

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr NIVESTYM^{MD}

filgrastim injectable

Solution stérile

300 mcg/0,5 mL et 480 mcg/0,8 mL en seringue préremplie à usage unique
300 mcg/1 mL et 480 mcg/1,6 mL en fiole à usage unique

(Administration sous-cutanée ou intraveineuse seulement)

Agent hématopoïétique

Facteur de croissance granulocytaire

ATC : L03AA02

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :
16 avril 2020

Date de révision :
27 octobre 2023

<https://www.pfizer.ca/>

Numéro de contrôle de la présentation : 275858

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogenèse et mutagenèse	2023-10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique	2023-10

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.3 Reconstitution	9
4.4 Administration	9
4.5 Dose omise	10
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
7.1 Populations particulières	19
7.1.1 Femmes enceintes	19
7.1.2 Femmes qui allaitent	20
7.1.3 Enfants	20
8 EFFETS INDÉSIRABLES	21
8.1 Aperçu des effets indésirables	21
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	22
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	27
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	28
9.1 Interactions médicamenteuses graves	28
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	28
9.3 Interactions médicament-comportement	28
9.4 Interactions médicament-médicament	28
9.5 Interactions médicament-aliment	28
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	29

9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	29
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	29
10.1	Mode d'action.....	29
10.2	Pharmacodynamie	29
10.3	Pharmacocinétique.....	30
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	31
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		32
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	32
14	ÉTUDES CLINIQUES	32
14.1	Études cliniques par indication	32
15	MICROBIOLOGIE.....	38
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	38
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....	39
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....		40

Nivestym^{MD} (filgrastim injectable) est un médicament biosimilaire à Neupogen^{MD}. Un biosimilaire est un médicament biologique dont l'utilisation a été approuvée sur la base de sa similarité avec une version du médicament précédemment homologuée au Canada, connue comme étant le *médicament biologique de référence*.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

Nivestym (filgrastim injectable) est indiqué dans les cas suivants :

- **Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive**

L'emploi de Nivestym (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 Nivestym est également 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 deux fois par semaine durant le traitement par Nivestym, afin d'éviter la leucocytose et de surveiller le nombre de neutrophiles (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)*). Dans le cadre d'essais cliniques de phase III, le traitement par le 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 Nivestym 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 Nivestym est indiqué pour réduire la durée de la neutropénie et de ses séquelles cliniques (p. ex., neutropénie fébrile) chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie myéloablative suivie d'une greffe de moelle osseuse.

À la suite d'une greffe de moelle osseuse, il est recommandé de procéder à un hémogramme et une numération plaquettaire au moins trois fois par semaine afin de surveiller la reconstitution de la moelle (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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 Nivestym est indiqué pour mobiliser les cellules souches autologues du sang périphérique, lesquelles sont ensuite reperfusées afin d'accélérer le rétablissement hématopoïétique, soutenu par Nivestym, à la suite d'une chimiothérapie myélosuppressive ou myéloablative (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

- **Patients atteints de neutropénie chronique sévère (NCS)**

L'emploi de Nivestym 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 [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

- **Patients infectés par le VIH**

L'emploi de Nivestym 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 (p. ex., maintien entre $2 \times 10^9/L$ et $10 \times 10^9/L$). Le traitement par Nivestym réduit les séquelles cliniques liées à la neutropénie (p. ex., infections bactériennes) et accroît la possibilité d'administration de médicaments myélosuppresseurs destinés au traitement du VIH et de ses complications (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Durant le traitement par Nivestym, il est recommandé de procéder à un hémogramme ainsi qu'à une numération plaquettaire à intervalles réguliers (p. ex., deux fois par semaine les deux premières semaines, une fois par semaine durant les deux semaines suivantes et une fois par mois par la suite, ou selon les indications cliniques) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Nivestym (filgrastim) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue aux produits dérivés d'*E. coli*, au filgrastim, au pegfilgrastim ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux), ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).
- Des crises sévères de drépanocytose, fatales dans certains cas, ont été associées à l'administration de filgrastim chez des patients porteurs du trait drépanocytaire ou atteints de drépanocytose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Nivestym est offert en fioles et en seringues préremplies graduées, munies du dispositif de protection passive de l'aiguille BD UltraSafe Plus^{MC}. Après l'injection de Nivestym à l'aide de la seringue préremplie, le dispositif de protection est automatiquement activé pour couvrir l'aiguille. Le dispositif de protection aide à prévenir les piqûres accidentelles pendant la manipulation de la seringue préremplie.

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

4.1 Considérations posologiques

- **Généralités**

Nivestym offert en seringue graduée préremplie munie du dispositif de protection passive de l'aiguille BD UltraSafe Plus^{MC} ne permet pas de mesurer avec précision des volumes inférieurs à 0,3 mL (180 mcg). En conséquence, la dose de 5 mcg/kg/jour destinée aux patients dont le poids corporel est inférieur à 36 kg ne peut pas être calculée avec exactitude.

- **Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive**

Nivestym doit être administré au plus tôt 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique.

Nivestym ne doit pas être administré au cours des 24 heures précédant la chimiothérapie (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)*).

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

Nivestym doit être administré au plus tôt 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**

La dose initiale doit être administrée au moins 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique et au moins 24 heures après la greffe de CSSP.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- **Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive**

La dose initiale recommandée de Nivestym (filgrastim) chez les patients adultes est de 5 mcg/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 patients traités en oncologie pédiatrique, la dose recommandée est de 5 mcg/kg/jour, administrée par voie sous-cutanée. Notez que la seringue préremplie ne permet pas de calculer avec précision une dose ≤ 5 mcg/kg/jour destinée aux patients pesant moins de 36 kg (*voir [4.1 Considérations posologiques](#)*).

Il convient d'obtenir un hémogramme et une numération plaquettaire avant d'instaurer le traitement par Nivestym, puis deux fois par semaine durant le traitement. Il est possible d'augmenter la dose de 5 mcg/kg par cycle de chimiothérapie, en fonction de la durée et de la

gravité du nadir du NAN. Le traitement doit être interrompu si le NAN dépasse $10 \times 10^9/L$ après l'atteinte du nadir du NAN.

Nivestym doit être administré quotidiennement sur une période maximale de 2 semaines, jusqu'à ce que le NAN soit de $10 \times 10^9/L$ après l'atteinte du nadir postchimiothérapeutique prévu pour les neutrophiles. La durée du traitement par Nivestym nécessaire à l'atténuation de la neutropénie postchimiothérapeutique peut dépendre du potentiel myélosupprimeur du schéma chimiothérapeutique choisi. Le traitement par Nivestym doit être interrompu si le NAN dépasse $10 \times 10^9/L$ après l'atteinte du nadir postchimiothérapeutique prévu pour les neutrophiles ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Dans le cadre d'essais cliniques de phase III, le produit s'est révélé efficace à des doses de 4 à 8 mcg/kg/jour.

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

La dose recommandée de Nivestym après une greffe de moelle osseuse est de 10 mcg/kg/jour, administrée en perfusion intraveineuse durant 4 à 24 heures ou en perfusion sous-cutanée continue durant 24 heures.

Pendant la période de rétablissement du nombre de neutrophiles, la dose quotidienne de Nivestym doit être ajustée en fonction de la réponse des neutrophiles, selon les modalités suivantes :

Tableau 1 – Posologie recommandée et ajustement posologique

Nombre absolu de neutrophiles	Ajustement de la dose de Nivestym
Si le NAN est $> 1,0 \times 10^9/L$ durant 3 jours consécutifs puis :	Réduire à 5 mcg/kg/jour (*voir ci-dessous)
Si le NAN demeure $> 1,0 \times 10^9/L$ durant 3 autres jours consécutifs	Cesser le traitement par Nivestym
Si le NAN diminue à $< 1,0 \times 10^9/L$	Reprendre le traitement à 5 mcg/kg/jour

* Si le NAN diminue à $< 1,0 \times 10^9/L$ au cours de l'administration d'une dose de 5 mcg/kg/jour, augmenter la dose de Nivestym à 10 mcg/kg/jour, puis suivre les étapes décrites ci-dessus.

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

La dose recommandée de Nivestym pour la mobilisation des CSSP est de 10 mcg/kg/jour, administrée en une seule injection sous-cutanée ou en perfusion continue durant 24 heures. Le traitement par Nivestym doit être administré durant au moins quatre jours avant la première leucaphérèse et poursuivi jusqu'au jour de la dernière leucaphérèse. Les prélèvements doivent débuter le cinquième jour et se poursuivre quotidiennement jusqu'à ce que la quantité voulue de cellules souches hématopoïétiques ait été obtenue. Au regard de la mobilisation des cellules souches du sang périphérique par Nivestym, un schéma de prélèvements par leucaphérèse les cinquième, sixième et septième jours d'un traitement de sept jours s'est révélé efficace.

Le nombre de cellules souches à prélever et à réinjecter doit être déterminé par le médecin traitant. Les points suivants doivent alors être considérés :

- Le nombre minimal ou optimal de cellules souches à obtenir par leucaphérèse pour assurer une reconstitution hématopoïétique adéquate n'a pas été déterminé. Néanmoins, des études indiquent que la perfusion d'un nombre plus élevé de cellules souches semble associée à un abrègement de la période de rétablissement du nombre de neutrophiles et de plaquettes.
- La non-standardisation des épreuves de quantification des cellules souches, mesurées en tant que cellules CD34+ ou unités formant des colonies de granulocytes macrophages, fait en sorte que des variations peuvent exister d'un laboratoire à un autre.
- D'autres facteurs que la posologie de Nivestym, notamment les antécédents de chimiothérapie ou de radiothérapie cytotoxique, peuvent influencer sur le nombre et la qualité des cellules souches mobilisées et prélevées par leucaphérèse.

La dose recommandée de Nivestym après une greffe de CSSP est de 5 mcg/kg/jour, administrée par voie sous-cutanée ou en perfusion intraveineuse. La dose quotidienne de Nivestym doit être ajustée en fonction du schéma posologique présenté ci-dessus (**Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myéloablatrice suivie d'une greffe de moelle osseuse**).

- **Patients infectés par le VIH**

La dose initiale recommandée de Nivestym est de 1 mcg/kg/jour ou de 300 mcg, 3 fois par semaine, en 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 posologiques peuvent être nécessaires, selon le NAN, pour maintenir celui-ci entre 2×10^9 et $10 \times 10^9/\text{L}$.

Une fois la neutropénie corrigée, il faut déterminer la dose efficace minimale permettant de maintenir un nombre normal de neutrophiles. Une dose initiale de 300 mcg administrée en injection sous-cutanée 3 fois par semaine est recommandée. Un autre ajustement posologique peut être nécessaire au maintien du NAN entre 2×10^9 et $10 \times 10^9/\text{L}$.

Dans le cadre des essais cliniques, la dose maximale de filgrastim n'a pas dépassé 10 mcg/kg/jour.

- **Patients atteints de neutropénie chronique sévère**

Dose initiale

Neutropénie congénitale : La dose initiale quotidienne recommandée est de 12 mcg/kg (dose unique ou fractionnée) par voie sous-cutanée.

Neutropénie idiopathique ou cyclique : La dose initiale quotidienne recommandée est de 5 mcg/kg (dose unique ou fractionnée) par voie sous-cutanée.

Ajustements posologiques

Nivestym peut être administré en une seule injection sous-cutanée quotidienne dans le but d'accroître et de maintenir le NAN au-dessus de $1,5 \times 10^9/\text{L}$. Une administration quotidienne à long terme est nécessaire pour maintenir un nombre adéquat de neutrophiles. Après une ou deux semaines de traitement, la dose initiale peut être doublée ou diminuée de moitié. Par la suite, la dose sera ajustée selon les besoins du patient, à intervalles d'au moins une ou deux semaines, de façon à maintenir le NAN entre $1,5 \times 10^9/\text{L}$ et $10 \times 10^9/\text{L}$. Il faut effectuer plus souvent une numération leucocytaire et une mesure du NAN (p. ex., tous les 2 jours) si le NAN dépasse $25 \times 10^9/\text{L}$, et réduire la dose si le NAN demeure supérieur à $25 \times 10^9/\text{L}$. Dans le cadre

de l'étude de pharmacovigilance portant sur la neutropénie chronique sévère (NCS), les doses quotidiennes médianes de filgrastim administrées (sur une période médiane de 4,4 ans) étaient respectivement de 6,9 mcg/kg, 2,1 mcg/kg et 1,2 mcg/kg dans les cas de neutropénie congénitale, de neutropénie cyclique et de neutropénie idiopathique.

Au cours d'essais cliniques sur le traitement de la NCS, 91 % des patients qui ont répondu au traitement par le filgrastim recevaient des doses \leq 12 mcg/kg/jour. Quarante-vingt-dix-sept pour cent (97 %) des patients ont répondu au traitement par le filgrastim à des doses \leq 24 mcg/kg/jour. Par conséquent, une dose allant jusqu'à 24 mcg/kg/jour doit être administrée aux patients atteints de NCS qui ne répondent pas à la dose initiale recommandée afin de déterminer s'ils répondront au traitement. Dans certains cas où des doses plus élevées ont été administrées, une augmentation du NAN et une amélioration de l'état clinique ont été observées chez quelques patients seulement.

4.3 Reconstitution

Ce produit n'a pas besoin d'être reconstitué.

Dilution

Au besoin, Nivestym peut être dilué dans une solution de dextrose à 5 %. Lorsque Nivestym est dilué à une concentration de 5 à 15 mcg/mL, il convient de le protéger contre l'adsorption aux matières plastiques en ajoutant de l'albumine (humaine) à une concentration de 2,0 mg/mL. Après avoir été dilué dans une solution de dextrose à 5 % ou de dextrose à 5 % additionnée d'albumine (humaine), Nivestym est compatible avec les fioles en verre, les pochettes en PVC et en polyoléfine pour perfusion intraveineuse ainsi que les seringues en polypropylène.

Il n'est jamais recommandé de diluer Nivestym à une concentration finale $<$ 5 mcg/mL, même en présence d'albumine (humaine). **Il ne faut jamais diluer le produit dans une solution saline, car il peut précipiter.**

4.4 Administration

Nivestym doit être administré par injection sous-cutanée ou par voie intraveineuse; son administration ne doit se faire par aucune autre voie.

Nivestym ne doit pas être agité vigoureusement.

Lorsque le médecin détermine qu'un patient peut s'autoadministrer Nivestym en toute sécurité et efficacement, il doit lui fournir les renseignements nécessaires sur la posologie et l'administration du médicament. Si le médecin prescrit l'emploi du médicament à domicile, il doit communiquer au patient des directives détaillées sur l'élimination sécuritaire du matériel d'injection, insister sur l'importance que revêt le respect de ces directives et préciser que les aiguilles, les seringues et les fioles de médicament ne doivent jamais être réutilisées. Le patient doit disposer d'un contenant résistant aux perforations pour jeter les seringues et les aiguilles usagées. Une fois rempli, le contenant doit être éliminé conformément aux directives du médecin.

4.5 Dose omise

Nivestym doit être injecté au même moment chaque jour. Il convient d'aviser le patient que, en cas d'oubli d'une dose de Nivestym, il doit communiquer avec son médecin ou son infirmière.

5 SURDOSAGE

La dose maximale tolérée de filgrastim n'a pas été déterminée. Lors d'études de détermination de la dose, 5 des 16 patients qui recevaient une dose ≥ 69 mcg/kg/jour ont été retirés de l'étude en raison d'effets indésirables. Dans le cadre de ces essais cliniques, entre autres, seulement 2 patients sur 253 traités à des doses plus faibles ont été retirés en raison d'effets indésirables.

Lors d'essais cliniques portant sur l'administration de filgrastim à des patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie myélosuppressive, un nombre de leucocytes $> 100 \times 10^9/L$ a été noté chez moins de 2 % des patients; ce résultat n'était lié à aucun effet indésirable signalé dans le cadre des essais.

Pour parer au risque de leucocytose excessive, il est recommandé d'interrompre le traitement par le filgrastim si le NAN dépasse $10 \times 10^9/L$ après l'atteinte du nadir postchimiothérapeutique.

Chez les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie myélosuppressive, l'interruption du traitement par le filgrastim entraîne généralement une baisse de 50 % du taux de neutrophiles circulants en 1 à 2 jours et le retour aux concentrations antérieures au traitement en 1 à 7 jours.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, y compris des agents biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de noter le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres indicateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques/concentrations/composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée (SC) ou intraveineuse (IV)	Solution stérile injectable : Seringues préremplies (600 mcg/mL) <ul style="list-style-type: none">• 300 mcg/0,5 mL dans une seringue préremplie graduée à usage unique munie du dispositif de protection passive de l'aiguille BD UltraSafe Plus^{MC}• 480 mcg/0,8 mL dans une seringue préremplie graduée à usage unique munie du dispositif de protection passive de l'aiguille BD UltraSafe Plus^{MC}	Acétate, polysorbate 80, sodium, sorbitol et eau

	Fioles (300 mcg/mL) <ul style="list-style-type: none"> • 300 mcg/1 mL dans une fiole à usage unique • 480 mcg/1,6 mL dans une fiole à usage unique 	
--	--	--

Description

Nivestym (filgrastim), facteur de croissance granulocytaire humain méthionylé recombinant (r-metHuG-CSF), est fabriqué par génie génétique. Le filgrastim est une protéine composée de 175 acides aminés; il est produit par la bactérie *Escherichia coli* (*E. coli*), dans laquelle le gène humain du G-CSF a été introduit. Le filgrastim a un poids moléculaire de 18 800 daltons. L'ordre des acides aminés de la protéine est identique à la séquence naturelle prédite par l'analyse des séquences de l'ADN humain, hormis l'addition d'une méthionine à l'extrémité N-terminale, nécessaire à son expression par *E. coli*.

Composition

Nivestym (filgrastim) est un liquide stérile, limpide, incolore et sans agent de conservation destiné à l'administration parentérale. Le produit est offert en seringues préremplies graduées à usage unique de 1 mL et en fioles à usage unique de 2 mL. Les seringues préremplies à usage unique sont offertes en deux concentrations : 300 mcg/0,5 mL et 480 mcg/0,8 mL. Les fioles à usage unique sont offertes en deux concentrations : 300 mcg/1 mL et 480 mcg/1,6 mL.

Voir le **tableau 3** ci-dessous pour connaître la composition du produit dans chaque seringue préremplie et fiole à usage unique.

Tableau 3 – Composition de Nivestym pour les seringues préremplies et les fioles à usage unique

	300 mcg/0,5 mL Seringue préremplie	480 mcg/0,8 mL Seringue préremplie	300 mcg/1 mL Fiole	480 mcg/1,6 mL Fiole
Filgrastim	300 mcg	480 mcg	300 mcg	480 mcg
Acétate	0,295 mg	0,472 mg	0,59 mg	0,94 mg
Polysorbate 80	0,02 mg	0,032 mg	0,04 mg	0,064 mg
Sodium	0,0175 mg	0,028 mg	0,035 mg	0,056 mg
Sorbitol	25 mg	40 mg	50 mg	80 mg
Eau pour injection Q.S. ad*	0,5 mL	0,8 mL	1 mL	1,6 mL
* Quantité suffisante pour obtenir				

Conditionnement

Seringues préremplies

Seringue préremplie graduée à usage unique munie du dispositif de protection passive de l'aiguille BD UltraSafe Plus^{MC}, contenant une solution de filgrastim à 300 mcg/0,5 mL, sans agent de conservation.

- Boîte contenant 1 seringue préremplie
- Boîte contenant 10 seringues préremplies

Seringue préremplie graduée à usage unique munie du dispositif de protection passive de l'aiguille BD UltraSafe Plus^{MC}, contenant une solution de filgrastim à 480 mcg/0,8 mL, sans agent de conservation.

- Boîte contenant 1 seringue préremplie
- Boîte contenant 10 seringues préremplies

Nivestym : La seringue préremplie doit servir à administrer une seule dose. Jeter toute portion de médicament inutilisée. Ne conserver aucune portion de médicament inutilisée pour une administration ultérieure.

L'embout du piston de la seringue et le capuchon de l'aiguille ne contiennent pas de latex de caoutchouc naturel.

Fioles

Fioles à usage unique contenant une solution de filgrastim à 300 mcg/1 mL, sans agent de conservation. Boîtes contenant 10 fioles.

Fioles à usage unique contenant une solution de filgrastim à 480 mcg/1,6 mL, sans agent de conservation. Boîtes contenant 10 fioles

Nivestym : Utiliser une seule dose par fiole; ne pas réintroduire l'aiguille dans la fiole. Jeter toute portion de médicament inutilisée. Ne conserver aucune portion de médicament inutilisée pour une administration ultérieure.

