

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Grastofil 30 MU/0,5 mL solution injectable/pour perfusion en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution contient 60 millions d'unité (MU) (équivalent à 600 microgrammes [μg]) de filgrastim.

Chaque seringue de 0,5 mL de solution contient 30 MU (300 microgrammes) de filgrastim (600 microgrammes/mL).

Le filgrastim est un facteur recombinant methionyl humain stimulant les colonies de granulocytes produite dans *Escherichia coli* (BL21) par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire

Chaque mL de solution contient 50 mg de sorbitol (E420) (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion.

Solution claire et incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Grastofil est indiqué pour la réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence de la neutropénie fébrile chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique validée pour un cancer (à l'exception de la leucémie myéloïde chronique et des syndromes myélodysplasiques) et pour la réduction de la durée de la neutropénie chez les patients recevant un traitement myéloablatif suivi d'une greffe de moelle osseuse et considérés comme présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée.

La sécurité et l'efficacité de Grastofil sont similaires chez les adultes, les enfants et les adolescents recevant une chimiothérapie cytotoxique.

Grastofil est indiqué pour la mobilisation des cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant.

Chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénie sévère congénitale, cyclique ou idiopathique, avec un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) $\leq 0,5 \times 10^9/\text{L}$ et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes, l'administration à long terme de Grastofil est indiquée pour augmenter la numération des neutrophiles et pour réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux.

Grastofil est indiqué pour le traitement de la neutropénie persistante (taux de PNN inférieur ou égal à $1,0 \times 10^9/\text{L}$) chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé, afin de réduire le risque d'infection bactérienne lorsque les autres options pour la prise en charge de la neutropénie sont inadéquates.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Grastofil doit être administré exclusivement en collaboration avec un centre d'oncologie ayant de l'expérience dans le traitement avec le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) et en matière d'hématologie et disposant des équipements diagnostiques nécessaires. Les procédures de mobilisation et d'aphérèse doivent être mises en œuvre en collaboration avec un centre d'oncologie-hématologie ayant une expérience acceptable dans ce domaine et étant capable d'assurer convenablement la surveillance des cellules progénitrices hématopoïétiques.

Chimiothérapie cytotoxique standard

Posologie

La dose recommandée de Grastofil est de 0,5 MU/kg/jour (5 microgrammes/kg/jour). La première dose de Grastofil doit être administrée au moins 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique. Dans des études cliniques randomisées, une dose sous-cutanée de 230 microgrammes/m²/jour (4,0 à 8,4 microgrammes/kg/jour) a été utilisée.

L'administration quotidienne de Grastofil doit être poursuivie jusqu'à ce que le nadir attendu du nombre de neutrophiles soit dépassé et que le nombre de neutrophiles soit revenu à la valeur normale. Suite à une chimiothérapie standard pour traiter des tumeurs solides, les lymphomes et les leucémies lymphoïdes, on peut s'attendre à ce que la durée du traitement pour atteindre ces critères s'étende jusqu'à 14 jours. Suite au traitement d'induction et de consolidation pour une leucémie myéloïde aiguë, la durée de traitement peut être significativement prolongée (jusqu'à 38 jours), selon le type, la dose et le schéma posologique de la chimiothérapie cytotoxique utilisée.

Chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique, il est habituel d'observer une augmentation transitoire du nombre de neutrophiles 1 à 2 jour(s) après l'instauration du traitement par Grastofil. Cependant, afin d'obtenir une réponse thérapeutique durable, il faut continuer le traitement par Grastofil jusqu'à ce que la date du nadir soit dépassée et que le nombre de neutrophiles se soit normalisé. Il n'est pas recommandé d'interrompre prématurément le traitement par Grastofil, c'est-à-dire avant la date attendue du nadir pour les neutrophiles.

Mode d'administration

Grastofil peut être administré de façon quotidienne sous la forme d'une injection sous-cutanée ou, dilué dans une solution de glucose à 5 %, en perfusion intraveineuse quotidienne administrée sur 30 minutes (voir rubrique 6.6). La voie sous-cutanée est préférée dans la plupart des cas. Certains résultats d'une étude avec administration à dose unique suggèrent que l'administration par voie intraveineuse pourrait réduire la durée d'effet du traitement. La relevance clinique de cette observation dans le cas d'une administration répétée n'est pas claire. Le choix de la voie d'administration dépend de l'état clinique individuel du patient.

Chez les patients recevant un traitement myélo-ablatif suivi d'une greffe de moelle osseuse

Posologie

La dose initiale recommandée de Grastofil est de 1,0 MU/kg/jour (10 microgrammes/kg/jour). La première dose de Grastofil doit être administrée au moins 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique et au moins 24 heures après l'injection de moelle osseuse.

Une fois le nadir du nombre de neutrophiles dépassé, la dose quotidienne de Grastofil doit être titrée en fonction de la réponse des neutrophiles, selon le schéma suivant:

Taux de polynucléaires neutrophiles (PNN)	Ajustement de la dose de Grastofil
PNN > 1,0 x 10 ⁹ /L pendant 3 jours consécutifs	Réduire à 0,5 MU/kg/jour (5 microgrammes/kg/jour)
Puis, si le taux de PNN reste > 1,0 x 10 ⁹ /L pendant 3 jours consécutifs supplémentaires	Arrêter le traitement par Grastofil

Si le taux de PNN descend en dessous de $1,0 \times 10^9/L$ au cours du traitement, la dose de Grastofil doit être à nouveau augmentée en suivant les étapes ci-dessus
--

PNN = taux de polynucléaires neutrophiles

Mode d'administration

Grastofil peut être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes ou de 24 heures, ou en perfusion sous-cutanée continue de 24 heures. Grastofil doit être dilué dans 20 mL de solution de glucose à 5 % (voir rubrique 6.6).

Mobilisation des cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang périphérique chez les patients recevant un traitement myélosuppresseur ou myélo-ablatif suivi d'une greffe de CSP autologues

Posologie

La dose recommandée de Grastofil, utilisé en monothérapie, pour la mobilisation des CSP est de 1,0 MU/kg/jour (10 microgrammes/kg/jour) administré pendant 5-7 jours consécutifs. Il est alors possible de procéder à une ou deux cytophères(s) aux jours 5 et 6, ce qui est souvent suffisant. Dans d'autres circonstances, des cytophères supplémentaires peuvent être nécessaires. L'administration de Grastofil doit être poursuivie jusqu'à la dernière cytophère.

La dose recommandée de Grastofil pour la mobilisation des CSP suite à une chimiothérapie myélosuppresseive est de 0,5 MU/kg/jour (5 microgrammes/kg/jour) à partir du premier jour suivant la fin de la chimiothérapie et jusqu'à ce que le nadir attendu du nombre de neutrophiles soit dépassé et que le taux de neutrophiles se soit normalisé. La cytophère doit être réalisée pendant la période où le taux de PNN augmente de $< 0,5 \times 10^9/L$ à $> 5,0 \times 10^9/L$. Chez les patients qui n'ont pas reçu une chimiothérapie intensive, une seule cytophère est souvent suffisante. Dans les autres cas, des cytophères supplémentaires sont recommandées.

Mode d'administration

Lorsque Grastofil est utilisé seul pour la mobilisation des CSP

Grastofil peut être administré sous forme d'une perfusion sous-cutanée continue de 24 heures ou d'une injection sous-cutanée. Administré en perfusion, Grastofil doit être dilué dans 20 mL de solution de glucose à 5 % (voir rubrique 6.6).

Lorsque Grastofil est utilisé après une chimiothérapie myélosuppresseive pour la mobilisation des CSP
Grastofil doit être administré par injection sous-cutanée.

Mobilisation des CSP dans le sang périphérique chez les donneurs sains avant une allogreffe de CSP

Posologie

La dose recommandée de Grastofil pour la mobilisation des CSP chez les donneurs sains est de 1,0 MU/kg/jour (10 microgrammes/kg/jour) pendant 4-5 jours consécutifs. La cytophère doit être débutée le 5^e jour et poursuivie si nécessaire jusqu'au 6^e jour de façon à recueillir 4×10^6 cellules $CD34^+$ /kg de masse corporelle (MC) du receveur.

Mode d'administration

Grastofil doit être administré par injection sous-cutanée.

Chez les patients atteints de neutropénie chronique sévère (NCS)

Posologie

Neutropénie congénitale : la dose initiale recommandée est de 1,2 MU/kg/jour (12 microgrammes/kg/jour) en une dose unique ou en plusieurs doses.

Neutropénie idiopathique ou cyclique : la dose initiale recommandée est de 0,5 MU/kg/jour (5 microgrammes/kg/jour) en une dose unique ou en plusieurs doses.

Ajustement posologique : Grastofil doit être administré quotidiennement par injection sous-cutanée jusqu'à ce que le nombre de neutrophiles atteigne et puisse être maintenu au-dessus de $1,5 \times 10^9/L$. Une fois la réponse obtenue, la dose efficace minimale permettant de maintenir ce niveau doit être déterminée. Une administration quotidienne à long terme est nécessaire pour maintenir un nombre adéquat de neutrophiles. Au bout d'une ou deux semaine(s) de traitement, la dose initiale pourra être doublée ou réduite de moitié, selon la réponse du patient. Par la suite, la dose pourra être ajustée individuellement toutes les 1 à 2 semaine(s) afin de maintenir le nombre moyen de neutrophiles entre $1,5 \times 10^9/L$ et $10 \times 10^9/L$. Une augmentation plus rapide de la posologie peut être envisagée chez les patients présentant des infections sévères. Dans les études cliniques, 97% des patients ayant répondu au traitement ont présenté une réponse complète à des doses $\leq 2,4$ MU/kg/jour (24 microgrammes/kg/jour). La sécurité à long terme de l'administration de Grastofil à des doses supérieures à 2,4 MU/kg/jour (24 microgrammes/kg/jour) chez les patients atteints de NCS n'a pas été établie.

Mode d'administration

Neutropénie congénitale, idiopathique ou cyclique : Grastofil doit être administré par injection sous-cutanée.

Chez les patients infectés par le VIH

Posologie

Pour la correction de la neutropénie

La dose initiale recommandée de Grastofil est de 0,1 MU/kg/jour (1 microgramme/kg/jour). Elle peut être augmentée par paliers jusqu'à un maximum de 0,4 MU/kg/jour (4 microgrammes/kg/jour), pour obtenir et maintenir un taux normal et stable de polynucléaires neutrophiles ($PNN > 2,0 \times 10^9/L$). Dans les études cliniques, > 90 % des patients ont répondu à ces doses, avec une durée médiane de correction de 2 jours.

Dans un petit nombre de patients ($< 10\%$), des doses allant jusqu'à 1,0 MU/kg/jour (10 microgrammes/kg/jour) ont été nécessaires pour corriger la neutropénie.

Pour le maintien d'une numération normale des neutrophiles

Une fois la neutropénie corrigée, la dose minimale efficace permettant de maintenir le taux de neutrophiles doit être déterminée. Il est recommandé d'ajuster la dose initiale en passant à l'administration de 30 MU/jour (300 microgrammes/jour) un jour sur deux. Selon le taux de PNN du patient, un ajustement complémentaire de la dose peut être nécessaire de façon à maintenir le taux des neutrophiles à un niveau $> 2,0 \times 10^9/L$. Lors des essais cliniques, l'administration de 30 MU/jour (300 microgrammes/jour) 1 à 7 jour(s) par semaine a été nécessaire pour maintenir un taux de PNN $> 2,0 \times 10^9/L$, avec une fréquence médiane d'administration de 3 jours par semaine. Une administration à long terme peut être nécessaire pour maintenir le taux de PNN $> 2,0 \times 10^9/L$.

Mode d'administration

Correction de la neutropénie ou maintien d'une numération normale des neutrophiles : Grastofil doit être administré par injection sous-cutanée.

Populations particulières

Les patients âgés

Les études cliniques avec le filgrastim ont inclus un nombre réduit de patients âgés mais aucune étude spécifique n'a été réalisée dans ce groupe et donc des recommandations posologiques spécifiques ne peuvent être établies.

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique

Les études sur l'utilisation du filgrastim chez les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique sévère démontrent que les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique du produit sont similaires à ceux observés chez les individus sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans ces conditions.

Population pédiatrique souffrant de NCS et de cancer

Dans le programme d'essai pour le traitement de la NCS, 65 % des patients étudiés étaient âgés de moins de 18 ans. L'efficacité du traitement était sans équivoque pour ce groupe d'âge qui comprenait la plupart des patients souffrant d'une neutropénie congénitale. Le profil de sécurité n'a pas présenté de différences pour les patients pédiatriques traités pour une NCS.

Les données issues des études cliniques chez les patients pédiatriques indiquent que la sécurité et l'efficacité du filgrastim sont similaires chez les adultes, les enfants et les adolescents recevant une chimiothérapie cytotoxique.

Les recommandations posologiques chez les patients pédiatriques sont les mêmes que celles préconisées pour les adultes recevant une chimiothérapie cytotoxique myélosuppressive.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement consignés.

Mises en garde spéciales et précautions pour toutes les indications

Hypersensibilité

Des cas d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques, se produisant lors du traitement initial ou des traitements ultérieurs ont été signalés chez les patients traités par le filgrastim. Arrêter définitivement le filgrastim chez les patients présentant une hypersensibilité significative sur le plan clinique. Ne pas administrer du filgrastim à des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au filgrastim ou au pegfilgrastim.

Réactions indésirables pulmonaires

Des réactions indésirables pulmonaires, en particulier des pneumopathies interstitielles, ont été signalées suite à l'administration de G-CSF. Le risque peut être majoré chez les patients ayant des antécédents récents d'infiltration pulmonaire ou de pneumonie. L'apparition de symptômes pulmonaires tels que toux, fièvre et dyspnée, associés à des signes radiologiques d'infiltration pulmonaire et à une détérioration de la fonction pulmonaire, peuvent être les signes préliminaires d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). L'administration du filgrastim doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré.

Glomérulonéphrite

Des cas de glomérulonéphrite ont été rapportés chez les patients recevant du filgrastim et du pegfilgrastim. Les événements de glomérulonéphrite se sont généralement résolus après une réduction de la dose ou l'arrêt du filgrastim et du pegfilgrastim. Il est recommandé d'exercer une surveillance par des analyses d'urine.

Syndrome de fuite capillaire

Des cas de syndrome de fuite capillaire, qui peut menacer le pronostic vital si son traitement est retardé, ont été rapportés après l'administration de facteur de croissance de la lignée granulocytaire et se manifeste par : une hypotension, une hypoalbuminémie, un œdème et une hémococoncentration. Les patients présentant des symptômes du syndrome de fuite capillaire doivent être surveillés de près et recevoir un traitement symptomatique standard, ce qui peut requérir des soins intensifs (voir section 4.8).

Splénomégalie et rupture splénique

Des cas généralement asymptomatiques de splénomégalie et des cas de rupture splénique ont été signalés chez des patients et des donneurs sains à la suite de l'administration de filgrastim. Dans certains cas, les ruptures spléniques ont été fatales. Le volume de la rate doit donc être étroitement surveillé (examen clinique, échographie, p. ex.). Le diagnostic de rupture splénique doit être envisagé chez les donneurs et/ou les patients signalant une douleur au niveau de l'hypochondre gauche ou au sommet de l'épaule. Il a été constaté que des réductions de la dose de filgrastim ont ralenti ou arrêté la progression de la splénomégalie chez les patients atteints de neutropénie chronique sévère et, chez 3 % d'entre eux, une splénectomie a été nécessaire.

Croissance des cellules malignes

Le facteur de croissance granulocytaire peut favoriser la croissance des cellules myéloïdes *in vitro* et des effets similaires peuvent être observés sur certaines cellules non-myéloïdes *in vitro*.

Syndrome myélodysplasique ou leucémie myéloïde chronique

La sécurité et l'efficacité du filgrastim n'ont pas été établies chez les patients atteints d'un syndrome myélodysplasique ou d'une leucémie myéloïde chronique. L'utilisation du filgrastim n'est pas indiquée dans ces situations. Il est important de bien distinguer la transformation blastique de la leucémie myéloïde chronique de la leucémie myéloïde aiguë lors du diagnostic.

