NAN dépasse $10 \times 10^9/\text{L}$ après l'atteinte du nadir post-chimiothérapeutique.

Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive, l'arrêt du traitement par 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 en 1 à 7 jours.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET EMBALLAGE

Aux fins de traçabilité des produits biologiques, y compris des biosimilaires, les professionnels de la santé doivent comprendre l'importance de consigner le nom de marque et la dénomination commune internationale (la substance active) ainsi que d'autres informations spécifiques au produit comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 2: Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée (SC) ou intraveineuse (IV)	Solution stérile pour injection / Seringues préremplies (600 $\mu\text{g/mL}$) <ul style="list-style-type: none">300 $\mu\text{g}/0,5 \text{ mL}$ dans une seringue graduée préremplie à usage unique munie d'un	acétate polysorbate 80 sodium sorbitol eau pour injection

	protecteur d'aiguille BD Ultrasafe Plus™ Passive	
	<ul style="list-style-type: none"> 480 µg/0,8 mL dans une seringue graduée préremplie à usage unique munie d'un protecteur d'aiguille BD Ultrasafe Plus™ Passive 	

Nypozi (filgrastim) est un liquide stérile, limpide, incolore et sans agent de conservation, destiné à l'administration parentérale. Le produit est offert en seringues préremplies.

Formes posologiques

Seringues préremplies

Nypozi est disponible en seringues de verre graduées préremplies à usage unique de 1 mL, munies d'un protecteur d'aiguille UltraSafe Passive® Needle-Guard, en deux formats, soit 300 µg/0,5 mL et 480 µg/0,8 mL (contenant chacun 600 µg/mL de filgrastim).

Nypozi est fourni en boîtes contenant une ou dix seringues préremplies en emballage coque individuel (1 × 1 et 1 × 10, respectivement) et une notice d'accompagnement.

Le piston et le bouchon de la seringue et le capuchon de l'aiguille ne sont pas fabriqués avec du caoutchouc de latex naturel.

7 DESCRIPTION

Nypozi (filgrastim) est un médicament biologique biosimilaire qui est un facteur de croissance granulocytaire humain méthionylé recombinant (r-metHuG-CSF) produit à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant. Le filgrastim est une protéine composée de 175 acides aminés et il est produit par la bactérie *Escherichia coli* (*E. coli*) dans laquelle le gène humain du G-CSF a été introduit. 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, si ce n'est de l'addition d'une méthionine à l'extrémité N-terminale, nécessaire à son expression par *E. coli*.

8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**.

Généralités

Rupture splénique

Des cas de rupture splénique ayant parfois 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 Nypozi (filgrastim) qui rapporte une douleur au quadrant supérieur gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule gauche.

Administration concomitante avec une chimiothérapie

L'innocuité et l'efficacité du filgrastim 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 le filgrastim et le 5-fluorouracile (5-FU) administrés en concomitance, 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 Nypozi dans les 24 heures qui précèdent et qui suivent la chimiothérapie cytotoxique (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

L'efficacité du filgrastim n'a fait l'objet d'aucune évaluation chez des patients recevant une chimiothérapie associée à une myélosuppression retardée (les nitrosourées, p. ex.), 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 du filgrastim n'ont fait l'objet d'aucune évaluation chez les patients recevant une radiothérapie concomitante, sauf chez les patients atteints de cancer du sein ou des poumons. En conséquence, il est déconseillé d'administrer simultanément Nypozi et une chimiothérapie ou une radiothérapie.

Cancérogenèse et mutagenèse

Le potentiel carcinogène du filgrastim n'a fait l'objet d'aucune étude. Le filgrastim n'a engendré aucune mutation génétique bactérienne, que ce soit en 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

Nypozi est un facteur de croissance qui stimule principalement la production de neutrophiles. Cependant, la possibilité que Nypozi agisse comme facteur de croissance pour certains types de tumeurs ne peut être écartée. Néanmoins, des essais à répartition aléatoire ont démontré que l'administration de filgrastim à la suite d'une chimiothérapie dirigée contre une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ne nuisait pas au résultat du traitement. L'emploi de filgrastim en présence de leucémie myéloïde chronique (LMC) et de syndrome myélodysplasique (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 filgrastim. Cependant, l'importance clinique et l'effet d'une réinjection des cellules tumorales avec le produit de la leucaphérèse demeurent inconnus. De plus, la recherche n'a pas encore permis de déterminer l'apport possible des cellules tumorales clonogéniques à une rechute ultérieure.

MDS et LMA chez les patients atteints de cancer du sein ou des poumons

Dans le cadre de l'étude observationnelle après commercialisation, les résultats ont montré que le filgrastim est associé à un risque accru de MDS et de LMA chez les patients atteints d'un cancer du sein ou des poumons lorsqu'il est utilisé en association avec une chimiothérapie et/ou une radiothérapie. Il faut alors surveiller les patients au cas où des signes et symptômes de MDS/IMA apparaîtraient.

Cardiovasculaire

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

Aortite

Des cas d'aortite ont été signalés chez des patients recevant du filgrastim. L'aortite peut être accompagnée de signes et symptômes généralisés comme de la fièvre et une augmentation des marqueurs inflammatoires. Il faut envisager l'aortite lorsque ces signes et ces symptômes se produisent sans cause connue.

Syndrome de fuite capillaire

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

Hématologique

Crises drépanocytaires

L'administration de filgrastim à des patients porteurs du trait drépanocytaire ou atteints de drépanocytose a été associée à des poussées graves de la maladie, parfois menant au décès du patient. Seuls les professionnels de la santé qui ont reçu une formation spécialisée ou qui ont de l'expérience dans le traitement des patients porteurs du trait drépanocytaire ou atteints de drépanocytose peuvent prescrire Nypozi aux patients atteints de cette affection, et ils ne doivent recourir à cette solution qu'après en avoir bien pesé les risques et les bienfaits potentiels.

Chez les patients qui ont un nombre réduit de précurseurs des neutrophiles, par exemple en raison d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie à fortes doses, la réponse à Nypozi peut être réduite.

D'après certaines études sur l'administration de filgrastim après une chimiothérapie, la majorité des effets indésirables signalés correspondaient aux effets généralement observés lors d'une chimiothérapie cytotoxique (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Étant donné la possibilité que les patients reçoivent des doses plus élevées de chimiothérapie (c.-à-d. des doses complètes selon le programme établi), les patients pourraient courir un risque plus élevé de présenter une thrombocytopenie ou une anémie, ou encore de subir certaines conséquences non hématologiques de l'augmentation des doses de chimiothérapie (veuillez consulter les renseignements thérapeutiques sur les agents chimiothérapeutiques concernés). Une vérification de l'hématocrite et une numération plaquettaire régulières sont recommandées.

Leucocytose

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

Dans l'ensemble des essais, y compris les essais de phases I et II visant à déterminer l'éventail posologique, un nombre de leucocytes de $100 \times 10^9/L$ ou plus a été noté chez environ 2 % des sujets traités par filgrastim à des doses supérieures à 5 et allant jusqu'à $115 \mu g/kg/jour$. Aucun événement indésirable n'a été signalé à ce degré de leucocytose. Afin d'éviter les complications éventuelles d'une leucocytose excessive, il est recommandé de procéder à un hémogramme 2 fois par semaine durant le traitement par Nypozi (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 Nypozi pour la mobilisation des CSSP chez les patients cancéreux, il convient de cesser le traitement par Nypozi si le nombre de leucocytes s'élève à plus de $100 \times 10^9/L$ (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Thrombocytopénie

Des cas de thrombocytopénie, dont des événements graves, ont été signalés chez des patients recevant du filgrastim. Le nombre de plaquettes doit être surveillé régulièrement. (voir **Surveillance et tests de laboratoire**).

Immunitaire

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. La fréquence de production d'anticorps chez les patients traités par filgrastim 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 au pegfilgrastim, la proportion des 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 des anticorps dépend grandement de la sensibilité et de la spécificité du test : plusieurs facteurs, comme le moment où les échantillons sont recueillis, la façon de manipuler les échantillons, la prise concomitante d'autres médicaments et la maladie sous-jacente, peuvent influencer sur la fréquence de détection des anticorps lors d'une épreuve. La comparaison de la fréquence de production d'anticorps dirigés contre 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 entraîne une réaction croisée avec le G-CSF endogène et provoque ainsi une neutropénie à médiation immunitaire, mais ce phénomène n'a pas été observé lors des essais cliniques ni depuis la commercialisation du produit. Les patients qui sont devenus hypersensibles au filgrastim peuvent avoir des réactions d'hypersensibilité ou allergiques à d'autres protéines dérivées d'*E. coli*.

Hypersensibilité et réactions allergiques

Des cas d'hypersensibilité, y compris des réactions allergiques graves et des réactions anaphylactiques, ont été signalés chez moins de 1 patient sur 4 000 patients ayant reçu du filgrastim lors du traitement initial ou de traitements ultérieurs. En général, ces réactions se sont caractérisées par des symptômes généraux touchant au moins 2 organes, appareils ou systèmes, le plus souvent la peau (éruption, urticaire, œdème facial), l'appareil respiratoire (respiration sifflante, dyspnée) et l'appareil 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 corticostéroïdes, de bronchodilatateurs ou d'épinéphrine. Ces symptômes sont réapparus chez plus de la moitié des sujets réexposés au médicament. Nypozi 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 Nypozi de façon définitive.

Vascularite cutanée

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

Surveillance et tests 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 Nypozi. À la suite d'une chimiothérapie cytotoxique, le nadir des neutrophiles a été atteint plus tôt durant les cycles où le filgrastim a été administré; il y a également eu un décalage vers la gauche du nombre de leucocytes, 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 du nombre de neutrophiles. En conséquence, il est recommandé de procéder régulièrement à une numération leucocytaire, en particulier lors de la correction du nadir post-chimiothérapeutique, afin d'éviter une leucocytose excessive.

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

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

Patients cancéreux se prêtant à un prélèvement de cellules souches du sang périphérique

(CSSP) suivi d'un traitement

Après 4 jours de traitement par Nypozi en vue d'une mobilisation des CSSP, le nombre de neutrophiles doit faire l'objet d'une surveillance. Durant la période de leucaphérèse, il est recommandé de procéder à des numérations plaquettaire et érythrocytaire. 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 Nypozi 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 clinique du patient stabilisé, ces épreuves devraient être effectuées 1 fois par mois durant la 1^{re} année de traitement. Par la suite, si l'état du patient demeure stable, une surveillance de routine par hémogramme ordinaire suffit (selon les indications cliniques mais au moins tous les 3 mois). Pendant un traitement à long terme par Nypozi, il faut 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, les résultats ont été comme suit :

- Après l'instauration d'un traitement par filgrastim, des fluctuations cycliques du nombre de neutrophiles étaient fréquemment observées chez des sujets atteints de neutropénie congénitale ou idiopathique.
- Avant l'instauration du traitement par filgrastim, le nombre de plaquettes s'inscrivait généralement dans les limites supérieures de la normale. Pendant le traitement par filgrastim, ce nombre a diminué, mais il est demeuré 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 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 circulants. On n'a pas observé d'augmentations systématiques lors d'un traitement par filgrastim.
- Comme dans d'autres essais, on a observé une élévation des concentrations d'acide urique sérique, de déshydrogénase lactique et des phosphatases alcalines sériques.

Patients infectés par le VIH

Il est recommandé de procéder à un hémogramme et à une numération plaquettaire avant l'instauration du traitement par Nypozi, 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. Certains patients peuvent répondre très rapidement aux doses initiales de Nypozi et ainsi présenter une augmentation considérable du nombre de neutrophiles. En conséquence, il est recommandé de

prélever des échantillons sanguins afin d'effectuer une numération absolue des neutrophiles avant l'administration de toute dose prévue de Nypozi.

Rénal

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.

Respiratoire

Syndrome de détresse respiratoire aiguë

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

Une hémorragie alvéolaire qui se présentait sous forme d'infiltrats pulmonaires et d'une hémoptysie nécessitant une hospitalisation a été signalée chez des donneurs sains soumis à une mobilisation des cellules souches du sang périphérique. Les symptômes d'hémoptysie se sont résorbés après l'arrêt du filgrastim. L'utilisation de Nypozi pour la mobilisation des CSSP chez des donneurs sains n'est pas une indication approuvée.

Autres cas

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

Arrêt prématuré du traitement par filgrastim

En général, il se produit une augmentation transitoire du nombre de neutrophiles 1 à 2 jours après l'instauration d'un traitement par filgrastim. Toutefois, pour assurer le maintien de la réponse thérapeutique, il est recommandé de poursuivre le traitement par Nypozi 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 Nypozi de façon prématurée, soit avant la fin du délai pour le rétablissement du nombre de neutrophiles qui suit le nadir post-chimiothérapeutique anticipé (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**)

Risques liés à une augmentation des doses d'agents 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 de chimiothérapie en recourant à un traitement d'appoint par Nypozi, le clinicien doit soupeser le risque de cancer secondaire et les bienfaits 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 Nypozi, il faut confirmer le diagnostic de neutropénie congénitale, cyclique ou idiopathique, laquelle peut s'avérer difficile à distinguer d'une myélodysplasie. L'innocuité et l'efficacité du filgrastim pour le traitement de la neutropénie ou de la pancytopenie secondaires à d'autres troubles hématopoïétiques (syndrome myélodysplasique, p. ex.) 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 Nypozi.

Une myélodysplasie (MDS) et une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ont été signalées 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 filgrastim en raison d'une anémie aplasique ou d'une neutropénie chronique grave. 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. L'effet de l'administration continue de filgrastim chez les patients qui présentent des anomalies cytogénétiques n'est pas connu. Advenant l'apparition de telles anomalies chez un patient atteint de NCG, il est recommandé d'examiner attentivement les risques et les bienfaits liés à la poursuite du traitement par Nypozi (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Administration à long terme

L'innocuité et l'efficacité du filgrastim lors de son administration quotidienne prolongée à des patients atteints de NCG ont été établies lors d'essais cliniques de phases I et II menés auprès de 74 sujets 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 filgrastim, les essais cliniques menés auprès de sujets atteints de NCG ont révélé la présence d'ostéoporose chez environ 7 % des sujets ayant reçu un traitement par 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, et ceux qui souffrent 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 Nypozi. Parmi les événements indésirables rarement observés lors de l'administration prolongée du produit figuraient l'exacerbation de certains troubles cutanés préexistants (le psoriasis, p. ex.), la vascularite cutanée (leucocytoclastique), l'alopécie, l'hématurie, la protéinurie et la thrombocytopenie (nombre de plaquettes < 50 x 10⁹/L).