Le bouchon de la fiole n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir l'encadré [3 Mises en garde et précautions importantes](#) au début de la Partie I : Renseignements destinés aux professionnels 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. Les patients traités par Nivestym (filgrastim) qui signalent une douleur au niveau du quadrant supérieur gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule gauche doivent être l'objet d'une évaluation visant à objectiver la présence d'une splénomégalie ou d'une rupture splénique.

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 études réalisées chez des patients adultes ont révélé qu'une interaction entre le filgrastim et le 5-fluorouracile (5-FU) est possible et susceptible d'entraîner une baisse 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 Nivestym au cours des 24 heures précédant et suivant l'administration de la chimiothérapie cytotoxique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

L'efficacité du filgrastim n'a pas été évaluée chez les patients recevant des agents chimiothérapeutiques associés à une myélosuppression retardée (p. ex., les nitrosourées), un traitement par la mitomycine C ou des doses myélosuppressives d'antimétabolites comme le 5-FU ou la cytosine arabinoside.

L'innocuité et l'efficacité du filgrastim n'ont pas non plus été évaluées chez les patients recevant une radiothérapie concomitante. L'administration de Nivestym en concomitance avec une chimiothérapie ou une radiothérapie doit être évitée.

Cancérogenèse et mutagenèse

Aucune étude n'a abordé le potentiel cancérogène du filgrastim. Le filgrastim n'a induit aucune mutation génétique bactérienne, et ce, en présence comme en l'absence d'un système enzymatique métabolisant les médicaments. Aucun effet sur la fécondité ni sur la gestation n'a été observé après l'administration de filgrastim à des doses allant jusqu'à 500 mcg/kg chez des rats des deux sexes.

Potentiel cancérogène du facteur de croissance

Le filgrastim est un facteur de croissance qui stimule principalement la production de neutrophiles. Toutefois, la possibilité que le filgrastim agisse comme facteur de croissance de certains types de tumeurs ne peut être exclue. Des études à répartition aléatoire ont démontré que le traitement par le filgrastim à la suite d'une chimiothérapie ciblant une leucémie myéloïde aiguë n'avait aucun effet défavorable sur le résultat thérapeutique. L'utilisation de filgrastim en présence de leucémie myéloïde chronique et de myélodysplasie n'a été l'objet d'aucune étude exhaustive; il faut donc user de prudence au moment d'administrer le médicament à des patients atteints de ces maladies.

Des cellules tumorales peuvent être prélevées dans le produit de la leucaphérèse après la mobilisation des CSSP par le filgrastim. L'importance clinique et l'effet de la réinjection de cellules tumorales avec le produit de la leucaphérèse restent inconnus, et la contribution possible des cellules tumorales clonogéniques à une rechute n'a pas été élucidée.

SMD et LMA chez des personnes atteintes d'un cancer du sein ou d'un cancer du poumon

Des études observationnelles menées dans le cadre de la pharmacovigilance ont montré que le filgrastim est associé à un risque accru de syndrome myélodysplasique (SMD) et de leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez les patients atteints de cancer du sein ou de cancer du poumon lorsqu'il est administré en association avec une chimiothérapie et/ou une radiothérapie. Il faut surveiller l'apparition des signes et symptômes de SMD ou de LMA chez ces patients en pareil contexte.

Appareil cardiovasculaire

Des manifestations cardiaques (infarctus du myocarde, arythmie) ont été signalées chez 11 des 375 patients atteints de cancer qui ont reçu le filgrastim au cours d'études cliniques; le lien entre ces manifestations et le traitement par le filgrastim n'est pas connu. Néanmoins, les patients atteints de troubles cardiaques préexistants qui reçoivent Nivestym doivent être étroitement surveillés.

Aortite

Des cas d'aortite, pouvant se manifester par des signes ou des symptômes généralisés, comme de la fièvre ou une augmentation de la concentration des marqueurs de l'inflammation, ont été signalés chez des patients qui recevaient du filgrastim. Envisagez l'aortite en présence de ces signes ou symptômes sans cause connue.

Syndrome de fuite capillaire

Des cas de syndrome de fuite capillaire (SFC) ont été rapportés après l'administration de filgrastim ou de pegfilgrastim. Le SFC peut causer un choc circulatoire et avoir une issue fatale. Il est caractérisé par l'hypotension, l'hypoalbuminémie, l'œdème et l'hémoconcentration. Les épisodes présentent une fréquence et une gravité variables et peuvent menacer le pronostic vital si le traitement est retardé. Les patients chez qui des symptômes du SFC apparaissent doivent faire l'objet d'une étroite surveillance et recevoir un traitement approprié, nécessitant parfois des soins intensifs.

Système sanguin et lymphatique

Crises de drépanocytose

Des crises sévères de drépanocytose, fatales dans certains cas, ont été associées à l'administration de filgrastim chez des patients porteurs du trait drépanocytaire ou atteints de drépanocytose. Seuls les médecins possédant une formation spécialisée ou de l'expérience en matière de traitement des patients porteurs du trait drépanocytaire ou atteints de drépanocytose devraient prescrire Nivestym à ces patients, et ce, uniquement après avoir soupesé les risques et les bienfaits potentiels.

La réponse à Nivestym peut être réduite dans le cas des patients chez qui le nombre de précurseurs des neutrophiles est faible, notamment à la suite d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie à fortes doses.

Dans le cadre d'études sur l'administration de filgrastim après une chimiothérapie, les effets indésirables signalés le plus fréquemment correspondaient à ceux qui sont généralement observés par suite d'une chimiothérapie cytotoxique (*voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)*). Du fait qu'ils sont susceptibles de recevoir des doses chimiothérapeutiques plus élevées (doses complètes conformément au programme établi), les patients risquent davantage de présenter une thrombopénie ou une anémie et de subir les conséquences non hématologiques de l'augmentation des doses chimiothérapeutiques (consulter les renseignements thérapeutiques sur les agents administrés pour les besoins de la chimiothérapie). La surveillance régulière de l'hématocrite et de la numération plaquettaire est recommandée.

Leucocytose

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

Dans l'ensemble des études, y compris celles de phases I et II portant sur la détermination de la dose, un nombre de leucocytes de $100 \times 10^9/L$ ou plus a été noté chez environ 2 % des patients qui recevaient le filgrastim à des doses supérieures à 5 mcg/kg/jour allant jusqu'à 115 mcg/kg/jour. Aucun effet indésirable n'a été rapporté à ce degré de leucocytose. Pour parer les complications potentielles d'une leucocytose excessive, il est recommandé d'obtenir un hémogramme deux fois par semaine durant le traitement par Nivestym (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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 Nivestym en vue de la mobilisation des CSSP chez les patients atteints de cancer, il convient d'interrompre le traitement par Nivestym si le nombre de leucocytes s'élève à $> 100 \times 10^9/L$ (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

Thrombopénie

La thrombopénie, grave dans certains cas, a été signalée chez des patients traités par le filgrastim. Le nombre de plaquettes doit être étroitement surveillé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

Systeme immunitaire

Comme c'est le cas pour toute protéine thérapeutique, l'apparition d'une immunogénicité est possible sous l'effet de Nivestym. La fréquence de la production d'anticorps chez les patients traités par le filgrastim n'est pas bien établie. Les données disponibles donnent à penser qu'une faible proportion de patients ont produit des anticorps de liaison dirigés contre le filgrastim, mais la nature et la spécificité de ces anticorps n'ont pas été étudiées de façon adéquate. Dans le cadre des études cliniques qui visaient à comparer le filgrastim et le pegfilgrastim, la fréquence de détection d'anticorps de liaison dirigés contre le filgrastim était de 3 % (11 patients sur 333). Chez ces 11 patients, aucun signe d'une réaction de neutralisation n'a été observé lors de dosages biologiques sur culture cellulaire. La détection de la production d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité du dosage, et la fréquence de détection d'anticorps lors d'un dosage peut subir l'influence de plusieurs facteurs, comme le moment où les échantillons sont recueillis, la façon de manipuler les échantillons, la prise concomitante d'autres médicaments et la présence d'une maladie sous-jacente. Par conséquent, la comparaison de la fréquence de détection d'anticorps dirigés contre le filgrastim et de la fréquence de détection d'anticorps dirigés contre d'autres produits peut donner des résultats trompeurs.

Des cas de cytopénie dus à la formation d'anticorps dirigés contre des facteurs de croissance exogènes ont été signalés en de rares occasions chez des patients traités par d'autres facteurs de croissance recombinants. En théorie, un anticorps dirigé contre le filgrastim pourrait entraîner une réaction croisée vis-à-vis du G-CSF endogène et provoquer de ce fait une neutropénie à médiation immunitaire; toutefois, ce phénomène n'a pas été signalé lors des études cliniques ni depuis le début de la commercialisation du produit. Chez les patients qui deviennent hypersensibles au filgrastim, des réactions allergiques ou des réactions d'hypersensibilité peuvent être déclenchées par d'autres protéines dérivées d'*E. coli*.

Réactions d'hypersensibilité et réactions allergiques

Des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions allergiques graves et des réactions anaphylactiques, ont été signalées chez < 1 patient sur 4000 lors du traitement initial ou de traitements ultérieurs par le filgrastim. Ces réactions ont généralement été caractérisées par des symptômes généraux touchant au moins deux 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 se sont produites au cours de l'exposition initiale. Les réactions avaient tendance à se produire moins de 30 minutes après l'administration du filgrastim et semblaient plus fréquentes chez les

patients qui recevaient le médicament par voie intraveineuse. Les symptômes se sont résorbés rapidement dans la plupart des cas après l'administration d'antihistaminiques, de corticostéroïdes, de bronchodilatateurs ou d'épinéphrine. Les symptômes sont réapparus chez plus de la moitié des patients exposés de nouveau au médicament. Nivestym ne doit pas être administré aux patients qui présentent des antécédents de réaction allergique au filgrastim ou au pegfilgrastim (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). En cas de réaction allergique grave ou de réaction anaphylactique, il faut administrer le traitement approprié et mettre fin définitivement à l'administration de Nivestym.

Vascularite cutanée

Une vascularite cutanée a été signalée chez des patients traités par le filgrastim. Dans la plupart des cas, il s'agissait d'une forme modérée ou sévère de la maladie. La majorité des patients touchés étaient atteints de NCS et suivaient un traitement à long terme par le filgrastim. Les symptômes de vascularite se sont généralement manifestés en même temps qu'une augmentation du NAN et se sont atténués lorsque le NAN a diminué. De nombreux patients ont pu continuer le traitement par le filgrastim, à dose réduite.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

Il convient d'obtenir un hémogramme et une numération plaquettaire avant d'instaurer la chimiothérapie, puis à intervalles réguliers (deux fois par semaine) durant le traitement par Nivestym. Après une chimiothérapie cytotoxique, le nadir des neutrophiles a été atteint plus tôt durant les cycles où le filgrastim était administré, et les formules leucocytaires ont démontré un décalage vers la gauche ainsi que l'apparition de promyélocytes et de myéloblastes. En outre, une réduction de la durée de la neutropénie sévère est survenue et a été suivie d'un rétablissement accéléré du nombre de neutrophiles. Par conséquent, il est recommandé de procéder régulièrement à une numération leucocytaire, en particulier au moment de la correction du nadir postchimiothérapeutique, afin d'éviter une leucocytose excessive.

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

Il convient d'obtenir un hémogramme et une numération plaquettaire à intervalles réguliers (trois fois par semaine durant le traitement par Nivestym) après une greffe de moelle osseuse.

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

Après 4 jours de traitement par Nivestym pour la mobilisation des CSSP, une surveillance du nombre de neutrophiles est recommandée. Pendant la période de leucaphérèse, il est recommandé de procéder à des numérations plaquettares et érythrocytaires. Après une réinjection de CSSP, il est également recommandé de procéder fréquemment (au moins trois fois par semaine) à un hémogramme et à une numération plaquettaire.

Patients atteints de neutropénie chronique sévère

Durant les quatre premières semaines de traitement par Nivestym et les deux semaines suivant tout ajustement posologique, il convient d'obtenir un hémogramme, une formule leucocytaire et une numération plaquettaire deux fois par semaine. Une fois que l'état clinique du patient est stabilisé, il convient d'obtenir un hémogramme, une formule leucocytaire et une numération plaquettaire mensuellement durant la première année de traitement. Par la suite, si l'état du patient demeure stable, une surveillance systématique fondée sur l'hémogramme (à la

fréquence dictée par la situation clinique, mais au moins tous les trois mois) est recommandée. Pendant un traitement à long terme par Nivestym, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance visant à déceler d'éventuelles modifications de la densité osseuse. De plus, chez les patients atteints de neutropénie congénitale, un examen de la moelle osseuse et une évaluation cytogénétique doivent être effectués annuellement, tout au long du traitement.

Dans les essais cliniques sur le filgrastim, les épreuves de laboratoire ont produit les résultats suivants :

- Des fluctuations cycliques du nombre de neutrophiles ont été fréquemment observées après la mise en route du traitement par le filgrastim chez des patients atteints de neutropénie congénitale ou idiopathique.
- Le nombre de plaquettes se situait généralement dans les limites supérieures de la normale avant le traitement par le filgrastim. Au cours du traitement par le filgrastim, le nombre de plaquettes a diminué, mais il est généralement demeuré dans les limites normales (*voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)*).
- Des formes myéloïdes précoces ont été observées dans le sang périphérique chez la plupart des sujets; des métamyélocytes et des myélocytes sont notamment apparus. La présence de promyélocytes et de myéloblastes a été notée chez certains patients.
- Des hausses relatives du nombre d'éosinophiles et de basophiles circulants ont été relevées occasionnellement. Aucune hausse correspondante n'a été observée sous filgrastim.
- Comme lors d'autres essais, des hausses des concentrations d'acide urique sérique, de déshydrogénase lactique et de phosphatase alcaline sérique ont été observées.

Patients infectés par le VIH

Il convient d'obtenir un hémogramme et une numération plaquettaire avant d'entreprendre le traitement par Nivestym, puis à intervalles réguliers (p. ex., deux fois par semaine les deux premières semaines, une fois par semaine durant les deux semaines suivantes, puis une fois par mois, ou à la fréquence dictée par la situation clinique) durant le traitement par Nivestym. Les doses initiales de Nivestym peuvent provoquer une réponse très rapide et une augmentation considérable du nombre de neutrophiles chez certains patients. Il est recommandé de prélever des échantillons de sang pour déterminer le NAN avant tout traitement par Nivestym dont la mise en route est prévue.

Fonction rénale

Glomérulonéphrite

Des cas de glomérulonéphrite ont été signalés chez des patients traités par le filgrastim ou le pegfilgrastim. Généralement, les manifestations de la glomérulonéphrite se sont résorbées après la réduction de la dose ou le retrait du filgrastim ou du pegfilgrastim. La surveillance des analyses d'urine est recommandée.

Appareil respiratoire

Syndrome de détresse respiratoire aiguë

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) a été signalé chez des patients traités par le filgrastim et aurait été consécutif à l'afflux de neutrophiles aux sites d'inflammation pulmonaire. Les patients traités par Nivestym qui présentent une fièvre, des infiltrats pulmonaires ou une détresse respiratoire doivent faire l'objet d'une évaluation axée sur le dépistage du SDRA. En présence du SDRA, le traitement par Nivestym doit être suspendu.

jusqu'à la guérison du SDRA ou abandonné. Le cas échéant, les patients doivent recevoir des soins médicaux appropriés contre cette affection.

Une hémorragie alvéolaire se manifestant par des infiltrats pulmonaires et une hémoptysie nécessitant une hospitalisation a été signalée chez des donneurs sains soumis à une mobilisation des cellules souches du sang périphérique. L'hémoptysie s'est résorbée après l'arrêt du traitement par le filgrastim. L'administration de Nivestym en vue de la mobilisation des cellules souches du sang périphérique chez des donneurs sains ne constitue pas une indication approuvée.

Autres

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

Arrêt prématuré du traitement par le filgrastim

Une augmentation transitoire du nombre de neutrophiles est généralement observée de 1 à 2 jours après le début du traitement par le filgrastim. Toutefois, pour obtenir une réponse thérapeutique durable, le traitement par Nivestym doit être poursuivi à la suite d'une chimiothérapie jusqu'à ce que le NAN atteigne $10 \times 10^9/L$ après l'atteinte du nadir. Par conséquent, l'arrêt prématuré du traitement par Nivestym, avant le rétablissement du nombre de neutrophiles suivant le nadir prévu, n'est généralement pas recommandé (*voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)*).

Risques associés à une augmentation des doses d'agents chimiothérapeutiques

L'intensification des doses d'agents chimiothérapeutiques peut entraîner une augmentation des effets toxiques associés à ces agents, notamment les effets cardiaques, pulmonaires, neurologiques et dermatologiques (consulter la monographie des agents chimiothérapeutiques employés). L'exposition accrue aux agents alkylants, en particulier s'ils sont administrés en association avec une radiothérapie, est associée à la genèse de cancers secondaires. Le clinicien qui envisage une intensification de la dose de chimiothérapie parallèlement à un traitement d'appoint par Nivestym doit soupeser le risque de cancer secondaire et les bienfaits possibles d'une amélioration de l'issue du traitement de l'affection primaire.

Patients atteints de neutropénie chronique sévère

Diagnostic de neutropénie congénitale, cyclique ou idiopathique

Avant d'amorcer un traitement par Nivestym, il faut confirmer le diagnostic de neutropénie congénitale, cyclique ou idiopathique, laquelle peut s'avérer difficile à distinguer de la myélodysplasie. L'innocuité et l'efficacité de Nivestym dans le cadre du traitement d'une neutropénie ou d'une pancytopenie attribuables à d'autres troubles hématopoïétiques (p. ex., syndrome myélodysplasique) n'ont pas été établies.

Il est donc essentiel d'obtenir des hémogrammes en série avec formule leucocytaire et numération plaquettaire et d'évaluer la morphologie et le caryotype de la moelle osseuse avant d'amorcer le traitement par Nivestym.

Des cas de myélodysplasie (MDS) et de leucémie myéloïde aiguë (LMA) ont été signalés au cours l'évolution naturelle de la neutropénie congénitale en l'absence de traitement par les cytokines. Des anomalies cytogénétiques, l'évolution vers la MDS ainsi que la LMA ont été observées chez des patients sous filgrastim en raison d'une anémie aplasique ou d'une neutropénie chronique sévère (NCS). D'après les données disponibles, le risque de MDS et de

LMA se limite au sous-groupe des patients atteints de neutropénie congénitale. Des anomalies cytogénétiques ont été associées ultérieurement à la leucémie myéloïde. L'effet de l'administration continue de Nivestym à des patients présentant des anomalies cytogénétiques est inconnu. En cas d'anomalies cytogénétiques se déclarant chez un patient atteint de NCS, il y a lieu de soulever les risques et les bienfaits de la poursuite du traitement par Nivestym ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Administration à long terme

L'innocuité et l'efficacité du filgrastim dans le cadre d'un traitement quotidien à long terme chez des patients atteints de NCS ont été établies lors d'essais cliniques de phases I et II regroupant 74 patients traités sur une période allant jusqu'à 4,5 ans et lors d'un essai de phase III regroupant 123 patients traités sur une période allant jusqu'à 3,5 ans.

Même si le lien avec le filgrastim n'est pas clair, la présence d'ostéoporose a été signalée chez environ 7 % des patients traités par le filgrastim sur une période allant jusqu'à 4,5 ans lors des essais cliniques menés chez les patients atteints de NCS. Une diminution de la densité osseuse et de l'ostéoporose a aussi été observée depuis la commercialisation du produit chez des enfants et des adolescents atteints de NCS. Les patients atteints de NCS, en particulier s'il s'agit d'une neutropénie congénitale, et ceux atteints d'un trouble ostéoporotique sous-jacent doivent faire l'objet d'une surveillance visant à détecter d'éventuelles modifications de la densité osseuse pendant un traitement à long terme par Nivestym. Au nombre des effets indésirables peu fréquemment observés figurent l'exacerbation de certains troubles cutanés préexistants (p. ex., psoriasis), la vascularite cutanée (leucocytoclastique), l'alopécie, l'hématurie/protéinurie et la thrombopénie (nombre de plaquettes < 50 x 10⁹/L).