Leucémie myéloïde aiguë

Les données de sécurité et d'efficacité étant limitées chez les patients atteints de LAM secondaire, le filgrastim doit être administré avec précaution chez ces patients. La sécurité et l'efficacité du filgrastim n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une LAM *de novo*, âgés de < 55 ans et présentant un profil cytogénétique favorable [t (8; 21), t (15; 17) et inv (16)].

Thrombopénie

Des cas de thrombopénie ont été rapportés chez les patients traités par filgrastim. Le nombre de plaquettes doit être étroitement surveillé, en particulier pendant les premières semaines du traitement par le filgrastim. Un arrêt temporaire du traitement ou une réduction de la dose de filgrastim doivent être envisagés chez les patients atteints de neutropénie chronique sévère qui développent une thrombopénie (nombre de plaquettes < $100 \times 10^9/L$).

Leucocytose

Un taux de globules blancs égal ou supérieur à $100 \times 10^9/L$ a été observé chez moins de 5 % des patients atteints de cancer ayant reçu le filgrastim à des doses supérieures à 0,3 MU/kg/jour (3 µg/kg/jour). Aucun effet indésirable directement attribuable à ce niveau de leucocytose n'a été rapporté. Cependant, en raison des risques potentiels associés à une leucocytose sévère, le taux de globules blancs doit être contrôlé à intervalles réguliers au cours du traitement par le filgrastim. Si le taux de globules blancs dépasse $50 \times 10^9/L$ après le nadir attendu, l'administration du filgrastim doit être immédiatement interrompue. Lorsqu'il est administré pour la mobilisation des CSP, le traitement par le filgrastim doit être interrompu ou la posologie doit être réduite si le taux de globules blancs dépasse $70 \times 10^9/L$.

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. Les taux de production d'anticorps dirigés contre le filgrastim sont généralement bas. Des anticorps liants apparaissent, comme attendu avec tous les médicaments biologiques. Toutefois, jusqu'à présent, ceux-

ci n'ont pas été associés à une activité neutralisante.

Aortite

Des cas d'aortite ont été signalés après administration de G-CSF chez des sujets sains et des patients atteints d'un cancer. Les symptômes comprenaient: fièvre, douleurs abdominales, malaise, maux de dos et augmentation des marqueurs inflammatoires (p. ex. protéine C-réactive et nombre de globules blancs). Dans la plupart des cas, l'aortite a été diagnostiquée par un examen TDM et s'est résolue après arrêt du traitement par G-CSF. Voir également rubrique 4.8.

Mises en garde spéciales et précautions associées aux comorbidités

Précautions particulières en cas de trait drépanocytaire et de drépanocytose

Des crises drépanocytaires, fatales dans certains cas, ont été signalées lors de l'utilisation du filgrastim chez des patients atteints de trait drépanocytaire ou de drépanocytose. Les médecins doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils prescrivent le filgrastim à des patients souffrant de trait drépanocytaire ou de drépanocytose.

Ostéoporose

Une surveillance de la densité osseuse peut être indiquée chez les patients atteints de maladies ostéoporotiques sous-jacentes qui suivent un traitement continu par le filgrastim pendant plus de 6 mois.

Précautions particulières chez les patients atteints de cancer

Le filgrastim ne doit pas être utilisé pour augmenter la dose de chimiothérapie cytotoxique au-delà des schémas posologiques établis.

Risques associés à l'augmentation des doses de chimiothérapie

Une prudence particulière est de rigueur lors de l'utilisation du traitement chez des patients recevant une chimiothérapie à dose élevée étant donné qu'une amélioration de la réponse tumorale n'a pas été démontrée et une augmentation des doses de médicaments chimiothérapeutiques peut entraîner une toxicité accrue y compris des effets cardiaques, pulmonaires, neurologiques et dermatologiques (se référer à l'information spécifique aux médicaments chimiothérapeutiques utilisés).

Effets de la chimiothérapie sur les érythrocytes et les thrombocytes

Le traitement par le filgrastim seul ne permet pas d'empêcher la thrombopénie et l'anémie dues à la chimiothérapie myélosuppressive. Les patients pouvant recevoir des doses de chimiothérapie plus élevées (par exemple, doses complètes sur le schéma posologique prescrit), le risque de thrombopénie et d'anémie peut être majoré. Une surveillance régulière du nombre de plaquettes et de l'hématocrite est recommandée. Une prudence particulière est requise lors de l'administration de chimiothérapies, seules ou en association, connues pour induire des thrombopénies sévères.

Il a été montré que l'utilisation de CSP mobilisées par le filgrastim réduit le degré et la durée de la thrombopénie suite à une chimiothérapie myélosuppressive ou myélo-ablative.

Autres précautions particulières

Les effets du filgrastim chez les patients présentant une réduction importante des précurseurs myéloïdes n'ont pas été étudiés. Le filgrastim agit principalement sur les précurseurs des neutrophiles induisant ainsi l'augmentation du nombre de neutrophiles. Par conséquent, la réponse neutrophile peut être réduite chez les patients présentant une diminution des précurseurs (par exemple, en cas de radiothérapie ou de chimiothérapie extensive ou en cas d'infiltration de la tumeur dans la moelle osseuse).

Des troubles vasculaires, y compris maladie veino-occlusive et troubles des volumes liquidiens, ont été rapportés de façon occasionnelle chez des patients recevant une chimiothérapie à haute dose suivie d'une greffe.

Des cas de réaction du greffon contre l'hôte (GvVHD) et de décès ont été signalés chez des patients ayant reçu du G-CSF après une greffe allogénique de moelle osseuse (voir rubriques 4.8 et 5.1).

L'augmentation de l'activité hématopoïétique de la moelle osseuse en réponse au traitement par le facteur de croissance a été associée à des anomalies transitoires des scanners osseux. Ceci doit être pris en compte lors de l'interprétation des résultats de l'imagerie osseuse.

Précautions particulières chez les patients faisant l'objet d'une mobilisation des CSP

Mobilisation

On ne dispose pas de comparaisons randomisées prospectives des deux méthodes de mobilisation recommandées (filgrastim seul ou en association avec une chimiothérapie myélosuppressive) au sein d'une même population de patients. Le degré de variation des taux de cellules CD34⁺ observé entre les patients individuels et entre les tests de laboratoire, rendent difficiles la comparaison directe entre les différentes études. Il est donc difficile de recommander une méthode de mobilisation optimale. Le choix de la méthode de mobilisation doit prendre en compte l'objectif thérapeutique global pour chaque patient.

Exposition préalable à des médicaments cytotoxiques

Chez les patients ayant reçu préalablement un traitement myélosuppresseur très intensif, la mobilisation des CSP peut ne pas être suffisante pour parvenir au rendement minimal recommandé ($2,0 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg) ou à une accélération de la normalisation du taux de plaquettes de même niveau.

Certains médicaments cytotoxiques sont particulièrement toxiques pour les cellules souches hématopoïétiques et peuvent nuire à leur mobilisation. Les médicaments tels que le melphalan, la carmustine (BICNU) et le carboplatine peuvent réduire la récolte de cellules souches lorsqu'ils sont administrés pendant des périodes prolongées préalablement aux tentatives de mobilisation. Cependant, il a été montré que l'administration de melphalan, de carboplatine ou de carmustine (BICNU) en association avec le filgrastim était efficace pour la mobilisation des cellules souches. Lorsqu'une greffe de cellules souches progénitrices est envisagée, il peut être conseillé de planifier la procédure de mobilisation des cellules souches à un stade suffisamment précoce du traitement chez le patient. Une attention particulière sera prêtée au nombre de cellules souches mobilisées chez ces patients avant l'administration d'une chimiothérapie à haute dose. Si, les récoltes sont insuffisantes (selon les critères indiqués ci-dessus), d'autres formes de traitement, ne nécessitant pas de soutien par cellules souches, doivent être envisagées.

Évaluation des rendements en cellules souches

Pour l'évaluation du nombre de cellules souches collectées chez les patients traités par le filgrastim, une attention particulière doit être prêtée à la méthode de quantification. Les résultats de l'analyse par cytométrie de flux du nombre de cellules CD34⁺ varient en fonction de la méthodologie précise utilisée et dès lors, les recommandations quantitatives basées sur les études d'autres laboratoires doivent donc être interprétées avec précaution.

L'analyse statistique indique qu'il existe une relation complexe mais continue entre le nombre de cellules CD34⁺ réinjectées sous forme de perfusion et le rythme de récupération plaquettaire suite à une chimiothérapie à haute dose.

La recommandation d'un rendement minimum de $\geq 2,0 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg est fondée sur l'expérience publiée, dans laquelle ce rendement a abouti à une reconstitution hématologique adéquate. Les rendements supérieurs à ce minimum semblent corrélés à une récupération plus rapide et les rendements inférieurs à une récupération plus lente.

Précautions particulières chez les donneurs sains faisant l'objet d'une mobilisation des cellules souches progénitrices

La mobilisation des CSP n'apporte aucun bénéfice clinique direct aux donneurs sains et ne doit être

envisagée que dans le cadre d'une allogreffe de cellules souches.

La mobilisation des CSP doit être envisagée uniquement si le donneur répond aux critères cliniques et biologiques normalement fixés pour le don de cellules souches, en portant une attention particulière aux paramètres hématologiques et aux maladies infectieuses.

La sécurité et l'efficacité du filgrastim n'ont pas été évaluées chez les donneurs sains âgés de moins de 16 ans ou de plus de 60 ans.

Une thrombopénie transitoire (numération plaquettaire $< 100 \times 10^9/L$), suite à l'administration de filgrastim et à la cytophérèse, a été observée chez 35% des sujets étudiés. Des taux de plaquettes $< 50 \times 10^9/L$ ont été signalés chez deux de ces sujets, ceux-ci ayant été attribués à la procédure de cytophérèse.

Si plusieurs cytophères sont nécessaires, une attention particulière doit être portée aux donneurs dont les taux de plaquettes sont $< 100 \times 10^9/L$ avant la cytophère ; de façon générale, la cytophère ne doit pas être réalisée si les taux de plaquettes sont $< 75 \times 10^9/L$.

La cytophère ne doit pas être réalisée chez des donneurs sous anticoagulants ou présentant des troubles connus de l'hémostase.

Les donneurs recevant des G-CSF pour la mobilisation des CSP doivent être suivis jusqu'à ce que les paramètres hématologiques reviennent à la normale.

Des anomalies cytogénétiques transitoires ont été observées chez des donneurs sains suite à l'utilisation de G-CSF. L'importance de ces altérations n'est pas connue. Néanmoins, le risque que le développement d'un clone myéloïde malin soit favorisé ne peut être exclu. Il est recommandé aux centres de cytophère de procéder systématiquement à l'enregistrement et au suivi des donneurs de cellules souches pendant au moins 10 ans pour permettre une surveillance de la sécurité à long terme.

Précautions particulières chez les receveurs de CSP allogéniques mobilisées par le filgrastim

Les données actuelles indiquent que les interactions immunologiques entre le greffon de CSP allogénique et le receveur peuvent être associées à un risque accru de réaction GvHD aiguë ou chronique en comparaison avec une greffe de moelle osseuse.

Précautions particulières chez les patients atteints de NCS

Le filgrastim ne doit pas être administré aux patients atteints de neutropénie congénitale sévère qui développent une leucémie ou présentent des signes d'évolution vers une leucémie.

Numérations sanguines

D'autres altérations hématologiques, notamment une anémie et une augmentation transitoire des précurseurs myéloïdes, peuvent se produire et une étroite surveillance de la numération sanguine est donc nécessaire.

Transformation en leucémie ou en syndrome myélodysplasique

Lors du diagnostic des NCS, il convient de bien distinguer ces affections des autres troubles hématopoïétiques tels que l'aplasie anémique, la myélodysplasie et la leucémie myéloïde. Un contrôle exhaustif des hémogrammes, avec différenciation et numération des plaquettes ainsi qu'une évaluation de la morphologie de la moelle osseuse et du caryotype doivent être pratiqués avant le traitement.

Dans les essais cliniques, des cas de syndrome myélodysplasique (SMD) ou de leucémie ont été observés à une faible fréquence (environ 3%) chez des patients atteints de NCS et traités par le filgrastim. Ceci a été observé uniquement chez des patients atteints de neutropénie congénitale. Les SMD et la leucémie sont des complications naturelles de la maladie et leur relation avec le traitement par le filgrastim est incertaine. Un sous-ensemble d'environ 12% des patients, qui présentaient un profil cytogénétique normal en début d'étude, a par la suite développé des anomalies, notamment une

monosomie 7, au cours des évaluations régulières ultérieures. Pour l'heure, il n'a pas été établi clairement si le traitement à long terme des patients atteints de NCS peut prédisposer ces patients aux anomalies cytogénétiques ou à l'évolution vers un SMD ou une leucémie. Il est recommandé de procéder à intervalles réguliers (environ tous les 12 mois) à des examens morphologiques et cytogénétiques de la moelle osseuse des patients.

Autres précautions particulières

Les causes de neutropénies transitoires, comme les infections virales, doivent être exclues. L'hématurie a été fréquente et une protéinurie s'est produite chez un faible nombre de patients. Des analyses d'urine régulières doivent être réalisées pour contrôler ces paramètres.

La sécurité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les nouveau-nés et chez les patients atteints de neutropénie auto-immune.

Précautions particulières chez les patients infectés par le VIH

Numérations sanguines

Le taux de PNN doit être étroitement surveillé, en particulier pendant les premières semaines du traitement par le filgrastim. Certains patients peuvent répondre très rapidement au traitement, avec une très forte augmentation du nombre de neutrophiles dès la première dose de filgrastim. Il est recommandé de mesurer quotidiennement le taux de PNN pendant les 2 ou 3 premiers jours d'administration du filgrastim. Il est ensuite recommandé de mesurer le taux de PNN au moins deux fois par semaine pendant les deux premières semaines, puis une fois par semaine ou une semaine sur deux pendant le traitement d'entretien. Lors de l'administration intermittente de 30 MU (300 microgrammes)/jour de filgrastim, le taux de PNN du patient peut fluctuer dans le temps de façon importante. Afin de déterminer le taux minimum (nadir) de PNN du patient, il est recommandé d'effectuer des prises de sang pour mesurer le taux de PNN immédiatement avant chaque administration prévue de filgrastim.

Risques associés à l'administration de doses plus élevées de médicaments myélosuppresseurs

Le traitement par le filgrastim seul ne permet pas d'empêcher la thrombopénie et l'anémie dues aux médicaments myélosuppresseurs. Le patient pouvant recevoir des doses plus élevées ou plus nombreuses de ces médicaments avec le traitement par le filgrastim, le risque d'apparition d'une thrombopénie et d'une anémie peut être accru. Une surveillance régulière des numérations sanguines est recommandée (voir ci-dessus).

Infections et affections malignes provoquant une myélosuppression

La neutropénie peut être provoquée par des infections opportunistes touchant la moelle osseuse, comme l'infection à *Mycobacterium avium*, ou par des affections malignes comme le lymphome. Chez les patients présentant des infections documentées au niveau de la moelle osseuse ou des affections malignes, un traitement adéquat pour l'affection sous-jacente doit être envisagé en complément du filgrastim pour corriger la neutropénie. Les effets du filgrastim sur la neutropénie due aux infections ou affections malignes infiltrant la moelle osseuse n'ont pas été clairement établis.

Tous patients

Ce médicament contient 50 mg de sorbitol. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas recevoir ce médicament sauf en cas d'absolue nécessité.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Le capuchon couvrant l'aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (dérivé du latex), lequel peut provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La sécurité et l'efficacité du filgrastim administré le même jour que la chimiothérapie cytotoxique myélosuppressive n'ont pas été définitivement établies. Étant donnée la sensibilité des cellules myéloïdes en division rapide à la chimiothérapie cytotoxique myélosuppressive, l'utilisation du filgrastim n'est pas recommandée dans les 24 heures précédant et les 24 heures suivant la chimiothérapie. Les données préliminaires issues d'un nombre limité de patients traités de façon concomitante par le filgrastim et par le 5-fluorouracile indiquent que la sévérité de la neutropénie pourrait être exacerbée.