Patients infectés par le VIH

Risques liés à une augmentation des doses de médicaments myélosuppresseurs

Le traitement par 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 tels 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 qui présentent une infection opportuniste infiltrant la moelle osseuse ou un cancer, il est recommandé de privilégier l'administration d'un traitement adéquat contre la maladie sous-jacente, en plus de Nypozi pour le traitement de la neutropénie.

8.1 Populations particulières

8.1.1 Femmes enceintes

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

Des études chez l'animal ont révélé une augmentation de l'embryolétalité ainsi que du nombre d'avortements chez des lapines gestantes qui avaient reçu du 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 pouvant atteindre 575 µg/kg durant l'organogenèse n'a entraîné aucun effet léthal, tératogène ou comportemental chez les fœtus.

Des études de segment III menées sur des rates ont 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, Nypozi ne doit être administré durant la grossesse que si ses bienfaits potentiels justifient le risque théorique éventuel pour le fœtus.

8.1.2 Allaitement

Il n'a pas été établi si le filgrastim est excrété, ou non, dans le lait humain. Par conséquent, il est déconseillé d'administrer Nypozi aux femmes qui allaitent.

8.1.3 Enfants

Nouveau-nés

L'innocuité et l'efficacité du filgrastim chez les nouveau-nés n'ont pas été établies.

Enfants (< 18 ans)

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

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

Douze enfants atteints d'un neuroblastome ont reçu un maximum de 6 cycles de chimiothérapie à base de cyclophosphamide, de cisplatine, de doxorubicine et d'étoposide en concomitance avec du filgrastim. Cette population a bien toléré le filgrastim. Un cas de splénomégalie palpable a été associé au traitement par 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 du filgrastim n'a fait état d'aucun effet nuisible sur l'évolution de la maladie, comparativement à ce qui avait été observé chez un groupe de témoins historiques ayant reçu un traitement similaire.

Patients atteints de neutropénie chronique grave

L'administration à long terme de Nypozi 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 (plage 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 – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE; INDICATIONS; 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 filgrastim. Toutefois, l'existence d'un lien entre ces événements et l'administration de filgrastim n'a pas été confirmée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES**).

Aucun autre risque grave à long terme lié à l'administration quotidienne de filgrastim n'a été mis en évidence 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 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 ans 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 n'ont pas été établies.

9 EFFETS INDÉSIRABLES

Les profils des effets indésirables aux médicaments signalés dans les études cliniques qui ont comparé Nypozi au médicament biologique de référence se sont révélés comparables. La description des effets indésirables dans cette section repose sur l'expérience clinique obtenue avec le médicament biologique de référence.

9.1 Aperçu des effets indésirables

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

Pour l'ensemble des indications, les douleurs osseuses et la douleur aux membres se sont produites à une fréquence plus élevée chez les patients traités par filgrastim que chez ceux ayant reçu un 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**.

9.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

Lors d'essais cliniques regroupant plus de 350 sujets ayant reçu du 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 sujets, ont constitué le seul effet indésirable attribué de façon soutenue au traitement par filgrastim.

Chez la plupart des sujets, l'administration d'analgésiques non narcotiques a permis de maîtriser ces douleurs osseuses, dont l'intensité était généralement faible ou 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 sujets qui avaient reçu des doses plus élevées (de 20 à 100 µg/kg/jour) par voie intraveineuse, et moins souvent chez les sujets qui avaient reçu des doses plus faibles (de 3 à 10 µg/kg/jour) par voie sous-cutanée.

Lors d'un essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo qui portait sur l'administration de filgrastim à la suite d'une chimiothérapie d'association destinée à des sujets (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 totale au médicament puisque le nombre médian de cycles de traitement à double insu s'est établi à 3 chez les sujets traités par filgrastim, comparativement à 1 chez les sujets du groupe placebo.

Tableau 3 : Événements indésirables observés dans l'essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo (n = 207)

Événement	% des cycles d'administration à l'insu accompagnés d'événements	
	Filgrastim Cycles-patients n = 384	Placebo Cycles-patients n = 257
Nausées et 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
Céphalée	7	9
Toux	6	8
Éruption cutanée	6	9
Douleur thoracique	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 filgrastim. Plus précisément, le filgrastim n'a occasionné aucun cas de symptôme pseudogrippal, de pleurésie, de péricardite ni de réaction générale majeure.

Une élévation spontanément réversible des concentrations d'acide urique, de lactodéshydrogénase et de phosphatases alcalines est survenue chez 27 à 58 % des 98 sujets ayant reçu un traitement à l'insu par filgrastim à la suite d'une chimiothérapie cytotoxique. En général, ces élévations se sont révélées faibles ou modérées. Des épisodes d'hypotension

artérielle transitoire (< 90/60 mm Hg) n'ayant nécessité aucun traitement ont été constatés chez 7 des 176 sujets prenant part à des études cliniques de phase III, après l'administration de 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 observé chez les patients cancéreux adultes recevant une chimiothérapie cytotoxique. Parmi les événements indésirables considérés comme liés à l'administration de filgrastim par les chercheurs de 3 essais ouverts figurent les troubles au point d'administration, les troubles hématologiques (dont la thrombocytopenie), les troubles musculosquelettiques ainsi qu'un seul cas de vascularite. Parmi ces derniers, seuls les troubles musculosquelettiques ont été observés de façon soutenue dans le cadre d'autres études sur le filgrastim.

Patients atteints de leucémie myéloïde aiguë

Lors d'un essai clinique à répartition aléatoire de phase III regroupant 521 sujets qui présentaient une leucémie myéloïde aiguë de novo, 259 sujets ont reçu un traitement post-chimiothérapeutique par filgrastim et 262 sujets ont reçu un placebo. Les sujets 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 le plus fréquemment observés lors de l'essai; aucun écart important n'a été décelé sur ce plan entre les groupes de traitement.

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

Les effets indésirables constatés lors des essais cliniques ont été les effets observés normalement chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie intensive suivie d'une greffe de moelle osseuse. Les événements le plus fréquemment observés chez les groupes de traitement et les groupes témoins comprenaient la stomatite, les nausées et les vomissements, généralement d'intensité légère à modérée. Ils n'ont pas été considérés comme liés au filgrastim. Lors d'essais à répartition aléatoire sur la greffe de moelle osseuse menés auprès de 167 sujets recevant le médicament à l'étude, les événements suivants se sont produits plus fréquemment chez les sujets traités par filgrastim que chez les sujets assignés aux groupes témoins : nausées (10 % contre [c.] 4 %), vomissements (7 % c. 3 %), hypertension (4 % c. 0 %), éruption cutanée (12 % c. 10 %) et péritonite (2 % c. 0 %). D'après le chercheur, aucun de ces événements n'a été considéré comme lié à filgrastim. Un cas d'érythème noueux d'intensité modérée serait toutefois possiblement associé au médicament.

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

Prélèvement de CSSP mobilisées par filgrastim

Lors des essais cliniques, 126 sujets 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 symptômes musculosquelettiques d'intensité légère à modérée, constatés chez 44 % des sujets. Ces derniers se caractérisaient principalement par des douleurs osseuses médullaires (38 %). Des céphalées attribuables au filgrastim ont

également été observées chez 7 % des sujets. Une élévation transitoire, légère à modérée, des concentrations de phosphatases alcalines, liée au traitement par filgrastim a été constatée chez 21 % des sujets dont les paramètres biochimiques sériques avaient fait l'objet d'une évaluation durant la phase de mobilisation.

Une augmentation du nombre de neutrophiles, conséquence attendue des effets biologiques du filgrastim, a été observée chez l'ensemble des sujets. Chez 2 sujets dont le nombre de leucocytes était supérieur à $100 \times 10^9/L$, ce nombre 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 sujets, une hausse du nombre de leucocytes de l'ordre de $10 \times 10^9/L$ à $70 \times 10^9/L$ a été observée par rapport aux valeurs initiales. Aucun grade de leucocytose n'a été associé à des séquelles cliniques.

Par ailleurs, 65 % des sujets ont souffert d'anémie légère à modérée. Chez 97 % des participants, une baisse du nombre de plaquettes, possiblement liée à la leucaphérèse, a été observée. Un nombre de plaquettes inférieur à $50 \times 10^9/L$ n'a été noté que chez 5 sujets.

Greffe de CSSP suivie d'un traitement par filgrastim

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

Patients atteints de neutropénie chronique grave

Environ 33 % des sujets ayant pris part aux essais cliniques ont signalé des douleurs osseuses d'intensité légère à modérée, lesquelles ont généralement cédé devant l'administration d'analgésiques légers. La fréquence des douleurs musculosquelettiques généralisées a été plus élevée chez les sujets traités par filgrastim. Une splénomégalie palpable a été observée chez environ 30 % des sujets. Les douleurs à l'abdomen ou au flanc ont été peu fréquentes, et 12 % des sujets qui avaient une splénomégalie palpable ont présenté une thrombocytopénie ($< 50 \times 10^9/L$). Moins de 3 % de l'ensemble des sujets ont subi une splénectomie, et la plupart d'entre eux avaient des antécédents de splénomégalie avant les essais. Durant le traitement par filgrastim, environ 7 % des sujets 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 après une réduction de la dose ou l'interruption du traitement par filgrastim. Aucune séquelle hémorragique grave n'a été constatée chez ces sujets. Une épistaxis, observée chez 15 % des sujets traités par filgrastim, n'a été associée à une thrombocytopénie que chez 2 % des sujets. L'anémie, constatée chez environ 10 % des sujets, 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 filgrastim pour une NCG (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Patients atteints de neutropénie chronique grave**). Le 31 décembre 1997, les résultats d'un programme de pharmacovigilance englobant 531 sujets atteints de NCG qui ont été suivis pendant une période moyenne de 4 ans ont été publiés. Parmi ces 531 sujets, 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 ne visait que les sujets atteints de neutropénie congénitale (syndrome

de Kostman, agranulocytose congénitale et syndrome de Shwachman-Diamond). Analysés selon la méthode des tables de survie, ces résultats révèlent que le risque cumulatif d'apparition d'une leucémie ou d'une myélodysplasie à la fin de la 8^e année du traitement par filgrastim s'établissait à 16,5 % (intervalle de confiance [IC] à 95 %, de 9,8 % à 23,3 %) chez un sujet atteint de neutropénie congénitale, ce qui correspond à un taux annuel d'environ 2 %. L'évolution vers la leucémie est également documentée chez les sujets atteints de neutropénie congénitale qui n'avaient jamais reçu filgrastim. Cependant, il reste à établir 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 sujets traités par filgrastim ayant présenté des résultats normaux lors d'évaluations cytogénétiques antérieures. Il n'a pas été établi si l'apparition d'anomalies cytogénétiques, d'une myélodysplasie ou d'une LMA est liée, ou non, à l'administration quotidienne à long terme de filgrastim ou à l'évolution naturelle de la 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 filgrastim, figurent les suivants : réaction au point d'injection, céphalée, hépatomégalie, arthralgie, ostéoporose, éruption cutanée, alopecie, hématurie et protéinurie.

Patients infectés par le VIH

Lors d'un essai multicentrique, à répartition aléatoire et contrôlé, 172 sujets sur 258 ont reçu un traitement par 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 %), la céphalée (6,4 %), la lombalgie et la myalgie (5,8 % chacune) ainsi que l'augmentation du taux des phosphatases alcalines (5,2 %).

Parmi les sujets ayant reçu du filgrastim, aucun événement nouveau ou inattendu n'a été lié 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 (RT-PCR) 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 à 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 filgrastim à l'échelle mondiale, toutes indications confondues. Parmi les quelque 150 000 patients infectés par le VIH ayant reçu un traitement par 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 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 qui avaient reçu un traitement par filgrastim en raison d'une infection par le VIH; 3 de ces décès étaient imputables à diverses manifestations de l'évolution de l'infection. Dans le 4e cas, la cause du décès n'était pas mentionnée. Dans le 5e cas, le médecin a précisé que le décès était survenu dans un contexte de syndrome de détresse respiratoire aiguë, en l'absence de fièvre et de cause microbiologique, et était caractéristique d'une intoxication pulmonaire par la bléomycine. Toutefois, le médecin a souligné que le traitement par filgrastim aurait pu aggraver cet état. Fait d'intérêt particulier, des essais à répartition aléatoire et sans répartition aléatoire n'ont démontré aucune augmentation de la toxicité pulmonaire engendrée par la bléomycine après l'ajout de filgrastim au traitement.

Lors de l'essai à répartition aléatoire et contrôlé, la fréquence globale de thrombocytopénie s'est établie à 9,9 % dans le groupe traité par filgrastim, comparativement à 8,1 % dans le groupe témoin. Des symptômes de thrombocytopénie grave se sont manifestés chez 7 % des sujets du groupe traité par filgrastim et chez 3,5 % des sujets du groupe témoin. Pendant la 2e semaine de l'essai, le nombre moyen de plaquettes a diminué chez les sujets assignés au groupe traité par filgrastim, mais il a retrouvé sa valeur initiale durant la 3e semaine et est demeuré stable par la suite. Dans le cadre du programme de pharmacovigilance mené à l'échelle mondiale auprès d'environ 150 000 sujets infectés par le VIH, 10 des 106 rapports spontanés d'effets indésirables concernaient 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 un nombre restreint des sujets admis aux essais cliniques cités précédemment, empêche de confirmer l'existence d'un lien entre la thrombocytopénie et le traitement par filgrastim chez les patients infectés par le VIH.

Dans le cadre d'un autre essai, une splénomégalie a été signalée chez 16 sujets 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 sujet sur 297 (0,3 %). Puisque la splénomégalie survient chez 72 % des patients atteints du sida durant l'évolution de leur maladie, il est probable que la splénomégalie observée soit imputable à l'infection par le VIH et non au filgrastim.