Patients infectés par le VIH

Risques associés à une augmentation des doses de médicaments myélosuppresseurs

Le traitement par le filgrastim seul ne prévient pas la thrombopénie ni l'anémie attribuables à la prise de médicaments myélosuppresseurs. Du fait qu'ils sont susceptibles de recevoir des doses plus élevées de ces médicaments ou un plus grand nombre de ceux-ci pendant le traitement par le filgrastim, les patients risquent davantage de présenter une thrombopénie ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)) et une anémie. La surveillance régulière de l'hémogramme est recommandée.

Infections causant la myélosuppression

La neutropénie peut être causée par des infections opportunistes infiltrant la moelle osseuse (p. ex., les infections par le complexe *Mycobacterium avium*) ou des cancers (p. ex., un lymphome). Chez les patients atteints d'une infection opportuniste infiltrant la moelle osseuse ou d'un cancer connu, il y a lieu d'envisager un traitement adéquat contre la maladie sous-jacente, en plus du traitement par Nivestym contre la neutropénie.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Le filgrastim administré à des doses de 2 à 10 fois supérieures à la dose utilisée chez l'humain a causé des effets indésirables chez les lapines gestantes.

Une augmentation du nombre d'avortements et de l'embryolétalité a été observée chez des lapines gestantes ayant reçu du filgrastim à raison de 80 mcg/kg/jour. L'administration de

filgrastim suivant ce schéma posologique pendant la période d'organogenèse chez des lapines gestantes a été associée à une augmentation de la résorption fœtale, des saignements génito-urinaires et des anomalies du développement ainsi qu'à une diminution du poids corporel, des naissances vivantes et de la consommation alimentaire. Aucune anomalie externe n'a été observée chez les fœtus des mères ayant reçu le médicament à raison de 80 mcg/kg/jour. Des études de reproduction réalisées chez des rates gestantes ont permis de constater que l'administration quotidienne de filgrastim n'était associée à aucun effet létal, tératogène ou comportemental chez les fœtus quand il était administré par injection intraveineuse à des doses allant jusqu'à 575 mcg/kg durant la période d'organogenèse.

Dans le cadre d'études de segment III menées chez des rates, les chercheurs ont constaté que la progéniture des mères ayant reçu une dose supérieure à 20 mcg/kg/jour présentait un retard de différenciation externe (détachement des auricules et descente des testicules) et un léger retard de croissance, possiblement attribuable à la diminution du poids corporel des femelles durant l'élevage et l'allaitement. Dans le cas de la progéniture des mères ayant reçu une dose de 100 mcg/kg/jour, un poids corporel inférieur à la naissance et une légère baisse du taux de survie au 4^e jour ont été notés.

La littérature scientifique fait état de cas où il a été démontré que le filgrastim avait traversé la barrière placentaire. Nivestym ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés du traitement l'emportent sur les risques théoriques pour le fœtus.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si le filgrastim est excrété dans le lait humain. Par conséquent, il est déconseillé d'administrer Nivestym aux femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Nouveau-nés

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

Enfants (< 18 ans)

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

Les données d'études cliniques menées chez des enfants indiquent que l'innocuité du filgrastim est similaire chez les adultes et les enfants recevant une chimiothérapie cytotoxique.

Douze enfants présentant un neuroblastome ont reçu jusqu'à six cycles de chimiothérapie à base de cyclophosphamide, de cisplatine, de doxorubicine et d'étoposide en concomitance avec le filgrastim. Au sein de cette population, le filgrastim a été bien toléré. Un cas de splénomégalie palpable a été associé au traitement par le filgrastim; cependant, la douleur musculosquelettique a été le seul effet indésirable signalé systématiquement, ce qui concorde avec les résultats colligés au sein de la population adulte.

Patients atteints de leucémie myéloïde aiguë

Les résultats de l'administration post-chimiothérapeutique de filgrastim à 136 enfants atteints de LMA ont été publiés. L'analyse intérimaire des données, comprenant les enfants ayant reçu une chimiothérapie d'induction intensive en association avec le filgrastim, démontre l'absence d'effet nuisible sur l'évolution de la maladie par rapport à un groupe témoin ayant reçu antérieurement un traitement semblable.

Patients atteints de neutropénie chronique sévère

Le filgrastim est indiqué pour une administration à long terme visant à réduire la fréquence et la durée des séquelles de la neutropénie chez les adultes et les enfants atteints de NCS. Une étude de phase III a porté sur le traitement de 120 patients dont l'âge médian était de 12 ans (extrêmes : 1 et 76 ans) ont été traités. Douze de ces patients étaient des enfants en bas âge (âgés de 1 mois à 2 ans), 47, des enfants (âgés de 2 à 12 ans) et 9, des adolescents (âgés de 12 à 16 ans) (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Surveillance et épreuves de laboratoire](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

La douleur osseuse a été la manifestation indésirable la plus fréquemment signalée au cours des essais cliniques; la splénomégalie a aussi été signalée dans le cadre de l'administration à long terme du médicament (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des cas de myélodysplasie, de leucémie myéloïde aiguë et d'anomalies cytogénétiques ont été rapportés pendant le traitement à long terme par le filgrastim chez des enfants atteints de neutropénie congénitale. Le lien entre ces manifestations et l'administration de filgrastim n'est pas connu (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Aucun autre risque grave à long terme n'est associé à l'administration quotidienne de filgrastim chez les enfants et les adolescents (extrêmes : 1 mois et 17 ans) atteints de NCS. Au chapitre de la croissance et du développement, les données de suivi à long terme issues de l'étude de pharmacovigilance donnent à penser que le filgrastim n'a eu aucun effet néfaste sur la taille et le poids des patients à qui il a été administré sur une période allant jusqu'à 5 ans. Des données limitées sur des sujets qui ont été suivis durant 1,5 an dans le cadre de l'étude de phase III ne laissent entrevoir aucune altération de la maturation sexuelle ni de la fonction endocrinienne.

L'innocuité et l'efficacité de Nivestym n'ont pas été établies chez les nouveau-nés et les patients souffrant d'une forme infantile de neutropénie auto-immune.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

Les profils des effets indésirables aux médicaments signalés dans les études cliniques qui ont comparé Nivestym 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.

8.1 Aperçu des effets indésirables

Une douleur musculosquelettique proportionnelle à la dose, à savoir une douleur osseuse médullaire, a été le seul effet indésirable signalé systématiquement dans l'ensemble des populations de patients atteints de cancer. Cette douleur était généralement légère ou modérée, et la plupart des patients qui l'ont ressentie ont pu la soulager en prenant des analgésiques non narcotiques.

La douleur osseuse et la douleur aux membres ont été plus fréquentes sous filgrastim que sous placebo, et ce, pour l'ensemble des indications.

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Généralités (Rupture splénique), Appareil respiratoire (SDRA), Réactions d'hypersensibilité et réactions allergiques et Système sanguin et lymphatique (Crises de drépanocytose).**

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

Au cours d'essais cliniques menés auprès de plus de 350 patients traités par le filgrastim après une chimiothérapie cytotoxique, la plupart des effets indésirables ont été les séquelles du cancer sous-jacent ou de la chimiothérapie cytotoxique. Durant tous les essais de phases II et III, la douleur osseuse médullaire, signalée chez 24 % des patients, a été le seul effet indésirable observé systématiquement attribué au traitement par le filgrastim. Cette douleur était généralement légère ou modérée, et la plupart des patients qui l'ont ressentie ont pu la soulager en prenant des analgésiques non narcotiques. La douleur osseuse a peu souvent été intense au point de nécessiter la prise d'analgésiques narcotiques. La douleur osseuse a été signalée plus souvent chez les patients recevant des doses élevées de filgrastim (20-100 mcg/kg/jour) administrées par voie intraveineuse, et moins souvent chez les sujets recevant de faibles doses de ce médicament (3-10 mcg/kg/jour) administrées par voie sous-cutanée.

Au cours de l'essai à répartition aléatoire et à double insu comparatif avec placebo portant sur l'administration de filgrastim après une chimiothérapie d'association chez des patients (n = 207) atteints de cancer du poumon à petites cellules, les effets indésirables présentés dans le tableau suivant ont été signalés durant les cycles d'administration à l'insu au cours desquels les patients ont reçu le placebo ou le filgrastim à raison de 4 à 8 mcg/kg/jour. Les pourcentages ont été corrigés en fonction de l'exposition au produit administré étant donné que le nombre médian de cycles d'administration à double insu a été de 3 sous filgrastim par rapport à 1 sous placebo.

Tableau 4 – Pourcentage de cycles d'administration à l'insu accompagnés d'effets indésirables

Effet indésirable	% de cycles d'administration à l'insu accompagnés d'effets indésirables	
	Filgrastim Cycles-patients n = 384	Placebo Cycles-patients n = 257
Nausées/vomissements	57	64
Douleur osseuse	22	11
Alopécie	18	27
Diarrhée	14	23
Fièvre neutropénique	13	35

Effet indésirable	% de cycles d'administration à l'insu accompagnés d'effets indésirables	
	Filgrastim Cycles-patients n = 384	Placebo Cycles-patients n = 257
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

Dans le cadre de cette étude, aucun effet indésirable grave menaçant le pronostic vital ou mortel n'a été attribué au traitement par le filgrastim. Ainsi, aucun cas de symptôme pseudogrippal, de pleurésie, de péricardite ou d'autre réaction générale majeure n'a été signalé chez les patients traités par le filgrastim.

Des hausses spontanément réversibles des concentrations d'acide urique, de lactate déshydrogénase et de phosphatase alcaline se sont produites chez 27 à 58 % des 98 patients ayant reçu à l'insu un traitement par le filgrastim après une chimiothérapie cytotoxique. Ces hausses ont été généralement faibles ou modérées. Une hypotension artérielle transitoire (< 90/60 mm Hg) qui n'a nécessité aucun traitement a été signalée chez 7 des 176 patients participant à des études cliniques de phase III après l'administration de filgrastim. Aucune interaction entre le filgrastim et d'autres médicaments n'a été objectivée au cours des essais cliniques ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Administration concomitante avec une chimiothérapie](#)).

Le profil d'innocuité du filgrastim chez l'enfant est comparable à celui observé chez les patients adultes cancéreux recevant une chimiothérapie cytotoxique. Les effets indésirables considérés comme étant liés à l'administration du filgrastim par les investigateurs de trois études ouvertes étaient notamment les troubles au point d'injection, les troubles hématologiques (dont la thrombopénie), les troubles musculosquelettiques et un seul cas de vascularite. Parmi ces effets indésirables, les troubles musculosquelettiques sont observés le plus couramment dans le cadre d'autres études sur le filgrastim.

Patients atteints de leucémie myéloïde aiguë

Au cours d'un essai clinique à répartition aléatoire de phase III mené auprès de 521 patients présentant une nouvelle leucémie myéloïde aiguë (LMA), 259 patients ont reçu du filgrastim après une chimiothérapie et 262 patients ont reçu un placebo. Le filgrastim a été généralement bien toléré et la plupart des effets indésirables ont été considérés comme des séquelles du cancer sous-jacent ou de la chimiothérapie cytotoxique. Les effets signalés le plus fréquemment ont été la diarrhée, les éruptions cutanées et les pétéchies; aucune différence significative entre les groupes de traitement n'a été relevée.

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

Au cours des essais cliniques, les effets indésirables signalés ont été ceux que l'on observe couramment chez les patients recevant une chimiothérapie intensive suivie d'une greffe de moelle osseuse. Les effets signalés le plus fréquemment au sein des groupes de traitement et des groupes témoins ont été notamment la stomatite, les nausées et les vomissements, généralement légers ou modérés. Les chercheurs ont jugé que ces effets ne présentaient aucun lien avec le traitement par le filgrastim. Lors des études à répartition aléatoire sur la greffe de moelle osseuse menées auprès de 167 patients recevant le médicament à l'étude, les effets suivants ont été plus fréquents chez les patients sous filgrastim que chez les patients des groupes témoins : nausées (10 % vs 4 %), vomissements (7 % vs 3 %), hypertension (4 % vs 0 %), éruption cutanée (12 % vs 10 %) et péritonite (2 % vs 0 %). Aucun lien entre ces effets et le traitement par le filgrastim n'a été établi par l'investigateur. Un cas d'érythème noueux d'intensité modérée possiblement associé au filgrastim a été signalé.

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

Prélèvement de CSSP mobilisées par le filgrastim

Dans le cadre des essais cliniques, 126 patients ont reçu du filgrastim en vue de la mobilisation des CSSP. Au cours de la période de mobilisation, les effets indésirables liés au filgrastim étaient surtout des symptômes musculosquelettiques légers ou modérés, signalés chez 44 % des patients. Ces symptômes se manifestaient principalement par une douleur osseuse médullaire (38 %). Des céphalées liées au filgrastim ont été signalées chez 7 % des patients. Une hausse passagère faible à modérée des concentrations de phosphatase alcaline, liée au traitement par le filgrastim, a été signalée chez 21 % des patients dont la chimie sérique avait été évaluée au cours de la phase de mobilisation.

Une augmentation du nombre de neutrophiles, concordant avec les effets biologiques du filgrastim, a été notée chez tous les patients. Chez deux patients qui présentaient un nombre de leucocytes 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 patients, une augmentation du nombre de leucocytes allant de $10 \times 10^9/L$ à $70 \times 10^9/L$ a été notée par rapport aux valeurs initiales. Aucun cas de leucocytose n'a été associé à des séquelles cliniques.

Une anémie légère ou modérée a touché 65 % des patients; en outre, une diminution du nombre de plaquettes, possiblement liée à la leucaphérèse, a été notée chez 97 % des patients. Seulement 5 patients ont présenté un nombre de plaquettes $< 50 \times 10^9/L$.

Greffe de CSSP suivie d'un traitement par le filgrastim

Un traitement d'appoint par le filgrastim a été administré à 110 patients à la suite d'une greffe de CSSP. Les effets indésirables correspondaient à ceux qui sont généralement observés après une chimiothérapie à dose élevée. Une douleur musculosquelettique légère à modérée, signalée chez 15 % des patients, a été la manifestation indésirable la plus fréquemment liée au filgrastim.

Patients atteints de neutropénie chronique sévère

Une douleur osseuse légère ou modérée a été signalée chez environ 33 % des patients dans le cadre des essais cliniques. La prise d'analgésiques légers a généralement permis de soulager facilement ce symptôme. En outre, la douleur musculosquelettique généralisée a été plus fréquente chez les patients traités par le filgrastim. Une splénomégalie palpable a été observée chez environ 30 % des patients. La douleur à l'abdomen ou au flanc a été peu fréquente, et la thrombopénie ($< 50 \times 10^9/L$) a été notée chez 12 % des patients qui avaient une splénomégalie palpable. Moins de 3 % de tous les patients ont subi une splénectomie, et la plupart d'entre eux avaient des antécédents de splénomégalie avant les essais. Environ 7 % des patients présentaient une thrombopénie ($< 50 \times 10^9/L$) au cours du traitement par le filgrastim, et la plupart d'entre eux avaient des antécédents de thrombopénie avant les essais. Dans la majorité des cas, la thrombopénie a rétrocedé après la réduction de la dose de filgrastim ou l'interruption du traitement par ce médicament. Il n'y a eu aucune séquelle hémorragique grave chez ces patients. Une épistaxis a été observée chez 15 % des patients traités par le filgrastim; elle était associée à une thrombopénie chez seulement 2 % des patients. Environ 10 % des patients ont présenté une anémie, qui semblait cependant liée dans la plupart des cas à la réalisation de nombreuses phlébotomies à visée diagnostique, à une maladie chronique ou à la prise concomitante d'autres médicaments.

Des anomalies cytogénétiques, l'évolution vers la MDS ainsi que la LMA ont été observées chez des patients sous filgrastim en raison d'une NCS ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Patients atteints de neutropénie chronique sévère](#)). Le 31 décembre 1997 ont été publiées les données d'une étude de pharmacovigilance regroupant 531 patients atteints de NCS suivis en moyenne durant 4,0 ans. Trente-deux de ces patients étaient des enfants en bas âge (âgés de 1 mois à 2 ans), 200, des enfants (âgés de 2 à 12 ans) et 68, des adolescents (âgés de 12 à 16 ans). D'après l'analyse de ces données, le risque de MDS et de LMA se limitait au sous-groupe des patients atteints de neutropénie congénitale (syndrome de Kostman, agranulocytose congénitale et syndrome de Shwachman-Diamond). L'analyse de ces données selon la méthode des tables de mortalité a révélé que le risque cumulatif de leucémie ou de MDS à la fin de la huitième année du traitement par le filgrastim chez un patient atteint de neutropénie congénitale s'établissait à 16,5 % (IC à 95 % : 9,8 %, 23,3 %), ce qui représente un taux annuel d'environ 2 %. L'évolution vers la leucémie a également été documentée chez les patients atteints de neutropénie congénitale sans antécédents de traitement par le filgrastim; on ignore si le risque d'évolution varie selon que les patients ont été traités ou non. Des anomalies cytogénétiques, dont la monosomie 7, ont été signalées chez des patients traités par le filgrastim qui avaient obtenu des résultats normaux lors d'évaluations cytogénétiques antérieures. On ignore si les anomalies cytogénétiques, la MDS ou la LMA sont liées à l'administration quotidienne à long terme de filgrastim ou à l'évolution naturelle de la NCS. Une surveillance systématique fondée sur l'hémogramme est recommandée chez tous les patients atteints de NCS.

De plus, il est recommandé d'effectuer annuellement un examen de la moelle osseuse et une évaluation cytogénétique chez tous les patients atteints de neutropénie congénitale ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

Les autres effets indésirables observés peu fréquemment et possiblement liés au traitement par le filgrastim étaient les suivants : réaction au point d'injection, céphalée, hépatomégalie, arthralgie, ostéoporose, éruptions cutanées, alopecie et hématurie/protéinurie.

Patients infectés par le VIH

Lors d'un essai multicentrique comparatif avec répartition aléatoire, 172 patients sur 258 ont été traités par le filgrastim, lequel a été généralement bien toléré. Les effets indésirables liés au traitement signalés le plus fréquemment au cours de la période de traitement de 24 semaines ont été la douleur osseuse (14,5 %), la céphalée (6,4 %), la lombalgie (5,8 %), la myalgie (5,8 %) et l'augmentation de la concentration de phosphatase alcaline (5,2 %).

Aucune manifestation nouvelle ou inattendue liée au traitement n'a été relevée chez les patients sous filgrastim. Les effets indésirables observés au cours des essais cliniques concordaient avec l'évolution de l'infection par le VIH ou les effets 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 fait ressortir aucune hausse ni baisse de la réplication du VIH et de la charge virale. Des études in vitro et in vivo menées antérieurement n'avaient révélé aucune augmentation de la charge virale par suite de l'administration de filgrastim à des sujets infectés par le VIH. L'essai à répartition aléatoire ne visait pas à aborder cet aspect, et la possibilité d'un effet dû au filgrastim sur la réplication du VIH ne peut être entièrement exclue.

En date du 31 janvier 1996, environ 1,2 million de patients avaient été traités par le filgrastim dans le monde entier, toutes indications confondues. Chez les quelque 150 000 patients infectés par le VIH traités par le filgrastim à ce jour, 106 effets indésirables ont été signalés de façon spontanée dans le monde entier. Aucun nouveau profil d'effets indésirables n'a été décelé chez les adultes ou les enfants recevant du filgrastim pour le traitement d'une neutropénie associée à l'infection par le VIH. Cinq décès ont été signalés dans 106 rapports de pharmacovigilance visant des patients recevant du filgrastim pour le traitement d'infection par le VIH. Trois de ces décès ont été attribués à diverses manifestations de l'évolution de l'infection. Dans le quatrième cas, la cause du décès n'a pas été précisée. Dans le cinquième cas, le médecin a indiqué 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. Cependant, le médecin a souligné que le filgrastim avait pu aggraver cet état. Fait à noter, des essais à répartition aléatoire et sans répartition aléatoire n'ont démontré aucune augmentation de la toxicité pulmonaire connue de la bléomycine après l'ajout de filgrastim au traitement.

Dans le cadre de l'étude comparative avec répartition aléatoire, la fréquence globale de la thrombopénie a été de 9,9 % dans le groupe traité par le filgrastim comparativement à 8,1 % dans le groupe témoin. Une thrombopénie sévère a touché 7 % des patients du groupe traité par le filgrastim et 3,5 % des patients du groupe témoin au cours de l'étude comparative avec répartition aléatoire. Pendant la deuxième semaine de l'étude, le nombre moyen de plaquettes a diminué chez les patients traités par le filgrastim, mais il est revenu à la valeur initiale durant la troisième semaine, puis est demeuré stable par la suite. Dans le cadre du programme de

pharmacovigilance mondiale englobant les données sur quelque 150 000 patients infectés par le VIH, 10 des 106 déclarations spontanées d'effets indésirables visaient des cas de thrombopénie. Trois de ces cas ont été considérés comme graves.