Les interactions éventuelles avec les autres facteurs de croissance hématopoïétiques et les cytokines n'ont pas encore été étudiées dans des études cliniques.

Dans la mesure où le lithium favorise la libération des neutrophiles, il est probable qu'il potentialise les effets du filgrastim. Bien que cette interaction n'ait pas été formellement étudiée, rien n'indique qu'elle puisse être délétère.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du filgrastim chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Une augmentation de l'incidence de perte embryonnaire a été observée chez le lapin à des expositions plusieurs fois supérieures à l'exposition clinique et en présence d'une toxicité maternelle (voir rubrique 5.3). Dans la littérature, le passage transplacentaire du filgrastim chez la femme enceinte a été mis en évidence.

Le filgrastim n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le filgrastim/métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec le filgrastim en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Le filgrastim n'a pas eu d'effet sur les performances de reproduction, ni sur la fertilité des rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3). Les effets du filgrastim sur la fertilité humaine ne sont pas connus.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le filgrastim a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des vertiges peuvent survenir après l'administration de filgrastim (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus graves susceptibles de se produire pendant le traitement par le filgrastim comprennent : réaction anaphylactique, événements indésirables pulmonaires graves (y compris pneumonie interstitielle et SDRA), syndrome de fuite capillaire, splénomégalie sévère/rupture splénique, transformation en syndrome myélodysplasique ou en leucémie chez les patients atteints de NCS, réaction GvHD chez les patients recevant une greffe allogénique de moelle osseuse ou une greffe de cellules souches progénitrices du sang périphérique, et crise drépanocytaire chez les patients souffrant de drépanocytose.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : pyrexie, douleurs musculo-squelettiques (comprenant douleurs osseuses, douleurs dorsales, arthralgie, myalgie, douleurs dans les extrémités, douleurs musculo-squelettiques, douleurs thoraciques musculo-squelettiques, douleurs cervicales), anémie, vomissements et nausées. Dans les études cliniques menées chez les patients atteints de cancer, les douleurs musculo-squelettiques étaient légères ou modérées chez 10 % des patients, et sévères chez 3 %.

Tableau des effets indésirables

Les données figurant dans le tableau ci-dessous sont les effets indésirables qui ont été rapportés lors des études cliniques et dans le cadre de notifications spontanées. Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité au sein de chaque groupe de fréquence.

Classe de système d'organe MedDRA	Effets indésirables			
	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rares (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)
Infections et infestations		Sepsis Bronchite Infection des voies aériennes supérieures Infection des voies urinaires		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie Anémie ^c	Splénomégalie ^a Diminution du taux d'hémoglobine ^c	Leucocytose ^a	Rupture splénique ^a Drépanocytose avec crises drépanocytaires
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité Hypersensibilité médicamenteuse ^a Réaction du greffon contre l'hôte ^b	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit ^a Élévation du taux de lactate déshydrogénase sanguine	Hyperuricémie Augmentation de l'acide urique sanguin	Diminution de la glycémie Pseudogoutte ^b (chondrocalcinose – cristaux de pyrophosphate de calcium) Troubles des volumes hydriques
Affections psychiatriques		Insomnie		
Affections du système nerveux	Céphalées ^a	Vertiges Hypoesthésie Paresthésie		
Affections vasculaires		Hypertension	Maladie veino-occlusive ^d	Syndrome de fuite capillaire ^a

Classe de système d'organe MedDRA	Effets indésirables			
	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rares (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)
		Hypotension		Aortite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Hémoptysie ^e Dyspnée Toux ^a Douleur oropharyngée ^{a, c} Épistaxis	Syndrome de détresse respiratoire aiguë ^a Insuffisance respiratoire ^a Œdème pulmonaire ^a Hémorragie pulmonaire Affection pulmonaire interstitielle ^a Infiltration pulmonaire ^a Hypoxie	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée ^{a, c} Vomissements ^{a, c} Nausées ^a	Douleurs buccales Constipation ^c		
Affections hépatobiliaires		Hépatomégalie Élévation de la phosphatase alcaline sanguine	Élévation de l'aspartate aminotransférase Élévation de la gamma glutamyl-transférase	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie ^a	Éruption cutanée ^a Érythème	Éruption maculopapuleuse	Vascularite cutanée ^a Syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Douleurs musculo-squelettiques ^c	Spasmes musculaires	Ostéoporose	Diminution de la densité osseuse Exacerbation de la polyarthrite rhumatoïde
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie Hématurie	Protéinurie	Glomérulo-néphrite Anormalité de l'urine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ^a Inflammation des muqueuses ^a	Douleurs thoraciques ^a Douleurs ^a	Réaction au site d'injection	

Classe de système d'organe MedDRA	Effets indésirables			
	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rares (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)
	Pyrexie	Asthénie ^a Malaise ^c Œdèmes périphériques ^c		
Lésions, intoxications et complications d'interventions		Réaction post-transfusionnelle ^c		

^aVoir section : Description de certains effets indésirables

^bDes cas de réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) et de décès ont été signalés chez des patients à la suite d'une allogreffe de moelle osseuse (voir section Description de certains effets indésirables)

^cComprend douleurs osseuses, douleurs dorsales, arthralgie, myalgie, douleurs dans les extrémités, douleurs musculo-squelettiques, douleurs thoraciques musculo-squelettiques, douleurs cervicales

^dDes cas ont été observés, dans le cadre de la commercialisation, chez des patients recevant une greffe de moelle osseuse ou traités pour la mobilisation des CSP

^eEffets indésirables survenus avec une incidence plus élevée chez les patients sous filgrastim que chez les patients sous placebo, et associés aux complications de la tumeur maligne sous-jacente ou de la chimiothérapie cytotoxique

Description de certains effets indésirables

Hypersensibilité

Des réactions de type hypersensibilité avec notamment anaphylaxie, éruption cutanée, urticaire, angio-œdème, dyspnée et hypotension, se produisant lors du traitement initial ou ultérieur, ont été rapportées au cours des études cliniques et de l'expérience post-commercialisation. Globalement, les cas ont été plus fréquents suite à une administration intraveineuse. Dans certains cas, les symptômes sont réapparus lors d'une nouvelle exposition au produit, ce qui suggère l'existence d'un lien de causalité. Le traitement par le filgrastim doit être définitivement interrompu chez les patients connaissant une réaction allergique grave.

Réactions indésirables pulmonaires

Au cours des études cliniques et après commercialisation, des réactions indésirables pulmonaires, notamment des pneumopathies interstitielles, des œdèmes pulmonaires et des infiltrations pulmonaires, ont été décrites, dont certaines ont abouti à une insuffisance respiratoire ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), pouvant être fatales (voir rubrique 4.4).

Splénomégalie et rupture splénique

Des cas de splénomégalie et de rupture splénique ont été rapportés après administration de filgrastim. Dans certains cas, les ruptures spléniques ont été fatales (voir rubrique 4.4).

Syndrome de fuite capillaire

Des cas de syndrome de fuite capillaire consécutifs à l'emploi de facteur de croissance de la lignée granulocytaire ont été signalés. Ceux-ci concernaient généralement des patients présentant des tumeurs malignes à un stade avancé, une septicémie, recevant plusieurs chimiothérapies ou subissant une aphérèse (voir rubrique 4.4).

Vascularite cutanée

Des cas de vascularite cutanée ont été signalés chez des patients traités par le filgrastim. Le mécanisme de survenue de la vascularite chez les patients recevant filgrastim n'est pas connu. Au cours de l'utilisation à long terme, des cas de vascularite cutanée ont été signalés chez 2 % des patients atteints de NCS.

Leucocytose

Une leucocytose (leucocytes $> 50 \times 10^9/L$) a été observée chez 41 % des donneurs sains traités par filgrastim, et une thrombopénie transitoire (numération plaquettaire $< 100 \times 10^9/L$) a été observée chez 35 % des donneurs sains à la suite du traitement par le filgrastim et cytophérèse (voir rubrique 4.4).

Syndrome de Sweet

Des cas de syndrome de Sweet (dermatose fébrile aiguë neutrophilique) ont été signalés chez des patients traités par le filgrastim.

Pseudo goutte (chondrocalcinose – cristaux de pyrophosphate de calcium)

Des cas de pseudo goutte (chondrocalcinose – cristaux de pyrophosphate de calcium) ont été signalés chez des patients atteints de cancer et traités par le filgrastim.

GvHD

Des cas de réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) et de décès ont été signalés chez des patients ayant reçu du G-CSF après une greffe allogénique de moelle osseuse (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Population pédiatrique

Les données issues des études cliniques menées avec le filgrastim chez les patients pédiatriques indiquent que la sécurité et l'efficacité du filgrastim sont similaires chez les adultes, les enfants et les adolescents recevant une chimiothérapie cytotoxique et ne laissent apparaître aucune différence liée à l'âge au niveau des propriétés pharmacocinétiques du filgrastim. Les seuls effets indésirables systématiquement signalés ont été les douleurs musculo-squelettiques, ce qui n'est pas différent de l'expérience acquise dans la population adulte.

Les données sont insuffisantes pour évaluer davantage l'utilisation du filgrastim chez les sujets pédiatriques.

Autres populations particulières

Patients âgés

Aucune différence globale dans la sécurité ou l'efficacité n'a été observée entre les sujets de plus de 65 ans par rapport aux jeunes adultes (> 18 ans) recevant des chimiothérapies cytotoxiques et l'expérience clinique n'a pas identifié de différences de réponse entre les patients adultes âgés et les jeunes adultes. Les données sont insuffisantes pour évaluer l'utilisation du filgrastim chez les sujets âgés pour d'autres indications approuvées de Grastofil.

Patients pédiatriques atteints de NCS

Des cas de densité osseuse réduite et d'ostéoporose ont été rapportés chez des patients pédiatriques atteints de neutropénie chronique sévère sous traitement chronique par le filgrastim.

Déclaration des effets indésirables suspectés

Notification des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet une surveillance continue de la balance bénéfice / risque du médicament. Les professionnels de santé comme priés de signaler tout effet indésirable soupçonné par le système national de déclaration figurant à [l'annexe V](#)

4.9 Surdosage

Les effets du surdosage de Grastofil n'ont pas été établis. L'arrêt du traitement par le filgrastim entraîne habituellement une réduction de 50% des neutrophiles circulants en 1 à 2 jour(s) avec un retour à des taux normaux en 1 à 7 jour(s).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: immunostimulants, facteurs de stimulation de colonies, Code ATC : L03AA02

Grastofil est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Effets pharmacodynamiques

Le G-CSF humain est une glycoprotéine qui régule la production et la libération des neutrophiles fonctionnels à partir de la moelle osseuse. Grastofil, contenant du r-metHuG-CSF (filgrastim), entraîne dans les 24 heures, une augmentation marquée du nombre de neutrophiles dans le sang périphérique, ainsi qu'une augmentation mineure des monocytes. Chez certains patients atteints de NCS, le filgrastim peut également entraîner une augmentation mineure du nombre des éosinophiles et des basophiles circulants par rapport aux valeurs initiales ; certains de ces patients peuvent déjà présenter une éosinophilie ou une basophilie avant le traitement. Aux doses recommandées, l'élévation du nombre de neutrophiles est dose-dépendante. Les neutrophiles produits en réponse au filgrastim possèdent des fonctions normales ou renforcées, comme démontrent les tests de chimiotactisme et de phagocytose. Suite à l'arrêt du traitement par le filgrastim, le nombre de neutrophiles circulants diminue de 50% en l'espace de 1 à 2 jour(s) et revient à la normale en 1 à 7 jour(s).

L'utilisation du filgrastim chez les patients recevant une chimiothérapie cytotoxique entraîne une réduction significative de l'incidence, de la sévérité et de la durée de la neutropénie et de la neutropénie fébrile. Le traitement par le filgrastim réduit significativement la durée de la neutropénie fébrile, de l'utilisation d'antibiotiques et des hospitalisations après une chimiothérapie d'induction pour une leucémie myéloïde aiguë ou après un traitement myélo-ablatif suivi d'une greffe de moelle osseuse. L'incidence de la fièvre et des infections documentées n'a pas été réduite dans ces contextes. La durée de la fièvre n'a pas été réduite chez les patients recevant un traitement myélo-ablatif suivi d'une greffe de moelle osseuse.

L'utilisation du filgrastim, soit seul, soit après une chimiothérapie, entraîne une mobilisation des cellules souches hématopoïétiques vers le sang périphérique. Ces CSP autologues peuvent être recollectées et réinjectées suite à un traitement cytotoxique à haute dose, soit en remplacement ou en complément à une greffe de moelle osseuse. L'injection des CSP accélère la récupération hématopoïétique, réduisant ainsi la durée du risque de complications hémorragiques et les besoins en transfusions plaquettaires

Les receveurs de CSP allogéniques mobilisées par le filgrastim ont présenté une récupération hématologique significativement plus rapide, aboutissant à une réduction significative du délai de récupération plaquettaire sans adjuvant, par rapport à la greffe de moelle osseuse allogénique.

Une étude rétrospective européenne, qui a évalué l'utilisation de G-CSF suite à une greffe allogénique de moelle osseuse chez des patients atteints de leucémies aiguës, a suggéré une augmentation du risque de réaction GvHD, de la mortalité liée au traitement (TRM) et de la mortalité en général lors de l'administration de G-CSF.

Dans une étude rétrospective internationale distincte, menée chez des patients atteints de leucémies myéloïdes aiguës et chroniques, aucun effet sur le risque de réaction GvHD, la mortalité liée au traitement et la mortalité en général n'a été observé. Une méta-analyse d'études sur les allogreffes, incluant les résultats de neuf études randomisées prospectives, dont 8 études rétrospectives et 1 étude cas-témoins, n'a pas détecté d'effet sur le risque de réaction GvHD aiguë, de réaction GvHD chronique ou de mortalité précoce liée au traitement.

Risque relatif (IC à 95%) de réaction GvHD et de mortalité suite au traitement par G-CSF après greffe de moelle osseuse					
Publication	Période d'étude	N	GvHD aiguë Grade II-IV	GvHD chronique	TRM

analyse (2003)	1986 - 2001 ^a	1 198	1,08 (0,87-1,33)	1,02 (0,82-1,26)	0,70 (0,38-1,31)
Étude rétrospective européenne (2004)	1992 - 2002 ^b	1 789	1,33 (1,08-1,64)	1,29 (1,02-1,61)	1,73 (1,30-2,32)
Étude rétrospective internationale (2006)	1995 - 2000 ^b	2 110	1,11 (0,86-1,42)	1,10 (0,86-1,39)	1,26 (0,95-1,67)

^a L'analyse comprend les études ayant impliqué des greffes de moelle osseuse pendant cette période; dans certaines études, du GM-CSF a été utilisé.

^b L'analyse comprend les patients ayant reçu une greffe de moelle osseuse pendant cette période.

Utilisation du filgrastim pour la mobilisation des CSP chez des donneurs sains en vue d'une greffe de CSP allogénique

Chez les donneurs sains, une dose de 10 microgrammes/kg/jour administrée par voie sous-cutanée pendant 4 à 5 jours consécutifs permet, chez la majorité des donneurs après deux cytophèses, de collecter $\geq 4 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg de poids corporel du receveur.

L'utilisation du filgrastim chez les patients, enfants ou adultes, atteints de NCS (neutropénie sévère congénitale, cyclique ou idiopathique) induit une augmentation prolongée du taux de PNN dans la circulation périphérique et une réduction des infections et événements liés.

L'utilisation du filgrastim chez les patients infectés par le VIH maintient le nombre de neutrophiles à un niveau normal, permettant ainsi l'administration des antiviraux et/ou autres médicaments myélosuppresseurs. Aucune augmentation de la réplication du VIH n'a été mise en évidence chez les patients infectés par le VIH et traités par le filgrastim.