Expérience clinique pertinente pour l'ensemble des indications

Les effets indésirables spécifiques à une indication peuvent également être observés pour toutes les autres indications.

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

9.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Non disponibles dans les renseignements d'ordonnance du médicament biologique de référence.

9.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Non disponibles dans les renseignements d'ordonnance du médicament biologique de référence.

9.5 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants)

Veillez vous reporter à la section **8.1.3 Enfants** pour consulter les résultats des études menées auprès de patients pédiatriques avec les renseignements d'ordonnance du médicament biologique de référence.

9.6 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

- Splénomégalie (augmentation du volume de la rate) et rupture splénique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Rupture splénique**)
- Aortite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**)
- Syndrome de fuite capillaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**)
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil respiratoire**)
- Crise provoquée par la drépanocytose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sang**)
- Leucocytose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sang**)
- Syndrome myélodysplasique (SMD) et leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez les patients atteints de cancer du sein et des poumons (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Sang**)
- Réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité et réactions allergiques**)
- Vascularite cutanée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire**)
- Glomérulonéphrite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal**)
- Hémorragie alvéolaire (se présentant sous forme d'infiltrats pulmonaires et d'une hémoptysie) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil respiratoire**)
- 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 filgrastim)
- Douleur osseuse

10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

10.1 Interactions médicamenteuses graves

Aucune interaction médicamenteuse grave n'a été identifiée.

10.2 Aperçu

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

10.3 Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

10.4 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

10.5 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

10.6 Interactions médicament-tests de laboratoire

L'activité hématopoïétique accrue de la moelle osseuse notée en réponse au traitement par un 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.

11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

11.1 Mode d'action

Le filgrastim, un facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) humain, est fabriqué par la technologie de l'ADN recombinant. Le G-CSF régule la production des granulocytes neutrophiles au sein de la moelle osseuse; le G-CSF endogène est une glycoprotéine produite par les monocytes, les fibroblastes et les cellules endothéliales. La recherche a démontré que les effets directs *in vivo* ou *in vitro* de ce facteur de croissance hématopoïétique sur la production d'autres espèces de cellules hématopoïétiques sont minimes. Nypozi (filgrastim) constitue l'appellation commerciale d'un facteur de croissance granulocytaire humain méthionylé recombinant (r-metHuG-CSF).

Facteurs de croissance hématopoïétique

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

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

11.2 Pharmacodynamie

Lors d'études de phase I menées auprès de 96 sujets atteints de différentes formes de cancer non myéloïde, le filgrastim a donné lieu à une augmentation proportionnelle à la dose du nombre de neutrophiles, et ce, à toutes les doses administrées (plage de 1 à 70 µg/kg/jour). Cette hausse du nombre de neutrophiles a été observée lors de l'administration de filgrastim par voie intraveineuse (de 1 à 70 µg/kg 2 fois par jour), par voie sous-cutanée (de 1 à 3 µg/kg 1 fois par jour) ou par perfusion sous-cutanée continue (de 3 à 11 µg/kg/jour). Après l'arrêt du traitement par filgrastim, le nombre de neutrophiles est redescendu à sa valeur initiale en moins de 4 jours, dans la plupart des cas. L'analyse des neutrophiles isolés a révélé une activité phagocytaire normale (mesurée à l'aide de la chimioluminescence stimulée par le zymosan) ainsi qu'une activité chimiotactique normale (mesurée à l'aide de 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 du nombre absolu de monocytes proportionnel à la dose chez la plupart des sujets recevant du filgrastim. Toutefois, le pourcentage de monocytes précisé par la formule leucocytaire s'est maintenu dans l'intervalle de normalité. Lors de l'ensemble des études réalisées jusqu'à maintenant, le nombre absolu de granulocytes éosinophiles et basophiles est demeuré inchangé et s'inscrivait dans l'intervalle de normalité après l'administration de filgrastim. Chez certains sujets sains et patients cancéreux, toutefois, l'administration de filgrastim a entraîné une augmentation du nombre de lymphocytes.

Des formules leucocytaires obtenues lors d'essais cliniques ont démontré une transition vers les cellules souches granulocytaires (décalage vers la 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. De plus, la présence de corps de Döhle, l'accroissement de la granulation des granulocytes ainsi que l'hypersegmentation des neutrophiles ont été constatés. Ces changements transitoires n'ont occasionné aucune séquelle clinique et n'étaient pas nécessairement liés à une infection.

11.3 Pharmacocinétique

Les résultats des travaux publiés par des chercheurs 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. En règle générale, la pharmacocinétique du filgrastim a des composantes linéaires et non linéaires en relation avec 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 - 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 et, d'une part, la concentration sérique et, d'autre part, l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps. 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 sains 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 l'une et l'autre de ces populations. Les taux de clairance de filgrastim ont été de l'ordre 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, le recours à une perfusion intraveineuse continue de 20 µg/kg sur une période de 24 heures durant 11 à 20 jours a porté les concentrations sériques de filgrastim à l'état d'équilibre sans produire aucun signe d'accumulation du médicament durant la période visée.

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants :

Dans le cadre d'une étude menée auprès de 15 enfants qui présentaient un neuroblastome, 3 groupes de 5 enfants chacun ont reçu l'une de 3 doses de filgrastim, soit 5, 10 ou 15 µg/kg/jour, par voie sous-cutanée durant 10 jours. L'atteinte des concentrations maximales de filgrastim, lesquelles se sont inscrites entre 3 et 117 ng/mL, a eu lieu entre 4 et 12 heures après l'administration de la dose. 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 1^{er} et le 10^e jour du traitement.

Personnes âgées :

Il n'y a pas de données pharmacocinétiques sur les patients âgés de plus de 65 ans.

12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Nypozi (filgrastim) doit être conservé au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C.

Une exposition accidentelle unique de Nypozi à des températures allant jusqu'à 30 °C ou à des températures de congélation (inférieures à 0 °C) ne nuit pas à sa stabilité. Si l'exposition a duré plus de 24 heures ou si le produit a été congelé plus d'une fois, alors Nypozi ne doit pas être utilisé.

Dans les limites de sa durée de conservation et pour une utilisation en ambulatoire, le patient peut sortir Nypozi du réfrigérateur et l'entreposer à la température ambiante (pas plus de 25 °C) pour une période unique pouvant aller jusqu'à 15 jours. Au terme de cette période, Nypozi ne doit pas être remis au réfrigérateur et doit être jeté selon les exigences locales.

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

La seringue préremplie doit être mise au rebut en la jetant entière avec le dispositif de protection activé dans un contenant à l'épreuve des perforations approuvé.

13 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Nypozi (filgrastim) ne doit pas être agité vigoureusement. Évitez le gel. Conservez le produit dans la boîte fournie pour le protéger de la lumière.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

14 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Filgrastim
Nom chimique :	Facteur de croissance granulocytaire humain méthionylé recombinant (r-metHuG-CSF)
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{845}H_{1339}N_{223}O_{243}S_9$ Le filgrastim est composé de 175 acides aminés et a un poids moléculaire de 18 800 daltons.
Formule de structure :	Le filgrastim est une protéine composée de 175 acides aminés et est fabriqué par la technologie de l'ADN recombinant. Il est produit par la bactérie <i>Escherichia coli</i> (<i>E. coli</i>) dans laquelle le gène humain du G-CSF a été introduit. 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, si ce n'est de l'addition d'une méthionine à l'extrémité N-terminale, nécessaire à son expression par <i>E. coli</i> . Étant donné que le filgrastim est produit par la bactérie <i>E. coli</i> , il n'est pas glycosylé et est donc différent du G-CSF humain.
Propriétés physicochimiques :	La substance pharmaceutique filgrastim est un liquide limpide et incolore avec un pH de $4,0 \pm 0,2$.

Caractéristiques du produit

Nypozi (filgrastim) est un liquide stérile, limpide, incolore et sans agent de conservation.

15 ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS

15.1 Conception de l'essai comparatif et caractéristiques démographiques de l'étude

Les études cliniques menées pour appuyer la démonstration de la similarité de Nypozi au produit biologique de référence, Neupogen, incluent :

- L'étude TX01-02 était une étude croisée menée dans un seul centre, à répartition aléatoire, à dose unique, à double insu et en 2 séquences visant à évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamique, l'innocuité et la tolérabilité de Nypozi et de US-Neupogen chez des sujets adultes en santé.
- L'étude TX01-03 était une étude croisée à répartition aléatoire, à double insu et à doses multiples sur l'administration de Nypozi et US-Neupogen à des sujets en santé visant à comparer la pharmacodynamique de Nypozi et de US-Neupogen.
- L'étude TX01-04 était une étude d'immunogénicité à doses multiples suivant un plan parallèle, comparative et de non-infériorité sur Nypozi et US-Neupogen.

Le tableau 4 présente un aperçu de la conception des études et des caractéristiques démographiques des sujets inscrits à chaque étude clinique.

Tableau 4 : Résumé de la conception des essais et des caractéristiques démographiques des patients

No d'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
TX01-02	Étude croisée menée dans un seul centre, à répartition aléatoire, à double insu, à dose unique et à 2 séquences visant à évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamique, l'innocuité et l'immunogénicité comparatives chez des sujets adultes en santé.	Nypozi 5 µg/kg (480 µg/0,8 mL dans des seringues préremplies à usage unique); US-Neupogen 5 µg/kg (480 µg/0,8 mL dans des seringues préremplies à usage unique) Dose sous-cutanée (s.-c.) unique de Nypozi ou de US-Neupogen au cours de chacune des 2 périodes de traitement, séparée par un sevrage thérapeutique d'au moins 21 jours entre les périodes.	49 sujets répartis aléatoirement et traités (46 sujets avec Nypozi et 46 sujets avec US-Neupogen)	38 ± 10 (21, 55)	23H 26F

No d'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
TX01-03	Étude croisée menée dans un seul centre, à répartition aléatoire, à double insu et à doses multiples visant à évaluer la pharmacodynamique, l'innocuité et la tolérabilité comparatives chez des sujets adultes en santé.	<p>Nypozi 5 µg/kg/jour (480 µg/0,8 mL dans des seringues préremplies à usage unique); US-Neupogen 5 µg/kg (480 µg/0,8 mL dans des seringues préremplies à usage unique)</p> <p>Multiplés doses SC de Nypozi ou de US-Neupogen au cours de chacune des 2 périodes de traitement, séparées par un sevrage thérapeutique d'au moins 28 jours entre les périodes. Le médicament à l'étude a été administré quotidiennement pendant 5 jours consécutifs.</p>	50 sujets répartis aléatoirement et traités (50 sujets avec Nypozi et 47 sujets avec US-Neupogen)	39 ± 9 (20-55)	31H 19F

No d'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
TX01-04	Étude menée dans un seul centre, à répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles et à doses multiples visant à évaluer l'immunogénicité comparative chez des sujets adultes en santé.	Nypozi 5 µg/kg (480 µg/0,8 mL dans des seringues préremplies à usage unique); US-Neupogen 5 µg/kg (480 µg/0,8 mL dans des seringues préremplies à usage unique) Multiples doses SC de Nypozi ou de US-Neupogen administrées quotidiennement pendant 5 jours consécutifs pendant la période 1 [jours 1 à 5] et une fois pendant la période 2 [jour 1], avec au moins 28 jours entre chaque période de traitement.	221 sujets répartis aléatoirement, dont 220 ayant reçu au moins une dose (110 sujets avec Nypozi et 110 sujets avec US-Neupogen)	30,7 ans – NYPOZI 32,2 ans - Neupogen	164H 56F

L'étude TX01-02 était une étude croisée menée dans un seul centre, à répartition aléatoire, à dose unique, à double insu et en 2 séquences visant à comparer la pharmacocinétique, la pharmacodynamique, l'innocuité et la tolérabilité de Nypozi et de US-Neupogen après une injection sous-cutanée (SC) unique de 5 µg/kg de poids corporel. L'étude a évalué 49 sujets en santé (n = 46 dans chaque séquence de traitement Nypozi/US-Neupogen ou n = 46 US-Neupogen/Nypozi). Trois sujets de chacune des séquences de traitement Nypozi/US-Neupogen et US-Neupogen/Nypozi n'ont pas terminé l'étude, donc 43 sujets ont été inclus dans les comparaisons statistiques.

L'étude TX01-03 était une étude croisée menée dans un seul centre, à répartition aléatoire, à doses multiples et à double insu visant à comparer la pharmacodynamique, l'innocuité et la tolérabilité de Nypozi et de US-Neupogen chez des sujets en santé. L'étude a évalué 50 sujets en santé (n = 50 dans chaque séquence de traitement Nypozi/US-Neupogen ou n = 50 US-Neupogen/Nypozi). Trois sujets ayant reçu Nypozi n'ont pas terminé l'étude, donc 47 sujets ont été inclus dans les comparaisons statistiques.

L'étude TX01-04 était une étude d'immunogénicité comparative de non-infériorité en groupes parallèles et à doses multiples dans laquelle les sujets ont reçu 5 doses quotidiennes de Nypozi ou de US-Neupogen pendant la période 1, puis une dose unique du même produit pendant la période 2. Un total de 220 sujets ont reçu au moins 1 dose de Nypozi (n = 110) ou de US-Neupogen (n = 110). Trente-deux sujets ont abandonné l'étude (n = 18 Nypozi; n = 14 US-Neupogen), donc 216 sujets ont été inclus dans les comparaisons statistiques.

15.2 Résultats de l'étude comparative

15.2.1 Études de biodisponibilité comparatives

15.2.1.1 Pharmacocinétique

Étude TX01-02 (étude à dose unique chez des sujets en bonne santé)

Les résultats des comparaisons pharmacocinétiques sont présentés au tableau 5.