Étant donné que, chez les patients infectés par le VIH, la thrombopénie constitue un effet indésirable multifactoriel et peut résulter de l'évolution naturelle de l'infection par le VIH et des infections concomitantes, et puisque la thrombopénie est survenue à une fréquence variable chez un petit nombre de patients dans le cadre des essais cliniques mentionnés précédemment, aucun lien entre le traitement par le filgrastim chez les patients infectés par le VIH et la thrombopénie ne peut être clairement démontré.

Au cours d'une étude, des cas de splénomégalie ont été signalés chez 16 patients sur 24 (66,7 %) pendant une période d'observation de 49 à 701 jours. Toutefois, aucune des mesures initiales de la rate n'avait été faite en vue d'effectuer des comparaisons en cours d'étude. Lors de trois autres essais cliniques non comparatifs, une splénomégalie a été signalée chez seulement 1 patient sur 297 (0,3 %). Étant donné que la splénomégalie constitue un phénomène clinique courant, touchant 72 % des patients atteints du sida durant l'évolution de la maladie, les cas de splénomégalie observés étaient probablement attribuables à l'infection par le VIH et non au filgrastim.

Expérience clinique pertinente pour l'ensemble des indications

Les effets indésirables énumérés sous une indication en particulier peuvent aussi être observés pour toutes les indications.

Dans l'ensemble des essais cliniques, regroupant 1834 patients, les effets indésirables suivants (qui ne figurent pas dans les sections précédentes sur les effets indésirables présentés par indications) sont survenus à une fréquence ≥ 5 % plus élevée chez les patients traités par le filgrastim que chez les sujets témoins : paresthésie, érythème, douleur oropharyngée, diminution de l'appétit, douleur buccale, malaise, œdème périphérique, septicémie, bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, infection urinaire, spasmes musculaires, étourdissements, hypoesthésie, insomnie, hypersensibilité, baisse du taux d'hémoglobine, éruption maculopapuleuse et réaction à une transfusion.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

En plus des effets indésirables énumérés précédemment, des effets indésirables graves ont été signalés après la mise en marché chez des patients recevant le filgrastim, y compris :

- Splénomégalie (hypertrophie de la rate) et rupture splénique (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rupture splénique](#)*)
- Aortite (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire \[Aortite\]](#)*)
- Syndrome de fuite capillaire (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de fuite capillaire](#)*)
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire](#)*)
- Crise de drépanocytose (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique \[Crises de drépanocytose\]](#)*)

- Leucocytose (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique \[Leucocytose\]](#)*)
- Syndrome myélodysplasique (SMD) et leucémie myéloïde aiguë (LMA) (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogenèse et mutagenèse](#)*)
- Réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactiques (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité et réactions allergiques](#)*)
- Vascularite cutanée (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Vascularite cutanée](#)*)
- Glomérulonéphrite (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale \[Glomérulonéphrite\]](#)*)
- Hémorragie alvéolaire (se manifestant par des infiltrats pulmonaires et une hémoptysie) (*voir [7 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 NCS recevant un traitement à long terme par le filgrastim)
- Douleur osseuse
- Hématopoïèse extramédullaire

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

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

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Des interactions entre le filgrastim et d'autres cytokines, y compris les facteurs de croissance hématopoïétique, ont été observées dans le cadre d'études chez l'animal. Aucun essai clinique n'a permis de caractériser l'innocuité et l'efficacité du filgrastim administré en association avec d'autres cytokines, ni les interactions possibles entre ces agents. Les médicaments qui peuvent potentialiser la libération des neutrophiles, comme le lithium, doivent être utilisés avec prudence.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction avec le comportement n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

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

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

L'activité hématopoïétique accrue de la moelle osseuse en réponse au traitement par un facteur de croissance a été associée à des modifications transitoires positives observables par imagerie. Ce phénomène doit être pris en considération au moment d'interpréter les résultats d'imagerie osseuse.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le filgrastim, facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) humain, est fabriqué par génie génétique. Le G-CSF régule la production des neutrophiles au sein de la moelle osseuse; le G-CSF endogène est une glycoprotéine produite par les monocytes, les fibroblastes et les cellules endothéliales. Il a été démontré que ce facteur de croissance hématopoïétique exerce des effets directs minimes in vivo ou in vitro sur la production d'autres espèces de cellules hématopoïétiques. Le filgrastim est 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 cellulaire spécifiques, stimulant ainsi la prolifération, la différenciation, la détermination et l'activation fonctionnelle de certaines cellules terminales.

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. Il a été démontré que celui-ci agit principalement sur la prolifération et la différenciation des progéniteurs de granulocytes neutrophiles, ainsi que sur l'activation fonctionnelle de certaines cellules terminales (notamment par l'accroissement de la capacité phagocytaire, l'amorçage du métabolisme cellulaire lié à la stimulation du métabolisme oxydatif, la cytotoxicité à médiation d'anticorps et l'expression accrue de certaines fonctions liées aux antigènes de surface cellulaire).

10.2 Pharmacodynamie

Dans le cadre d'études de phase I menées auprès de 96 patients présentant diverses formes de cancer non myéloïde, le filgrastim a procuré une augmentation proportionnelle à la dose du nombre de neutrophiles dans la gamme posologique allant de 1 à 70 mcg/kg/jour. Cette augmentation du nombre de neutrophiles a été observée après l'administration du filgrastim par voie intraveineuse (à raison de 1 à 70 mcg/kg deux fois par jour), par voie sous-cutanée (à raison de 1 à 3 mcg/kg une fois par jour) ou par perfusion sous-cutanée continue (à raison de 3 à 11 mcg/kg/jour). Après l'arrêt du traitement par le filgrastim, le nombre de neutrophiles est revenu à sa valeur initiale, en moins de 4 jours dans la plupart des cas. Les neutrophiles isolés présentaient une activité phagocytaire normale (mesurée à l'aide de la chimioluminescence stimulée par le zymosan) et 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.

Une augmentation du nombre absolu de monocytes proportionnelle à la dose avait été signalée antérieurement chez la plupart des patients traités par le filgrastim; néanmoins, le pourcentage de monocytes calculé par formule leucocytaire est demeuré dans les limites de la normalité. Dans toutes les études réalisées à ce jour, le nombre absolu d'éosinophiles et de basophiles est demeuré inchangé et se situait dans les limites de la normalité après l'administration de filgrastim. Des augmentations du nombre de lymphocytes ont été signalées dans certains cas après l'administration de filgrastim chez des sujets sains et des patients atteints de cancer.

Les 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, généralement pendant la période de rétablissement du nombre de neutrophiles après l'atteinte du nadir postchimiothérapeutique. En outre, la présence de corps de Döhle, un accroissement de la granulation des granulocytes et l'hypersegmentation des neutrophiles ont été observés. Ces changements se sont révélés transitoires; ils n'étaient associés à aucune séquelle clinique et n'étaient pas nécessairement associés à une infection.

10.3 Pharmacocinétique

Les travaux publiés par des investigateurs indépendants donnent à penser 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; les processus médiés par le récepteur semblent constituer un important mode d'élimination du filgrastim. En général, la pharmacocinétique du filgrastim a des composantes linéaires et non linéaires en relation avec l'élimination médiée par le 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 en fonction duquel le filgrastim est administré et des effets biologiques de la prise de plusieurs doses.

À l'intérieur du large éventail de doses de filgrastim étudiées (3,45 – 69,0 mcg/kg) lors des premiers essais cliniques, l'absorption et la clairance du filgrastim se rapprochaient généralement d'un modèle pharmacocinétique de premier ordre, présentant une corrélation linéaire positive entre la dose parentérale, d'une part, et la concentration sérique ainsi que l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps, d'autre part. La perfusion intraveineuse continue de 20 mcg/kg de filgrastim sur une période de 24 heures a procuré des concentrations sériques moyennes et médianes d'environ 48 et 56 ng/mL, respectivement.

L'administration sous-cutanée du médicament à raison de 3,45 mcg/kg et de 11,5 mcg/kg a procuré des concentrations sériques maximales de 4 et de 49 ng/mL, respectivement, en l'espace de 2 à 8 heures. Le volume de distribution était en moyenne de 150 mL/kg chez des sujets sains et des patients atteints du cancer. La demi-vie d'élimination était d'environ 3,5 heures tant chez les sujets sains que chez les patients atteints de cancer. Les taux de clairance du filgrastim allaient de 0,5 à 0,7 mL/min/kg. L'administration de doses uniques par voie parentérale ou de doses quotidiennes par voie intraveineuse durant 14 jours a procuré des demi-vies comparables. Les demi-vies du filgrastim étaient similaires après son administration par voie intraveineuse (231 minutes, doses de 34,5 mcg/kg) et par voie sous-cutanée (210 minutes, doses de 3,45 mcg/kg). Des perfusions intraveineuses continues de 20 mcg/kg de filgrastim sur une période de 24 heures durant 11 à 20 jours ont procuré des concentrations

sériques de filgrastim à l'état d'équilibre sans aucun signe d'accumulation du médicament durant la période d'étude.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants

Dans le cadre d'une étude menée chez 15 enfants présentant un neuroblastome, 3 groupes de 5 enfants ont reçu chacun l'une des 3 doses de filgrastim prévues, soit 5, 10 et 15 mcg/kg/jour, par voie sous-cutanée durant 10 jours. Les concentrations maximales de filgrastim, allant de 3 à 117 ng/mL, ont été atteintes de 4 à 12 heures après l'administration du médicament. Des concentrations mesurables de filgrastim ont été décelées tout au long de l'intervalle posologique de 24 heures. Une demi-vie d'élimination moyenne de 5,8 heures et de 4,5 heures a été notée les premier et dixième jours du traitement, respectivement.

Personnes âgées

On ne dispose d'aucune donnée sur la pharmacocinétique du filgrastim chez les patients âgés (> 65 ans).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Nivestym doit être conservé au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C. Ne pas congeler. Conserver le médicament dans son emballage original pour le protéger de la lumière.

L'exposition accidentelle du produit à la température ambiante (jusqu'à 25 °C) ou l'exposition accidentelle du produit à des températures de congélation ne compromet pas sa stabilité. En cas de congélation, laisser le médicament décongeler au réfrigérateur avant de l'administrer. Jeter Nivestym s'il est congelé plus d'une fois.

Nivestym peut être laissé à la température ambiante durant 15 jours au maximum. Jeter toute seringue préremplie ou toute fiole laissée plus de 15 jours à la température ambiante.

Avant leur administration, les médicaments parentéraux doivent être l'objet d'un examen visuel visant à déceler la présence de toute particule ou décoloration, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent.

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

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Nivestym ne doit pas être agité vigoureusement.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : filgrastim

Nom chimique : facteur de croissance granulocytaire humain méthionylé recombinant (r-metHuG-CSF)

Formule moléculaire : $C_{845}H_{1339}N_{223}O_{243}S_9$

Masse moléculaire : Le filgrastim est composé de 175 acides aminés et a un poids moléculaire de 18 800 daltons.

Formule développée : Le filgrastim est une protéine composée de 175 acides aminés et est fabriqué par génie génétique. Le filgrastim est produit par la bactérie *Escherichia coli* (*E. coli*), dans laquelle le gène humain du G-CSF a été introduit. Le filgrastim a un poids moléculaire de 18 800 daltons. L'ordre des acides aminés de la protéine est identique à la séquence naturelle prédite par l'analyse des séquences de l'ADN humain, hormis l'addition d'une méthionine à l'extrémité N-terminale, nécessaire à son expression par *E. coli*. Étant donné que le filgrastim est produit par la bactérie *E. coli*, il n'est pas glycosylé et diffère donc du G-CSF humain.

Propriétés physiques : pH de 3,8 à 4,3

Caractéristiques du produit

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

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques, par indication

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

L'innocuité et l'efficacité du filgrastim ont été démontrées en ce qui concerne l'accélération du rétablissement du nombre de neutrophiles après la mise en œuvre de divers schémas chimiothérapeutiques ciblant différentes formes de cancer. Au cours d'un essai clinique de phase III sur le traitement du cancer du poumon à petites cellules, des patients ont reçu par voie sous-cutanée le filgrastim (à raison de 4 à 8 mcg/kg/jour, du 4^e au 17^e jour) ou un placebo. Dans le cadre de cet essai, les bienfaits du traitement par le filgrastim ont été la prévention des infections se manifestant par une neutropénie fébrile, la réduction du nombre d'hospitalisations et la diminution du recours aux antibiotiques.

Lors de l'essai de phase III à répartition aléatoire et à double insu comparatif avec placebo, les patients atteints de cancer du poumon à petites cellules ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir le filgrastim (n = 101) ou le placebo (n = 110). Parmi les 211 patients participant à l'essai, 207 étaient admissibles à l'évaluation de l'innocuité (98 patients sous filgrastim, 109 patients sous placebo) et 199 étaient admissibles à l'évaluation de l'efficacité (95 patients sous filgrastim, 104 patients sous placebo). Le traitement par le filgrastim a débuté le quatrième

jour de l'essai, après l'administration d'une polychimiothérapie comportant les doses standard de cyclophosphamide, de doxorubicine et d'étoposide.

Durant le premier cycle de traitement, la fréquence de la neutropénie fébrile a connu une réduction significative de 51 % au sein du groupe traité par le filgrastim comparativement au groupe placebo (28 % vs 57 %, respectivement; $p < 0,001$). Au cours des six cycles de traitement, la différence notée au chapitre de la fréquence cumulative de la neutropénie fébrile entre le groupe sous placebo (77 %) et le groupe sous filgrastim (40 %) s'est révélée statistiquement significative ($p < 0,001$). Le taux d'infections confirmées par culture a diminué de 50 %, passant de 13 % à 6,5 %.

Le nadir (sévérité de l'atteinte) absolu des neutrophiles et la durée de la neutropénie sévère (jours où le NAN était $< 0,5 \times 10^9/L$) ont été significativement réduits au cours des six cycles de traitement chez les patients sous filgrastim comparativement aux patients sous placebo ($p < 0,005$). Tous cycles de traitement confondus, la durée médiane de la neutropénie sévère a été de 6 jours par cycle sous placebo par rapport à 1 jour par cycle sous filgrastim.

Le traitement par le filgrastim a donc réduit de façon cliniquement et statistiquement significative la fréquence des infections se manifestant par une neutropénie fébrile, ainsi que la gravité et la durée de la neutropénie sévère postchimiothérapeutique.

L'hospitalisation des patients et le recours aux antibiotiques constituaient des paramètres d'évaluation secondaires (séquelles cliniques) de la neutropénie. Durant le premier cycle de traitement, la fréquence de la neutropénie fébrile nécessitant une hospitalisation a connu une réduction significative de 50 % au sein du groupe traité par le filgrastim comparativement au groupe placebo (26 % vs 55 %; $p < 0,001$). Au cours des six cycles de traitement, le nombre moyen de jours d'hospitalisation a été réduit de 45 % au sein du groupe filgrastim comparativement au groupe placebo. En outre, le nombre moyen de jours d'administration d'antibiotiques par voie intraveineuse a été réduit globalement de 47 %.

Le nadir postchimiothérapeutique du NAN a été atteint plus rapidement sous filgrastim que sous placebo (10^e jour vs 12^e jour). Les patients ont bien toléré l'administration quotidienne de filgrastim par voie sous-cutanée à raison de 4 à 8 mcg/kg sur une période couvrant jusqu'à 14 jours consécutifs après chaque cycle chimiothérapeutique (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Chez 36 patients ayant reçu une chimiothérapie M-VAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine) ciblant 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 comprenant l'administration de filgrastim, comparativement aux cycles de chimiothérapie sans filgrastim. Le rétablissement accéléré du nombre de granulocytes durant les cycles de chimiothérapie M-VAC où le filgrastim était administré a donné lieu à une augmentation cliniquement et statistiquement significative du nombre de patients admissibles à l'administration des doses de méthotrexate et de vinblastine prévues le 14^e jour du cycle ($p = 0,0001$). Le filgrastim a généralement été bien toléré à toutes les doses (jusqu'à 115 mcg/kg/jour) administrées par perfusion intraveineuse durant 15 à 30 minutes du 4^e au 11^e jour du cycle de chimiothérapie M-VAC de 21 jours.

Quarante-cinq patients présentant diverses tumeurs malignes à un stade avancé traités par le melphalan ont reçu plusieurs doses de filgrastim selon trois modes d'administration (bolus sous-cutané, voie intraveineuse et perfusion sous-cutanée). Il s'agissait d'une étude non comparative de détermination de la dose. L'étude a mis en lumière un effet proportionnel à la

dose sur le NAN maximal ($p = 0,004$ [analyse non paramétrique des réponses ordonnées]). Une analyse descriptive a révélé que le traitement par le filgrastim abrégait la période de neutropénie sévère ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{L}$) indépendamment du mode d'administration.

L'effet du filgrastim a également été étudié chez 12 patients recevant une chimiothérapie (doxorubicine, ifosfamide en association avec le mesna et étoposide) ciblant un cancer du poumon à petites cellules. Les cycles de chimiothérapie sans filgrastim alternaient avec les cycles où le filgrastim était administré après la chimiothérapie. Une réduction statistiquement significative de la durée de la neutropénie sévère ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{L}$) et de la neutropénie modérée ($\text{NAN} < 1,0 \times 10^9/\text{L}$) a été relevée dans le groupe recevant le filgrastim comparativement au groupe ne recevant pas le 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 allant de 1 à 45 mcg/kg/jour administrées en perfusion continue du 4^e au 17^e jour du cycle de chimiothérapie de 21 jours.

Soixante-trois enfants présentant un neuroblastome à un stade avancé ou une leucémie aiguë lymphoblastique ont reçu jusqu'à six cycles de chimiothérapie suivis d'un traitement par le filgrastim. Les résultats ont indiqué que le filgrastim est efficace pour réduire la fréquence et la durée de la neutropénie et de la neutropénie fébrile chez les enfants recevant une chimiothérapie cytotoxique. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus dans des études antérieures portant sur l'administration de facteurs de croissance recombinants comme adjuvants à la chimiothérapie chez les adultes et les enfants.

Patients atteints de leucémie myéloïde aiguë

Dans le cadre d'un essai clinique multicentrique de phase III à double insu et à répartition aléatoire comparatif avec placebo, 521 patients (âge médian : 54 ans; extrêmes : 16 et 89 ans) présentant une nouvelle leucémie myéloïde aiguë ont reçu 1 ou 2 cycles de chimiothérapie d'induction et, s'il y avait rémission, 1 ou 2 cycles de chimiothérapie de consolidation.

Le traitement par le filgrastim a réduit significativement la durée de la neutropénie ainsi que les conséquences cliniques associées une chimiothérapie d'induction, à savoir la fièvre, l'administration d'antibiotiques par voie intraveineuse et l'hospitalisation. Dans le groupe traité par le filgrastim, la durée médiane de la neutropénie ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{L}$) a été réduite de 5 jours durant le premier cycle de chimiothérapie d'induction ($p = 0,0001$); la durée de la fièvre, de 1,5 jour ($p = 0,009$); l'administration d'antibiotiques par voie intraveineuse, de 3,5 jours ($p = 0,0001$); et la durée médiane de l'hospitalisation, de 5 jours ($p = 0,0001$). Le filgrastim a eu un effet similaire sur la durée de la neutropénie lors des cycles subséquents, ce qui s'est traduit par une réduction de la fièvre, de l'administration d'antibiotiques par voie intraveineuse et de l'hospitalisation. Dans le cadre de l'essai, le taux de rémission, le temps écoulé avant l'évolution de la maladie et la survie globale ont été similaires dans les deux groupes de traitement.

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

Lors de deux essais comparatifs avec répartition aléatoire distincts, des patients présentant un lymphome hodgkinien ou non hodgkinien ont reçu une chimiothérapie myéloablatrice et une greffe de moelle osseuse autologue (GMOA). Au cours du premier essai ($n = 54$), le filgrastim a été administré à raison de 10 ou de 30 mcg/kg/jour; un troisième groupe traité dans le cadre de cet essai n'a pas reçu de filgrastim. Une réduction statistiquement significative de la durée médiane (en jours) de la neutropénie sévère ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{L}$) est survenue dans le groupe traité par le filgrastim comparativement au groupe témoin (23 jours dans le groupe témoin,

11 jours dans le groupe ayant reçu la dose de 10 mcg/kg/jour et 14 jours dans le groupe ayant reçu la dose de 30 mcg/kg/jour [tous groupes de traitement confondus : 11 jours; $p = 0,004$]).