Comme c'est le cas des autres facteurs de croissance hématopoïétique, le G-CSF a montré *in vitro* des propriétés stimulantes des cellules endothéliales humaines.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Suite à l'administration des doses recommandées par voie sous-cutanée, les concentrations sériques se sont maintenues au-dessus de 10 ng/mL pendant 8-16 heures.

Distribution

Le volume de distribution dans le sang est d'environ 150 mL/kg.

Élimination

Il a été montré que la clairance du filgrastim suit une cinétique de premier ordre après administration sous-cutanée ou intraveineuse. La demi-vie d'élimination sérique du filgrastim est d'environ 3,5 heures, avec un taux de clairance d'environ 0,6 mL/min/kg. Lors de l'administration du filgrastim en perfusion continue sur une période allant jusqu'à 28 jours, chez des patients en phase de récupération suite à une greffe de moelle osseuse autologue, aucun signe d'accumulation du médicament n'a été observé et les demi-vies ont été comparables.

Linéarité

Il existe une corrélation linéaire positive entre la dose et la concentration sérique du filgrastim après administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le filgrastim a été étudié dans des études de toxicologie en administration répétée d'une durée allant jusqu'à 1 an, lesquelles ont mis en évidence des changements attribuables aux actions pharmacologiques attendues, notamment des augmentations du nombre de leucocytes, une hyperplasie myéloïde de la moelle osseuse, une granulopoïèse extramédullaire et une splénomégalie. Ces modifications ont toutes disparu spontanément après l'arrêt du traitement.

Les effets du filgrastim sur le développement prénatal ont été étudiés chez le rat et le lapin. L'administration intraveineuse de filgrastim (80 µg/kg/jour) à des lapines au cours de la période de l'organogenèse s'est révélée toxique pour la mère. Une augmentation des avortements spontanés et des pertes post-implantatoires, ainsi qu'une diminution du nombre moyen de naissances vivantes par portée et une diminution du poids fœtal, ont également été observées.

D'après les données qui ont été rapportées pour un autre produit contenant du filgrastim similaire à Grastofil, des résultats comparables, ainsi qu'une augmentation des malformations fœtales, ont été observés à 100 µg/kg/jour, une dose toxique pour la mère correspondant à une exposition systémique environ 50 à 90 fois supérieure aux expositions observées chez les patients traités par la dose clinique de 5 µg/kg/jour. La concentration pour laquelle aucun effet indésirable n'a été observé en matière de toxicité embryo-fœtale dans cette étude était de 10 µg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition systémique environ 3 à 5 fois supérieure aux expositions observées chez les patients traités par la dose clinique.

Chez les rates en gestation, aucune toxicité maternelle ou fœtale n'a été observée à des doses allant jusqu'à 575 µg/kg/jour. La descendance des rates ayant reçu du filgrastim au cours de la période périnatale et pendant l'allaitement a montré un retard au niveau de la différenciation externe et un retard de croissance (≥ 20 µg/kg/jour), ainsi qu'une légère réduction du taux de survie (100 µg/kg/jour).

Aucun effet du filgrastim sur la fertilité des rats mâles ou femelles n'a été observé.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide acétique glacial
Hydroxyde de sodium
Sorbitol (E420)
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Le filgrastim dilué peut s'adsorber sur les matériaux en verre ou en plastique

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

La stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion diluée a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne

devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf en cas de dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver la seringue dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Une exposition accidentelle unique du produit à des températures de congélation n'a pas d'effet délétère sur la stabilité de Grastofil. Si l'exposition a duré plus de 24 heures ou si une congélation a eu lieu à plusieurs reprises, alors Grastofil ne doit pas être utilisé.

Pendant la durée de conservation du produit et pour l'usage ambulatoire, le patient peut sortir Grastofil du réfrigérateur et le conserver à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) durant une période unique pouvant aller jusqu'à 15 jours. A l'issue de cette période, Grastofil ne doit plus être remis au réfrigérateur et doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La seringue préremplie est constituée de verre de Type I et est équipée d'une aiguille en acier inoxydable inamovible fixée à l'extrémité et des impressions 1/40 pour les graduations allant de 0.1 mL jusqu'à 1 mL sur le réservoir seringue. Le capuchon couvrant l'aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (latex, voir rubrique 4.4). Chaque seringue préremplie contient 0,5 mL de solution.

Conditionnements : boîtes contenant 1 ou 5 seringue(s) préremplie(s).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Si nécessaire, Grastofil peut être dilué dans une solution de glucose à 5% injectable/pour perfusion. Il est recommandé que la concentration finale ne soit en aucun cas inférieure à 0,2 MU (2 µg) par mL.

La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. La solution doit être utilisée uniquement si elle est claire et sans particules. Ne secouez pas.

Pour les patients traités par le filgrastim dilué à des concentrations inférieures à 1,5 MU (15 µg) par mL, de la sérum-albumine humaine (SAH) doit être ajoutée de façon à obtenir une concentration finale de 2 mg/mL. Exemple : dans un volume injectable final de 20 mL, les doses totales de filgrastim inférieures à 30 MU (300 µg) doivent être administrées avec ajout de 0,2 mL de solution d'albumine humaine à 200 mg/mL (20 %).

Grastofil ne contient aucun agent de conservation. À cause du risque de contamination microbienne, les seringues préremplies de Grastofil sont destinées à un usage unique.

Une fois dilué dans une solution de glucose à 5 %, Grastofil est compatible avec le verre et diverses matières plastiques, notamment le PVC, la polyoléfine (copolymère de polypropylène et de polyéthylène) et le polypropylène.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/877/001
EU/1/13/877/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 18 octobre 2013
Date du dernier renouvellement : 4 octobre 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Grastofil 48 MU/0,5 mL solution injectable/pour perfusion en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution contient 96 millions d'unité (MU) (équivalent à 960 microgrammes [μg]) de filgrastim.

Chaque seringue de 0,5 mL de solution contient 48 MU (480 microgrammes) de filgrastim (960 microgrammes/mL).

Le filgrastim est un facteur recombinant methionyl humain stimulant les colonies de granulocytes produite dans *Escherichia coli* (BL21) par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire

Chaque mL de solution contient 50 mg de sorbitol (E420) (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion.

Solution claire et incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Grastofil est indiqué pour la réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence de la neutropénie fébrile chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique validée pour un cancer (à l'exception de la leucémie myéloïde chronique et des syndromes myélodysplasiques) et pour la réduction de la durée de la neutropénie chez les patients recevant un traitement myéloablatif suivi d'une greffe de moelle osseuse et considérés comme présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée.

La sécurité et l'efficacité de Grastofil sont similaires chez les adultes, les enfants et les adolescents recevant une chimiothérapie cytotoxique.

Grastofil est indiqué pour la mobilisation des cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant.

Chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénie sévère congénitale, cyclique ou idiopathique, avec un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) $\leq 0,5 \times 10^9/\text{L}$ et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes, l'administration à long terme de Grastofil est indiquée pour augmenter la numération des neutrophiles et pour réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux.

Grastofil est indiqué pour le traitement de la neutropénie persistante (taux de PNN inférieur ou égal à $1,0 \times 10^9/\text{L}$) chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé, afin de réduire le risque d'infection bactérienne lorsque les autres options pour la prise en charge de la neutropénie sont inadéquates.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Grastofil doit être administré exclusivement en collaboration avec un centre d'oncologie ayant de l'expérience dans le traitement avec le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) et en matière d'hématologie et disposant des équipements diagnostiques nécessaires. Les procédures de mobilisation et d'aphérèse doivent être mises en œuvre en collaboration avec un centre d'oncologie-hématologie ayant une expérience acceptable dans ce domaine et étant capable d'assurer convenablement la surveillance des cellules progénitrices hématopoïétiques.

Chimiothérapie cytotoxique standard

Posologie

La dose recommandée de Grastofil est de 0,5 MU/kg/jour (5 microgrammes/kg/jour). La première dose de Grastofil doit être administrée au moins 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique. Dans des études cliniques randomisées, une dose sous-cutanée de 230 microgrammes/m²/jour (4,0 à 8,4 microgrammes/kg/jour) a été utilisée.

L'administration quotidienne de Grastofil doit être poursuivie jusqu'à ce que le nadir attendu du nombre de neutrophiles soit dépassé et que le nombre de neutrophiles soit revenu à la valeur normale. Suite à une chimiothérapie standard pour traiter des tumeurs solides, les lymphomes et les leucémies lymphoïdes, on peut s'attendre à ce que la durée du traitement pour atteindre ces critères s'étende jusqu'à 14 jours. Suite au traitement d'induction et de consolidation pour une leucémie myéloïde aiguë, la durée de traitement peut être significativement prolongée (jusqu'à 38 jours), selon le type, la dose et le schéma posologique de la chimiothérapie cytotoxique utilisée.

Chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique, il est habituel d'observer une augmentation transitoire du nombre de neutrophiles 1 à 2 jour(s) après l'instauration du traitement par Grastofil. Cependant, afin d'obtenir une réponse thérapeutique durable, il faut continuer le traitement par Grastofil jusqu'à ce que la date du nadir soit dépassée et que le nombre de neutrophiles se soit normalisé. Il n'est pas recommandé d'interrompre prématurément le traitement par Grastofil, c'est-à-dire avant la date attendue du nadir pour les neutrophiles.

Mode d'administration

Grastofil peut être administré de façon quotidienne sous la forme d'une injection sous-cutanée ou, dilué dans une solution de glucose à 5 %, en perfusion intraveineuse quotidienne administrée sur 30 minutes (voir rubrique 6.6). La voie sous-cutanée est préférée dans la plupart des cas. Certains résultats d'une étude avec administration à dose unique suggèrent que l'administration par voie intraveineuse pourrait réduire la durée d'effet du traitement. La pertinence clinique de cette observation dans le cas d'une administration répétée n'est pas claire. Le choix de la voie d'administration dépend de l'état clinique individuel du patient.

Chez les patients recevant un traitement myélo-ablatif suivi d'une greffe de moelle osseuse

Posologie

La dose initiale recommandée de Grastofil est de 1,0 MU/kg/jour (10 microgrammes/kg/jour). La première dose de Grastofil doit être administrée au moins 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique et au moins 24 heures après l'injection de moelle osseuse.

Une fois le nadir du nombre de neutrophiles dépassé, la dose quotidienne de Grastofil doit être titrée en fonction de la réponse des neutrophiles, selon le schéma suivant:

Taux de polynucléaires neutrophiles (PNN)	Ajustement de la dose de Grastofil
PNN > 1,0 x 10 ⁹ /L pendant 3 jours consécutifs	Réduire à 0,5 MU/kg/jour (5 microgrammes/kg/jour)

Puis, si le taux de PNN reste $> 1,0 \times 10^9/L$ pendant 3 jours consécutifs supplémentaires	Arrêter le traitement par Grastofil
Si le taux de PNN descend en dessous de $1,0 \times 10^9/L$ au cours du traitement, la dose de Grastofil doit être à nouveau augmentée en suivant les étapes ci-dessus	
PNN = taux de polynucléaires neutrophiles	

Mode d'administration

Grastofil peut être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes ou de 24 heures, ou en perfusion sous-cutanée continue de 24 heures. Grastofil doit être dilué dans 20 mL de solution de glucose à 5 % (voir rubrique 6.6).

Mobilisation des cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang périphérique chez les patients recevant un traitement myélosuppresseur ou myélo-ablatif suivi d'une greffe de CSP autologues

Posologie

La dose recommandée de Grastofil, utilisé en monothérapie, pour la mobilisation des CSP est de 1,0 MU/kg/jour (10 microgrammes/kg/jour) administré pendant 5-7 jours consécutifs. Il est alors possible de procéder à une ou deux cytophères(s) aux jours 5 et 6, ce qui est souvent suffisant. Dans d'autres circonstances, des cytophères supplémentaires peuvent être nécessaires. L'administration de Grastofil doit être poursuivie jusqu'à la dernière cytophère.

La dose recommandée de Grastofil pour la mobilisation des CSP suite à une chimiothérapie myélosuppresseive est de 0,5 MU/kg/jour (5 microgrammes/kg/jour) à partir du premier jour suivant la fin de la chimiothérapie et jusqu'à ce que le nadir attendu du nombre de neutrophiles soit dépassé et que le taux de neutrophiles se soit normalisé. La cytophère doit être réalisée pendant la période où le taux de PNN augmente de $< 0,5 \times 10^9/L$ à $> 5,0 \times 10^9/L$. Chez les patients qui n'ont pas reçu une chimiothérapie intensive, une seule cytophère est souvent suffisante. Dans les autres cas, des cytophères supplémentaires sont recommandées.

Mode d'administration

Lorsque Grastofil est utilisé seul pour la mobilisation des CSP :

Grastofil peut être administré sous forme d'une perfusion sous-cutanée continue de 24 heures ou d'une injection sous-cutanée. Administré en perfusion, Grastofil doit être dilué dans 20 mL de solution de glucose à 5 % (voir rubrique 6.6).

Lorsque Grastofil est utilisé après une chimiothérapie myélosuppresseive pour la mobilisation des CSP :

Grastofil doit être administré par injection sous-cutanée.

Mobilisation des CSP dans le sang périphérique chez les donneurs sains avant une allogreffe de CSP

Posologie

La dose recommandée de Grastofil pour la mobilisation des CSP chez les donneurs sains est de 1,0 MU/kg/jour (10 microgrammes/kg/jour) pendant 4-5 jours consécutifs. La cytophère doit être débutée le 5^e jour et poursuivie si nécessaire jusqu'au 6^e jour de façon à recueillir 4×10^6 cellules CD34⁺/kg de masse corporelle (MC) du receveur.

Mode d'administration

Grastofil doit être administré par injection sous-cutanée.

Chez les patients atteints de neutropénie chronique sévère (NCS)

Posologie

Neutropénie congénitale : la dose initiale recommandée est de 1,2 MU/kg/jour (12 microgrammes/kg/jour) en une dose unique ou en plusieurs doses. Neutropénie idiopathique ou cyclique : la dose initiale recommandée est de 0,5 MU/kg/jour (5 microgrammes/kg/jour) en une dose unique ou en plusieurs doses.

Ajustement posologique : Grastofil doit être administré quotidiennement par injection sous-cutanée jusqu'à ce que le nombre de neutrophiles atteigne et puisse être maintenu au-dessus de $1,5 \times 10^9/L$. Une fois la réponse obtenue, la dose efficace minimale permettant de maintenir ce niveau doit être déterminé. Une administration quotidienne à long terme est nécessaire pour maintenir un nombre adéquat de neutrophiles. Au bout d'une ou deux semaine(s) de traitement, la dose initiale pourra être doublée ou réduite de moitié, selon la réponse du patient. Par la suite, la dose pourra être ajustée individuellement toutes les 1 à 2 semaine(s) afin de maintenir le nombre moyen de neutrophiles entre $1,5 \times 10^9/L$ et $10 \times 10^9/L$. Une augmentation plus rapide de la posologie peut être envisagée chez les patients présentant des infections sévères. Dans les études cliniques, 97% des patients ayant répondu au traitement ont présenté une réponse complète à des doses $\leq 2,4$ MU/kg/jour (24 microgrammes/kg/jour). La sécurité à long terme de l'administration de Grastofil à des doses supérieures à 2,4 MU/kg/jour (24 microgrammes/kg/jour) chez les patients atteints de NCS n'a pas été établie.

Mode d'administration

Neutropénie congénitale, idiopathique ou cyclique : Grastofil doit être administré par injection sous-cutanée.

Chez les patients infectés par le VIH

Posologie

Pour la correction de la neutropénie

La dose initiale recommandée de Grastofil est de 0,1 MU/kg/jour (1 microgramme/kg/jour). Elle peut être augmentée par paliers jusqu'à un maximum de 0,4 MU/kg/jour (4 microgrammes/kg/jour), pour obtenir et maintenir un taux normal et stable de polynucléaires neutrophiles (PNN $> 2,0 \times 10^9/L$). Dans les études cliniques, > 90 % des patients ont répondu à ces doses, avec une durée médiane de correction de 2 jours.