Tableau 5 : Étude TX01-02 – Analyse des paramètres pharmacocinétiques principaux

Filgrastim (1 x 5 µg/kg/jour) À partir des données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport de moyenne géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-t} (pg·h/mL)	254241,9 259604,8 (24,9)	253017,3 255003,8 (23,5)	100,5	95,6 à 105,6 [†]
ASC _{0-∞} (pg·h/mL)	255419,6 260804,6 (24,8)	254251,7 256185,1 (23,3)	100,5	95,6 à 105,5
C _{max} (pg/mL)	28719,7 29037,9 (27,7)	29068,9 29303,2 (26,5)	98,8 [†]	93,1 – 104,9
T _{max} ³ (h)	6,0 (4,0 à 8,0)	5,0 (4,0 à 7,1)		
T _{1/2} ⁴ (h)	3,0 (48,9)	2,8 (40,1)		

¹ Nypozi (filgrastim) par Tanvex BioPharma USA, Inc.
² US-Neupogen (Neupogen® (filgrastim) autorisé aux É.-U. par Amgen Inc., États-Unis
³ Exprimé sous forme de médiane (tranche) seulement
⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement

ASC_{0-t} = aire sous la courbe concentration/temps du moment zéro au dernier point temporel mesurable
ASC_{0-∞} = aire sous la courbe concentration/temps du moment zéro à l'infini
C_{max} = concentration sérique maximale
T_{max} = moment de la concentration sérique maximale observée
T_{1/2} = demi-vie d'élimination
[†] L'intervalle d'acceptation était de 80,0 % à 125,0 %

15.2.1.2 Pharmacodynamique

Étude TX01-02 (étude à dose unique chez des sujets en bonne santé)

Les résultats des comparaisons pharmacodynamiques sont présentés au tableau 6.

Tableau 6 : Étude TX01-02 – Analyse des paramètres pharmacodynamiques principaux

NAN (1 x 5 µg/kg/jour de filgrastim) À partir des données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport de	Intervalle de

			moyenne géométriques (%)	confiance à 95 % [†]
ASCE _{NAN} (jours*cellules/ μ L)	796,4 796,5 (34,8)	812,6 812,6 (30,7)	95,9	87,0 à 105,6
NAN _{max.} (cellules/ μ L)	18,3 18,9 (24,5)	18,6 19,2 (25,6)	99,4	93,6 à 105,5

¹ Nypozi (filgrastim) par Tanvex BioPharma USA, Inc.
² US-Neupogen (Neupogen® (filgrastim) autorisé aux É.-U.) par Amgen Inc., États-Unis

ASCE_{NAN} = aire sous la courbe d'effet temps de NAN
NAN_{max} = effet maximal
NAN = nombre absolu de neutrophiles
[†] L'intervalle d'acceptation était de 80,0 % à 125,0 %

Étude TX01-03 (étude à doses multiples chez des sujets en bonne santé)

Les résultats des comparaisons pharmacodynamiques sont présentés au tableau 7.

Tableau 7 : Étude TX01-03 – Analyse des paramètres pharmacodynamiques principaux

CD34+ (5 μ g/kg/jour x 5 jours consécutifs de filgrastim) À partir des données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport de moyenne géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 % [†]
ASCE _{CD34+} (jours*cellules/ μ L)	112,3 144,4 (74,3)	111,2 133,9 (70,3)	102,9	93,2 à 113,7
CD34 _{max.} (cellules/ μ L)	36,8 45,8 (68,9)	35,3 42,0 (60,0)	105,6	95,9 à 116,4

¹ Nypozi (filgrastim) par Tanvex BioPharma USA, Inc.
² US-Neupogen (Neupogen® (filgrastim) autorisé aux É.-U.) par Amgen Inc., États-Unis

ASCE_{CD34+} = aire sous la courbe d'effet de temps CD34+
CD34_{max} = effet maximal
CD34+ = antigène des cellules progénitrices hématopoïétiques
[†] L'intervalle d'acceptation était de 80,0 % à 125,0 %

15.2.2 Études comparatives sur l'innocuité et l'efficacité

15.2.2.1 Efficacité

Il n'y a eu aucune étude pivot sur l'efficacité menée avec Nypozi.

15.2.2.2 Innocuité

Les types, la fréquence et la sévérité des effets indésirables ont été comparables entre le biosimilaire et le médicament biologique de référence.

15.2.2.3 Immunogénicité

Une approche graduelle a été utilisée pour les tests anti-filgrastim (anticorps anti-médicament [AAM]). Un test d'électrochimiluminescence avec un test en pont a été utilisé pour tester la présence d'AAM dans les échantillons. Les échantillons avec présence d'AAM ont ensuite été testés pour la présence ou l'absence d'anticorps neutralisants anti-filgrastim au moyen d'un test de neutralisation cellulaire et pour mesurer le titre d'anticorps.

Étude TX01-04 (étude d'immunogénicité de non-infériorité chez des volontaires en bonne santé)

Des échantillons pour évaluer l'immunogénicité (anticorps anti-médicament, AAM) ont été prélevés chez les sujets avant la première dose de chaque période, deux semaines après la dernière dose de chaque période et à la fin de l'étude (jour 30 après la dose de la période 2). Aucun des sujets n'a obtenu un résultat positif au test d'AAM au départ. Trois sujets (2,7 %) ayant reçu au moins une dose de US-Neupogen (n = 1 sujet dans la période 1 et n = 2 sujets dans la période 2) ont obtenu un résultat positif au test d'AAM. La non-infériorité a été établie, car la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % était ≤ 10 % pour le total des 3 sujets présentant un résultat positif confirmé au test d'AAM. La résultat positif aux AAM était temporaire (résultat négatif aux AAM au plus tard à la fin de l'étude) et aucun des sujets n'a eu de résultat positif aux anticorps neutralisants. Tous les titres d'AAM rapportés étaient très faibles.

16 PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE COMPARATIVES ET NON CLINIQUES

16.1 Les données pharmacodynamiques comparatives et non cliniques

Études *in vitro*

Le mode d'action du filgrastim est caractérisé par la liaison de la molécule à un récepteur du facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSFR) à la surface des neutrophiles ou des cellules monocytaires. La liaison du G-CSF à son récepteur sur les neutrophiles ou les cellules monocytaires active des cascades de signalisation, ce qui entraîne la différenciation, la prolifération et la survie des neutrophiles, ou la mobilisation des cellules CD34+, respectivement. Ce phénomène peut être étudié *in vitro* par des tests de liaison au G-CSFR et de prolifération cellulaire.

La similarité *in vitro* de Nypozi à Neupogen en matière d'activité biologique a été évaluée selon trois méthodes *in vitro*, dont deux qui mesuraient la liaison au récepteur du G-CSF et un test de prolifération cellulaire. La liaison de Nypozi et de Neupogen au domaine extracellulaire du G-CSFR humain a été évaluée dans un test compétitif ELISA, et les caractéristiques cinétiques de cette liaison ont été évaluées par analyse de résonance des plasmons de surface. L'essai de prolifération cellulaire (activité biologique) *in vitro* mesure la capacité du filgrastim à stimuler la prolifération d'une lignée cellulaire murine répondant au G-CSF. Il a été montré que Nypozi était similaire à Neupogen dans toutes ces évaluations biologiques.

16.2 Toxicologie comparative

Une étude de toxicité de 28 jours avec une étude de 28 jours sur la récupération chez des rats a été menée avec administration quotidienne par voie sous-cutanée de 20, 200 ou 500 µg/kg/jour de Nypozi ou 100 µg/kg/jour de US-Neupogen. Un profil de toxicité comparable a été démontré entre les groupes de traitement et aucune toxicité inattendue n'a été identifiée.

Une étude de tolérance locale a été menée chez des lapins, au cours de laquelle Nypozi ou US-Neupogen (225 µg dans 0,75 mL) a été injecté par voie intraveineuse, intra-artérielle, intramusculaire ou sous-cutanée. Aucune irritation locale n'a été observée pour aucune des voies d'administration après l'injection de Nypozi ou de US-Neupogen.

17 ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

L'innocuité et l'efficacité du filgrastim quant à l'accélération du rétablissement du nombre de neutrophiles après l'administration de divers schémas chimiothérapeutiques destinés à différentes formes de cancer ont été démontrées. Lors d'un essai clinique de phase III sur le traitement du cancer du poumon à petites cellules, des sujets ont reçu du filgrastim (de 4 à 8 µg/kg/jour, du 4^e au 17^e jour) par voie sous-cutanée ou un placebo. Au cours de cet essai, le filgrastim a procuré les bienfaits suivants : prévention d'infections caractérisées par une neutropénie fébrile, réduction du nombre d'hospitalisations et diminution du recours aux antibiotiques.

Lors de l'essai de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo, les sujets atteints d'un cancer du poumon à petites cellules ont été assignés au hasard à un groupe devant recevoir du filgrastim (n = 101) ou à un groupe placebo (n = 110). Parmi les 211 sujets admis à l'essai, 207 étaient admissibles à l'évaluation de l'innocuité (groupe traité par filgrastim : n = 98; groupe placebo : n = 109) et 199 étaient admissibles à l'évaluation de l'efficacité (groupe traité par filgrastim : n = 95; groupe placebo : n = 104). Le traitement par filgrastim a commencé le 4^e jour de l'essai, après l'administration d'une polychimiothérapie comportant les doses usuelles de cyclophosphamide, de doxorubicine et d'étoposide.

Durant le 1^{er} cycle, une réduction significative (de 51 %) de la fréquence de neutropénie fébrile a été observée au sein du groupe traité par filgrastim, comparativement au groupe placebo (28 % c. 57 %, respectivement; $p < 0,001$). Pour l'ensemble des 6 cycles de traitement, l'écart entre les taux de fréquence cumulée de neutropénie fébrile observés dans le groupe filgrastim (40 %) et le groupe placebo (77 %) s'est révélé statistiquement significatif ($p < 0,001$). Le taux des infections confirmées par culture a diminué de 50 %, passant de 13 % à 6,5 %.

Durant les 6 cycles de traitement, le nadir (gravité de l'atteinte) absolu des neutrophiles et la durée de la neutropénie grave (jours où le NAN était $< 0,5 \times 10^9/L$) ont été significativement réduits dans le groupe ayant reçu du filgrastim, en comparaison du groupe placebo ($p < 0,005$). Tous cycles de traitement confondus, la durée médiane de la neutropénie grave s'est établie à 6 jours par cycle au sein du groupe placebo, par rapport à 1 jour par cycle dans le groupe ayant reçu du filgrastim.

En conséquence, le traitement par filgrastim a entraîné une réduction cliniquement et statistiquement significative de la fréquence d'infection, caractérisée en l'occurrence par une neutropénie fébrile, ainsi que de la gravité et de la durée de la neutropénie grave résultant d'une chimiothérapie.

L'hospitalisation des sujets et l'emploi d'antibiotiques ont été évalués à titre de paramètres secondaires (séquelles cliniques) de la neutropénie. Durant le 1^{er} cycle, la fréquence de neutropénie fébrile commandant l'hospitalisation a été significativement réduite (de 50 %) chez le groupe traité par filgrastim, comparativement au groupe placebo (26 % c. 55 %; $p < 0,001$).

Pour l'ensemble des 6 cycles de traitement, le nombre moyen de jours d'hospitalisation a été réduit de 45 % au sein du groupe traité par filgrastim, en comparaison du groupe placebo. Qui plus est, le nombre moyen de jours d'administration d'antibiotiques par voie intraveineuse a été réduit de 47 %.

L'administration de filgrastim a accéléré l'atteinte du nadir du NAN à la suite d'une chimiothérapie, en comparaison du groupe placebo (10^e jour c. 12^e jour). Les sujets ont bien toléré l'administration quotidienne de filgrastim par voie sous-cutanée à des doses de 4 à 8 µg/kg durant une période maximale de 14 jours consécutifs, à la suite de chaque cycle chimiothérapeutique (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Chez 36 sujets ayant reçu une polychimiothérapie par M-VAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine) visant un carcinome urothélial à cellules transitionnelles, la gravité ($p = 0,0001$) et la durée de la granulocytopenie (nombre absolu de granulocytes $< 1,0 \times 10^9/L$; $p = 0,0001$) ont été réduites durant les cycles de chimiothérapie qui comprenaient l'administration de filgrastim, comparativement aux cycles de chimiothérapie exempts de filgrastim. Le rétablissement accéléré du nombre de granulocytes durant les cycles de polychimiothérapie par M-VAC qui comportaient l'administration de filgrastim a donné lieu à une augmentation cliniquement et statistiquement significative du nombre de sujets admissibles à l'administration des doses de méthotrexate et de vinblastine prévues le 14^e jour du cycle ($p = 0,0001$). En général, le filgrastim a été bien toléré à toutes les doses (dose maximale de 115 µg/kg/jour) administrées par perfusion intraveineuse de 15 à 30 minutes entre les 4^e et 11^e jours du cycle de polychimiothérapie par M-VAC, lequel a duré 21 jours.

Lors du traitement de diverses tumeurs malignes à un stade avancé par le melphalan, 45 sujets ont reçu plusieurs doses de filgrastim selon 3 modes d'administration (bolus sous-cutané, voie intraveineuse et perfusion sous-cutanée). L'objectif de cette étude non contrôlée consistait à déterminer la dose adéquate. Le filgrastim a eu un effet proportionnel à la dose sur le NAN maximal ($p = 0,004$ [analyse non paramétrique des réponses ordonnées]). Par ailleurs, une analyse descriptive a révélé que le traitement par filgrastim abrégait la neutropénie grave (NAN $< 0,5 \times 10^9/L$), et ce, indépendamment du mode d'administration.

L'effet du filgrastim a également été étudié auprès de 12 sujets recevant une chimiothérapie (doxorubicine, ifosfamide en association avec Mesna et étoposide) en raison d'un cancer du poumon à petites cellules. Il y a eu une alternance des cycles de chimiothérapie sans filgrastim et des cycles comportant l'administration de filgrastim à la suite de la chimiothérapie. Une réduction statistiquement significative de la durée de la neutropénie grave (NAN $< 0,5 \times 10^9/L$) et de la neutropénie modérée (NAN $< 1,0 \times 10^9/L$) a été notée dans le groupe traité par filgrastim, comparativement au groupe sans filgrastim, durant les 1^{er} et 2^e cycles ($p = 0,01$ dans chaque cas [test de rang de Wilcoxon]). La neutropénie fébrile et l'hospitalisation ont également été abrégées. Le filgrastim a été bien toléré à des doses de 1 à 45 µg/kg/jour, administrées par perfusion continue du 4^e au 17^e jour du cycle de chimiothérapie de 21 jours.