Au cours du deuxième essai ($n = 44$; 43 patients évaluable), le filgrastim a été administré à raison de 10 ou de 20 mcg/kg/jour; un troisième groupe traité dans le cadre de cet essai n'a pas reçu de filgrastim. Une réduction statistiquement significative de la durée médiane (en jours) de la neutropénie sévère est survenue dans le groupe traité par le filgrastim comparativement au groupe témoin (21,5 jours dans le groupe témoin et 10 jours dans les deux groupes de traitement par le filgrastim; $p < 0,001$). La durée (en jours) de la neutropénie fébrile a aussi connu une réduction significative dans le cadre de cet essai (13,5 jours dans le groupe témoin, 5 jours dans le groupe ayant reçu la dose de 10 mcg/kg/jour et 5,5 jours dans le groupe ayant reçu la dose de 20 mcg/kg/jour [tous groupes de traitement confondus : 5 jours; $p < 0,0001$]). Le nombre de jours d'hospitalisation et le recours aux antibiotiques ont aussi été réduits, mais pas de façon statistiquement significative. Il n'y a eu aucun effet sur le nombre d'érythrocytes ou de plaquettes.

Dans le cadre d'un essai à répartition aléatoire comparatif avec placebo, 70 patients présentant des tumeurs myéloïdes ou non myéloïdes ont reçu une chimiothérapie myéloablatrice et une allogreffe de moelle osseuse, suivies d'un traitement par le filgrastim à raison de 300 mcg/m²/jour. La durée médiane (en jours) de la neutropénie sévère a été réduite de façon statistiquement significative dans le groupe de traitement comparativement au groupe témoin (19 jours dans le groupe témoin et 15 jours dans le groupe de traitement; $p < 0,001$), tout comme la période de rétablissement du NAN à une valeur $\geq 0,5 \times 10^9/L$ (21 jours dans le groupe témoin et 16 jours dans le groupe de traitement; $p < 0,001$).

Lors de trois essais sans répartition aléatoire ($n = 119$), des patients ont reçu une GMAO et un traitement par le filgrastim. Le premier essai ($n = 45$) a été mené chez des patients présentant un cancer du sein ou un mélanome malin. Le deuxième essai ($n = 39$) a été mené chez des patients atteints de la maladie de Hodgkin. Le troisième essai ($n = 35$) a été mené chez des patients présentant un lymphome non hodgkinien, une leucémie aiguë lymphoblastique ou une tumeur des cellules germinales. Dans le cadre de ces essais, le délai médian de rétablissement du NAN à une valeur $\geq 0,5 \times 10^9/L$ a été de 11,5 à 13 jours.

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

L'administration de filgrastim, seul ou à la suite d'une chimiothérapie, mobilise les cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique. Ces cellules souches autologues du sang périphérique peuvent être prélevées et perfusées à la suite d'une chimiothérapie à dose élevée, en remplacement d'une greffe de moelle osseuse ou en appoint à celle-ci. La perfusion de cellules souches du sang périphérique accélère le rétablissement du nombre de neutrophiles et de plaquettes, ce qui permet de réduire le risque de complications hémorragiques et le recours aux transfusions plaquettaires.

Prélèvement de CSSP mobilisées par le filgrastim

Au cours de quatre études ($n = 126$), le filgrastim a été administré durant 6 ou 7 jours à des patients souffrant de lymphome non hodgkinien, de la maladie de Hodgkin, de leucémie aiguë lymphoblastique ou d'un cancer du sein afin de mobiliser les cellules souches hématopoïétiques vers le sang périphérique, où elles ont été prélevées par aphérèse les 5^e, 6^e et 7^e jours (chez 13 patients admis à l'une des études, les prélèvements par aphérèse ont été effectués les 4^e, 6^e et 8^e jours). Dans deux études, les doses et les schémas posologiques du filgrastim

testés ont procuré une augmentation du nombre de CSSP dans le produit d'aphérèse comparativement au produit de leucaphérèse obtenu au départ.

Greffe de CSSP mobilisées par le filgrastim suivie d'un traitement par le filgrastim

Lors d'une étude à répartition aléatoire menée chez des patients souffrant de la maladie de Hodgkin ou de lymphome non hodgkinien qui recevaient une chimiothérapie myéloablatrice, 27 patients ont reçu une greffe de CSSP mobilisées par le filgrastim suivie d'un traitement par le filgrastim, et 31 patients ont reçu une GMOA en association avec un traitement par le filgrastim. Chez les patients qui ont reçu une greffe de CSSP mobilisées par le filgrastim comparativement aux patients qui ont reçu une GMOA après avoir été répartis aléatoirement dans les groupes de l'étude, le nombre médian de jours où des transfusions plaquettaires ont été effectuées a été significativement moindre (6 jours vs 10 jours; $p < 0,001$), le délai médian de maintien du nombre de plaquettes $> 20 \times 10^9/L$ a été significativement plus court (16 jours vs 23 jours; $p = 0,02$), le délai médian de rétablissement d'un NAN stabilisé à $\geq 0,5 \times 10^9/L$ a été significativement plus court (11 jours vs 14 jours; $p = 0,005$) et la durée de l'hospitalisation a été significativement plus courte (17 jours vs 23 jours; $p = 0,002$).

Dans l'ensemble, le traitement par les CSSP mobilisées par le filgrastim a procuré un rétablissement hématologique rapide et soutenu. Les données hématologiques issues du suivi à long terme (limité à 100 jours) des patients traités par les CSSP administrées seules ou en association avec une greffe de moelle osseuse ont été comparées aux données historiques visant des sujets ayant reçu une GMOA seulement (une seule étude). Cette analyse rétrospective a révélé que la prise de greffe est durable.

Patients atteints de neutropénie chronique sévère

Au cours de l'essai de phase III sur la neutropénie chronique sévère (NCS), des patients qui avaient reçu un diagnostic de neutropénie congénitale, cyclique ou idiopathique ont été l'objet d'une évaluation. Chez les patients non traités, le NAN médian était de $0,210 \times 10^9/L$. Le traitement par le filgrastim a été modifié afin de maintenir le NAN médian entre $1,5 \times 10^9/L$ et $10 \times 10^9/L$. Une réponse complète (à savoir un NAN médian de $1,5 \times 10^9/L$ durant 5 mois de traitement par le filgrastim) a été observée chez 88 % des patients. Dans l'ensemble, la réponse complète au filgrastim a été observée en 1 à 2 semaines. Le NAN médian après 5 mois de traitement par le filgrastim était de $7,46 \times 10^9/L$ (intervalle de $0,03$ à $30,88 \times 10^9/L$) pour l'ensemble des sujets. En général, la réponse au traitement par le filgrastim s'est traduite par un NAN médian inférieur chez les patients atteints de neutropénie congénitale comparativement aux patients atteints de neutropénie idiopathique ou cyclique.

Les doses requises étaient généralement plus élevées chez les patients atteints de neutropénie congénitale (de $2,3$ à 40 mcg/kg/jour) que chez les patients atteints de neutropénie idiopathique (de $0,6$ à $11,5$ mcg/kg/jour) ou cyclique (de $0,5$ à 6 mcg/kg/jour).

Globalement, le traitement quotidien par le filgrastim a réduit la fréquence et la durée de la fièvre, de l'infection et des ulcères oropharyngés de façon statistiquement et cliniquement significative. En conséquence, le recours aux antibiotiques et l'hospitalisation ont aussi diminué. En outre, les patients traités par le 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 patients.

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. Lors d'un essai

multicentrique comparatif avec répartition aléatoire mené chez 258 patients, une réduction statistiquement significative de la fréquence de la neutropénie de grade 4 ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{L}$, $p < 0,0001$) a été observée dans le groupe traité par le filgrastim. La présence d'une neutropénie de grade 4 a été confirmée chez 3 des 172 (1,7 %) patients traités par le filgrastim et 19 des 86 (22,1 %) patients non traités.

Dans le cadre de cet essai, 128 cas d'apparition ou d'aggravation d'infections bactériennes ont été recensés chez 85 patients durant la période d'étude de 168 jours. Au total, 26 cas ont été consignés en tant qu'infections bactériennes sévères (grade de toxicité de 3 ou plus selon la classification de l'OMS). Chez les patients traités par le 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 d'infections bactériennes sévères, de 54 % ($p = 0,005$, $p = 0,002$ [après correction]), par rapport aux patients non traités. En outre, le nombre total d'hospitalisations ou d'hospitalisations prolongées motivées par une infection bactérienne a été, tous groupes confondus, de 24 chez 21 sujets, pour une durée totale de 392 jours. Le nombre de jours d'hospitalisation motivée par une infection bactérienne a diminué de 45 % ($p = 0,05$, $p = 0,03$ [après correction]). Une diminution de 28 % du nombre de jours d'administration d'antibactériens par voie intraveineuse a été notée chez les patients traités par le filgrastim ($p = 0,17$, $p = 0,08$ [après correction]).

Au cours de trois études cliniques ouvertes sans répartition aléatoire, la réponse au filgrastim ($\text{NAN} > 2 \times 10^9/\text{L}$) a été observée dans un délai médian de 2 à 9 jours dans le cadre d'un schéma d'administration quotidien ou intermittent (*voir* [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). La posologie du filgrastim a été ajustée pour maintenir le NAN entre 2×10^9 et $10 \times 10^9/\text{L}$.

Lors de l'essai comparatif avec répartition aléatoire, il y a eu une augmentation de 12 % du nombre de jours où des patients ont pu recevoir des médicaments myélosuppresseurs à dose complète ou élevée. Dans le cadre d'un essai multicentrique non comparatif regroupant 200 patients, 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 patients, ou d'ajouter au moins un médicament à leur traitement. Le nombre de médicaments (parmi les quatre mentionnés précédemment) administrés par sujet a augmenté d'environ 20 % au cours du traitement par le filgrastim.

Dans le cadre d'une étude ouverte visant à évaluer la fonction des neutrophiles par chimioluminescence in vitro, un accroissement de l'activité oxydasique-myéloperoxydasique et une augmentation potentielle de la capacité de destruction microbienne ont été notés sous filgrastim.

Pendant l'étude comparative avec répartition aléatoire, 13 décès (5 %) ont été signalés. Treize autres décès sont survenus moins de 30 jours après la fin de l'étude. Les principales causes de décès étaient les complications associées à l'infection par le VIH et l'évolution du sida. Aucune autre tendance n'a été observée quant aux causes de décès. Lors de trois études non comparatives, 16 décès sur 32 ont été attribués à l'évolution du sida, et les 16 autres, aux complications associées à l'infection par le VIH. Au cours de ces études cliniques, les investigateurs ont constaté dans tous les cas que les décès n'étaient pas liés ou probablement pas liés au filgrastim.

Lors d'essais cliniques, l'évaluation des modifications de la charge virale du VIH reposait sur l'analyse quantitative de l'amplification en chaîne par la polymérase fondée sur la transcriptase inverse de l'ARN du VIH-1 ainsi que sur la mesure des concentrations d'antigènes p24 du

VIH-1. Ces essais n'ont fait ressortir aucun signe d'augmentation de la réplication du VIH associée à l'administration du filgrastim.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Le facteur de croissance granulocytaire humain recombinant (r-metHuG-CSF) a été administré à des singes, des chiens, des hamsters, des rats et des souris dans le cadre d'un programme complet de toxicologie préclinique abordant l'administration d'une dose unique dans le contexte des soins aigus, l'administration de doses répétées dans le contexte des soins subaigus et l'administration à long terme.

L'administration d'une dose unique de r-metHuG-CSF par voie orale, intraveineuse, sous-cutanée ou intrapéritonéale n'a donné lieu à aucune toxicité significative chez les souris, les rats et les hamsters dans un éventail posologique allant jusqu'à 115 mcg/kg/animal (862,5 mcg/kg d'après le poids corporel moyen du groupe, mesuré avant l'étude). L'augmentation du nombre de leucocytes observée chez les singes le 7^e jour de l'étude était un résultat prévu de l'activité pharmacologique du r-metHuG-CSF, et la numération leucocytaire est revenue aux valeurs initiales le 14^e jour. Par conséquent, la DL₅₀ d'une dose unique de r-metHuG-CSF est supérieure à 3450 mcg/kg chez ces espèces; elle est au moins 50 à 600 fois plus élevée que la dose maximale prévue chez l'humain.

Lors des études sur l'administration de doses répétées dans le contexte des soins subaigus, les changements observés après l'administration de r-metHuG-CSF peuvent être attribués à l'action pharmacologique prévue de la protéine. Chez les rats, les hamsters, les chiens et les singes, une granulopoïèse accrue a été mise en lumière par la hausse proportionnelle à la dose du nombre total de leucocytes, l'accroissement de la proportion de neutrophiles segmentés circulants et l'augmentation du rapport entre les cellules myéloïdes et érythroïdes présentes dans la moelle osseuse. Au cours d'une étude de 14 jours menée chez des singes et d'une étude de 13 semaines menée chez des rats, le nombre de plaquettes a baissé dans les deux 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. Une augmentation du poids splénique, qui semblait proportionnelle à la dose, a été notée chez toutes les espèces.

Peu de changements importants touchant les paramètres biochimiques sanguins ont été relevés chez les rats, les hamsters, les chiens et les singes. Cependant, une augmentation des concentrations de phosphatase alcaline sérique proportionnelle à la dose a été observée chez les rats. Cette augmentation pourrait être le reflet d'une augmentation de l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes, puisque certaines données probantes publiées indiquent que les ostéoclastes sont dérivés de précurseurs hématopoïétiques. Par conséquent, l'effet stimulant du r-metHuG-CSF sur la granulopoïèse peut perturber l'équilibre normal entre les ostéoclastes et les ostéoblastes. L'observation d'une augmentation de l'ostéoclasie et de l'ostéogénèse dans les pattes postérieures (comptant pour 30 % de l'hématopoïèse chez les rats) cadre avec cette hypothèse. Les changements touchant les paramètres biochimiques sériques étaient facilement réversibles à l'arrêt du traitement et ne semblent avoir eu aucune conséquence grave sur le plan toxicologique.

Tandis que des rats ont survécu durant 13 semaines à l'administration quotidienne de r-metHuG-CSF à des doses allant jusqu'à 575 mcg/kg, 5 singes sur 8 (4 mâles et 1 femelle) ayant reçu le r-metHuG-CSF à raison de 1150 mcg/kg sont morts en moins de 18 jours. Des signes de toxicité neurologique ont précédé la mort, qui a été associée à une hausse du nombre de leucocytes périphériques de 15 à 28 fois supérieures aux valeurs initiales ainsi qu'à des foyers hémorragiques infiltrés par des neutrophiles dans le cerveau et le cervelet. En revanche, aucun singe n'est mort après 13 semaines d'administration quotidienne de r-metHuG-CSF par voie intraveineuse à raison de 115 mcg/kg.

Aucun hamster ni chien n'est mort après 14 jours d'administration de r-metHuG-CSF par voie intraveineuse à des doses allant respectivement jusqu'à 34,5 mcg/animal (équivalant à 213,9 mcg/kg, d'après le poids corporel moyen du groupe mesuré avant l'étude) et 345 mcg/kg. Un des singes du groupe témoin est mort au cours de l'étude de 14 jours. Par conséquent, la dose létale de r-metHuG-CSF est supérieure à 115 mg/kg/jour et la mort était associée à une forte exagération de l'activité granulopoïétique.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

Amgen Canada Inc. Monographie de ^{Pr}Neupogen^{MD} (solution pour injection, 300 mcg/mL et 600 mcg/mL), numéro de contrôle 270479, 5 mai 2023.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

PrNivestym^{MD} **(filgrastim injectable)**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Nivestym** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Nivestym** sont disponibles.

Nivestym est un médicament biologique biosimilaire au médicament biologique de référence, Neupogen. Un médicament 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

- Il se peut que votre rate grossisse et subisse une rupture pendant le traitement par Nivestym. Une rupture de la rate peut causer la mort. Communiquez immédiatement avec votre médecin en cas de douleur dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule gauche.
- Si vous êtes porteur du trait drépanocytaire ou atteint de drépanocytose, assurez-vous d'en aviser votre médecin avant de commencer à prendre Nivestym afin de discuter des risques et des bienfaits potentiels du traitement. Chez des patients porteurs du trait drépanocytaire ou atteints de drépanocytose, des crises sévères de drépanocytose ont été associées au traitement par Nivestym et ont entraîné la mort dans certains cas.

Pourquoi utilise-t-on Nivestym?

Nivestym est utilisé pour traiter la neutropénie, une maladie qui fait que l'organisme ne produit pas assez de neutrophiles. La neutropénie prédispose l'organisme aux infections et l'empêche de les combattre. Votre médecin a décidé de vous prescrire Nivestym pour augmenter le nombre de neutrophiles qui combattent les infections.

La neutropénie peut être une maladie chronique ou elle peut être causée par des médicaments qui servent à traiter le cancer. Dans certains cas, l'organisme arrive à produire suffisamment de neutrophiles, mais dans le cadre de votre traitement contre le cancer, votre médecin peut vouloir augmenter le nombre de certaines cellules sanguines (cellules CD34) et les prélever. Les cellules sont prélevées au moyen d'une technique appelée apherèse. Les cellules prélevées sont réinjectées dans votre organisme après que de très fortes doses d'un traitement contre le cancer vous ont été administrées, afin que le nombre de cellules sanguines redevienne normal plus rapidement.

Comment Nivestym agit-il?

Nivestym est une version synthétique du facteur de croissance granulocytaire (G-CSF). Il est produit à l'aide d'un type de bactérie *E. coli*. Le G-CSF est une substance produite naturellement par l'organisme. Il stimule la croissance des neutrophiles, un type de globules blancs jouant un rôle important dans la défense de l'organisme contre l'infection. Nivestym agit en aidant l'organisme à produire davantage de neutrophiles. Pour s'assurer que Nivestym exerce l'effet voulu, votre médecin vous demandera de fournir régulièrement des échantillons de sang, qui seront analysés pour en dénombrer les neutrophiles. Il importe de respecter les directives de votre médecin à cet égard.

Quels sont les ingrédients de Nivestym?

Ingrédient médicamenteux : filgrastim

Ingrédients non médicamenteux : acétate, polysorbate 80, sodium, sorbitol et eau

Sous quelles formes pharmaceutiques se présente Nivestym?

Seringues préremplies (600 mcg/mL)

- 300 mcg/0,5 mL dans une seringue graduée préremplie à usage unique munie d'un dispositif de protection passive de l'aiguille BD UltraSafe Plus^{MC}
- 480 mcg/0,8 mL dans une seringue graduée préremplie à usage unique munie d'un dispositif de protection passive de l'aiguille BD UltraSafe Plus^{MC}

L'embout du piston et le capuchon de l'aiguille de la seringue servant à administrer Nivestym ne contiennent pas de latex de caoutchouc naturel.

Fioles (300 mcg/mL)

- 300 mcg/1 mL dans une fiole à usage unique
- 480 mcg/1,6 mL dans une fiole à usage unique

Le bouchon de la fiole n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

Nivestym ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique (hypersensible) au filgrastim ou à l'un des autres ingrédients. Pour obtenir la liste détaillée des ingrédients médicamenteux et non médicamenteux, voyez plus haut la section « **Quels sont les ingrédients de Nivestym?** »;
- vous êtes allergique à d'autres médicaments produits à l'aide de la bactérie *E. coli*. Consultez votre médecin en cas de doute.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir Nivestym. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous ressentez de la douleur dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule gauche;
- vous souffrez d'ostéoporose (perte de calcium osseux, ce qui rend les os faibles et fragiles);
- vous souffrez de toute autre maladie (surtout si vous pensez avoir une infection);
- vous toussiez, faites de la fièvre ou avez de la difficulté à respirer;
- vous êtes porteur du trait drépanocytaire ou atteint de drépanocytose (un trouble héréditaire qui affecte les globules rouges);
- vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris les médicaments obtenus sans ordonnance;

- vous allaitez;
- vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir.

Autres mises en garde

Nivestym peut réduire le risque d'infection, mais il ne prévient pas toutes les infections. Durant le court laps de temps pendant lequel votre taux de neutrophiles ou celui de votre enfant est faible, une infection pourrait survenir. Il convient par conséquent de demeurer attentif aux signes et aux symptômes courants d'infection, comme la fièvre, les frissons, l'éruption cutanée, le mal de gorge, la diarrhée ou encore une rougeur, une enflure ou une douleur autour d'une coupure ou d'une plaie. Si vous ou votre enfant présentez l'un de ces signes ou symptômes durant le traitement par Nivestym, informez-en immédiatement votre médecin ou votre infirmière.