Dans un petit nombre de patients ($< 10\%$), des doses allant jusqu'à 1,0 MU/kg/jour (10 microgrammes/kg/jour) ont été nécessaires pour corriger la neutropénie.

Pour le maintien d'une numération normale des neutrophiles

Une fois la neutropénie corrigée, la dose minimale efficace permettant de maintenir le taux de neutrophiles doit être déterminée. Il est recommandé d'ajuster la dose initiale en passant à l'administration de 30 MU/jour (300 microgrammes/jour) un jour sur deux. Selon le taux de PNN du patient, un ajustement complémentaire de la dose peut être nécessaire de façon à maintenir le taux des neutrophiles à un niveau $> 2,0 \times 10^9/L$. Lors des essais cliniques, l'administration de 30 MU/jour (300 microgrammes/jour) 1 à 7 jour(s) par semaine a été nécessaire pour maintenir un taux de PNN $> 2,0 \times 10^9/L$, avec une fréquence médiane d'administration de 3 jours par semaine. Une administration à long terme peut être nécessaire pour maintenir le taux de PNN $> 2,0 \times 10^9/L$.

Mode d'administration

Correction de la neutropénie ou maintien d'une numération normale des neutrophiles : Grastofil doit être administré par injection sous-cutanée.

Populations particulières

Les patients âgés

Les études cliniques avec le filgrastim ont inclus un nombre réduit de patients âgés mais aucune étude spécifique n'a été réalisée dans ce groupe et donc des recommandations posologiques spécifiques ne peuvent être établies.

Patients atteints d'insuffisance rénale/hépatique

Les études sur l'utilisation du filgrastim chez les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique sévère démontrent que les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique du produit sont similaires à ceux observés chez les individus sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans ces conditions.

Population pédiatrique souffrant de NCS et de cancer

Dans le programme d'essai pour le traitement de la NCS, 65% des patients étudiés étaient âgés de moins de 18 ans. L'efficacité du traitement était sans équivoque pour ce groupe d'âge qui comprenait la plupart des patients souffrant d'une neutropénie congénitale. Le profil de sécurité n'a pas présenté de différences pour les patients pédiatriques traités pour une NCS.

Les données issues des études cliniques chez les patients pédiatriques indiquent que la sécurité et l'efficacité du filgrastim sont similaires chez les adultes, les enfants et les adolescents recevant une chimiothérapie cytotoxique.

Les recommandations posologiques chez les patients pédiatriques sont les mêmes que celles préconisées pour les adultes recevant une chimiothérapie cytotoxique myélosuppressive.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tracabilité

Afin d'améliorer la tracabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement consignés.

Mises en garde spéciales et précautions pour toutes les indications

Hypersensibilité

Des cas d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques, se produisant lors du traitement initial ou des traitements ultérieurs ont été signalés chez les patients traités par le filgrastim. Arrêter définitivement le filgrastim chez les patients présentant une hypersensibilité significative sur le plan clinique. Ne pas administrer du filgrastim à des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au filgrastim ou au pegfilgrastim.

Réactions indésirables pulmonaires

Des réactions indésirables pulmonaires, en particulier des pneumopathies interstitielles, ont été signalées suite à l'administration de G-CSF. Le risque peut être majoré chez les patients ayant des antécédents récents d'infiltration pulmonaire ou de pneumonie. L'apparition de symptômes pulmonaires tels que toux, fièvre et dyspnée, associés à des signes radiologiques d'infiltration pulmonaire et à une détérioration de la fonction pulmonaire, peuvent être les signes préliminaires d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). L'administration du filgrastim doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré.

Glomérulonéphrite

Des cas de glomérulonéphrite ont été rapportés chez les patients recevant du filgrastim et du

pegfilgrastim, Les événements de glomérulonéphrite se sont généralement résolus après une réduction de la dose ou l'arrêt du filgrastim et du pegfilgrastim. Il est recommandé d'exercer une surveillance par des analyses d'urine.

Syndrome de fuite capillaire

Des cas de syndrome de fuite capillaire, qui peut menacer le pronostic vital si son traitement est retardé, ont été rapportés après l'administration de facteur de croissance de la lignée granulocytaire et se manifeste par : une hypotension, une hypoalbuminémie, un œdème et une hémococoncentration. Les patients présentant des symptômes du syndrome de fuite capillaire doivent être surveillés de près et recevoir un traitement symptomatique standard, ce qui peut requérir des soins intensifs (voir section 4.8).

Splénomégalie et rupture splénique

Des cas généralement asymptomatiques de splénomégalie et des cas de rupture splénique ont été signalés chez des patients et des donneurs sains à la suite de l'administration de filgrastim. Dans certains cas, les ruptures spléniques ont été fatales. Le volume de la rate doit donc être étroitement surveillé (examen clinique, échographie, p. ex.). Le diagnostic de rupture splénique doit être envisagé chez les donneurs et/ou les patients signalant une douleur au niveau de l'hypochondre gauche ou au sommet de l'épaule. Il a été constaté que des réductions de la dose de filgrastim ont ralenti ou arrêté la progression de la splénomégalie chez les patients atteints de neutropénie chronique sévère et, chez 3 % d'entre eux, une splénectomie a été nécessaire.

Croissance des cellules malignes

Le facteur de croissance granulocytaire peut favoriser la croissance des cellules myéloïdes *in vitro* et des effets similaires peuvent être observés sur certaines cellules non-myéloïdes *in vitro*.

Syndrome myélodysplasique ou leucémie myéloïde chronique

La sécurité et l'efficacité du filgrastim n'ont pas été établies chez les patients atteints d'un syndrome myélodysplasique ou d'une leucémie myéloïde chronique. L'utilisation du filgrastim n'est pas indiquée dans ces situations. Il est important de bien distinguer la transformation blastique de la leucémie myéloïde chronique de la leucémie myéloïde aiguë lors du diagnostic.

Leucémie myéloïde aiguë

Les données de sécurité et d'efficacité étant limitées chez les patients atteints de LAM secondaire, le filgrastim doit être administré avec précaution chez ces patients. La sécurité et l'efficacité du filgrastim n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une LAM *de novo*, âgés de < 55 ans et présentant un profil cytogénétique favorable [t (8; 21), t (15; 17) et inv (16)].

Thrombopénie

Des cas de thrombopénie ont été rapportés chez les patients traités par filgrastim. Le nombre de plaquettes doit être étroitement surveillé, en particulier pendant les premières semaines du traitement par le filgrastim. Un arrêt temporaire du traitement ou une réduction de la dose de filgrastim doivent être envisagés chez les patients atteints de neutropénie chronique sévère qui développent une thrombopénie (nombre de plaquettes < $100 \times 10^9/L$).

Leucocytose

Un taux de globules blancs égal ou supérieur à $100 \times 10^9/L$ a été observé chez moins de 5 % des patients atteints de cancer ayant reçu le filgrastim à des doses supérieures à 0,3 MU/kg/jour (3 µg/kg/jour). Aucun effet indésirable directement attribuable à ce niveau de leucocytose n'a été rapporté. Cependant, en raison des risques potentiels associés à une leucocytose sévère, le taux de globules blancs doit être contrôlé à intervalles réguliers au cours du traitement par le filgrastim. Si le taux de globules blancs dépasse $50 \times 10^9/L$ après le nadir attendu, l'administration du filgrastim doit être immédiatement interrompue. Lorsqu'il est administré pour la mobilisation des CSP, le traitement par le filgrastim doit être interrompu ou la posologie doit être réduite si le taux de globules blancs dépasse $70 \times 10^9/L$.

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. Les taux de production d'anticorps dirigés contre le filgrastim sont généralement bas. Des anticorps liants apparaissent, comme attendu avec tous les médicaments biologiques. Toutefois, jusqu'à présent, ceux-ci n'ont pas été associés à une activité neutralisante.

Aortite

Des cas d'aortite ont été signalés après administration de G-CSF chez des sujets sains et des patients atteints d'un cancer. Les symptômes comprenaient: fièvre, douleurs abdominales, malaise, maux de dos et augmentation des marqueurs inflammatoires (p. ex. protéine C-réactive et nombre de globules blancs). Dans la plupart des cas, l'aortite a été diagnostiquée par un examen TDM et s'est résolue après arrêt du traitement par G-CSF. Voir également rubrique 4.8.

Mises en garde spéciales et précautions associées aux comorbidités

Précautions particulières en cas de trait drépanocytaire et de drépanocytose

Des crises drépanocytaires, fatales dans certains cas, ont été signalées lors de l'utilisation du filgrastim chez des patients atteints de trait drépanocytaire ou de drépanocytose. Les médecins doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils prescrivent le filgrastim à des patients souffrant de trait drépanocytaire ou de drépanocytose.

Ostéoporose

Une surveillance de la densité osseuse peut être indiquée chez les patients atteints de maladies ostéoporotiques sous-jacentes qui suivent un traitement continu par le filgrastim pendant plus de 6 mois.

Précautions particulières chez les patients atteints de cancer

Le filgrastim ne doit pas être utilisé pour augmenter la dose de chimiothérapie cytotoxique au-delà des schémas posologiques établis.

Risques associés à l'augmentation des doses de chimiothérapie

Une prudence particulière est de rigueur lors de l'utilisation du traitement chez des patients recevant une chimiothérapie à dose élevée étant donné qu'une amélioration de la réponse tumorale n'a pas été démontrée et une augmentation des doses de médicaments chimiothérapeutiques peut entraîner une toxicité accrue y compris des effets cardiaques, pulmonaires, neurologiques et dermatologiques (se référer à l'information spécifique aux médicaments chimiothérapeutiques utilisés).

Effets de la chimiothérapie sur les érythrocytes et les thrombocytes

Le traitement par le filgrastim seul ne permet pas d'empêcher la thrombopénie et l'anémie dues à la chimiothérapie myélosuppressive. Les patients pouvant recevoir des doses de chimiothérapie plus élevées (par exemple, doses complètes sur le schéma posologique prescrit), le risque de thrombopénie et d'anémie peut être majoré. Une surveillance régulière du nombre de plaquettes et de l'hématocrite est recommandée. Une prudence particulière est requise lors de l'administration de chimiothérapies, seules ou en association, connues pour induire des thrombopénies sévères.

Il a été montré que l'utilisation de CSP mobilisées par le filgrastim réduit le degré et la durée de la thrombopénie suite à une chimiothérapie myélosuppressive ou myélo-ablative.

Autres précautions particulières

Les effets du filgrastim chez les patients présentant une réduction importante des précurseurs myéloïdes n'ont pas été étudiés. Le filgrastim agit principalement sur les précurseurs des neutrophiles induisant ainsi l'augmentation du nombre de neutrophiles. Par conséquent, la réponse neutrophile peut être réduite chez les patients présentant une diminution des précurseurs (par exemple, en cas de radiothérapie ou de chimiothérapie extensive ou en cas d'infiltration de la tumeur dans la moelle osseuse).

Des troubles vasculaires, y compris maladie veino-occlusive et troubles des volumes liquidiens, ont

été rapportés de façon occasionnelle chez des patients recevant une chimiothérapie à haute dose suivie d'une greffe.

Des cas de réaction du greffon contre l'hôte (GvVHD) et de décès ont été signalés chez des patients ayant reçu du G-CSF après une greffe allogénique de moelle osseuse (voir rubriques 4.8 et 5.1).

L'augmentation de l'activité hématopoïétique de la moelle osseuse en réponse au traitement par le facteur de croissance a été associée à des anomalies transitoires des scanners osseux. Ceci doit être pris en compte lors de l'interprétation des résultats de l'imagerie osseuse.

Précautions particulières chez les patients faisant l'objet d'une mobilisation des CSP

Mobilisation

On ne dispose pas de comparaisons randomisées prospectives des deux méthodes de mobilisation recommandées (filgrastim seul ou en association avec une chimiothérapie myélosuppressive) au sein d'une même population de patients. Le degré de variation des taux de cellules CD34⁺ observé entre les patients individuels et entre les tests de laboratoire, rendent difficiles la comparaison directe entre les différentes études. Il est donc difficile de recommander une méthode de mobilisation optimale. Le choix de la méthode de mobilisation doit prendre en compte l'objectif thérapeutique global pour chaque patient.

Exposition préalable à des médicaments cytotoxiques

Chez les patients ayant reçu préalablement un traitement myélosuppresseur très intensif, la mobilisation des CSP peut ne pas être suffisante pour parvenir au rendement minimal recommandé (2,0 x 10⁶ cellules CD34⁺/kg) ou à une accélération de la normalisation du taux de plaquettes de même niveau.

Certains médicaments cytotoxiques sont particulièrement toxiques pour les cellules souches hématopoïétiques et peuvent nuire à leur mobilisation. Les médicaments tels que le melphalan, la carmustine (BICNU) et le carboplatine peuvent réduire la récolte de cellules souches lorsqu'ils sont administrés pendant des périodes prolongées préalablement aux tentatives de mobilisation. Cependant, il a été montré que l'administration de melphalan, de carboplatine ou de carmustine (BICNU) en association avec le filgrastim était efficace pour la mobilisation des cellules souches. Lorsqu'une greffe de cellules souches progénitrices est envisagée, il peut être conseillé de planifier la procédure de mobilisation des cellules souches à un stade suffisamment précoce du traitement chez le patient. Une attention particulière sera prêtée au nombre de cellules souches mobilisées chez ces patients avant l'administration d'une chimiothérapie à haute dose. Si, les récoltes sont insuffisantes (selon les critères indiqués ci-dessus), d'autres formes de traitement, ne nécessitant pas de soutien par cellules souches, doivent être envisagées.

Évaluation des rendements en cellules souches

Pour l'évaluation du nombre de cellules souches collectées chez les patients traités par le filgrastim, une attention particulière doit être prêtée à la méthode de quantification. Les résultats de l'analyse par cytométrie de flux du nombre de cellules CD34⁺ varient en fonction de la méthodologie précise utilisée et dès lors, les recommandations quantitatives basées sur les études d'autres laboratoires doivent donc être interprétées avec précaution.

L'analyse statistique indique qu'il existe une relation complexe mais continue entre le nombre de cellules CD34⁺ réinjectées sous forme de perfusion et le rythme de récupération plaquettaire suite à une chimiothérapie à haute dose.

La recommandation d'un rendement minimum de $\geq 2,0 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg est fondée sur l'expérience publiée, dans laquelle ce rendement a abouti à une reconstitution hématologique adéquate. Les rendements supérieurs à ce minimum semblent corrélés à une récupération plus rapide et les rendements inférieurs à une récupération plus lente.

Précautions particulières chez les donneurs sains faisant l'objet d'une mobilisation des cellules

souches progénitrices

La mobilisation des CSP n'apporte aucun bénéfice clinique direct aux donneurs sains et ne doit être envisagée que dans le cadre d'une allogreffe de cellules souches.

La mobilisation des CSP doit être envisagée uniquement si le donneur répond aux critères cliniques et biologiques normalement fixés pour le don de cellules souches, en portant une attention particulière aux paramètres hématologiques et aux maladies infectieuses.

La sécurité et l'efficacité du filgrastim n'ont pas été évaluées chez les donneurs sains âgés de moins de 16 ans ou de plus de 60 ans.

Une thrombopénie transitoire (numération plaquettaire $< 100 \times 10^9/L$), suite à l'administration de filgrastim et à la cytophérèse, a été observée chez 35 % des sujets étudiés. Des taux de plaquettes $< 50 \times 10^9/L$ ont été signalés chez deux de ces sujets, ceux-ci ayant été attribués à la procédure de cytophérèse.

Si plusieurs cytophères sont nécessaires, une attention particulière doit être portée aux donneurs dont les taux de plaquettes sont $< 100 \times 10^9/L$ avant la cytophère ; de façon générale, la cytophère ne doit pas être réalisée si les taux de plaquettes sont $< 75 \times 10^9/L$.