Soixante-trois enfants atteints d'un neuroblastome à un stade avancé et souffrant de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) ont reçu un maximum de 6 cycles de chimiothérapie suivis d'un traitement par filgrastim. Les résultats ont démontré l'efficacité du filgrastim quant à la réduction de la fréquence et de la durée de la neutropénie ainsi que de la neutropénie fébrile chez les enfants recevant une chimiothérapie cytotoxique. Ces résultats se comparent aux données recueillies lors d'études antérieures sur le recours aux facteurs stimulants de recombinaison comme adjuvants à la chimiothérapie chez l'adulte et l'enfant.

Patients atteints de leucémie myéloïde aiguë

Lors d'un essai clinique de phase III, multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo, 521 sujets (âge médian : 54 ans; plage de 16 à 89 ans) atteints d'une leucémie myéloïde aiguë de novo ont reçu 1 ou 2 cycle(s) de chimiothérapie d'induction et, advenant une rémission, 1 ou 2 cycle(s) de chimiothérapie de consolidation.

Le traitement par filgrastim a réduit significativement la durée de la neutropénie ainsi que les conséquences cliniques découlant d'une chimiothérapie d'induction, soit la fièvre, l'administration d'antibiotiques par voie intraveineuse et l'hospitalisation. Chez le groupe traité par filgrastim, la durée médiane de la neutropénie ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{L}$) a diminué de 5 jours durant le 1er cycle de chimiothérapie d'induction ($p = 0,0001$). De plus, la durée de la fièvre a été réduite de 1,5 jour ($p = 0,009$), l'emploi d'antibiotiques intraveineux, de 3,5 jours ($p = 0,0001$) et la durée médiane de l'hospitalisation, de 5 jours ($p = 0,0001$). Lors des cycles ultérieurs, le filgrastim a produit un effet similaire sur la durée de la neutropénie, donnant lieu à une réduction de la fièvre, du recours aux antibiotiques intraveineux et du séjour à l'hôpital. Le taux de rémission, le temps écoulé avant l'évolution de la maladie et la survie globale ont été similaires dans l'un et l'autre des groupes de traitement.

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

Dans le cadre de 2 essais à répartition aléatoire contrôlés distincts, des sujets atteints d'un lymphome hodgkinien ou non hodgkinien ont reçu une chimiothérapie myéloablatrice et une greffe de moelle osseuse autologue (GMOA). Lors du 1er essai ($n = 54$), le filgrastim a été administré à des doses de 10 ou de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$; un 3e groupe n'a reçu aucun traitement par filgrastim. L'essai a révélé une réduction statistiquement significative de la durée médiane (en jours) de la neutropénie grave ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{L}$) dans les groupes traités par filgrastim en comparaison du groupe témoin (23 jours dans le groupe témoin, 11 jours dans le groupe ayant reçu la dose de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ et 14 jours dans le groupe ayant reçu la dose de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ [$p = 0,004$]).

Lors du 2e essai ($n = 44$; 43 sujets évaluable), le filgrastim a été administré à des doses de 10 ou de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$; un 3e groupe n'a reçu aucun traitement par filgrastim. L'essai a révélé une réduction statistiquement significative de la durée médiane (en jours) de la neutropénie grave chez le groupe traité par filgrastim, comparativement au groupe témoin (21,5 jours dans le groupe témoin et 10 jours dans les 2 groupes de traitement; $p < 0,001$). Une réduction significative de la durée (en jours) de la neutropénie fébrile s'est produite (13,5 jours dans le groupe témoin, 5 jours dans le groupe ayant reçu la dose de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ et 5,5 jours dans le groupe ayant reçu la dose de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ [5 jours pour l'ensemble des groupes de traitement; $p < 0,0001$]). En outre, il y a eu une réduction, bien que non significative sur le plan statistique, du nombre de jours d'hospitalisation et du recours aux antibiotiques. Il n'y a eu aucun effet sur le nombre d'érythrocytes ni sur le nombre de plaquettes.

Dans le cadre d'un essai à répartition aléatoire contrôlé par placebo, 70 sujets atteints de tumeurs myéloïdes ou non myéloïdes ont reçu une chimiothérapie myéloablatrice et une allogreffe de moelle osseuse, suivies d'une dose de 300 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{jour}$ de filgrastim. Une réduction statistiquement significative de la durée médiane (en jours) de la neutropénie grave a été observée dans le groupe de traitement actif, en comparaison du groupe témoin (19 jours dans le groupe témoin et 15 jours dans le groupe de traitement; $p < 0,001$) ainsi que de la période de rétablissement du NAN à une valeur $\geq 0,5 \times 10^9/\text{L}$ (21 jours dans le groupe témoin et 16 jours

dans le groupe de traitement; $p < 0,001$).

Lors de 3 essais sans répartition aléatoire ($n = 119$), des sujets ont reçu une GMOA et un traitement par filgrastim. Le 1er essai ($n = 45$) portait sur des sujets atteints d'un cancer du sein ou d'un mélanome malin. Le 2e essai ($n = 39$) portait sur des sujets souffrant de la maladie de Hodgkin. et le 3e essai ($n = 35$) portait sur des sujets atteints d'un lymphome non hodgkinien, d'une leucémie aiguë lymphoblastique ou d'une tumeur des cellules germinales. Dans le cadre de ces essais, le rétablissement du NAN à une valeur $\geq 0,5 \times 10^9/L$ s'est étalé sur une période médiane de 11,5 à 13 jours.

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

L'administration du filgrastim, seul ou à la suite d'une chimiothérapie, mobilise les cellules souches hématopoïétiques présentes dans le sang périphérique. Il est possible de prélever ces cellules souches autologues du sang périphérique et de les perfuser à la suite d'une chimiothérapie à dose élevée afin de remplacer ou de s'ajouter à une greffe de moelle osseuse. La perfusion de cellules souches du sang périphérique accélère le rétablissement du nombre de neutrophiles et de plaquettes, réduisant ainsi le risque de complications hémorragiques et le recours aux transfusions plaquettaires.

Prélèvement de CSSP mobilisées par filgrastim

Lors de 4 essais ($n = 126$), des sujets atteints d'un lymphome non hodgkinien, de la maladie de Hodgkin, d'une leucémie aiguë lymphoblastique ou d'un cancer du sein ont reçu un traitement par filgrastim durant 6 ou 7 jours. Ce traitement visait à mobiliser les cellules souches hématopoïétiques vers le sang périphérique, d'où elles ont été prélevées lors de 3 aphérèses réalisées les 5e, 6e et 7e jours (chez 13 des sujets admis à l'une de ces études, les prélèvements par aphérèse ont eu lieu les 4e, 6e et 8e jours). Les doses et les schémas posologiques de filgrastim testés lors de 2 de ces essais ont augmenté le nombre de CSSP au sein du produit prélevé par aphérèse, en comparaison du produit obtenu au départ par leucaphérèse.

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

Lors d'un essai à répartition aléatoire mené auprès de sujets qui souffraient de la maladie de Hodgkin ou d'un lymphome non hodgkinien et qui suivaient une chimiothérapie myéloablatrice, 27 sujets ont reçu une greffe de CSSP mobilisées par filgrastim, suivie d'un traitement par filgrastim, et 31 sujets ont reçu une GMOA en association avec un traitement par filgrastim. Comparativement au groupe ayant reçu une GMOA, ce qui suit a été observé chez les sujets assignés au groupe ayant reçu une greffe de CSSP mobilisées par filgrastim : le nombre médian de jours où des transfusions plaquettaires ont été faites a été significativement inférieur (6 jours c. 10 jours; $p < 0,001$); la période médiane précédant le maintien du nombre de plaquettes à un taux supérieur à $20 \times 10^9/L$ a été significativement plus courte (16 jours c. 23 jours; $p = 0,02$); la période médiane précédant le rétablissement d'un NAN stabilisé à une valeur $\geq 0,5 \times 10^9/L$ a été significativement plus courte (11 jours c. 14 jours; $p = 0,005$) et la durée de l'hospitalisation a été significativement plus courte (17 jours c. 23 jours; $p = 0,002$).

Dans l'ensemble, le traitement par les cellules souches du sang périphérique mobilisées par

filgrastim a permis un rétablissement hématologique rapide et soutenu. Les données hématologiques du suivi à long terme (limité à 100 jours), recueillies auprès des sujets traités par les cellules souches du sang périphérique administrées seules ou en association avec une greffe de moelle osseuse, ont été comparées à des données historiques portant sur des sujets traités par une GMOA seulement (données issues d'un seul essai). Cette analyse rétrospective a révélé la durabilité de la prise de greffe.

Patients atteints de neutropénie chronique grave

Lors de l'essai de phase III sur la neutropénie chronique grave (NCG), des sujets ayant reçu un diagnostic de neutropénie congénitale, cyclique ou idiopathique ont fait l'objet d'une évaluation. Chez les sujets non traités, la valeur médiane du NAN s'établissait à $0,210 \times 10^9/L$. Le traitement par filgrastim a été modifié de façon à maintenir le NAN médian entre $1,5 \times 10^9/L$ et $10 \times 10^9/L$. Une réponse complète (définie par un NAN médian de $1,5 \times 10^9/L$ durant 5 mois de traitement par filgrastim) a été observée chez 88 % des sujets. Dans l'ensemble, la réponse complète au filgrastim a été observée en 1 ou 2 semaine(s). Après 5 mois de traitement par filgrastim, la valeur médiane du NAN atteignait $7,46 \times 10^9/L$ (intervalle de 0,03 à $30,88 \times 10^9/L$) pour l'ensemble des sujets. Parmi la population ayant répondu au traitement par filgrastim, le NAN médian a généralement été plus bas chez les patients atteints de neutropénie congénitale que chez ceux atteints de neutropénie idiopathique ou cyclique.

En général, les doses requises étaient plus élevées chez les sujets atteints de neutropénie congénitale (de 2,3 à $40 \mu\text{g/kg/jour}$) que chez les sujets atteints de neutropénie idiopathique (de 0,6 à $11,5 \mu\text{g/kg/jour}$) ou cyclique (de 0,5 à $6 \mu\text{g/kg/jour}$).

Sur les plans clinique et statistique, le traitement quotidien par filgrastim a réduit significativement la fréquence et la durée de la fièvre, de l'infection et des ulcères oropharyngés. En conséquence, ce traitement a également diminué le recours aux antibiotiques et le taux d'hospitalisation. En outre, les sujets traités par filgrastim ont signalé moins d'épisodes de diarrhée, de nausées, de fatigue et de pharyngite. Ces résultats cliniques peuvent se traduire par une amélioration de la qualité de vie des sujets.

Patients infectés par le VIH

L'innocuité et l'efficacité du filgrastim ont été démontrées en matière de prévention et de traitement de la neutropénie chez des patients infectés par le VIH. Mené auprès de 258 sujets, un essai multicentrique, à répartition aléatoire et contrôlé a permis d'observer une réduction statistiquement significative de la fréquence de la neutropénie de grade 4 (NAN $< 0,5 \times 10^9/L$, $p < 0,0001$) chez les sujets traités par filgrastim. En effet, l'essai a permis de confirmer la présence d'une neutropénie de grade 4 chez 3 (1,7 %) des 172 sujets traités par filgrastim ainsi que chez 19 (22,1 %) des 86 sujets non traités.

Au cours des 168 jours de cet essai à répartition aléatoire, il y a eu 128 cas d'apparition ou d'aggravation d'infections bactériennes chez 85 sujets. Parmi ces infections, 26 ont été considérées comme des infections bactériennes graves (grade de toxicité ≥ 3 d'après la classification de l'OMS). Chez les sujets traités par filgrastim, la fréquence d'infections bactériennes a diminué de 31 % ($p = 0,07$ [$p = 0,03$ après correction en fonction du nombre d'infections opportunistes antérieures et de la numération initiale des CD4]) et la fréquence des infections bactériennes graves, de 54 % ($p = 0,005$; valeur corrigée : $p = 0,002$), comparativement aux sujets non traités. Pour l'ensemble des groupes inclus à l'essai, le nombre total d'hospitalisations ou d'hospitalisations prolongées à la suite d'une infection

bactérienne s'est établi à 24 chez 21 sujets, pour une durée totale de 392 jours. En outre, le nombre de journées d'hospitalisation pour cause d'infection bactérienne a été réduit de 45 % ($p = 0,05$; valeur corrigée : $p = 0,03$). Chez les sujets traités par filgrastim, le nombre de journées d'administration d'antibactériens par voie intraveineuse a également diminué de 28 % ($p = 0,17$; valeur corrigée : $p = 0,08$).

Lors de 3 essais cliniques ouverts et sans répartition aléatoire, l'intervalle médian précédant la réponse à l'administration quotidienne ou intermittente de filgrastim (réponse = atteinte d'un $\text{NAN} > 2 \times 10^9/\text{L}$) s'est inscrit entre 2 et 9 jours (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). La posologie du filgrastim a été ajustée pour maintenir le NAN entre $2 \times 10^9/\text{L}$ et $10 \times 10^9/\text{L}$.

Un essai contrôlé à répartition aléatoire a révélé une augmentation de 12 % du nombre de jours durant lesquels des sujets ont pu recevoir un traitement myélosuppresseur à dose complète ou élevée. Par ailleurs, lors d'un essai multicentrique non comparatif mené auprès de 200 sujets, le filgrastim a permis d'augmenter ou de maintenir la dose de ganciclovir, de zidovudine, de triméthoprime-sulfaméthoxazole et de pyriméthamine chez plus de 80 % des sujets, ou d'ajouter au moins 1 médicament à leur traitement. Le traitement par filgrastim a permis d'augmenter d'environ 20 % le nombre de médicaments (parmi les 4 agents susmentionnés) administrés par sujet.

Un essai ouvert visant à évaluer la fonction des neutrophiles à l'aide de la chimioluminescence in vitro a permis de constater une intensification de l'activité oxydasique-myéloperoxydasique et un accroissement possible de la capacité de destruction microbienne chez des sujets traités par filgrastim.

Lors de l'essai contrôlé à répartition aléatoire, 13 décès (5 %) sont survenus. Treize autres décès sont survenus dans les 30 jours suivant l'achèvement de l'essai. Les complications liées au VIH et l'évolution du sida constituaient les principales causes de ces décès. Aucune autre tendance n'a été observée relativement à la cause de décès. Dans le cadre de 3 essais non contrôlés, 16 des 32 décès constatés ont été imputables à une évolution du sida, et les 16 autres ont découlé de complications liées au VIH. Dans l'ensemble de ces études cliniques, aucun des décès constatés par l'équipe de recherche n'était imputable ni vraisemblablement imputable au filgrastim.