Il est possible que vous éprouviez une réaction à un point d'injection. Si vous observez une bosse, une enflure ou une ecchymose (bleu) qui persistent au point d'injection, téléphonez à votre médecin.

Si vous êtes porteur du trait drépanocytaire ou atteint de drépanocytose, assurez-vous d'en aviser votre médecin avant de commencer à prendre Nivestym. En cas de crise de drépanocytose à la suite de la prise de Nivestym, avertissez immédiatement votre médecin.

Avant de prendre Nivestym, n'oubliez pas d'informer votre médecin de tout médicament, produit à base de plantes et supplément vitaminique que vous prenez. Si vous prenez du lithium, vous pourriez avoir besoin d'analyses de sang plus fréquentes.

Si vous ou votre enfant recevez Nivestym parce que vous recevez également une chimiothérapie, la dernière dose de Nivestym doit être injectée au moins 24 heures avant la prochaine dose de la chimiothérapie.

Consultez votre médecin si vous observez des ecchymoses ou des saignements inhabituels pendant votre traitement par Nivestym à la suite d'une chimiothérapie, car ceux-ci pourraient indiquer une diminution du nombre de plaquettes sanguines qui réduit la capacité du sang à coaguler.

Si vous avez des questions, adressez-vous à votre médecin.

Que se passe-t-il en cas de grossesse ou d'allaitement?

Nivestym n'a pas été étudié chez les femmes enceintes. Par conséquent, on ne connaît pas ses effets sur le fœtus. Si vous êtes enceinte pendant votre traitement par Nivestym, il se peut que le médicament passe en petite quantité dans le sang de l'enfant à naître. On ignore si Nivestym passe dans le lait maternel. Si vous êtes enceinte, croyez l'être ou prévoyez le devenir ou encore si vous allaitez, vous devez en informer votre médecin avant de prendre Nivestym.

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

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Nivestym :

Les interactions entre Nivestym et d'autres médicaments n'ont pas été étudiées. Certains médicaments, comme le lithium, peuvent modifier la libération de neutrophiles dans la circulation sanguine. Si vous prenez du lithium, vous devez discuter de votre traitement avec votre médecin avant de prendre Nivestym.

Comment prendre Nivestym?

Si vous ou votre enfant prenez Nivestym pendant une chimiothérapie, la première dose doit être administrée au moins 24 heures après la chimiothérapie et la dernière dose de Nivestym doit être injectée au moins 24 heures avant la prochaine dose de la chimiothérapie.

Si vous injectez **Nivestym** à quelqu'un d'autre, il est important que vous sachiez comment procéder, quelle quantité injecter et à quelle fréquence faire les injections.

Nivestym est un liquide présenté en fioles et en seringues préremplies. Le mode d'emploi de chaque présentation est expliqué séparément. Assurez-vous de lire le mode d'emploi qui correspond à la présentation que vous utilisez.

Seringue préremplie

Lisez les renseignements importants ci-dessous avant d'utiliser une seringue préremplie de Nivestym.

Entreposage de la seringue préremplie Nivestym

- La seringue préremplie Nivestym doit être conservée au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C.
- **Ne la congelez pas.**
- Conservez la seringue préremplie Nivestym dans son emballage d'origine pour la protéger de la lumière et éviter de l'endommager.
- Sortez du réfrigérateur la seringue préremplie Nivestym 30 minutes avant de l'utiliser et laissez-la atteindre la température ambiante avant de préparer une injection.
- La seringue préremplie Nivestym peut être laissée à la température ambiante durant 15 jours au maximum. **Jetez toute seringue préremplie Nivestym qui a été laissée plus de 15 jours à la température ambiante.**
- Après avoir injecté votre dose, jetez toute portion inutilisée de Nivestym présente dans la seringue préremplie. **Ne conservez** aucune portion inutilisée de Nivestym présente dans la seringue préremplie en vue d'une utilisation ultérieure.
- **Conservez la seringue préremplie Nivestym et tous vos médicaments hors de la portée des enfants.**

Utilisation de votre seringue préremplie Nivestym

- **Il est important que vous ou votre soignant ne tentiez pas de faire l'injection si votre professionnel de la santé ne vous a pas montré comment procéder.**
- Assurez-vous que le nom Nivestym figure sur l'emballage et l'étiquette de la seringue préremplie.
- **N'utilisez pas** la seringue préremplie Nivestym après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

- **N'agitez pas** la seringue préremplie Nivestym.
- **N'utilisez pas** la seringue préremplie si le médicament est trouble ou a changé de couleur ou s'il contient des flocons ou des particules.
- La seringue préremplie est munie d'un dispositif de protection de l'aiguille qui doit être activé pour recouvrir l'aiguille après l'injection. Le dispositif de protection aide à prévenir les piqûres accidentelles pendant la manipulation de la seringue préremplie.
- **Ne retirez pas** le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie avant d'être prêt à effectuer l'injection.
- **N'utilisez pas** la seringue préremplie Nivestym si le capuchon de l'aiguille est manquant.
- **N'utilisez pas** la seringue préremplie Nivestym si l'emballage a été ouvert ou endommagé.
- **N'utilisez pas** la seringue préremplie si elle est tombée sur une surface dure. La seringue préremplie pourrait être endommagée sans que le bris soit visible. Dans un tel cas, utilisez une nouvelle seringue préremplie.

Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez des questions.

À propos de la seringue préremplie Nivestym

- Deux concentrations de Nivestym sont offertes en seringues préremplies. Selon votre ordonnance, vous recevrez Nivestym en seringues préremplies dosées à 300 mcg/0,5 mL ou à 480 mcg/0,8 mL. Votre professionnel de la santé déterminera la dose en millilitres (mL) qui vous convient, en fonction de votre poids corporel.
- **Vous ne devez pas utiliser les seringues préremplies Nivestym pour injecter une dose de Nivestym de moins de 0,3 mL (180 mcg), car celles-ci ne permettent pas de mesurer avec précision une dose inférieure à 0,3 mL.**
- Lorsque vous recevez vos seringues préremplies Nivestym, vérifiez toujours si :
 - Le nom Nivestym figure sur l'emballage et l'étiquette de la seringue préremplie.
 - La date de péremption figurant sur l'étiquette de la seringue préremplie n'est pas passée. N'utilisez pas une seringue préremplie après la date indiquée sur l'étiquette.
 - La concentration de Nivestym (indiquée en microgrammes sur l'emballage de la seringue préremplie Nivestym) correspond à ce que votre professionnel de la santé vous a prescrit.

Pièces constituant la seringue préremplie Nivestym (voir la Figure A).

La seringue préremplie Nivestym de 300 mcg/0,5 mL est présentée à titre d'exemple.

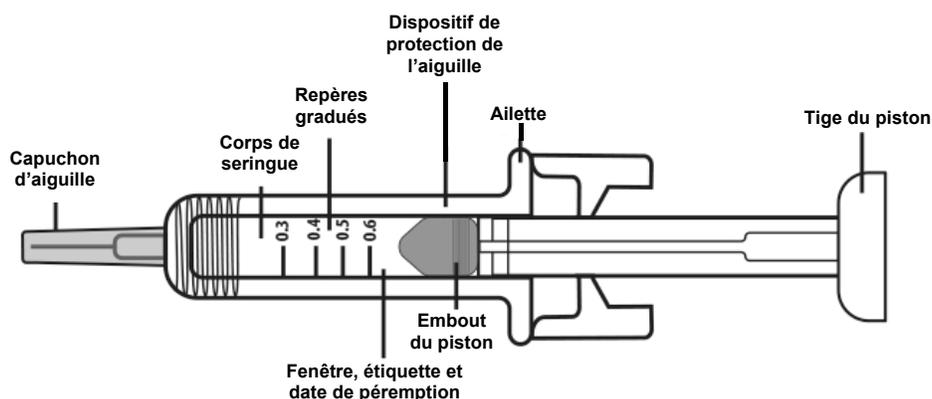


Figure A

Matériel nécessaire à l'injection

Inclus dans l'emballage :

- Une nouvelle seringue préremplie Nivestym

Non inclus dans l'emballage (voir la figure B)

- Un pansement adhésif
- Un tampon imbibé d'alcool
- Un tampon d'ouate ou de gaze
- Un contenant pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants

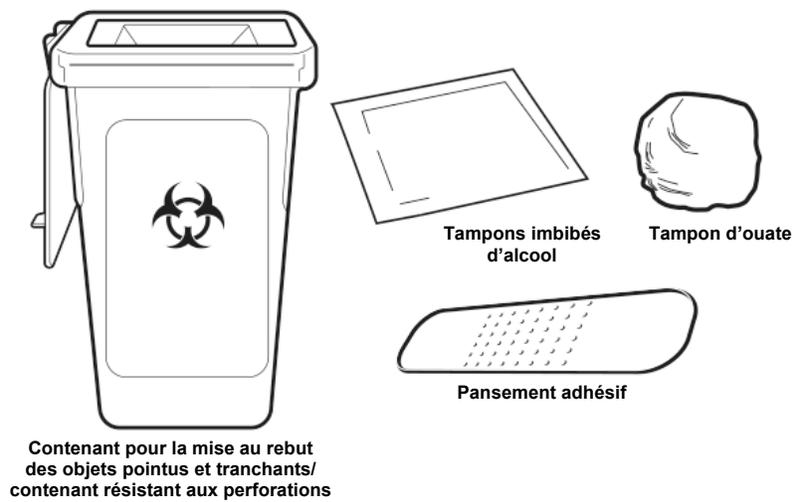


Figure B

La figure C montre un dispositif de protection de l'aiguille qui n'a pas encore été activé. La seringue préremplie est prête à utiliser. Voici la configuration de la seringue préremplie avant son utilisation.

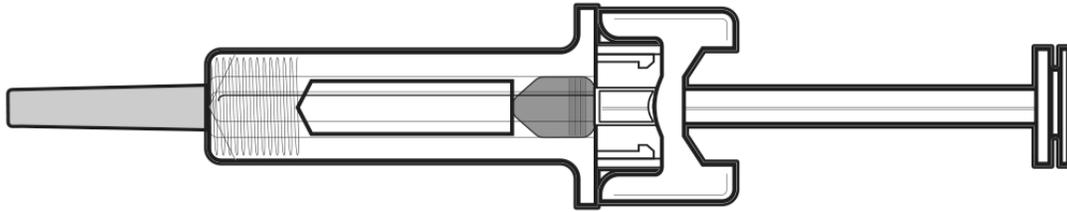


Figure C

La figure D montre un dispositif de protection de l'aiguille qui a été activé. Voici la configuration de la seringue préremplie après son utilisation.

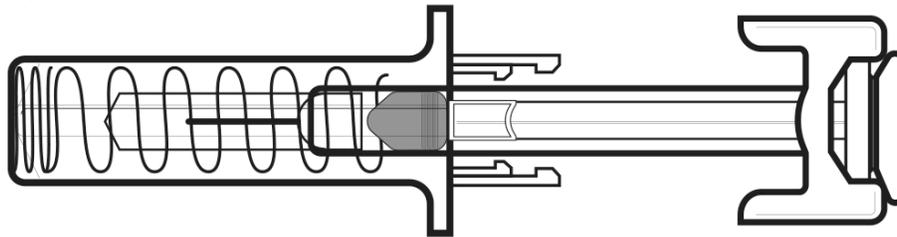


Figure D

Préparation de la seringue préremplie Nivestym

Étape 1 : Trouvez un plan de travail propre et bien éclairé.

Étape 2 : Sortez du réfrigérateur l'emballage contenant la seringue préremplie servant à administrer Nivestym et, **sans l'ouvrir**, laissez-le sur votre plan de travail pendant au moins **30** minutes afin qu'il atteigne la température ambiante. Remettez l'emballage contenant les autres seringues inutilisées dans le réfrigérateur.

- **N'agitez pas la seringue préremplie.**
- **N'exposez pas la seringue préremplie directement à la lumière du soleil.**

Étape 3 : Lavez-vous les mains à l'eau et au savon.

Étape 4 : Retirez la seringue préremplie de son emballage. Assurez-vous que le dispositif de protection de l'aiguille recouvre le corps de la seringue. **Ne faites pas glisser le dispositif de protection de l'aiguille sur le capuchon de l'aiguille avant l'injection.** Cela pourrait activer ou bloquer le dispositif de protection de l'aiguille. La figure C ci-dessus représente la seringue préremplie avant son utilisation.

Si le dispositif de protection recouvre l'aiguille, c'est qu'il a été activé. La figure D ci-dessus représente la seringue préremplie après son utilisation. **N'utilisez pas cette seringue préremplie Nivestym.** Procurez-vous une autre seringue préremplie non activée et prête à utiliser.

Étape 5 : Vérifiez la date d'expiration indiquée sur la seringue préremplie Nivestym. **N'utilisez pas la seringue préremplie Nivestym si la date de péremption est passée.**

Étape 6 : Examinez le médicament et la seringue. Tournez la seringue préremplie pour exposer le médicament et les repères gradués dans la fenêtre. Jetez un coup d'œil à la fenêtre de la seringue préremplie Nivestym. Assurez-vous que le médicament contenu dans la seringue préremplie est limpide et incolore.

- **N'utilisez pas la seringue préremplie Nivestym si :**
 - Le médicament est trouble ou a changé de couleur, ou contient des flocons ou des particules.
 - N'importe quelle partie de la seringue préremplie semble fissurée ou brisée.
 - La seringue préremplie a été échappée.
 - Le capuchon de l'aiguille est manquant ou il n'est pas fixé solidement.
 - La date de péremption figurant sur l'étiquette est passée.
- Dans tous ces cas, utilisez une nouvelle seringue préremplie et communiquez avec votre professionnel de la santé.

Étape 7 : Choisissez le point d'injection.

- Changez de point d'injection d'une injection à l'autre, conformément aux directives de votre professionnel de la santé à cet égard. Vous pouvez injecter le médicament dans les régions du corps suivantes (voir la figure E) :
 - devant de la cuisse;
 - ventre (abdomen), mais jamais à moins de **2** pouces du nombril;
 - partie supérieure externe du bras, seulement si un soignant effectue l'injection;
 - partie supérieure externe de la fesse, seulement si un soignant effectue l'injection.



Figure E

- Changez de point d'injection d'une injection à l'autre.
- **N'injectez pas** le médicament dans une région sensible, rouge, contusionnée ou durcie. Évitez d'effectuer les injections dans les régions présentant des cicatrices ou des vergetures.

Étape 8 : Nettoyez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool. Voir la figure F.

- Laissez sécher la peau.
- **Ne retouchez plus** la zone nettoyée avant l'injection.

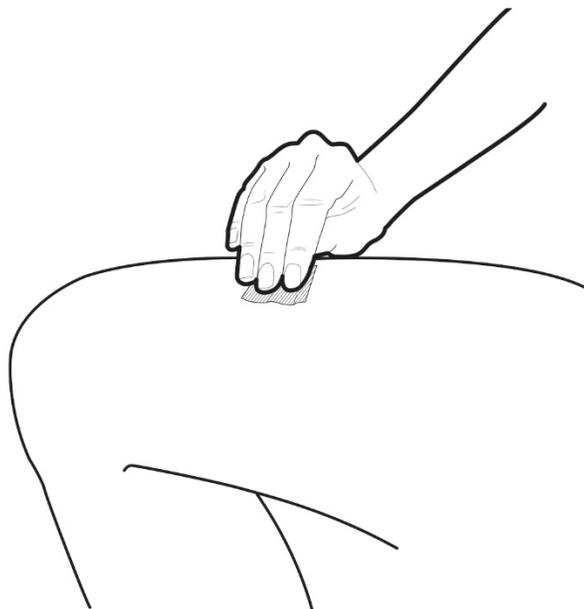


Figure F

Étape 9 : Tenez le dispositif de protection de l'aiguille de la seringue préremplie en pointant le capuchon de l'aiguille vers le haut. Enlevez prudemment le capuchon de l'aiguille en le tirant bien droit dans une direction opposée à celle de votre corps. Jetez le capuchon de l'aiguille. **Ne remettez pas le capuchon sur l'aiguille.** Voir la figure G.



Figure G

Votre professionnel de la santé vous a prescrit soit une dose complète, soit une dose partielle.

- Si votre médecin vous a prescrit une dose partielle de Nivestym, suivez les étapes 10 à 18.
- Si votre médecin vous a prescrit une dose complète de Nivestym, vous devez injecter **tout** le médicament contenu dans la seringue préremplie. Pour injecter une dose complète, sautez les étapes 10 et 11, et suivez les étapes 12 à 18.

Administration d'une dose partielle

Étape 10 : L'aiguille pointée vers le haut, tapotez délicatement le corps de la seringue pour faire remonter l'air à la surface. Voir la figure H.

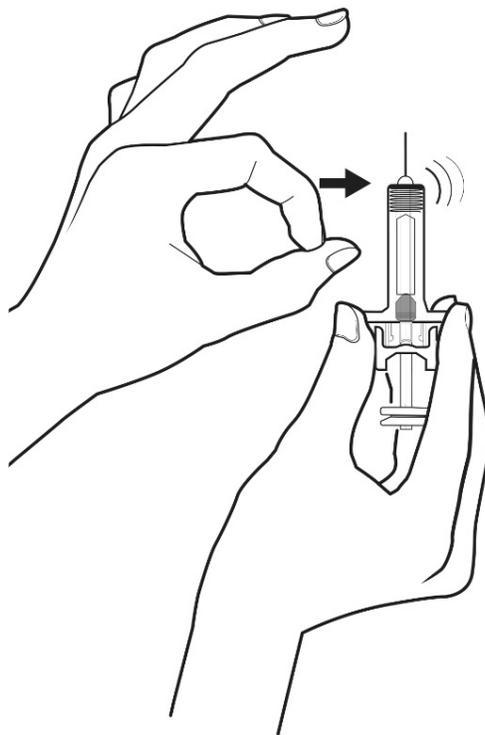


Figure H

Étape 11 : En tenant la seringue préremplie comme dans l'illustration, appuyez lentement sur la tige du piston pour éjecter le surplus d'air et de médicament jusqu'à ce que la pointe de l'embout conique du piston soit alignée sur le repère gradué de la seringue correspondant à la dose qui vous a été prescrite. Voir la figure I pour l'exemple d'une dose de 0,3 mL. Votre dose pourrait ne pas correspondre à l'exemple présenté.

Veillez à ne pas activer le dispositif de protection de l'aiguille avant usage. **N'utilisez pas la seringue préremplie Nivestym si elle a été activée.**

Assurez-vous de nouveau que la seringue préremplie contient la dose voulue de Nivestym.

Vous ne devez pas utiliser les seringues préremplies Nivestym pour injecter une dose de Nivestym de moins de 0,3 mL (180 mcg), car celles-ci ne permettent pas de mesurer avec précision une dose inférieure à 0,3 mL.

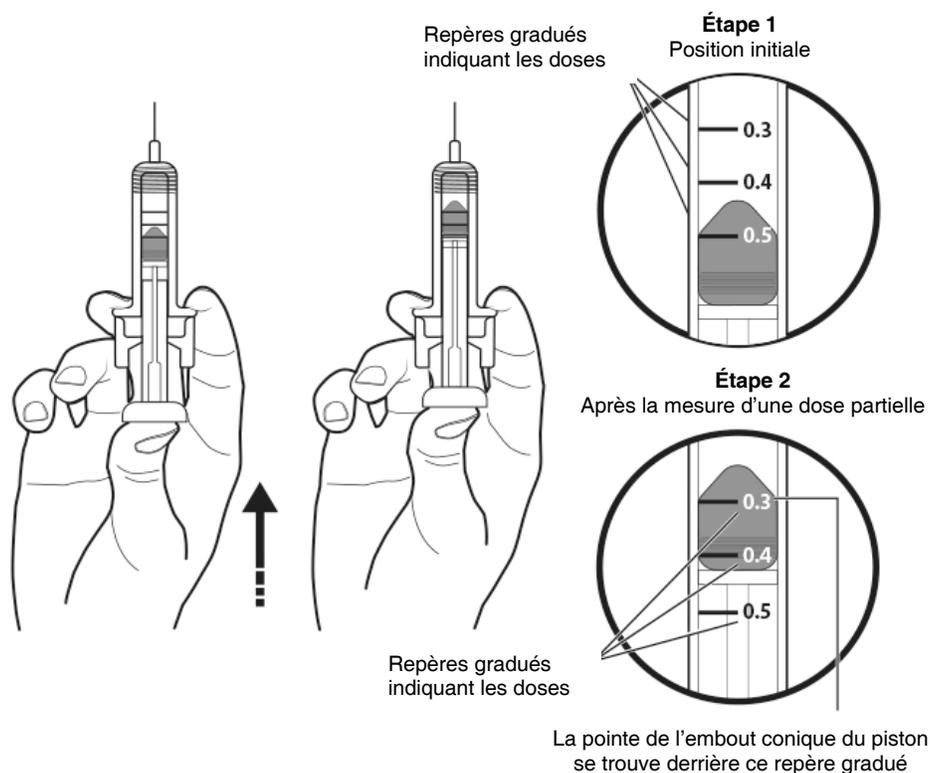


Figure I

Administration de Nivestym à l'aide de la seringue préremplie

Étape 12 : D'une main, pincez délicatement la peau au point d'injection et tenez-la. Voir la figure J.