La cytophère ne doit pas être réalisée chez des donneurs sous anticoagulants ou présentant des troubles connus de l'hémostase.

Les donneurs recevant des G-CSF pour la mobilisation des CSP doivent être suivis jusqu'à ce que les paramètres hématologiques reviennent à la normale.

Des anomalies cytogénétiques transitoires ont été observées chez des donneurs sains suite à l'utilisation de G-CSF. L'importance de ces altérations n'est pas connue. Néanmoins, le risque que le développement d'un clone myéloïde malin soit favorisé ne peut être exclu. Il est recommandé aux centres de cytophère de procéder systématiquement à l'enregistrement et au suivi des donneurs de cellules souches pendant au moins 10 ans pour permettre une surveillance de la sécurité à long terme.

Précautions particulières chez les receveurs de CSP allogéniques mobilisées par le filgrastim

Les données actuelles indiquent que les interactions immunologiques entre le greffon de CSP allogénique et le receveur peuvent être associées à un risque accru de réaction GvHD aiguë ou chronique en comparaison avec une greffe de moelle osseuse.

Précautions particulières chez les patients atteints de NCS

Le filgrastim ne doit pas être administré aux patients atteints de neutropénie congénitale sévère qui développent une leucémie ou présentent des signes d'évolution vers une leucémie.

Numérations sanguines

D'autres altérations hématologiques, notamment une anémie et une augmentation transitoire des précurseurs myéloïdes, peuvent se produire et une étroite surveillance de la numération sanguine est donc nécessaire.

Transformation en leucémie ou en syndrome myélodysplasique

Lors du diagnostic des NCS, il convient de bien distinguer ces affections des autres troubles hématopoïétiques tels que l'aplasie anémique, la myélodysplasie et la leucémie myéloïde. Un contrôle exhaustif des hémogrammes, avec différenciation et numération des plaquettes ainsi qu'une évaluation de la morphologie de la moelle osseuse et du caryotype doivent être pratiqués avant le traitement.

Dans les essais cliniques, des cas de syndrome myélodysplasique (SMD) ou de leucémie ont été observés à une faible fréquence (environ 3%) chez des patients atteints de NCS et traités par le filgrastim. Ceci a été observé uniquement chez des patients atteints de neutropénie congénitale. Les

SMD et la leucémie sont des complications naturelles de la maladie et leur relation avec le traitement par le filgrastim est incertaine. Un sous-ensemble d'environ 12% des patients, qui présentaient un profil cytogénétique normal en début d'étude, a par la suite développé des anomalies, notamment une monosomie 7, au cours des évaluations régulières ultérieures. Pour l'heure, il n'a pas été établi clairement si le traitement à long terme des patients atteints de NCS peut prédisposer ces patients aux anomalies cytogénétiques ou à l'évolution vers un SMD ou une leucémie. Il est recommandé de procéder à intervalles réguliers (environ tous les 12 mois) à des examens morphologiques et cytogénétiques de la moelle osseuse des patients.

Autres précautions particulières

Les causes de neutropénies transitoires, comme les infections virales, doivent être exclues.

L'hématurie a été fréquente et une protéinurie s'est produite chez un faible nombre de patients. Des analyses d'urine régulières doivent être réalisées pour contrôler ces paramètres.

La sécurité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les nouveau-nés et chez les patients atteints de neutropénie auto-immune.

Précautions particulières chez les patients infectés par le VIH

Numérations sanguines

Le taux de PNN doit être étroitement surveillé, en particulier pendant les premières semaines du traitement par le filgrastim. Certains patients peuvent répondre très rapidement au traitement, avec une très forte augmentation du nombre de neutrophiles dès la première dose de filgrastim. Il est recommandé de mesurer quotidiennement le taux de PNN pendant les 2 ou 3 premiers jours d'administration du filgrastim. Il est ensuite recommandé de mesurer le taux de PNN au moins deux fois par semaine pendant les deux premières semaines, puis une fois par semaine ou une semaine sur deux pendant le traitement d'entretien. Lors de l'administration intermittente de 30 MU (300 microgrammes)/jour de filgrastim, le taux de PNN du patient peut fluctuer dans le temps de façon importante. Afin de déterminer le taux minimum (nadir) de PNN du patient, il est recommandé d'effectuer des prises de sang pour mesurer le taux de PNN immédiatement avant chaque administration prévue de filgrastim.

Risques associés à l'administration de doses plus élevées de médicaments myélosuppresseurs

Le traitement par le filgrastim seul ne permet pas d'empêcher la thrombopénie et l'anémie dues aux médicaments myélosuppresseurs. Le patient pouvant recevoir des doses plus élevées ou plus nombreuses de ces médicaments avec le traitement par le filgrastim, le risque d'apparition d'une thrombopénie et d'une anémie peut être accru. Une surveillance régulière des numérations sanguines est recommandée (voir ci-dessus).

Infections et affections malignes provoquant une myélosuppression

La neutropénie peut être provoquée par des infections opportunistes touchant la moelle osseuse, comme l'infection à *Mycobacterium avium*, ou par des affections malignes comme le lymphome. Chez les patients présentant des infections documentées au niveau de la moelle osseuse ou des affections malignes, un traitement adéquat pour l'affection sous-jacente doit être envisagé en complément du filgrastim pour corriger la neutropénie. Les effets du filgrastim sur la neutropénie due aux infections ou affections malignes infiltrant la moelle osseuse n'ont pas été clairement établis.

Tous patients

Ce médicament contient 50 mg de sorbitol. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas recevoir ce médicament sauf en cas d'absolue nécessité.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Le capuchon couvrant l'aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (dérivé

du latex), lequel peut provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La sécurité et l'efficacité du filgrastim administré le même jour que la chimiothérapie cytotoxique myélosuppressive n'ont pas été définitivement établies. Étant donnée la sensibilité des cellules myéloïdes en division rapide à la chimiothérapie cytotoxique myélosuppressive, l'utilisation du filgrastim n'est pas recommandée dans les 24 heures précédant et les 24 heures suivant la chimiothérapie. Les données préliminaires issues d'un nombre limité de patients traités de façon concomitante par le filgrastim et par le 5-fluorouracile indiquent que la sévérité de la neutropénie pourrait être exacerbée.

Les interactions éventuelles avec les autres facteurs de croissance hématopoïétiques et les cytokines n'ont pas encore été étudiées dans des études cliniques.

Dans la mesure où le lithium favorise la libération des neutrophiles, il est probable qu'il potentialise les effets du filgrastim. Bien que cette interaction n'ait pas été formellement étudiée, rien n'indique qu'elle puisse être délétère.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du filgrastim chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Une augmentation de l'incidence de perte embryonnaire a été observée chez le lapin à des expositions plusieurs fois supérieures à l'exposition clinique et en présence d'une toxicité maternelle (voir rubrique 5.3). Dans la littérature, le passage transplacentaire du filgrastim chez la femme enceinte a été mis en évidence.

Le filgrastim n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le filgrastim/métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec le filgrastim en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Le filgrastim n'a pas eu d'effet sur les performances de reproduction, ni sur la fertilité des rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3). Les effets du filgrastim sur la fertilité humaine ne sont pas connus.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le filgrastim a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des vertiges peuvent survenir après l'administration de filgrastim (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus graves susceptibles de se produire pendant le traitement par le filgrastim comprennent : réaction anaphylactique, événements indésirables pulmonaires graves (y compris pneumonie interstitielle et SDRA), syndrome de fuite capillaire, splénomégalie sévère/rupture splénique, transformation en syndrome myélodysplasique ou en leucémie chez les patients atteints de NCS, réaction GvHD chez les patients recevant une greffe allogénique de moelle osseuse ou une

greffe de cellules souches progénitrices du sang périphérique, et crise drépanocytaire chez les patients souffrant de drépanocytose.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : pyrexie, douleurs musculo-squelettiques (comprenant douleurs osseuses, douleurs dorsales, arthralgies, myalgies, douleurs dans les extrémités, douleurs musculo-squelettiques, douleurs thoraciques musculo-squelettiques, douleurs cervicales), anémie, vomissements et nausées. Dans les études cliniques menés chez les patients atteints de cancer, les douleurs musculo-squelettiques étaient légères ou modérées chez 10 % des patients, et sévères chez 3 %.

Tableau des effets indésirables

Les données figurant dans le tableau ci-dessous sont les effets indésirables qui ont été rapportés lors des études cliniques et dans le cadre de notifications spontanées. Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité au sein de chaque groupe de fréquence.

Classe de système d'organe MedDRA	Effets indésirables			
	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rares (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)
Infections et infestations		Sepsis Bronchite Infection des voies aériennes supérieures Infection des voies urinaires		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie Anémie ^c	Splénomégalie ^a Diminution du taux d'hémoglobine ^c	Leucocytose ^a	Rupture splénique ^a Drépanocytose avec crises drépanocytaires
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité Hypersensibilité médicamenteuse ^a Réaction du greffon contre l'hôte ^b	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit ^a Élévation du taux de la lactate déshydrogénase sanguine	Hyperuricémie Augmentation de l'acide urique sanguin	Diminution de la glycémie Pseudogoutte ^b (chondrocalcinose – cristaux de pyrophosphate de calcium) Troubles des volumes hydriques
Affections psychiatriques		Insomnie		
Affections du système nerveux	Céphalées ^a	Vertiges Hypoesthésie Paresthésie		

Classe de système d'organe MedDRA	Effets indésirables			
	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rares (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)
Affections vasculaires		Hypertension Hypotension	Maladie veino-occlusive ^d	Syndrome de fuite capillaire ^a Aortite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Hémoptysie ^c Dyspnée Toux ^a Douleur oropharyngée ^{a, c} Épistaxis	Syndrome de détresse respiratoire aiguë ^a Insuffisance respiratoire ^a Œdème pulmonaire ^a Hémorragie pulmonaire Affection pulmonaire interstitielle ^a Infiltration pulmonaire ^a Hypoxie	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée ^{a, c} Vomissements ^{a, c} Nausées ^a	Douleurs buccales Constipation ^c		
Affections hépatobiliaires		Hépatomégalie Élévation de la phosphatase alcaline sanguine	Élévation de l'aspartate aminotransférase Élévation de la gamma glutamyl-transférase	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie ^a	Éruption cutanée ^a Érythème	Éruption maculopapuleuse	Vascularite cutanée ^a Syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Douleurs musculo-squelettiques ^c	Spasmes musculaires	Ostéoporose	Diminution de la densité osseuse Exacerbation de la polyarthrite rhumatoïde
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie Hématurie	Protéinurie	Glomérulo-néphrite Anormalité de l'urine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ^a	Douleurs thoraciques ^a	Réaction au site d'injection	

Classe de système d'organe MedDRA	Effets indésirables			
	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rares (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)
	Inflammation des muqueuses ^a Pyrexie	Douleurs ^a Asthénie ^a Malaise ^c Œdèmes périphériques ^c		
Lésions, intoxications et complications d'interventions		Réaction post-transfusionnelle ^c		

^aVoir section : Description de certains effets indésirables

^bDes cas de réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) et de décès ont été signalés chez des patients à la suite d'une allogreffe de moelle osseuse (voir section Description de certains effets indésirables)

^cComprend douleurs osseuses, douleurs dorsales, arthralgie, myalgie, douleurs dans les extrémités, douleurs musculo-squelettiques, douleurs thoraciques musculo-squelettiques, douleurs cervicales

^dDes cas ont été observés, dans le cadre de la commercialisation, chez des patients recevant une greffe de moelle osseuse ou traités pour la mobilisation des CSP

^eEffets indésirables survenus avec une incidence plus élevée chez les patients sous filgrastim que chez les patients sous placebo, et associés aux complications de la tumeur maligne sous-jacente ou de la chimiothérapie cytotoxique

Description de certains effets indésirables

Hypersensibilité

Des réactions de type hypersensibilité avec notamment anaphylaxie, éruption cutanée, urticaire, angio-œdème, dyspnée et hypotension, se produisant lors du traitement initial ou ultérieur, ont été rapportées au cours des études cliniques et de l'expérience post-commercialisation. Globalement, les cas ont été plus fréquents suite à une administration intraveineuse. Dans certains cas, les symptômes sont réapparus lors d'une nouvelle exposition au produit, ce qui suggère l'existence d'un lien de causalité. Le traitement par le filgrastim doit être définitivement interrompu chez les patients connaissant une réaction allergique grave.

Réactions indésirables pulmonaires

Au cours des études cliniques et après commercialisation, des réactions indésirables pulmonaires, notamment des pneumopathies interstitielles, des œdèmes pulmonaires et des infiltrations pulmonaires, ont été décrits, dont certains ont abouti à une insuffisance respiratoire ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), pouvant être fatal (voir rubrique 4.4).

Splénomégalie et rupture splénique

Des cas de splénomégalie et de rupture splénique ont été rapportés après administration de filgrastim. Dans certains cas, les ruptures spléniques ont été fatales (voir rubrique 4.4).

Syndrome de fuite capillaire

Des cas de syndrome de fuite capillaire consécutifs à l'emploi de facteur de croissance de la lignée granulocytaire ont été signalés. Ceux-ci concernaient généralement des patients présentant des tumeurs malignes à un stade avancé, une septicémie, recevant plusieurs chimiothérapies ou subissant une aphérèse (voir rubrique 4.4).

Vascularite cutanée

Des cas de vascularite cutanée ont été signalés chez des patients traités par le filgrastim. Le mécanisme de survenue de la vascularite chez les patients recevant filgrastim n'est pas connu. Au cours de l'utilisation à long terme, des cas de vascularite cutanée ont été signalés chez 2 % des patients atteints de NCS.

Leucocytose

Une leucocytose (leucocytes $> 50 \times 10^9/L$) a été observée chez 41 % des donneurs sains traités par filgrastim, et une thrombopénie transitoire (numération plaquettaire $< 100 \times 10^9/L$) a été observée chez 35 % des donneurs sains à la suite du traitement par le filgrastim et cytophérèse (voir rubrique 4.4).

Syndrome de Sweet

Des cas de syndrome de Sweet (dermatose fébrile aiguë neutrophilique) ont été signalés chez des patients traités par le filgrastim.

Pseudo goutte (chondrocalcinose – cristaux de pyrophosphate de calcium)

Des cas de pseudo goutte (chondrocalcinose – cristaux de pyrophosphate de calcium) ont été signalés chez des patients atteints de cancer et traités par le filgrastim.

GvHD

Des cas de réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) et de décès ont été signalés chez des patients ayant reçu du G-CSF après une greffe allogénique de moelle osseuse (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Population pédiatrique

Les données issues des études cliniques menées avec le filgrastim chez les patients pédiatriques indiquent que la sécurité et l'efficacité du filgrastim sont similaires chez les adultes, les enfants et les adolescents recevant une chimiothérapie cytotoxique et ne laissent apparaître aucune différence liée à l'âge au niveau des propriétés pharmacocinétiques du filgrastim. Les seuls effets indésirables systématiquement signalés ont été les douleurs musculo-squelettiques, ce qui n'est pas différent de l'expérience acquise dans la population adulte.

Les données sont insuffisantes pour évaluer davantage l'utilisation du filgrastim chez les sujets pédiatriques.

Autres populations particulières

Patients âgés

Aucune différence globale dans la sécurité ou l'efficacité n'a été observée entre les sujets de plus de 65 ans par rapport aux jeunes adultes (> 18 ans) recevant des chimiothérapies cytotoxiques et l'expérience clinique n'a pas identifié de différences de réponse entre les patients adultes âgés et les jeunes adultes. Les données sont insuffisantes pour évaluer l'utilisation du filgrastim chez les sujets âgés pour d'autres indications approuvées de Grastofil.

Patients pédiatriques atteints de NCS

Des cas de densité osseuse réduite et d'ostéoporose ont été rapportés chez des patients pédiatriques atteints de neutropénie chronique sévère sous traitement chronique par le filgrastim.