Lors d'essais cliniques, l'analyse quantitative de l'amplification en chaîne par la polymérase fondée sur la transcriptase inverse de l'ARN du VIH-1 ainsi que la mesure des concentrations d'antigènes p24 du VIH-1 ont permis d'évaluer la modification de la charge virale du VIH. Ces essais n'ont révélé aucun signe d'accroissement de la réplication du VIH liée à l'administration de filgrastim.

18 MICROBIOLOGIE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE

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

19 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE

Le facteur de croissance granulocytaire humain recombinant (r-metHuG-CSF) a été administré à des singes, à des chiens, à des hamsters, à des rats et à des souris dans le cadre d'un programme complet d'études de toxicologie précliniques comportant des études à court terme sur l'administration d'une dose unique, des études à moyen terme sur l'administration de doses

répétées ainsi que des études sur l'administration à long terme du produit.

L'administration d'une dose unique maximale de 115 µg/kg/animal (862,5 µg/kg d'après le poids corporel moyen du groupe, mesuré avant l'étude) de r-metHuG-CSF par voie orale, intraveineuse, sous-cutanée ou intrapéritonéale n'a engendré aucune toxicité importante chez les souris, les rats et les hamsters. L'augmentation du nombre de leucocytes, observée chez les singes le 7^e jour de l'étude, constitue un résultat anticipé de l'activité pharmacologique du r-metHuG-CSF; ce nombre était redescendu aux valeurs initiales le 14^e jour. En conséquence, la DL50 d'une dose unique de r-metHuG-CSF dépasse les 3 450 µg/kg chez ces espèces; elle est d'au moins 50 à 600 fois supérieure à la dose maximale prévue pour l'humain.

Lors des études à moyen terme sur l'administration de doses répétées, les changements observés après l'administration du r-metHuG-CSF étaient attribuables à l'action pharmacologique anticipée de la protéine. Chez les rats, les hamsters, les chiens et les singes, une intensification de la granulopoïèse a été mise en évidence par une augmentation proportionnelle à la dose du nombre total de leucocytes, un accroissement du pourcentage des neutrophiles segmentés dans le sang périphérique et une élévation du rapport entre les cellules myéloïdes et érythroïdes présentes dans la moelle osseuse. Lors d'une étude de 14 jours menée sur les singes et d'une étude de 13 semaines menée sur les rats, le nombre de plaquettes a diminué dans les 2 groupes ayant reçu une dose élevée. Chez toutes les espèces, des examens histopathologiques du foie et de la rate ont révélé des signes de granulopoïèse extramédullaire. En outre, une augmentation du poids splénique, apparemment proportionnelle à la dose, a été observée chez toutes les espèces.

Peu de changements importants touchant les paramètres biochimiques sanguins ont été observés chez les rats, les hamsters, les chiens et les singes. Toutefois, une augmentation, proportionnelle à la dose, des phosphatases alcalines sériques a été constatée chez les rats. Cette augmentation pourrait correspondre à un accroissement de l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes, puisque certaines données publiées révèlent que les ostéoclastes sont dérivés de précurseurs hématopoïétiques. En conséquence, l'effet stimulant du r-metHuG-CSF sur la granulopoïèse peut altérer l'équilibre normal entre les ostéoclastes et les ostéoblastes. L'observation d'un accroissement de l'ostéoclasie et de l'ostéogénèse dans les pattes postérieures (qui représentent 30 % de l'hématopoïèse chez les rats) appuie cette hypothèse. Les paramètres biochimiques sériques se sont corrigés dès l'arrêt du traitement et les changements de leurs valeurs ne semblent avoir engendré aucune conséquence grave sur le plan toxicologique.

Si des rats ont survécu durant 13 semaines à l'administration quotidienne de doses pouvant atteindre 575 µg/kg de r-metHuG-CSF, 5 singes sur 8 (4 mâles et 1 femelle) ayant reçu des doses de 1 150 µg/kg de r-metHuG-CSF sont morts en moins de 18 jours. Des signes de toxicité neurologique ont précédé la mort, laquelle a été associée à une augmentation du nombre de leucocytes périphériques jusqu'à des valeurs 15 à 28 fois supérieures aux valeurs initiales ainsi qu'à des foyers hémorragiques infiltrés par des neutrophiles dans le cerveau et le cervelet. Par contre, aucun singe n'est mort à la suite des 13 semaines d'administration quotidienne d'une dose de 115 µg/kg de r-metHuG-CSF par voie intraveineuse.

Aucun hamster ni aucun chien n'est mort à la suite d'une période de 14 jours d'administration du r-metHuG-CSF par voie intraveineuse à des doses pouvant atteindre respectivement 34,5 µg/animal (équivalant à 213,9 µg/kg, d'après le poids corporel moyen du groupe mesuré avant l'étude) et 345 µg/kg. Toutefois, 1 singe du groupe témoin est mort durant l'étude de 14 jours. En conséquence, la dose létale du r-metHuG-CSF est supérieure à 115 µg/kg/jour et la mort

était liée à une exagération marquée de l'activité granulopoïétique.

20 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

Neupogen (solution stérile pour injection, 300 µg/mL et 600 µg/mL), Numéro de contrôle 242754, monographie de produit, Amgen Canada inc. (8 janv. 2021).

Neupogen est une marque de commerce d'Amgen inc.

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

NYPOZI (prononcé Ni-pau-zi)

filgrastim injectable

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

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

Mises en garde et précautions importantes

- Vous pourriez présenter une augmentation du volume de la rate et une rupture de la rate alors que vous prenez NYPOZI. La rupture de la rate peut causer la mort. Appelez votre médecin immédiatement si vous ou votre enfant avez une douleur dans la région du ventre en haut à gauche ou dans la région de la pointe de l'épaule.
- Si vous avez une drépanocytose ou un trait drépanocytaire, assurez-vous de le dire à votre médecin avant de commencer à prendre NYPOZI pour que les risques et les bienfaits puissent être discutés. Chez les patients ayant un trait drépanocytaire ou une drépanocytose, l'utilisation de NYPOZI a été associée à des crises drépanocytaires sévères qui ont entraîné la mort dans certains cas.

Pour quoi NYPOZI est-il utilisé?

NYPOZI est utilisé pour traiter la neutropénie, une affection où le corps fabrique trop peu de neutrophiles. La neutropénie vous prédispose aux infections et vous empêche de les combattre. Votre médecin a décidé de vous prescrire NYPOZI pour augmenter le nombre de neutrophiles, qui combattront les infections.

La neutropénie peut être une affection de longue durée qui fait que le corps ne fabrique pas assez de neutrophiles, ou elle peut être causée 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 du cancer, votre médecin peut vouloir augmenter le nombre de certaines cellules sanguines (les cellules CD34) et les prélever. Les cellules sont prélevées en utilisant un processus appelé aphaérèse. Ces cellules prélevées vous sont restituées après l'administration de doses très élevées de traitement contre le cancer afin que les numérations des cellules sanguines reviennent à la normale plus rapidement.

NYPOZI est une forme fabriquée par l'homme de facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF pour « granulocyte colony stimulating factor »), qui est produite en utilisant la bactérie E. coli. Le G-CSF est une substance naturellement produite par l'organisme.

Comment NYPOZI agit-il?

NYPOZI agit en aidant votre corps à fabriquer plus de neutrophiles. Pour s'assurer que NYPOZI agit, votre médecin vous demandera de passer régulièrement des analyses sanguines pour déterminer le nombre de neutrophiles que vous avez. Il est important que vous suiviez les instructions de votre médecin concernant ces analyses.

Quels sont les ingrédients dans NYPOZI?

Ingrédients médicinaux : filgrastim

Ingrédients non médicinaux : acétate, polysorbate 80, sodium, sorbitol et eau pour injection. Le piston et le bouchon de la seringue et le capuchon de l'aiguille ne sont pas fabriqués avec du caoutchouc de latex naturel.

NYPOZI est disponible sous les formes posologiques suivantes :

NYPOZI est disponible en seringues préremplies graduées à usage unique munies d'un protecteur d'aiguille UltraSafe Passive®, sous la forme d'une solution injectable limpide et incolore, en deux formats de 300 µg/0,5 mL et 480 µg/0,8 mL. Les seringues sont disponibles en boîtes de 1 et de 10 seringues préremplies en emballage coque individuel.

Ne prenez pas NYPOZI si :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre NYPOZI, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous présentez des signes et symptômes courants d'infection, comme de la fièvre, des frissons, une éruption cutanée, un mal de gorge, une diarrhée, des rougeurs, de l'enflure ou une douleur autour d'une coupure ou d'une plaie. Si vous ou votre enfant présentez ces signes ou symptômes pendant le traitement par NYPOZI, informez-en immédiatement votre médecin ou votre infirmière. NYPOZI peut réduire votre risque de contracter une infection, mais il ne prévient pas toutes les infections. Une infection peut tout de même se produire pendant la courte période où votre niveau de neutrophiles ou celui de votre enfant est bas.
- Si une bosse, de l'enflure ou un bleu au point d'injection ne disparaît pas, appelez votre médecin. Il est possible que vous présentiez une réaction à un point d'injection.
- Si vous avez une drépanocytose ou un trait drépanocytaire, assurez-vous de le dire à votre médecin avant de commencer à prendre NYPOZI. Si vous avez une crise de drépanocytaire après avoir reçu NYPOZI, informez-en immédiatement votre médecin.

Autres mises en garde à connaître :

Assurez-vous que votre médecin est au courant de tous les médicaments et les suppléments à base de plantes médicinales ou vitaminiques que vous prenez avant de commencer à prendre NYPOZI. Si vous prenez du lithium, il se peut que vous deviez passer des analyses de sang plus souvent.

Si vous/votre enfant recevez NYPOZI parce que vous recevez aussi une chimiothérapie, la dernière dose de NYPOZI doit être administrée au moins 24 heures avant votre prochaine dose de chimiothérapie.

Consultez votre médecin si vous présentez un saignement ou un bleu inhabituel pendant la prise de NYPOZI après la chimiothérapie, car cela pourrait indiquer une diminution des plaquettes, ce qui réduit la capacité du sang à coaguler.

Si vous avez des questions, vous devriez en discuter avec votre médecin.

Grossesse ou allaitement et NYPOZI

NYPOZI n'a pas été étudié chez les femmes enceintes et ses effets sur les enfants à naître ne sont pas connus. Si vous prenez NYPOZI et que vous êtes enceinte, il est possible qu'une petite quantité entre dans le sang du bébé. On ignore si NYPOZI peut passer dans le lait maternel humain. Si vous êtes enceinte, prévoyez tomber enceinte, pensez être enceinte ou allaitez, vous devez en informer votre médecin avant d'utiliser NYPOZI.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec NYPOZI :

Les interactions entre NYPOZI et les autres médicaments n'ont pas été étudiées. Les médicaments comme le lithium peuvent affecter la libération des neutrophiles dans la circulation sanguine. Vous devriez discuter de votre traitement avec votre médecin avant d'utiliser NYPOZI.

Comment prendre NYPOZI :

Si vous administrez des injections de NYPOZI à quelqu'un d'autre, il est important que vous sachiez comment injecter NYPOZI ainsi que la quantité et la fréquence des injections.

NYPOZI est offert sous forme de liquide dans des seringues préremplies. Lorsque vous recevez NYPOZI, vérifiez toujours que :

- Le nom NYPOZI apparaît sur l'emballage et sur l'étiquette de la seringue préremplie.
- La date de péremption sur l'étiquette de la seringue préremplie n'est pas passée. **N'utilisez pas une seringue préremplie après la date indiquée sur l'étiquette.**
- Le NYPOZI liquide dans la seringue préremplie est limpide et incolore. **N'utilisez pas NYPOZI** si le contenu de la seringue préremplie semble être de la mauvaise couleur ou trouble ou si la seringue préremplie semble contenir des grumeaux, des flocons ou des particules.

Vous ne devez pas injecter une dose de NYPOZI inférieure à 0,3 mL avec une seringue à usage unique préremplie graduée de NYPOZI. Une dose inférieure à 0,3 mL ne peut pas être mesurée avec précision avec la seringue à usage unique préremplie de NYPOZI.

Renseignements sur la façon d'injecter NYPOZI :

Cette section contient de l'information sur la façon d'administrer une injection de NYPOZI. **Il est important que vous n'essayiez pas d'administrer l'injection à moins d'avoir été formé à le faire par votre fournisseur de soins de santé ou infirmière.** Si vous n'êtes pas sûr de la façon d'administrer une injection ou si vous avez des questions, veuillez demander l'aide de votre professionnel de la santé ou d'une infirmière.

Injecter NYPOZI :

IMPORTANT : POUR ÉVITER LES INFECTIONS, SUIVEZ CES INSTRUCTIONS.

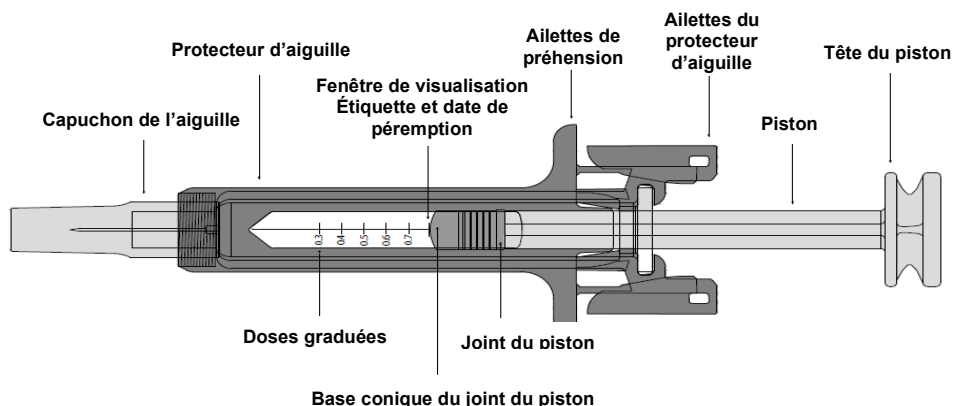
Vous devrez administrer l'injection dans le tissu sous la peau, ce qu'on appelle une injection sous-cutanée. Votre fournisseur de soins de santé ou infirmière vous dira à quelle fréquence le médicament doit être injecté.