Figure J

Étape 13 : De l'autre main, tenez la seringue préremplie comme s'il s'agissait d'un crayon. D'un mouvement rapide et court, introduisez l'aiguille dans la peau à un angle de 45° ou de 90°, comme dans l'illustration. Voir la figure K.

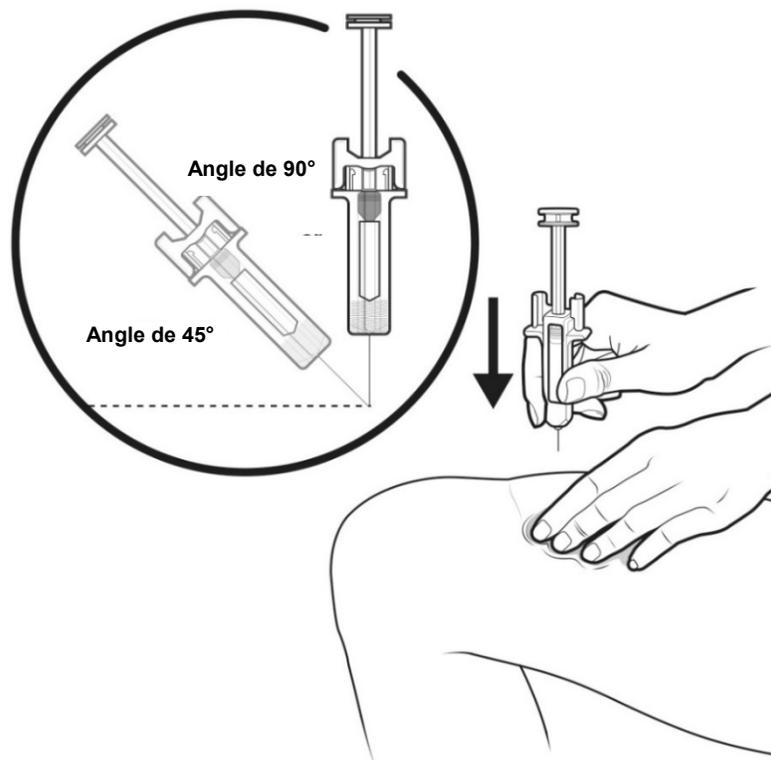


Figure K

Étape 14 : En exerçant une pression constante, enfoncez lentement et à fond la tige du piston. Maintenez la tige du piston complètement enfoncée, sans modifier la position de la seringue, pendant 5 secondes. Voir la figure L.



Figure L

Étape 15 : Maintenez la tige du piston complètement enfoncée et retirez délicatement l'aiguille du point d'injection en la tirant bien droit. Voir la figure M.

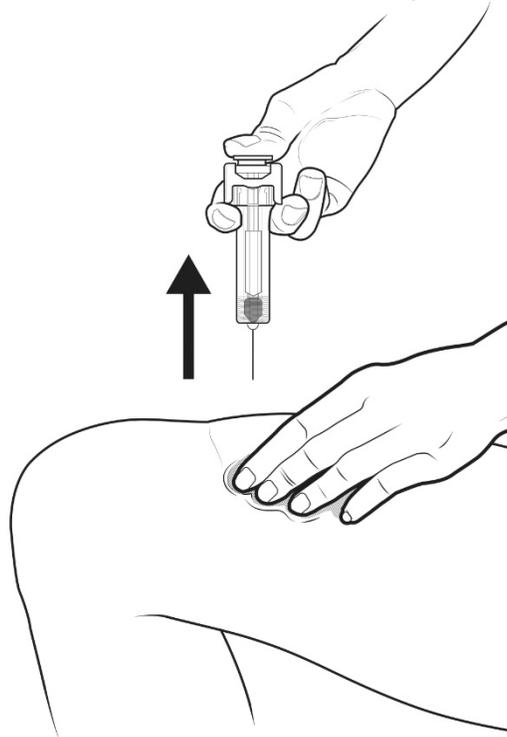


Figure M

Étape 16 : Au moment où vous lâchez la tige du piston, le dispositif de protection de l'aiguille glissera par-dessus l'aiguille sur toute sa longueur et se verrouillera automatiquement. **Ne remettez pas le capuchon sur l'aiguille.** Voir la figure N.

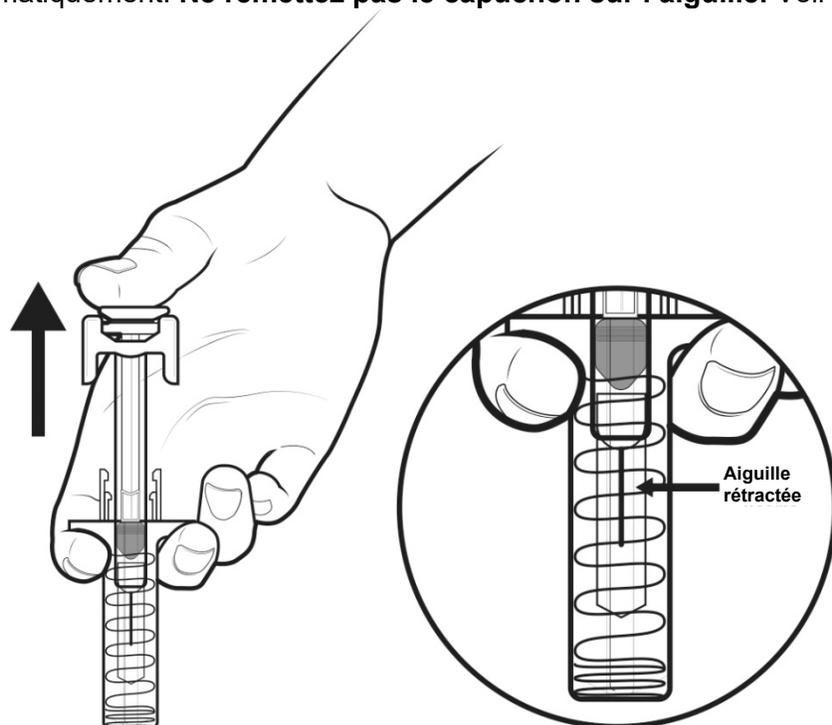


Figure N

Étape 17 : Il peut y avoir un peu de sang au point d'injection. Vous pouvez placer un tampon d'ouate ou de gaze sur le point d'injection, puis appuyer dessus pendant 10 secondes. **Ne frottez pas** le point d'injection. Vous pouvez recouvrir le point d'injection d'un petit pansement adhésif, au besoin. Voir la figure O.

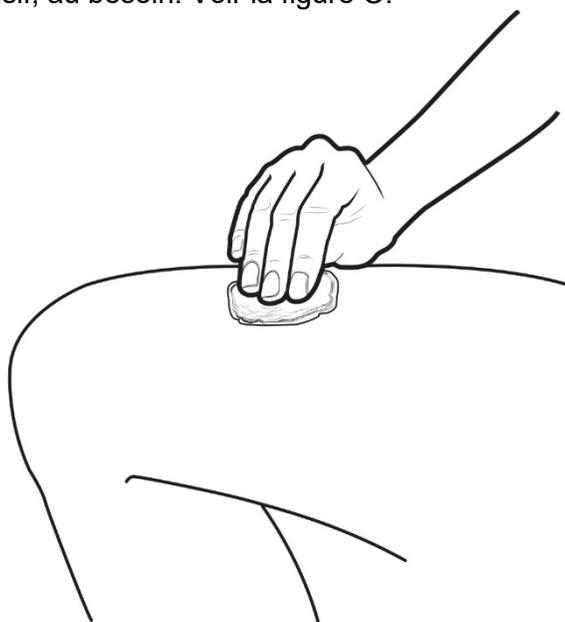


Figure O

Étape 18 : Jetez la seringue conformément aux directives de votre professionnel de la santé ou aux instructions figurant ci-dessous. Certaines lois provinciales ou locales peuvent encadrer l'élimination des aiguilles et des seringues usagées. Voir la figure P.

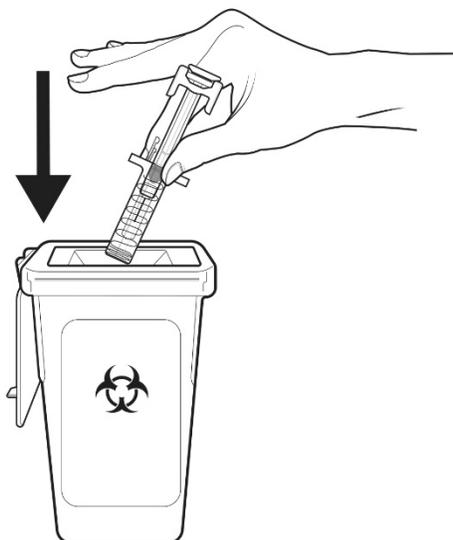


Figure P

Comment dois-je me débarrasser des seringues préremplies servant à administrer Nivestym après les avoir utilisées?

- Jetez la seringue préremplie usagée dans un contenant pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants tout de suite après l'injection du médicament. **Ne jetez pas** les seringues avec les ordures ménagères.
- **Gardez toujours le contenant pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants hors de la portée des enfants.**
- Si vous ne disposez pas d'un contenant pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants, vous pouvez utiliser un contenant domestique qui est :
 - fait de plastique résistant;
 - doté d'un couvercle hermétique et résistant aux perforations;
 - droit et stable à l'usage;
 - résistant aux fuites;
 - doté d'une étiquette signalant qu'il contient des déchets dangereux.
- Lorsque le contenant pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants est presque plein, vous devez l'éliminer conformément aux règles en vigueur dans votre région. Certaines lois provinciales ou locales peuvent encadrer l'élimination des aiguilles et des seringues usagées.
- Ne jetez pas votre contenant pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants avec les ordures ménagères, sauf si les règles en vigueur dans votre région le permettent. Ne recyclez pas votre contenant pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants.

Si vous n'utilisez pas les fioles, reportez-vous à la section « Dose habituelle » de la page 63 des Renseignements destinés aux patients.

Fiole à usage unique

Lisez les renseignements importants ci-dessous avant d'utiliser une fiole de Nivestym.

Entreposage de la fiole Nivestym

- La fiole Nivestym doit être conservée au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C.
- **Ne la congelez pas.**
- Conservez la fiole Nivestym dans son emballage en carton d'origine pour la protéger de la lumière et éviter de l'endommager.
- Sortez la fiole Nivestym du réfrigérateur 30 minutes avant de l'utiliser et laissez-la atteindre la température ambiante avant de préparer une injection.
- La fiole Nivestym peut être laissée à la température ambiante durant 15 jours au maximum. **Jetez toute fiole Nivestym qui a été laissée plus de 15 jours à la température ambiante.**
- Après avoir injecté votre dose, jetez toute portion inutilisée de Nivestym présente dans la fiole. **Ne conservez pas** la portion inutilisée de Nivestym présente dans la fiole en vue d'une utilisation ultérieure.
- **Conservez la fiole de Nivestym et tous vos médicaments hors de la portée des enfants.**

Utilisation de la fiole Nivestym

- **Il est important que vous ou votre soignant ne tentiez pas de faire l'injection si votre professionnel de la santé ne vous a pas montré comment procéder.**
- Assurez-vous que le nom Nivestym figure sur l'emballage et l'étiquette de la fiole.
- **Utilisez la fiole une seule fois. Jetez la fiole ainsi que toute portion de Nivestym inutilisée qu'elle contient.**
- **N'utilisez pas** la fiole Nivestym après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.
- **N'agitez pas** la fiole Nivestym.
- **N'utilisez pas** la fiole si le médicament est trouble ou a changé de couleur ou s'il contient des flocons ou des particules.

Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez des questions.

À propos de la fiole Nivestym

- Deux concentrations de Nivestym sont offertes en fioles à usage unique. Selon votre ordonnance, vous recevrez Nivestym en fioles à usage unique dosées à 300 mcg/1 mL ou à 480 mcg/1,6 mL. Votre médecin déterminera la dose en millilitres (mL) qui vous convient, en fonction de votre poids corporel.
- Lorsque vous recevez vos fioles Nivestym, vérifiez toujours si :
 - le nom Nivestym figure sur l'emballage et l'étiquette de la fiole.
 - la date de péremption figurant sur l'étiquette de la fiole Nivestym n'est pas passée. **N'utilisez pas une fiole Nivestym après la date indiquée sur l'étiquette.**
 - la concentration de Nivestym (indiquée en microgrammes sur l'emballage de la fiole Nivestym) correspond à ce que votre médecin vous a prescrit.

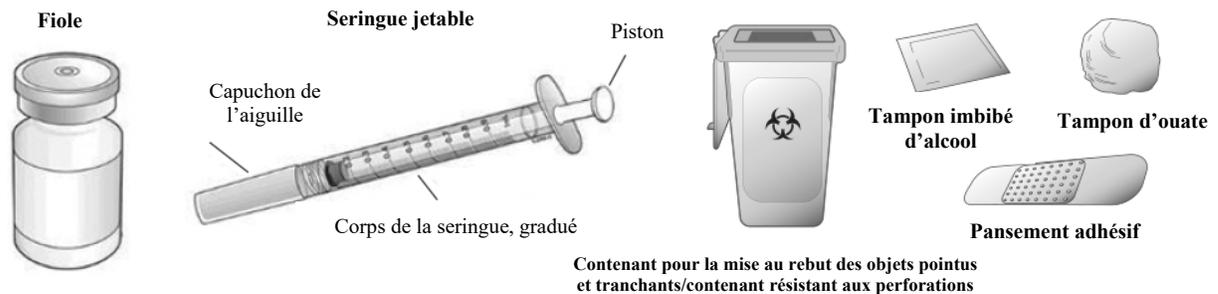
Matériel nécessaire à l'injection

Inclus dans l'emballage :

- Une nouvelle fiole Nivestym à usage unique

Non inclus dans l'emballage :

- Une seringue et une aiguille jetables
- Deux tampons imbibés d'alcool
- Un tampon d'ouate ou de gaze
- Un pansement adhésif
- Contenant pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants



- Utilisez uniquement les seringues et les aiguilles jetables prescrites par votre professionnel de la santé.
- Utilisez les seringues et les aiguilles une seule fois. Jetez toute seringue ou aiguille qui a été utilisée. Voir l'étape 9 – Élimination du matériel d'injection utilisé, pour connaître les règles de mise au rebut des seringues et des aiguilles usagées.
- Utilisez uniquement une seringue graduée en dixièmes de millilitres (mL).
- Votre professionnel de la santé vous montrera comment mesurer la dose exacte de Nivestym. Cette dose se mesure en millilitres (mL).

Préparation de la fiole Nivestym

Étape 1 : Sortez la fiole du réfrigérateur. Trouvez un plan de travail propre, bien éclairé et plat.

Étape 2 : Placez la fiole sur un plan de travail propre pendant 30 minutes afin de la laisser atteindre la température ambiante avant de faire une injection.

- **N'essayez pas** de réchauffer la fiole à l'aide d'une source de chaleur comme de l'eau chaude ou un four à micro-ondes.
- **N'exposez pas la fiole à la lumière directe du soleil.**
- **N'agitez pas** la fiole.
- Utilisez la fiole une seule fois.

Étape 3 : Lavez-vous bien les mains à l'eau et au savon.

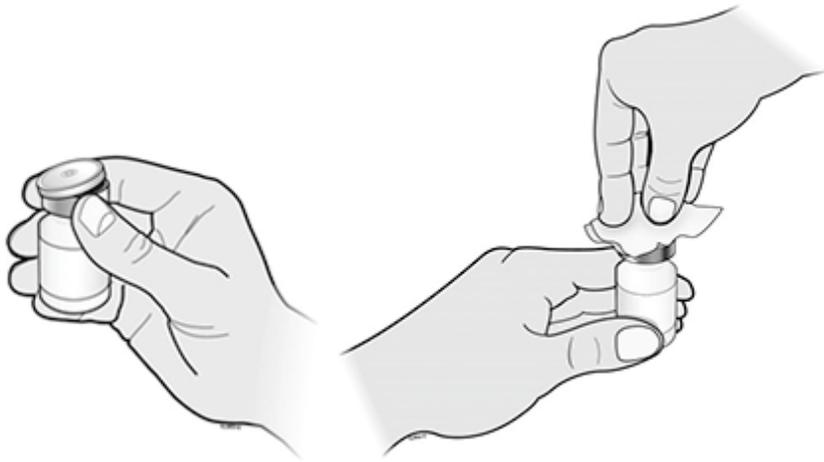
Étape 4 : Examinez la fiole.

Assurez-vous que le médicament contenu dans la fiole est limpide et incolore.

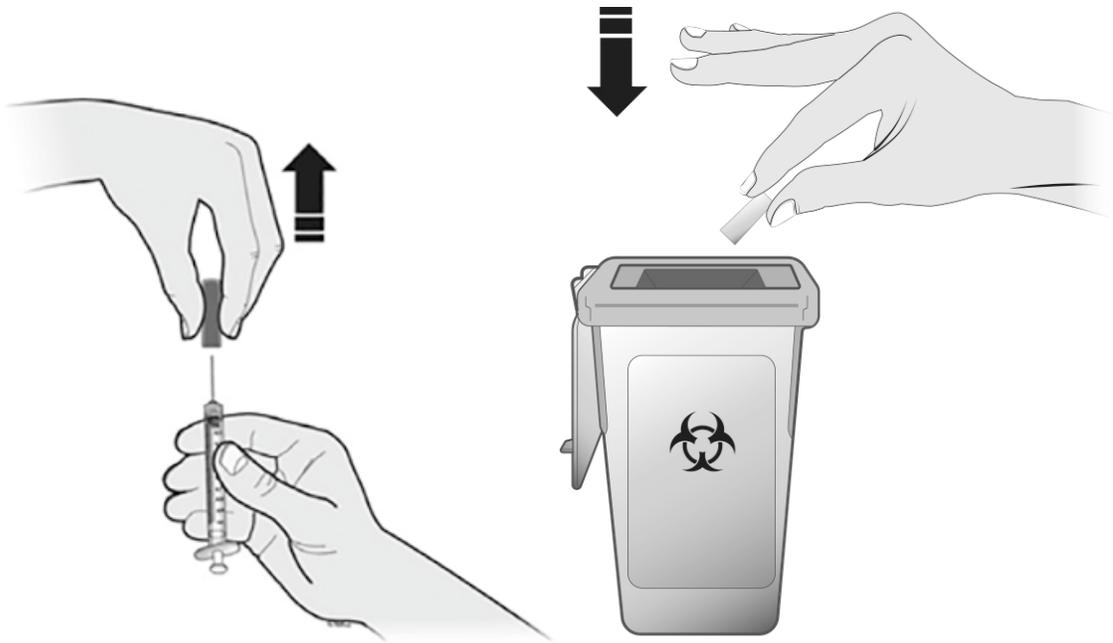
- **N'utilisez pas** la fiole si :
 - Le médicament est trouble ou a changé de couleur, ou contient des flocons ou des particules.
 - La date de péremption figurant sur l'étiquette est passée.
- Dans tous les cas, utilisez une nouvelle fiole et communiquez avec votre professionnel de la santé.

Étape 5 : Préparation de la dose

- A** Enlevez le couvercle de la fiole. Nettoyez le bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool.



- B** Vérifiez l'emballage de l'aiguille et de la seringue. Si l'emballage a été ouvert ou endommagé, n'utilisez pas l'aiguille ni la seringue. Jetez l'aiguille et la seringue dans le contenant pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants.
- C** Tenez le corps de la seringue en pointant le capuchon de l'aiguille vers le haut. Enlevez prudemment le capuchon de l'aiguille en le tirant bien droit dans une direction opposée à celle de votre corps.