Déclaration des effets indésirables suspectés

Notification des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet une surveillance continue de la balance bénéfice / risque du médicament. Les professionnels de santé comme priés de signaler tout effet indésirable soupçonné par le système national de déclaration figurant à [l'annexe V](#)

4.9 Surdosage

Les effets du surdosage de Grastofil n'ont pas été établis. L'arrêt du traitement par le filgrastim entraîne habituellement une réduction de 50% des neutrophiles circulants en 1 à 2 jour(s) avec un retour à des taux normaux en 1 à 7 jour(s).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunostimulants, facteurs de stimulation de colonies, Code ATC L03AA02

Grastofil est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Effets pharmacodynamiques

Le G-CSF humain est une glycoprotéine qui régule la production et la libération des neutrophiles fonctionnels à partir de la moelle osseuse. Grastofil, contenant du r-metHuG-CSF (filgrastim), entraîne dans les 24 heures, une augmentation marquée du nombre de neutrophiles dans le sang périphérique, ainsi qu'une augmentation mineure des monocytes. Chez certains patients atteints de NCS, le filgrastim peut également entraîner une augmentation mineure du nombre des éosinophiles et des basophiles circulants par rapport aux valeurs initiales ; certains de ces patients peuvent déjà présenter une éosinophilie ou une basophilie avant le traitement. Aux doses recommandées, l'élévation du nombre de neutrophiles est dose-dépendante. Les neutrophiles produits en réponse au filgrastim possèdent des fonctions normales ou renforcées, comme démontrent les tests de chimiotactisme et de phagocytose. Suite à l'arrêt du traitement par le filgrastim, le nombre de neutrophiles circulants diminue de 50% en l'espace de 1 à 2 jour(s) et revient à la normale en 1 à 7 jour(s).

L'utilisation du filgrastim chez les patients recevant une chimiothérapie cytotoxique entraîne une réduction significative de l'incidence, de la sévérité et de la durée de la neutropénie et de la neutropénie fébrile. Le traitement par le filgrastim réduit significativement la durée de la neutropénie fébrile, de l'utilisation d'antibiotiques et des hospitalisations après une chimiothérapie d'induction pour une leucémie myéloïde aiguë ou après un traitement myélo-ablatif suivi d'une greffe de moelle osseuse. L'incidence de la fièvre et des infections documentées n'a pas été réduite dans ces contextes. La durée de la fièvre n'a pas été réduite chez les patients recevant un traitement myélo-ablatif suivi d'une greffe de moelle osseuse.

L'utilisation du filgrastim, soit seul, soit après une chimiothérapie, entraîne une mobilisation des cellules souches hématopoïétiques vers le sang périphérique. Ces CSP autologues peuvent être recollectées et réinjectées suite à un traitement cytotoxique à haute dose, soit en remplacement ou en complément à une greffe de moelle osseuse. L'injection des CSP accélère la récupération hématopoïétique, réduisant ainsi la durée de risque de complications hémorragiques et les besoins en transfusions plaquettaires.

Les receveurs de CSP allogéniques mobilisées par le filgrastim ont présenté une récupération hématologique significativement plus rapide, aboutissant à une réduction significative du délai de récupération plaquettaire sans adjuvant, par rapport à la greffe de moelle osseuse allogénique.

Une étude rétrospective européenne, qui a évalué l'utilisation de G-CSF suite à une greffe allogénique de moelle osseuse chez des patients atteints de leucémies aiguës, a suggéré une augmentation du risque de réaction GvHD, de la mortalité liée au traitement (TRM) et de la mortalité en général lors de l'administration de G-CSF.

Dans une étude rétrospective internationale distincte, menée chez des patients atteints de leucémies myéloïdes aiguës et chroniques, aucun effet sur le risque de réaction GvHD, la mortalité liée au traitement et la mortalité en général n'a été observé. Une méta-analyse d'études sur les allogreffes, incluant les résultats de neuf études randomisées prospectives, dont 8 études rétrospectives et 1 étude cas-témoins, n'a pas détecté d'effet sur le risque de réaction GvHD aiguë, de réaction GvHD chronique ou de mortalité précoce liée au traitement.

Risque relatif (IC à 95%) de réaction GvHD et de mortalité suite au traitement par G-CSF après greffe de moelle osseuse
--

Publication	Période d'étude	N	GvHD aiguë Grade II-IV	GvHD chronique	TRM
analyse (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87-1,33)	1,02 (0,82-1,26)	0,70 (0,38-1,31)
Étude rétrospective européenne (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08-1,64)	1,29 (1,02-1,61)	1,73 (1,30-2,32)
Étude rétrospective internationale (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86-1,42)	1,10 (0,86-1,39)	1,26 (0,95-1,67)

^a L'analyse comprend les études ayant impliqué des greffes de moelle osseuse pendant cette période ; dans certaines études, du GM-CSF a été utilisé.

^b L'analyse comprend les patients ayant reçu une greffe de moelle osseuse pendant cette période.

Utilisation du filgrastim pour la mobilisation des CSP chez des donneurs sains en vue d' une greffe de CSP allogénique

Chez les donneurs sains, une dose de 10 microgrammes/kg/jour administrée par voie sous-cutanée pendant 4 à 5 jours consécutifs permet, chez la majorité des donneurs après deux cytophèreses, de collecter $\geq 4 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg de poids corporel du receveur.

L'utilisation du filgrastim chez les patients, enfants ou adultes, atteints de NCS (neutropénie sévère congénitale, cyclique ou idiopathique) induit une augmentation prolongée du taux de PNN dans la circulation périphérique et une réduction des infections et événements liés.

L'utilisation du filgrastim chez les patients infectés par le VIH maintient le nombre de neutrophiles à un niveau normal, permettant ainsi l'administration des antiviraux et/ou autres médicaments myélosuppresseurs. Aucune augmentation de la répllication du VIH n'a été mise en évidence chez les patients infectés par le VIH et traités par le filgrastim.

Comme c'est le cas des autres facteurs de croissance hématopoïétique, le G-CSF a montré *in vitro* des propriétés stimulantes des cellules endothéliales humaines.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Suite à l'administration des doses recommandées par voie sous-cutanée, les concentrations sériques se sont maintenues au-dessus de 10 ng/mL pendant 8-16 heures.

Distribution

Le volume de distribution dans le sang est d'environ 150 mL/kg.

Élimination

Il a été montré que la clairance du filgrastim suit une cinétique de premier ordre après administration sous-cutanée ou intraveineuse. La demi-vie d'élimination sérique du filgrastim est d'environ 3,5 heures, avec un taux de clairance d'environ 0,6 mL/min/kg. Lors de l'administration du filgrastim en perfusion continue sur une période allant jusqu'à 28 jours, chez des patients en phase de récupération suite à une greffe de moelle osseuse autologue, aucun signe d'accumulation du médicament n'a été observé et les demi-vies ont été comparables.

Linéarité

Il existe une corrélation linéaire positive entre la dose et la concentration sérique du filgrastim après administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le filgrastim a été étudié dans des études de toxicologie en administration répétée d'une durée allant jusqu'à 1 an, lesquelles ont mis en évidence des changements attribuables aux actions pharmacologiques attendues, notamment des augmentations du nombre de leucocytes, une hyperplasie myéloïde de la moelle osseuse, une granulopoïèse extramédullaire et une splénomégalie. Ces modifications ont toutes disparu spontanément après l'arrêt du traitement.

Les effets du filgrastim sur le développement prénatal ont été étudiés chez le rat et le lapin. L'administration intraveineuse de filgrastim (80 µg/kg/jour) à des lapines au cours de la période de l'organogenèse s'est révélée toxique pour la mère. Une augmentation des avortements spontanés et des pertes post-implantatoires, ainsi qu'une diminution du nombre moyen de naissances vivantes par portée et une diminution du poids fœtal, ont également été observées.

D'après les données qui ont été rapportées pour un autre produit contenant du filgrastim similaire à Grastofil, des résultats comparables, ainsi qu'une augmentation des malformations fœtales, ont été observés à 100 µg/kg/jour, une dose toxique pour la mère correspondant à une exposition systémique environ 50 à 90 fois supérieure aux expositions observées chez les patients traités par la dose clinique de 5 µg/kg/jour. La concentration pour laquelle aucun effet indésirable n'a été observé en matière de toxicité embryo-fœtale dans cette étude était de 10 µg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition systémique environ 3 à 5 fois supérieure aux expositions observées chez les patients traités par la dose clinique.

Chez les rates en gestation, aucune toxicité maternelle ou fœtale n'a été observée à des doses allant jusqu'à 575 µg/kg/jour. La descendance des rates ayant reçu du filgrastim au cours de la période périnatale et pendant l'allaitement a montré un retard au niveau de la différenciation externe et un retard de croissance (≥ 20 µg/kg/jour), ainsi qu'une légère réduction du taux de survie (100 µg/kg/jour).

Aucun effet du filgrastim sur la fertilité des rats mâles ou femelles n'a été observé.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide acétique glacial
Hydroxyde de sodium
Sorbitol (E420)
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Le filgrastim dilué peut s'adsorber sur les matériaux en verre ou en plastique

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

La stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion diluée a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit

doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf en cas de dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver la seringue dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Une exposition accidentelle unique du produit à des températures de congélation n'a pas d'effet délétère sur la stabilité de Grastofil. Si l'exposition a duré plus de 24 heures ou si une congélation a eu lieu à plusieurs reprises, alors Grastofil ne doit pas être utilisé.

Pendant la durée de conservation du produit et pour l'usage ambulatoire, le patient peut sortir Grastofil du réfrigérateur et le conserver à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) durant une période unique pouvant aller jusqu'à 15 jours. A l'issue de cette période, Grastofil ne doit plus être remis au réfrigérateur et doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La seringue préremplie est constituée de verre de Type I et est équipée d'une aiguille en acier inoxydable inamovible fixée à l'extrémité et des impressions 1/40 pour les graduations allant de 0.1 mL jusqu'à 1 mL sur le réservoir seringue. Le capuchon couvrant l'aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (latex, voir rubrique 4.4). Chaque seringue préremplie contient 0,5 mL de solution.

Conditionnements : boîtes contenant 1 ou 5 seringue(s) préremplie(s).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Si nécessaire, Grastofil peut être dilué dans une solution de glucose à 5% injectable/pour perfusion. Il est recommandé que la concentration finale ne soit en aucun cas inférieure à 0,2 MU (2 µg) par mL.

La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. La solution doit être utilisée uniquement si elle est claire et sans particules. Ne secouez pas.

Pour les patients traités par le filgrastim dilué à des concentrations inférieures à 1,5 MU (15 µg) par mL, de la sérum-albumine humaine (SAH) doit être ajoutée de façon à obtenir une concentration finale de 2 mg/mL. Exemple : dans un volume injectable final de 20 mL, les doses totales de filgrastim inférieures à 30 MU (300 µg) doivent être administrées avec ajout de 0,2 mL de solution d'albumine humaine à 200 mg/mL (20%).

Grastofil ne contient aucun agent de conservation. À cause du risque de contamination microbienne, les seringues préremplies de Grastofil sont destinées à un usage unique

Une fois dilué dans une solution de glucose à 5%, Grastofil est compatible avec le verre et diverses matières plastiques, notamment le PVC, la polyoléfine (copolymère de polypropylène et de polyéthylène) et le polypropylène.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/877/003
EU/1/13/877/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 18 octobre 2013
Date du dernier renouvellement : 4 octobre 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) actives d'origine biologique

Intas Pharmaceuticals Limited
Plot no: 423 P/A
Sarkhej Bavla Highway
Moraiya; Taluka: Sanand,
Ahmedabad – 382213 Gujarat, Inde

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Pays-Bas

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Pologne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I :résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;

- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Grastofil 30 MU/0,5 mL solution injectable/pour perfusion dans une seringue préremplie filgrastim

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque seringue de 0,5 mL de solution contient 30 MU (300 microgrammes) de filgrastim (600 microgrammes/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide acétique glacial, hydroxyde de sodium, sorbitol (E420), polysorbate 80 et eau pour préparations injectables. Voir notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable/pour perfusion
1 seringue préremplie de 0,5 mL
5 seringues préremplies de 0,5 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
À usage unique.
Ne pas agiter.
Voie sous-cutanée et intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

La solution diluée de Grastofil pour perfusion doit être utilisée dans les 24 heures lorsqu'elle est conservée à une température comprise entre 2 et 8 °C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Conserver la seringue dans la boîte, à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/877/001 1 seringue préremplie
EU/1/13/877/002 5 seringues préremplies

13. NUMÉRO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Grastofil 30 MU/0,5 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Grastofil 30 MU/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion dans une seringue préremplie
filgrastim
SC/IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 mL

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Grastofil 48 MU/0,5 mL solution injectable/pour perfusion dans une seringue préremplie filgrastim

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque seringue de 0,5 mL de solution contient 48 MU (480 microgrammes) de filgrastim (960 microgrammes/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide acétique glacial, hydroxyde de sodium, sorbitol (E420), polysorbate 80 et eau pour préparations injectables. Voir notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable/pour perfusion
1 seringue préremplie de 0,5 mL
5 seringues préremplies de 0,5 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
À usage unique.
Ne pas agiter.
Voie sous-cutanée et voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/877/003 1 seringue préremplie
EU/1/13/877/004 5 seringues préremplies

13. NUMÉRO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Grastofil 48 MU/0,5 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Grastofil 48 MU/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion dans une seringue préremplie
filgrastim
SC/IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 mL

6. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Grastofil 30 MU/0,5 mL solution injectable/pour perfusion en seringue préremplie filgrastim

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Grastofil et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Grastofil
3. Comment utiliser Grastofil
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Grastofil
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Grastofil et dans quel cas est-il utilisé?

Qu'est ce que Grastofil

Grastofil contient la substance active filgrastim. Grastofil est un facteur de croissance des globules blancs (*granulocyte-colony stimulating factor*, ou facteur de croissance granulocytaire) et il appartient à un groupe de médicaments appelés cytokines. Les facteurs de croissance sont des protéines qui sont produites naturellement dans le corps, mais ils peuvent également être produits par les techniques de biotechnologie pour être utilisés en tant que médicaments. Grastofil agit en stimulant la moelle osseuse pour qu'elle produise plus de globules blancs.

Le nombre de vos globules blancs peut être réduit (neutropénie) pour plusieurs raisons et cela altère la capacité de votre organisme à lutter contre une infection. Le filgrastim stimule la moelle osseuse (le tissu où les nouvelles cellules sanguines sont produites) à produire plus de globules blancs qui aident à combattre l'infection.

Dans quel cas Grastofil est utilisé

Votre médecin vous a prescrit Grastofil, un médicament utilisé pour traiter la neutropénie, une affection qui survient lorsque votre corps fabrique trop peu de neutrophiles. La neutropénie peut être une affection de longue durée lorsque votre corps ne fabrique pas assez de neutrophiles, ou elle peut être provoquée par des médicaments utilisés pour traiter votre cancer. Dans certains cas, votre corps fabrique assez de neutrophiles mais, dans le cadre de votre traitement contre le cancer, votre médecin voudrait augmenter le nombre de certaines cellules du sang (les CD4) et les recueillir. Les cellules sont recueillies via une procédure que l'on appelle « aphérèse ». Ces cellules ainsi recueillies vous sont réinjectées après l'administration de fortes doses du traitement contre le cancer afin que votre numération sanguine revienne à la normale plus rapidement. Votre médecin vous dira pourquoi vous êtes traité avec Grastofil.

Grastofil peut être utilisé :

- pour augmenter le nombre de globules blancs après un traitement par chimiothérapie afin d'aider à prévenir les infections ;
- pour augmenter le nombre de globules blancs après une transplantation de moelle osseuse afin d'aider à prévenir les infections ;
- pour augmenter le nombre de globules blancs si vous souffrez de neutropénie chronique sévère afin d'aider à prévenir les infections ;
- chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé, ce qui aidera à réduire le risque d'infections ;
- avant une chimiothérapie à dose élevée afin que la moelle osseuse produise plus de cellules souches pouvant être recueillies, puis ré-injectées dans votre corps après votre traitement. Ces cellules souches peuvent être prélevées chez vous ou chez un donneur. Elles retourneront alors dans la moelle osseuse pour produire des cellules sanguines.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Grastofil?