Étape 1 : Avant d'injecter NYPOZI :

Lavez-vous les mains à fond avec de l'eau et du savon. Rassemblez le matériel dont vous aurez besoin pour l'injection (**Figure A**) :

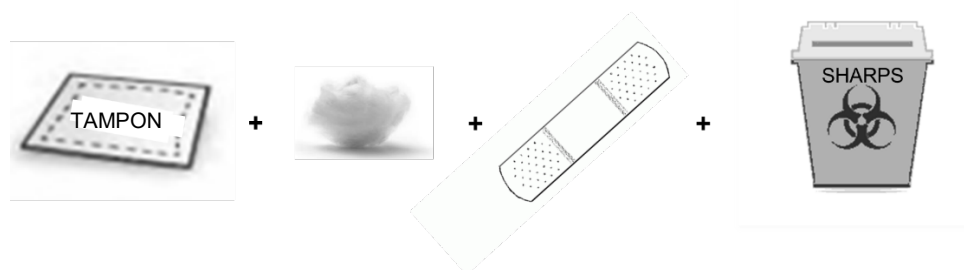
- Une nouvelle seringue préremplie de NYPOZI avec protecteur d'aiguille UltraSafe Passive.
- Des tampons imbibés d'alcool ou quelque chose de similaire.
- Coton ou gaze.
- Un pansement adhésif.
- Un contenant à l'épreuve des perforations pour mettre au rebut les seringues utilisées, comme vous en aurez parlé avec votre fournisseur de soins de santé/infirmière.

Figure A



Remarque : l'aiguille est couverte par le capuchon avant utilisation.

Figure B



Étape 2 : Se préparer pour l'injection :

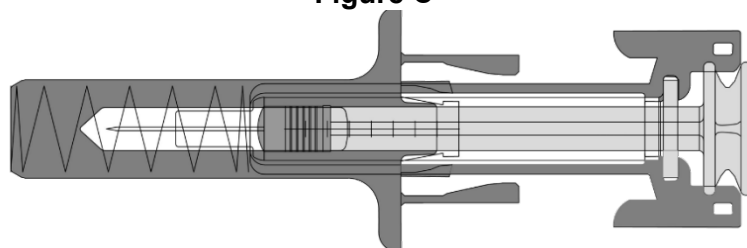
Sur une surface plane, propre et bien éclairée, placez l'emballage-coque de la seringue de NYPOZI et gardez-le fermé sur votre surface de travail environ 30 minutes jusqu'à ce qu'il atteigne la température ambiante. Confirmez d'après ce qui est écrit sur la seringue et sur la boîte qu'il s'agit bien de la dose prescrite par votre fournisseur de soins de santé (300 µg/0,5 mL ou 480 µg/0,8 mL). Remettez la boîte d'origine contenant toutes les seringues non utilisées dans le réfrigérateur. N'utilisez pas les seringues si la boîte est endommagée.

- N'essayez pas de réchauffer la seringue préremplie en utilisant une source de chaleur comme de l'eau ou un micro-ondes.
- Laissez la seringue préremplie dans son emballage-coque jusqu'à ce que vous soyez prêt à l'utiliser.
- N'agitez pas la seringue préremplie.

Étape 3. Sortir la seringue préremplie de NYPOZI et l'inspecter (voir la Figure C)

Retirez la seringue de NYPOZI de l'emballage-coque. Suivez les instructions sur la bonne technique de manipulation présentées ci-dessous lorsque vous sortez la seringue préremplie munie du protecteur d'aiguille UltraSafe Passive® de son emballage, sinon, le mécanisme de sécurité de l'aiguille peut se déclencher, rendant la seringue inutilisable. Pour des raisons de sécurité, ne prenez pas la seringue par la tête du piston ou le capuchon de l'aiguille. Ne touchez les clips d'activation du protecteur de l'aiguille à aucun moment pendant l'utilisation. Cela peut déclencher le mécanisme de sécurité de l'aiguille et faire que l'aiguille se rétracte (rentre) avant que l'injection soit administrée. Cela rendra la seringue inutilisable.

Figure C

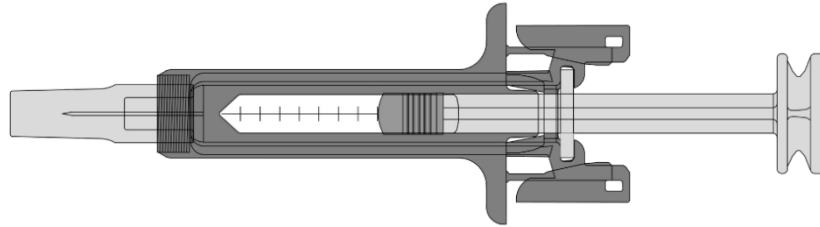


Tournez la seringue préremplie de façon à pouvoir voir à travers la fenêtre de visualisation. Le liquide à l'intérieur doit être limpide et incolore.

Vérifiez que le protecteur d'aiguille en plastique transparent couvre le corps de la seringue de verre. Si le protecteur d'aiguille transparent couvre le capuchon de l'aiguille (comme illustré ci-

dessus), le protecteur d'aiguille a déjà été activé. N'utilisez pas la seringue préremplie si le protecteur d'aiguille a été activé (voir la **Figure D**).

Figure D



Seringue avec le protecteur d'aiguille activé

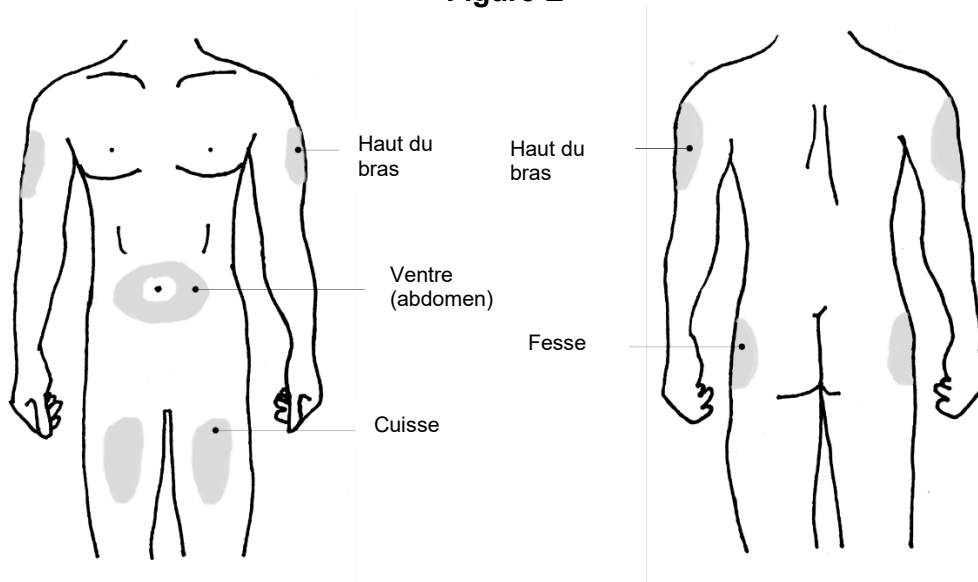
N'utilisez pas la seringue préremplie si :

- Le médicament est trouble ou a une couleur anormale ou contient des particules visibles.
- La seringue préremplie semble fissurée ou brisée ou est tombée.
- Le capuchon de l'aiguille est manquant ou n'est pas fermement fixé.
La date de péremption imprimée sur l'étiquette est passée.

Dans ces cas, utilisez une nouvelle seringue préremplie et appelez votre fournisseur de soins de santé ou retournez à la pharmacie.

Étape 4 : Choisir et nettoyer le site d'injection (voir la Figure E)

Figure E



Les régions que vous pouvez utiliser pour l'injection comprennent les suivantes :

- Avant de vos cuisses
- Bas ventre (abdomen), mais pas la région située dans un rayon de 2 pouces autour de votre ombilic (nombril)

- La région située sur la face externe du haut des fesses si quelqu'un d'autre vous administre l'injection
- La région située sur la face externe du haut des bras si quelqu'un d'autre vous administre l'injection

Choisissez un site d'injection différent pour chaque injection de NYPOZI.

N'injectez pas dans des régions où la peau est sensible, contusionnée ou rouge et où la peau pèle ou est dure. Évitez les régions où se trouvent des cicatrices ou des vergetures.

Nettoyez votre site d'injection à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.

- Laissez votre peau sécher.
- **Ne touchez plus** la région nettoyée avant d'injecter.

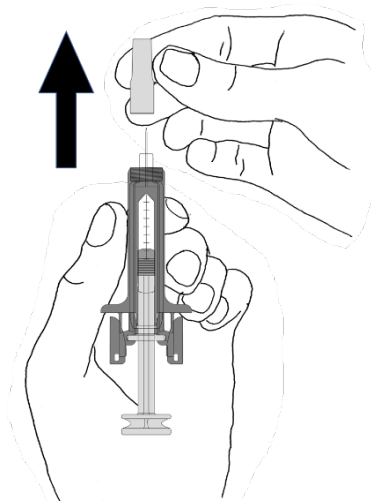
Étape 5 : Préparer la seringue de NYPOZI pour l'injection

Ne retirez pas le capuchon de l'aiguille de la seringue avant d'être prêt à injecter.

Tenez la seringue préremplie par le corps de la seringue (le protecteur d'aiguille en plastique transparent) avec l'aiguille pointant vers le haut (**voir la Figure F**). Tenir la seringue pointée vers le haut permet d'éviter que du médicament ne fuie de l'aiguille.

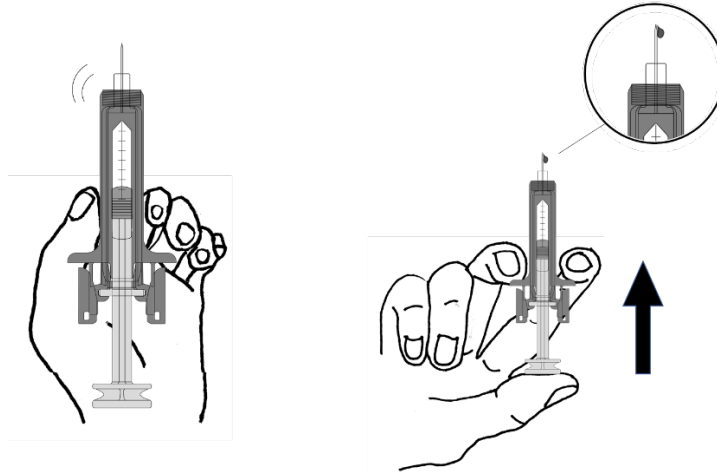
En faisant attention, retirez le capuchon de l'aiguille en tirant tout droit et en l'éloignant de votre corps. Jetez le capuchon de l'aiguille.

Figure F



Vérifiez s'il y a une bulle d'air dans la seringue. Pointez l'aiguille vers le haut et tapotez délicatement la seringue du doigt jusqu'à ce que la bulle d'air monte en haut de l'aiguille (**voir la Figure G**).

Figure G



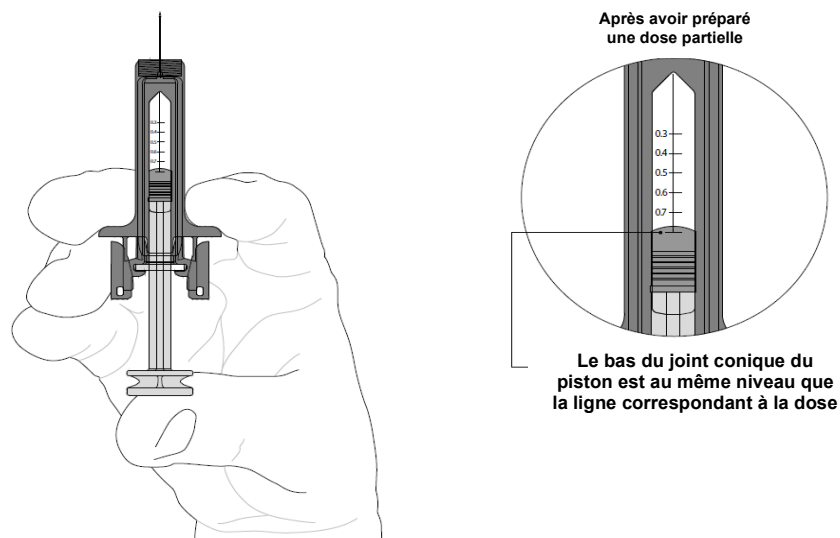
Poussez doucement le piston vers le haut pour faire sortir tout air de la seringue et arrêtez lorsque vous verrez qu'une petite goutte commence à apparaître au bout de l'aiguille

Vérifiez votre ordonnance avant de vous injecter la dose (voir la Figure H)

Votre fournisseur de soins de santé a prescrit soit une dose correspondant à une seringue « complète », soit une dose correspondant à une seringue « partielle » de NYPOZI. Si une dose partielle est prescrite, tenez la seringue comme montré ci-dessous et appuyez doucement sur le piston pour expulser tout médicament en excès jusqu'à ce que la pointe de la base conique du joint du piston soit alignée avec la graduation de la seringue correspondant à la dose qui vous a été prescrite. Si vous retirez trop de médicament, prenez une nouvelle seringue préremplie et recommencez à l'étape 1.

Vous ne devez pas injecter une dose de NYPOZI inférieure à 0,3 mL (180 µg) avec une seringue préremplie de NYPOZI. Une dose inférieure à 0,3 mL ne peut pas être mesurée avec précision avec la seringue préremplie de NYPOZI.