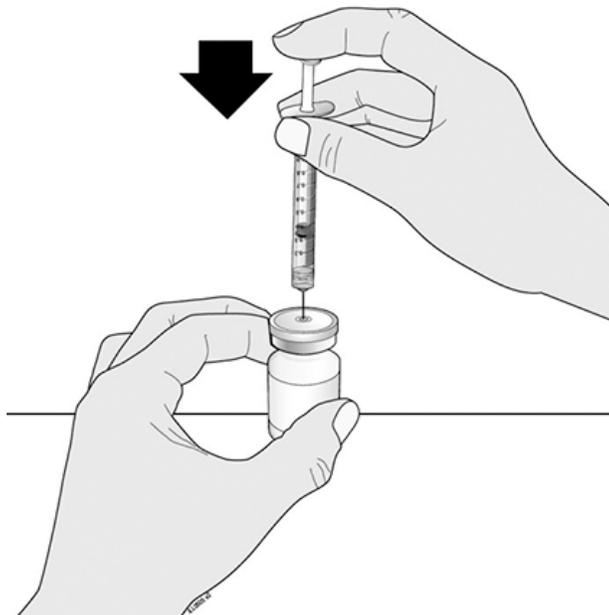


Tirez sur le piston pour aspirer dans la seringue une quantité d'air égale (en mL) à la dose de Nivestym prescrite par votre professionnel de la santé.

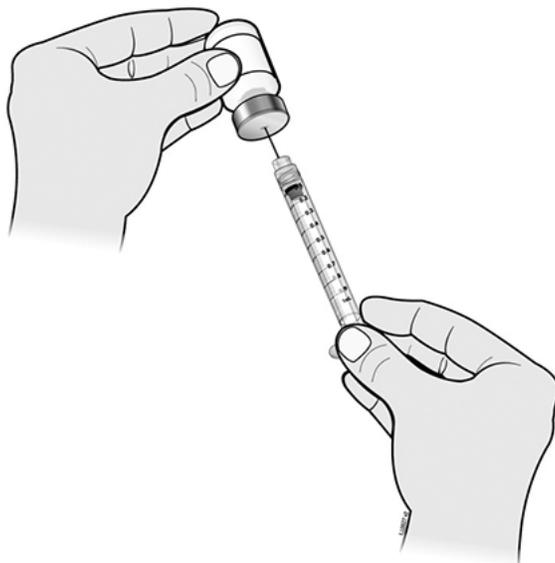
Important : Jetez le capuchon de l'aiguille dans le contenant pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants. Ne remettez pas le capuchon sur l'aiguille.

D Laissez la fiole sur le plan de travail et insérez l'aiguille verticalement dans le bouchon de caoutchouc. N'insérez pas l'aiguille dans le bouchon de caoutchouc plus d'une fois.

E Enfoncez le piston de la seringue pour injecter dans la fiole de Nivestym tout l'air contenu dans la seringue.

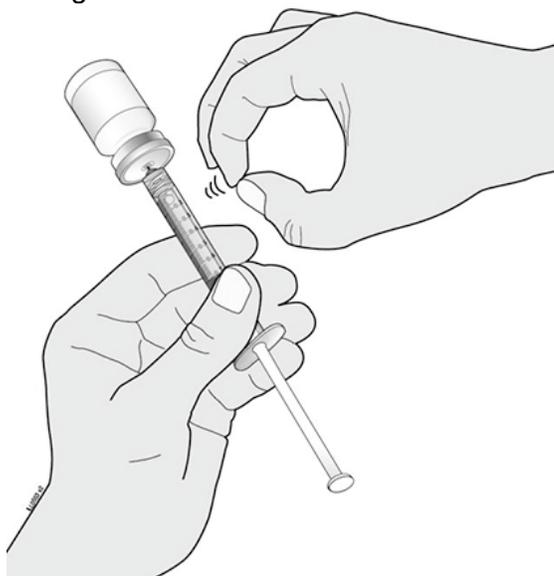


- F** Maintenez l'aiguille dans la fiole et tournez la fiole à l'envers. Assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille est plongée dans la solution de Nivestym.



- G** Maintenez la fiole à l'envers et tirez lentement sur le piston pour remplir le corps de la seringue de solution de Nivestym jusqu'au repère gradué (mL) correspondant à la dose prescrite par votre professionnel de la santé.

- H** Maintenez l'aiguille dans la fiole et vérifiez s'il y a des bulles d'air dans la seringue. S'il y en a, tapotez délicatement le corps de la seringue avec votre doigt jusqu'à ce qu'elles remontent dans le haut de la seringue. Enfoncez ensuite lentement le piston pour faire sortir les bulles d'air de la seringue.



- I** Maintenez l'extrémité de l'aiguille dans la solution et tirez de nouveau le piston jusqu'au repère gradué sur le corps de la seringue qui correspond à la dose qui vous a été prescrite. Vérifiez de nouveau s'il y a des bulles d'air. La présence d'air dans la seringue ne présente aucun danger pour vous, mais la dose de Nivestym peut se trouver réduite si

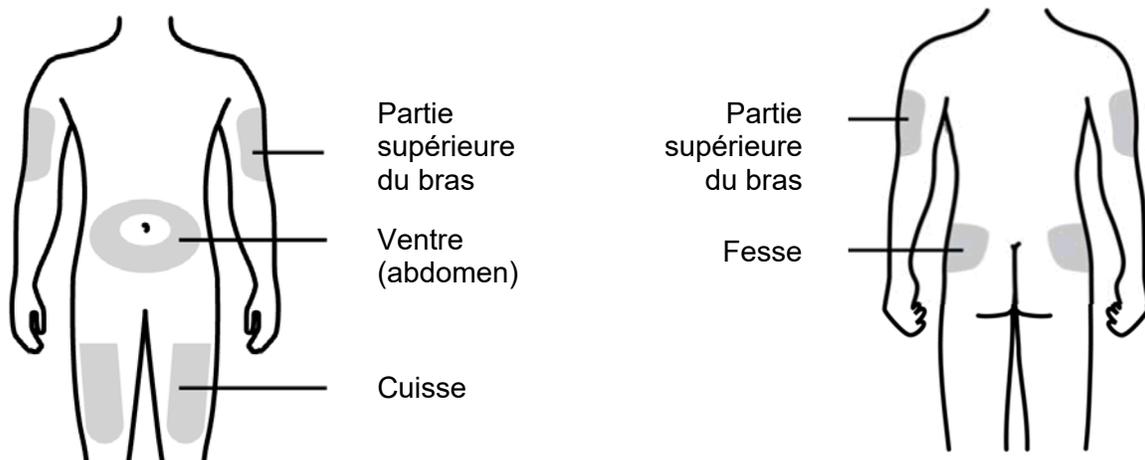
les bulles d'air sont trop grosses. S'il y a encore des bulles d'air, répétez les étapes ci-dessus pour les éliminer.

- J** Assurez-vous de nouveau que la seringue contient la dose voulue. Il est important d'utiliser la dose exacte prescrite par votre professionnel de la santé. Ne retirez pas l'aiguille de la fiole. Couchez la fiole sur le plan de travail sans en retirer l'aiguille.

Étape 6 : Choix et préparation du point d'injection

K Choisissez un point d'injection.

- Cuisse
- Ventre (abdomen), mais jamais à moins de 2 pouces du nombril
- Partie supérieure externe de la fesse (seulement si une autre personne vous injecte le médicament)
- Partie supérieure externe du bras (seulement si une autre personne vous injecte le médicament)



L Préparez et nettoyez le point d'injection.

Administration de Nivestym à l'aide de la fiole

Étape 7 : Nettoyez le point d'injection avec un tampon propre imbibé d'alcool.

- Laissez sécher la peau.
- **Ne retouchez plus** la zone nettoyée avant l'injection.
- Si vous souhaitez faire l'injection dans une région du corps où le médicament a été injecté précédemment, assurez-vous de ne pas choisir le même point d'injection.
- **N'injectez pas** le médicament dans une région sensible, contusionnée, rouge ou durcie. Évitez d'effectuer les injections dans les régions présentant des cicatrices ou des vergetures.

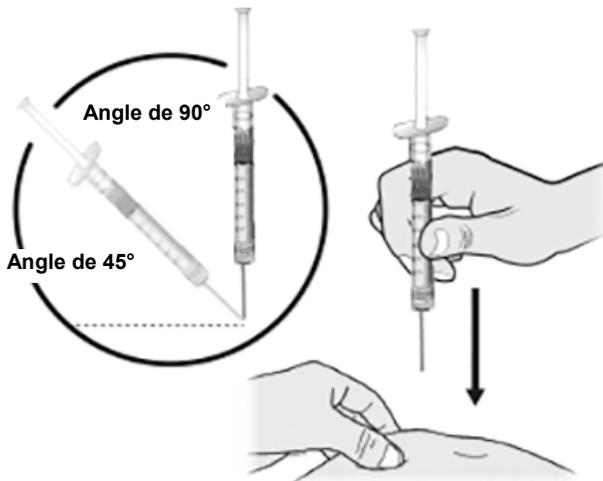
Étape 8 : Injection par voie sous-cutanée (sous la peau)

- Retirez de la fiole l'aiguille de la seringue préparée.
- Pincez la peau au point d'injection pour créer une surface ferme.

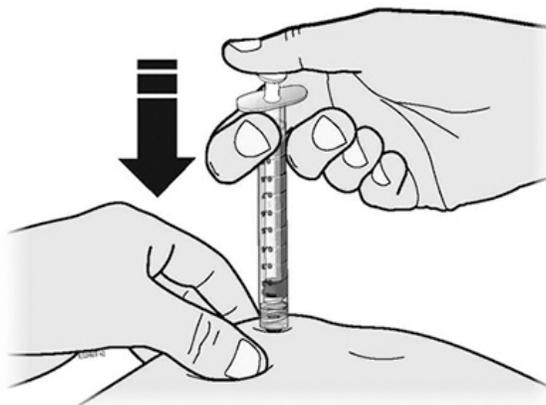


Important : Continuez de pincer la peau durant l'injection.

- Pincez la peau. Introduisez l'aiguille dans la peau à un angle de 45° ou de 90°.



- En exerçant une pression constante, enfoncez lentement et à fond la tige du piston.



- Une fois l'injection terminée, retirez délicatement l'aiguille du point d'injection en maintenant le même angle de 45° ou de 90° que lors de l'insertion de l'aiguille.

Comment dois-je me débarrasser des fioles ayant servi à administrer Nivestym?

Étape 9 : Élimination du matériel d'injection utilisé

- Jetez la seringue, l'aiguille et la fiole qui ont été utilisées.



- Jetez les seringues, les aiguilles et les fioles usagées dans un contenant pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants tout de suite après l'injection du médicament. **Ne jetez pas** les seringues, les aiguilles, ni les fioles avec les ordures ménagères.
- **Si vous ne disposez pas d'un contenant pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants, vous pouvez utiliser un contenant domestique qui est :**
 - fait de plastique résistant;
 - doté d'un couvercle hermétique et résistant aux perforations;
 - droit et stable à l'usage;
 - résistant aux fuites;
 - doté d'une étiquette signalant qu'il contient des déchets dangereux.
- Lorsque le contenant pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants est presque plein, vous devez l'éliminer conformément aux règles en vigueur dans votre région. Certaines lois provinciales ou locales peuvent encadrer l'élimination des aiguilles et des seringues usagées.

Important : Gardez toujours le contenant pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants hors de la portée des enfants.

- Examinez le point d'injection.

S'il y a du sang, placez un tampon d'ouate ou de gaze sur le point d'injection, puis appuyez dessus. **Ne frottez pas** le point d'injection. Appliquez un pansement adhésif, au besoin.

Dose habituelle

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

Surdose

Administrez toujours la dose exacte de Nivestym. Une dose trop faible de Nivestym pourrait ne pas vous protéger contre les infections, tandis qu'une dose trop élevée de Nivestym pourrait provoquer la production d'un trop grand nombre de neutrophiles et leur libération dans votre sang.

Si vous pensez que vous ou votre enfant avez reçu une trop grande quantité de Nivestym, communiquez immédiatement avec un 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 omise

Nivestym doit être injecté au même moment chaque jour. Si vous oubliez une dose, communiquez avec votre médecin ou votre infirmière.

Renseignements sur la façon d'injecter Nivestym :

Des instructions détaillées sur la façon d'injecter Nivestym sont fournies dans la section « **Mode d'emploi** ». **Il est important que vous ne tentiez pas de faire l'injection si votre médecin ou votre infirmière ne vous a pas montré comment procéder.**

Vous ne devez pas utiliser les seringues préremplies graduées à usage unique Nivestym pour injecter une dose de Nivestym de moins de 0,3 mL, car celles-ci ne permettent pas de mesurer avec précision une dose inférieure à 0,3 mL.

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

Lorsque vous recevez Nivestym, vous ou votre enfant pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessus. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- **Rupture de la rate.** Il se peut que la rate grossisse et qu'il y ait rupture pendant le traitement par Nivestym. Une rupture de la rate peut causer la mort. La rate est située dans la partie supérieure gauche de l'abdomen. Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous ou votre enfant avez des douleurs dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule gauche. Ces douleurs pourraient signifier que votre rate ou celle de votre enfant est plus grosse que la normale ou qu'il y a eu rupture.
- **Réactions allergiques graves.** Nivestym peut causer des réactions allergiques graves. Ces réactions peuvent entraîner des éruptions cutanées sur tout le corps, un essoufflement, une respiration sifflante, des étourdissements, de l'enflure autour de la bouche ou des yeux, un pouls rapide et la transpiration. Si vous ou votre enfant commencez à présenter l'un de ces symptômes, arrêtez de prendre Nivestym et appelez votre médecin ou rendez-vous immédiatement à l'urgence. Si vous ou votre enfant avez une réaction allergique pendant l'injection de Nivestym, cessez l'injection immédiatement.
- **Problème pulmonaire grave appelé syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).** Appelez votre médecin ou allez immédiatement à l'urgence si vous ou votre enfant ressentez un essoufflement, avez de la difficulté à respirer ou avez une respiration rapide.

- **Crise provoquée par la drépanocytose.** Appelez votre médecin ou allez immédiatement à l'urgence si vous ou votre enfant ressentez une douleur très vive aux os, à la poitrine, à l'abdomen ou aux articulations.
- **Lésion rénale (glomérulonéphrite).** Téléphonnez immédiatement à votre médecin en cas de bouffissure du visage ou d'enflure des chevilles, de sang dans l'urine ou d'urine de couleur brune, ou encore si vous urinez moins souvent que d'habitude.

Quels sont les effets secondaires les plus fréquents de Nivestym?

L'effet secondaire le plus courant que vous et votre enfant pourriez ressentir est une douleur dans les os, les articulations et/ou les muscles. La prise d'un analgésique ne contenant pas d'acide acétylsalicylique (aspirine), comme l'acétaminophène, permet généralement de soulager cette douleur.

Il existe d'autres effets secondaires courants, notamment la fatigue, le mal de tête, la perte d'appétit, la diarrhée, la toux, le mal de gorge, la hausse des taux d'enzymes hépatiques et la diminution du nombre de plaquettes (cellules contribuant à la coagulation), laquelle accroît le risque de saignement ou d'ecchymoses (bleus).

Certaines personnes peuvent présenter une bosse, une rougeur, une ecchymose ou une enflure au point d'injection ou y ressentir une démangeaison. Il peut alors s'agir d'une allergie aux ingrédients de Nivestym ou d'une réaction locale. Si vous remarquez des signes de réaction locale, communiquez avec votre médecin. **En tout temps, si une réaction allergique grave survient, appelez immédiatement un médecin ou les services d'urgence (p. ex., composez le 911).**

Si un effet secondaire devient grave ou si vous remarquez un effet secondaire qui n'est pas mentionné dans ce feuillet, veuillez en parler à votre médecin ou à votre pharmacien.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
PEU FRÉQUENT (≥ 0,1 % et < 1 %)			
Douleur osseuse		√	
Syndrome de détresse respiratoire aiguë (se manifestant notamment par les symptômes suivants : fièvre, essoufflement, toux ou congestion des poumons)		√	√
Hémorragie alvéolaire et hémoptysie (se manifestant notamment par les symptômes suivants : saignement d'origine pulmonaire et expectoration de sang)		√	√

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
Faible nombre de plaquettes (thrombocytopénie) (se manifestant notamment par les symptômes suivants : tendance aux ecchymoses [bleus] et aux saignements)		√	
Syndrome de fuite capillaire (se manifestant notamment par les symptômes suivants : enflure ou boursouffure, parfois associées à un besoin d'uriner moins fréquent, une difficulté à respirer, un gonflement de l'abdomen, une sensation de ballonnement et une fatigue générale)		√	
RARE (≥ 0,01 et < 0,1 %)			
Hématopoïèse extramédullaire (production de cellules sanguines [globules rouges, globules blancs et/ou plaquettes] à l'extérieur du site de production habituel [moelle osseuse]); peut entraîner une augmentation du volume de la rate et du foie ou l'apparition de taches roses, rouges, bleues ou violettes ou de bosses sur la peau		√	
TRÈS RARE (< 0,01 %)			
Splénomégalie (augmentation du volume de la rate, se manifestant notamment par les symptômes suivants : douleur dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule gauche)		√	
Ostéoporose chez des enfants atteints de neutropénie chronique sévère (se manifestant notamment par une diminution de la densité osseuse qui rend les os		√	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
plus faibles, plus fragiles et susceptibles de se fracturer)			
Réactions allergiques (éruption cutanée généralisée, essoufflement, baisse de la tension artérielle [causant habituellement des étourdissements], enflure autour de la bouche ou des yeux, pouls rapide, faiblesse, transpiration, rougeur intense, enflure ou démangeaisons au point d'injection)		√	√
Vascularite cutanée (se manifestant notamment par les signes suivants : inflammation des vaisseaux sanguins de la peau)		√	
Syndrome de Sweet (se manifestant notamment par les symptômes suivants : lésions violacées, saillantes et douloureuses sur les membres, et parfois sur le visage et le cou, accompagnées de fièvre)		√	
Lésion rénale (glomérulonéphrite) (se manifestant notamment par les symptômes suivants : boursoufflement du visage ou enflure des chevilles, présence de sang dans l'urine ou urine de couleur brune, envie d'uriner moins souvent que d'habitude)		√	√
* FRÉQUENCE INCONNUE			
Rupture splénique (rupture de la rate, se manifestant notamment par les symptômes suivants : douleur dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule gauche)		√	
Pseudogoutte (se manifestant notamment par les symptômes suivants chez les patients qui suivent un traitement contre le		√	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
cancer : douleur et enflure aux articulations évoquant la goutte)			
** Nombre anormal de cellules immatures dans la moelle osseuse (syndrome myélodysplasique) pouvant mener à un type de cancer (leucémie myéloïde aiguë) (y compris les symptômes suivants : fièvre, douleur osseuse, ecchymoses [« bleus »], difficultés à respirer, saignements et fatigue générale)		√	√

Si vous ou votre enfant présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

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

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

N'utilisez pas Nivestym après la date de péremption qui figure sur la boîte et l'étiquette de la seringue préremplie et de la fiole.

- Conservez Nivestym au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C; ne pas le mettre au congélateur. Évitez d'agiter le produit.
- Si Nivestym est accidentellement congelé, laissez-le dégeler dans le réfrigérateur avant d'administrer la prochaine dose. Toutefois, s'il est gelé une deuxième fois, ne l'utilisez pas et communiquez avec votre médecin ou votre infirmière pour d'autres directives.
- Nivestym peut être conservé à la température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une seule période ne dépassant pas 15 jours et se terminant avant la date de péremption indiquée sur l'étiquette. Une fois que Nivestym a été laissé à la température ambiante, il ne doit pas être remis au réfrigérateur. Toute seringue ou fiole de Nivestym qui a été laissée plus de 15 jours à la température ambiante ne doit pas être utilisée; elle doit être jetée conformément aux exigences locales.
- Conservez Nivestym dans son emballage en carton pour le protéger de la lumière et éviter d'endommager le produit. Ne placez pas Nivestym à la lumière directe du soleil. Ne pas utiliser si la solution est trouble ou contient des particules.
- Si vous avez des questions au sujet de l'entreposage ou de la manipulation de Nivestym lors de vos déplacements, communiquez avec votre médecin, l'infirmière ou le pharmacien.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les égouts ni dans les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures visent à protéger l'environnement.

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

Pour en savoir plus sur Nivestym :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le [site Web de Santé Canada \(http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php\)](http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php), sur le site du fabricant (www.pfizer.ca), ou encore, en communiquant avec Pfizer Canada SRI au 1-800-463-6001 (sans frais).

Le présent feuillet a été rédigé par :
Pfizer Canada SRI
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Dernière révision : 27 octobre 2023