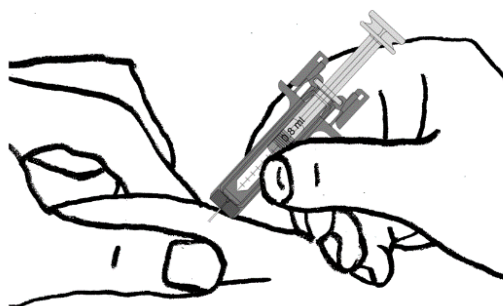
Figure H



Étape 6. Injecter la dose de NYPOZI (voir la Figure I)

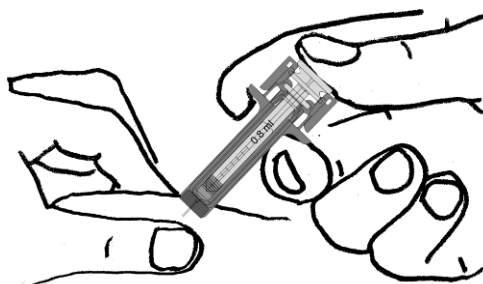
D'une main, pincez délicatement la peau au site d'injection. De l'autre, insérez l'aiguille dans la peau comme présenté. Enfoncez l'aiguille complètement pour vous assurer d'injecter la dose entière.

Figure I



Tenez la seringue préremplie de Tanvex-Filgrastim comme présenté (voir la **Figure J**). Poussez doucement le piston vers le bas en allant jusqu'au bout, de façon à ce que la tête du piston se trouve complètement entre les ailettes du protecteur d'aiguille.

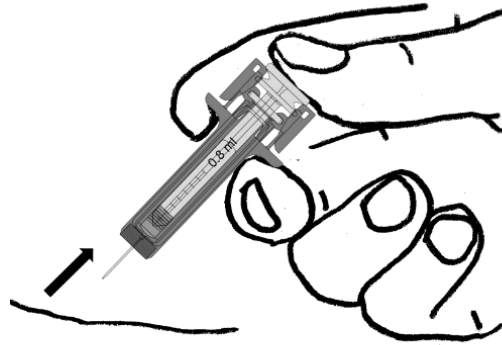
Figure J



Gardez le piston complètement enfoncé en maintenant la seringue en place pendant 5 secondes. Ne tirez pas sur la tige du piston pendant que l'aiguille est insérée.

Une fois cela fait, laissez le piston complètement enfoncé tandis que vous retirez avec soin l'aiguille du site d'injection (voir la **Figure K**).

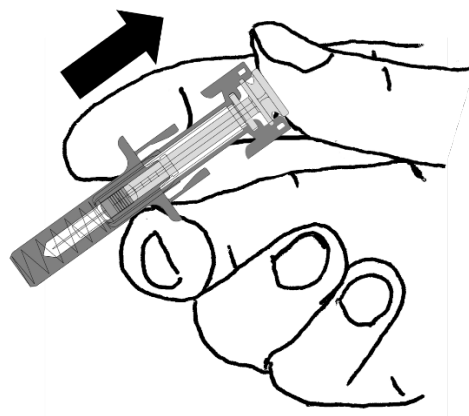
Figure K



Étape 7 Après l'injection (voir la Figure L)

Relâchez doucement le piston et laissez le protecteur d'aiguille couvrir automatiquement l'aiguille exposée.

Figure L



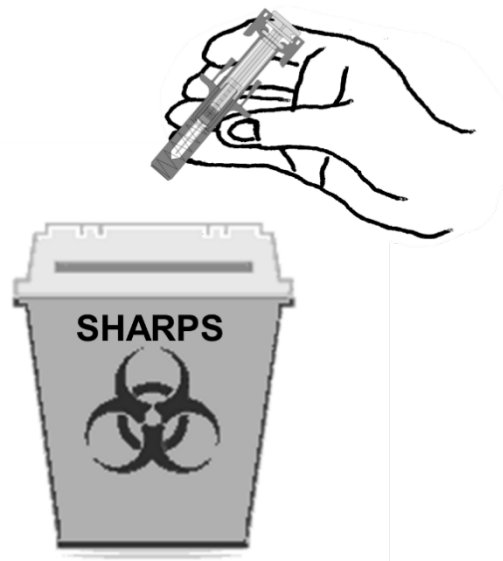
Étape 8 Examiner le site d'injection

Il peut y avoir une petite quantité de sang au site d'injection. Vous pouvez appliquer un tampon d'ouate ou de la gaze sur le site d'injection et appuyer pendant 10 secondes. Ne frottez pas le site d'injection. Vous pouvez couvrir le site d'injection avec un petit pansement adhésif au besoin.

N'utilisez pas la solution de NYPOZI qui reste dans la seringue.

Placez la seringue préremplie avec l'aiguille couverte par le protecteur d'aiguille dans un contenant pour objets pointus et tranchants à l'épreuve des perforations pour vous conformer à la mise au rebut appropriée décrite ci-dessous. Utilisez chaque seringue préremplie pour une seule injection. **(voir la Figure M).**

Figure M



N'oubliez pas :

N'hésitez pas à consulter votre fournisseur de soins de santé ou infirmière pour obtenir de l'aide ou si vous avez des préoccupations.

Mise au rebut des seringues utilisées:

Suivez toujours les instructions de votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien sur la façon de jeter correctement les contenants de seringues, aiguilles et protecteurs d'aiguille usagés. Des lois provinciales ou locales particulières pourraient exister pour jeter les aiguilles et les seringues usagées. Les seringues utilisées doivent être jetées conformément aux exigences locales.

- Placez toutes les aiguilles, les capuchons d'aiguille et les seringues usagés dans un contenant pour objets coupants et pointus remis par votre médecin ou votre pharmacien, dans un contenant en plastique rigide muni d'un capuchon vissable, ou dans un contenant en métal doté d'un couvercle en plastique, comme une boîte de café, étiqueté « seringues usagées ». Si vous utilisez un contenant en métal, découpez un petit trou dans le couvercle en plastique et fixez le couvercle au contenant en métal avec du ruban adhésif. Si vous utilisez un contenant en plastique rigide, vissez toujours fermement le capuchon après chaque utilisation.
- N'utilisez pas de contenants en verre ou en plastique transparent.
- Quand le contenant à l'épreuve des perforations est plein, collez le capuchon ou le couvercle avec du ruban adhésif pour vous assurer que le capuchon ou le couvercle ne puisse pas se détacher. Il doit être mis au rebut selon les directives de votre professionnel de la santé, de votre infirmière ou de votre pharmacien.
- **Ne jetez pas le contenant dans les ordures ménagères. Ne le recyclez pas.**

Gardez **toujours** le contenant hors de la portée et de la vue des enfants.

Dose habituelle :

Votre médecin déterminera la bonne dose pour vous/votre enfant en fonction de votre poids/du poids de votre enfant.

Surdosage :

Vous devez toujours utiliser la bonne dose de NYPOZI. Une dose trop faible de NYPOZI peut ne pas protéger contre les infections et une dose trop élevée de NYPOZI peut entraîner la présence d'un trop grand nombre de neutrophiles dans votre sang.

Si vous croyez avoir pris trop de NYPOZI ou qu'une personne dont vous vous occupez a pris trop de NYPOZI, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

NYPOZI doit être injecté à la même heure chaque jour. Si vous oubliez une dose, contactez votre professionnel de la santé ou votre infirmière.

Quels sont les effets secondaires graves qui pourraient être associés à NYPOZI?

En prenant NYPOZI, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, avertissez votre professionnel de la santé.

Rupture de la rate : Vous pourriez présenter une augmentation du volume de la rate et une rupture de la rate alors que vous prenez NYPOZI. La rupture de la rate peut causer la mort. La rate se situe dans la partie en haut à gauche de la région du ventre. Appelez votre médecin immédiatement si vous ou votre enfant avez une douleur dans la région du ventre en haut à gauche ou dans la région de la pointe de l'épaule. Cette douleur pourrait indiquer une augmentation de volume ou une rupture de votre rate ou de celle de votre enfant.

Réactions allergiques graves : NYPOZI peut causer des réactions allergiques graves. Ces réactions peuvent provoquer une éruption cutanée sur tout le corps, un essoufflement, une respiration sifflante, des étourdissements, une enflure autour de la bouche ou des yeux, un pouls rapide et une transpiration. Si vous ou votre enfant commencez à présenter un ou plusieurs de ces symptômes, arrêtez d'utiliser NYPOZI et appelez votre professionnel de la santé ou obtenez des soins d'urgence immédiatement. Si vous ou votre enfant avez une réaction allergique pendant l'injection de NYPOZI, arrêtez l'injection immédiatement.

Problème pulmonaire grave appelé syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) : Appelez votre médecin ou obtenez des soins d'urgence immédiatement si vous ou votre enfant présentez un essoufflement, de la difficulté à respirer ou une fréquence de respiration rapide.

Crise drépanocytaire : Appelez votre médecin ou obtenez des soins d'urgence immédiatement si vous ou votre enfant présentez une douleur sévère dans les os, la poitrine, l'intestin ou les articulations.

Une **lésion rénale (glomérulonéphrite)** a été observée chez des patients ayant reçu Nyposi. Appelez votre médecin immédiatement si vous présentez une boursouffure au niveau de votre visage ou de vos chevilles, du sang dans vos urines ou des urines de couleur brune, ou si vous

remarquez que vous urinez moins que d'habitude.

Quels sont les effets secondaires les plus courants de NYPOZI?

L'effet secondaire le plus courant que vous/votre enfant pouvez présenter est une douleur dans les os et les muscles. Cette douleur peut généralement être soulagée en prenant un anti-douleur autre que l'acide acétylsalicylique, comme de l'acétaminophène.

Certaines personnes présentent une rougeur, une enflure ou des démangeaisons au site d'injection. Cela peut être une allergie aux ingrédients de NYPOZI ou une réaction locale. Si vous administrez une injection à un enfant, recherchez des signes de rougeur, d'enflure ou de démangeaisons au site d'injection, car ils pourraient ne pas être en mesure de vous dire qu'ils ont une réaction. Si vous remarquez des signes d'une réaction locale, appelez votre médecin.

Si en tout temps une réaction allergique grave se produit, appelez immédiatement le médecin ou les services d'urgence (par exemple, appelez le 911).

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU COURANTS ≥ 0,1 % et < 1 %			
Douleur osseuse		✓	
Syndrome de détresse respiratoire aiguë (y compris les symptômes suivants : fièvre, essoufflement, toux ou congestion dans les poumons)		✓	✓
Hémorragie alvéolaire et hémoptysie (y compris les symptômes suivants : saignement dans les poumons et toux sanglante)		✓	✓
Faible numération plaquettaire (thrombocytopénie) (y compris les symptômes suivants : tendance aux bleus et augmentation des saignements).		✓	
Syndrome de fuite capillaire (y compris les symptômes suivants : enflure ou boursouffure, ce qui peut être associé au fait d'éliminer l'eau moins fréquemment, difficulté à respirer, gonflement abdominal et sensation d'être plein, et sentiment général de fatigue)		✓	
TRÈS RARES < 0,01 %			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Splénomégalie (y compris les symptômes suivants : douleur dans la région du ventre en haut à gauche ou dans la région de la pointe de l'épaule)		✓	
Ostéoporose chez les enfants avec neutropénie chronique grave (y compris une diminution de la densité des os, ce qui les rend faibles, plus fragiles et plus susceptibles de se fracturer)		✓	
Réactions allergiques [y compris les symptômes suivants : éruption sur tout le corps, essoufflement, chute de la pression artérielle (entraînant habituellement des étourdissements ou la sensation d'avoir la tête qui tourne), enflure autour de la bouche ou des yeux, pouls rapide, faiblesse, transpiration, rougeur ou enflure ou démangeaison sévères au point d'injection]		✓	✓
Vasculite cutanée (y compris les signes suivants : inflammation des vaisseaux sanguins de la peau)		✓	
Syndrome de Sweet (y compris les symptômes suivants : plaies douloureuses, surélevées et violacées sur les membres et parfois sur le visage et le cou, accompagnées de fièvre)		✓	
Lésion rénale (glomérulonéphrite) (y compris les symptômes suivants : boursoufflement du visage ou des chevilles, sang dans l'urine, urine brune ou urine moins fréquente que d'habitude).		✓	✓
* FRÉQUENCE INCONNUE			
Rupture de la rate (y compris une douleur en haut à gauche de l'abdomen ou une douleur à la pointe de l'épaule)		✓	
Pseudo-goutte (y compris les symptômes suivants chez les patients traités contre un cancer : douleur et enflure des articulations, semblables à de la goutte)		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
** Nombre anormal de cellules immatures de la moelle osseuse (syndrome myélodysplasique) pouvant entraîner un type de cancer (leucémie myéloïde aiguë) (y compris les symptômes suivants : fièvre, douleur osseuse, ecchymose, difficulté à respirer, saignement et sensation générale de fatigue).		✓	✓

* Signalé après la commercialisation quand l'incidence n'est pas connue.

** Événements indésirables chez les patients atteints d'un cancer du sein ou des poumons recevant une chimiothérapie et/ou une radiothérapie.

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

N'utilisez pas NYPOZI après la date de péremption indiquée sur la boîte externe et sur la seringue préremplie.

- Entrepochez au réfrigérateur (2 °C - 8 °C). Évitez le gel. Ne l'agitez pas.
- Si NYPOZI est accidentellement exposé au gel, laissez-le décongeler dans le réfrigérateur avant d'administrer la dose suivante.
- Cependant, s'il est exposé au gel une deuxième fois, ne l'utilisez pas et communiquez avec votre fournisseur de soins de santé ou infirmière pour d'autres instructions.
- NYPOZI peut être retiré du réfrigérateur et laissé à la température ambiante (pas plus de

25 °C) pour une période unique d'une durée allant jusqu'à 15 jours se terminant dans les limites de la date de péremption figurant sur l'étiquette. Lorsque NYPOZI a été laissé à la température ambiante, il ne doit pas être remis dans le réfrigérateur. Toute seringue de NYPOZI qui est restée hors du réfrigérateur pendant plus de 15 jours ne doit pas être utilisée et doit être jetée conformément aux exigences locales.

- Gardez la seringue préremplie dans sa boîte pour la protéger de la lumière. N'utilisez pas le produit si vous remarquez qu'il est trouble ou qu'il y a des particules dedans.

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

Pour en savoir davantage au sujet de NYPOZI :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant <À déterminer> ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-<À déterminer>.

Le présent dépliant a été rédigé par Tanvex BioPharma USA,

Inc. Dernière révision le 08 octobre 2021