N'utilisez jamais Grastofil

- si vous êtes allergique au filgrastim ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Grastofil.

Veillez avertir votre médecin **si vous souffrez** :

- d'ostéoporose (une maladie des os) ;
- de drépanocytose, le filgrastim pouvant provoquer une crise drépanocytaire.

Lors d'un traitement par Grastofil, informez immédiatement votre médecin, si vous :

- présentez soudainement des signes d'allergie tels qu'une éruption cutanée, des démangeaisons cutanées ou une urticaire, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps, un essoufflement, une respiration sifflante ou des difficultés à respirer car ils pourraient être le signe d'une réaction allergique sévère (hypersensibilité) ;
- présentez un gonflement de votre visage ou de vos chevilles, avez du sang dans vos urines ou des urines de couleur marron, ou si vous remarquez que vous urinez moins que d'ordinaire (glomérulonéphrite) ;
- ressentez une douleur de la partie supérieure gauche du ventre (abdomen), au-dessous de la partie gauche de la cage thoracique, ou à la pointe de votre épaule gauche (ceux-ci peuvent être les symptômes d'une augmentation du volume de la rate [splénomégalie] ou d'une possible rupture de la rate) ;
- remarquez des saignements ou des bleus inhabituels (ceux-ci peuvent être les symptômes d'une diminution du nombre de plaquettes sanguines [thrombopénie], entraînant une diminution de la capacité de votre sang à coaguler) ;

Une inflammation de l'aorte (le grand vaisseau sanguin qui achemine le sang du cœur dans le reste du corps) a été signalée à une fréquence rare chez les patients atteints d'un cancer et les donneurs sains. Les symptômes peuvent comprendre: fièvre, douleurs abdominales, malaise, maux de dos et augmentation des marqueurs inflammatoires. Si vous présentez ces symptômes, parlez-en à votre médecin.

Perte de la réponse au filgrastim

Si vous présentez une perte de la réponse ou que vous n'arrivez pas à maintenir une réponse avec le traitement par le filgrastim, votre médecin en examinera les raisons. Il regardera notamment si vous avez développé des anticorps neutralisant l'activité du filgrastim.

Votre médecin peut vouloir vous surveiller de près, voir la rubrique 4 de la notice.

Si vous êtes un patient souffrant de neutropénie chronique sévère, vous pourriez courir le risque de développer un cancer du sang (leucémie, syndrome myélodysplasique (SMD)). Vous devez parler à votre médecin de vos risques de développer un cancer du sang et des tests devant être effectués. Si vous développez ou êtes susceptible de développer des cancers du sang, vous ne pouvez pas utiliser Grastofil, sauf indication contraire de votre médecin.

Si vous êtes un donneur de cellules souches, vous devez être âgé(e) de 16 à 60 ans.

Faites très attention aux autres médicaments stimulant les globules blancs

Grastofil fait partie d'un groupe de médicaments qui stimulent la production de globules blancs. Le professionnel de la santé qui vous suit devra toujours consigner le nom exact du médicament que vous utilisez.

Autres médicaments et Grastofil

Vous ne devriez pas recevoir Grastofil 24 heures avant et 24 heures après une chimiothérapie.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Grastofil n'a pas été testé chez les femmes enceintes ou allaitantes.

Il est important de dire à votre médecin si vous :

- êtes enceinte ou allaitez ;
- pensez être enceinte ; ou
- planifiez une grossesse.

Si vous tombez enceinte durant le traitement par Grastofil, veuillez en informer votre médecin.

À moins que votre médecin vous dise le contraire, vous devez arrêter d'allaiter si vous utilisez Grastofil.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Grastofil peut avoir une influence mineure sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ce médicament peut provoquer des étourdissements. Avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines, il est conseillé d'attendre de voir comment vous vous sentez après avoir reçu Grastofil.

Grastofil contient du sorbitol

Grastofil contient 50 mg de sorbitol par mL.

Le sorbitol est une source de fructose. Si vous (ou votre enfant) présentez une intolérance héréditaire au fructose (IHF), une maladie génétique rare, vous (ou votre enfant) ne devez pas recevoir ce médicament. Les patients atteints d'IHF ne peuvent pas décomposer le fructose contenu dans ce médicament, ce qui peut entraîner des effets indésirables graves.

Vous devez en informer votre médecin avant de recevoir ce médicament si vous (ou votre enfant) présentez une IHF ou si votre enfant ne peut plus prendre d'aliments ou de boissons sucrées du fait de nausées, de vomissements ou d'effets désagréables tels que des ballonnements, des crampes d'estomac ou la diarrhée.

Grastofil contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est considéré essentiellement « sans sodium ».

La seringue préremplie de Grastofil contient du caoutchouc naturel sec

Le protège-aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex) qui peut provoquer une réaction allergique.

3. Comment utiliser Grastofil?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien en cas de doute.

La dose habituelle de Grastofil varie en fonction de votre maladie et de votre poids. Votre médecin vous dira quelle quantité de Grastofil vous devrez prendre.

Dose

Grastofil et la neutropénie (faible nombre de globules blancs d'un certain type) associée à la chimiothérapie

La dose habituelle est de 0,5 millions d'unités (5 microgrammes) par kilogramme de poids corporel chaque jour. Par exemple, si vous pesez 60 kilogrammes, votre dose quotidienne sera de 30 millions d'unités (300 microgrammes). Votre traitement avec Grastofil se terminera la plupart du temps au bout de 14 jours. Dans certains types de maladies, cependant, un traitement plus long se terminant au bout d'un mois sera nécessaire.

Grastofil et greffe de moelle osseuse

La dose initiale habituelle est de 1 million d'unités (10 microgrammes) par kilogramme de poids corporel administré chaque jour par perfusion. Par exemple, si vous pesez 60 kg votre dose journalière sera de 60 millions d'unités (600 microgrammes). Vous recevrez normalement votre première dose de Grastofil au moins 24 heures après la chimiothérapie et au moins 24 heures après votre greffe de moelle osseuse. Votre médecin peut ensuite tester votre sang pour voir comment le traitement fonctionne et combien de temps le traitement doit être poursuivi.

Neutropénie chronique sévère et Grastofil (faible nombre d'un type de globules blancs)

La dose initiale habituelle est située entre 0,5 millions d'unités (5 microgrammes) et 1,2 millions d'unités (12 microgrammes) par kilogramme de poids corporel chaque jour en une dose unique ou divisée. Votre médecin peut ensuite tester votre sang pour voir comment votre traitement avec Grastofil fonctionne et pour trouver la dose qui vous convient le mieux. Le traitement à long terme avec Grastofil est nécessaire pour réduire la neutropénie.

Grastofil et la neutropénie (faible nombre d'un type de globules blancs) chez les patients infectés par le VIH

La dose initiale habituelle est située entre 0,1 million d'unités (1 microgramme) et 0,4 millions d'unités (4 microgrammes) par kilogramme de poids corporel par jour. Votre médecin peut vérifier votre sang à intervalles réguliers pour voir comment le traitement par Grastofil fonctionne. Une fois que le nombre de globules blancs dans le sang est revenu à la normale, il peut être possible de réduire la fréquence des doses à moins d'une fois par jour. Le traitement à long terme avec Grastofil peut être nécessaire pour maintenir un nombre normal de globules blancs dans votre sang.

Grastofil et la mobilisation de cellules souches dans le sang périphérique (cellules souches collectées à partir du sang pour utilisation lors d'une transplantation de moelle osseuse)

Si vous faites un don de cellules souches pour vous-même, la dose habituelle est de 0,5 millions d'unités (5 microgrammes) à 1 million d'unités (10 microgrammes) par kilogramme de poids corporel par jour. Le traitement avec Grastofil durera jusqu'à 2 semaines. Votre médecin surveillera votre sang pour déterminer le meilleur moment pour collecter les cellules souches.

Si vous agissez comme un donneur de cellules souches pour une autre personne, la dose habituelle est de 1 million d'unités (10 microgrammes) par kilogramme de poids corporel par jour. Le traitement avec Grastofil durera 4 à 5 jours. Votre médecin effectuera des tests sanguins réguliers afin de déterminer le meilleur moment pour collecter les cellules souches.

Comment Grastofil est-il administré ?

Grastofil est généralement administré sous la forme d'une injection quotidienne dans le tissu juste sous la peau (appelée injection sous-cutanée). Il peut également être administré sous la forme d'une injection quotidienne lente dans les veines (ce que l'on appelle perfusion intraveineuse).

Si vous recevez ce médicament par injection sous-cutanée, votre médecin pourra vous suggérer d'apprendre à vous administrer les injections vous-même. Votre médecin ou votre infirmière vous donnera des instructions sur la façon de le faire (voir ci-dessous les informations sur les instructions pour injecter Grastofil). N'essayez pas de vous auto-administrer sans cette formation. Certaines des informations dont vous avez besoin sont données à la fin de cette notice, mais un traitement approprié de votre maladie nécessite une étroite et constante collaboration avec votre médecin.

Pendant combien de temps devrai-je prendre Grastofil ?

Vous devrez prendre Grastofil jusqu'à ce que le nombre de vos globules blancs soit normal. Des tests sanguins seront effectués régulièrement pour contrôler le nombre de globules blancs présents dans votre organisme. Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous devrez prendre Grastofil.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Grastofil est utilisé pour traiter les enfants et les adolescents qui reçoivent une chimiothérapie ou qui présentent un nombre de globules blancs particulièrement bas (neutropénie). La posologie chez les enfants et les adolescents sous chimiothérapie est la même que pour les adultes.

Instructions pour l'injection de Grastofil

Cette rubrique contient des informations expliquant comment réaliser vous-même une injection de Grastofil.

Important: n'essayez pas de pratiquer l'injection vous-même avant que votre médecin ou votre infirmier/ère ne vous ait montré comment faire.

Grastofil s'injecte dans la couche de tissu située immédiatement sous la peau. Il s'agit d'une injection sous-cutanée.

Matériel nécessaire pour l'injection

Pour vous administrer une injection sous-cutanée, vous aurez besoin :

- d'une seringue préremplie de Grastofil neuve, et
- de tampons imbibés d'alcool ou équivalent.

Que dois-je faire avant de m'administrer une injection sous-cutanée de Grastofil?

1. Sortez la seringue du réfrigérateur. Laissez la seringue environ 30 minutes à température ambiante (15 à 25 °C) ou réchauffez la seringue préremplie doucement dans votre main pendant quelques minutes. Cela rendra l'injection plus confortable. Ne pas réchauffer Grastofil d'une autre façon (par exemple, ne pas le mettre dans le four à micro-onde ou dans l'eau chaude).
2. Ne pas agiter la seringue préremplie.
3. Ne pas enlever le capuchon de l'aiguille avant d'être prêt pour l'injection.
4. Lavez-vous les mains soigneusement.

5. Installez-vous dans un endroit confortable et bien éclairé, sur une surface propre et placez à portée de main tout le matériel dont vous aurez besoin.

Comment préparer l'injection de Grastofil?

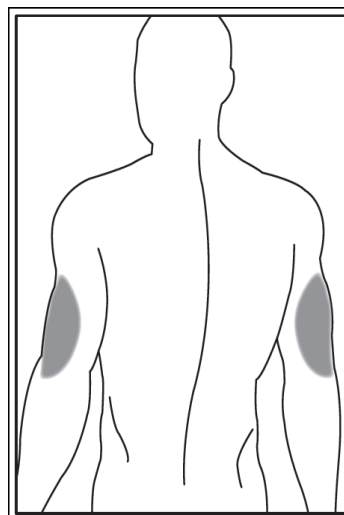
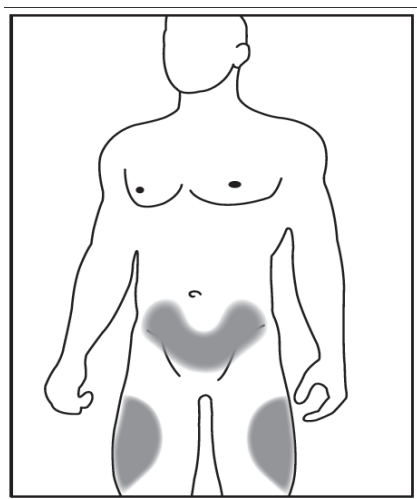
Avant d'injecter Grastofil, vous devez suivre les instructions suivantes :

1. Pour éviter de tordre l'aiguille, retirez avec précaution le capuchon de l'aiguille sans le tourner.
2. Ne touchez pas l'aiguille et ne poussez pas le piston.
3. Vous pouvez observer la présence d'une petite bulle d'air dans la seringue préremplie. Vous n'avez pas besoin d'évacuer cette bulle d'air avant l'injection. L'injection sous-cutanée de cette solution contenant une bulle d'air ne présente pas de risque.
4. Le corps de la seringue de Grastofil est gradué. Tenez la seringue avec l'aiguille pointant vers le haut. Poussez le piston lentement jusqu'à la graduation (indiquée en mL) correspondant à la dose de Grastofil prescrite par votre médecin.
5. La seringue préremplie est maintenant prête à l'emploi.

Où faut-il faire l'injection?

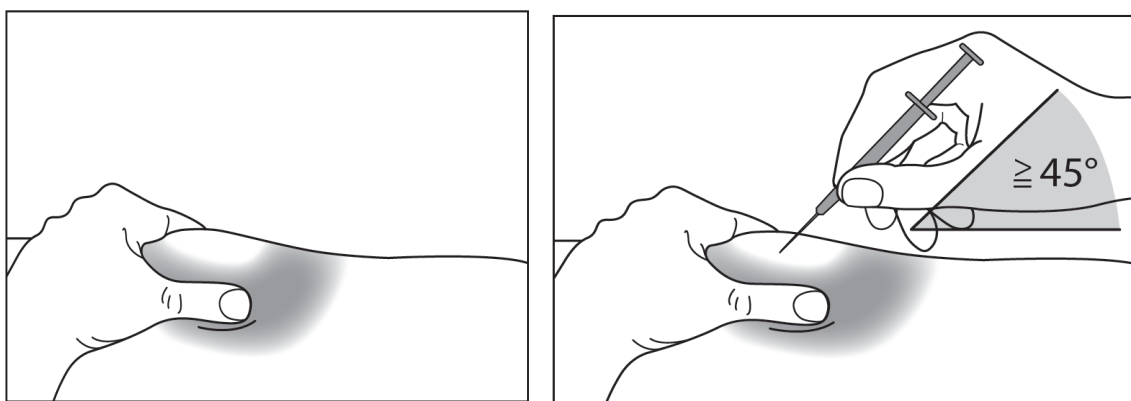
Les sites d'injection les plus appropriés sont le haut des cuisses et l'abdomen. Si quelqu'un d'autre que vous pratique l'injection, il peut également la faire sur la partie arrière du bras.

Vous pouvez changer de site d'injection si vous constatez que celui-ci est rouge ou douloureux.



Comment se pratique l'injection?

1. Désinfectez la peau à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool et pincez délicatement (sans serrer) la peau entre le pouce et l'index.
2. Introduisez complètement l'aiguille dans la peau, comme vous l'a montré votre infirmier/ère ou votre médecin.
3. Tirez légèrement sur le piston pour vérifier qu'aucun vaisseau sanguin n'a été atteint. Si vous voyez du sang dans la seringue, retirez l'aiguille et introduisez-la ailleurs.
4. Appuyez sur le piston doucement et régulièrement en maintenant la peau pincée, jusqu'à ce que la seringue soit vide.
5. Retirez l'aiguille et relâchez la peau. Ne pas remettre le couvercle sur les aiguilles usagées, car vous pourriez vous piquer accidentellement.
6. Si une goutte de sang apparaît, vous pouvez la tamponner doucement avec du coton ou de la gaze. Ne pas frotter le site d'injection. Si nécessaire, recouvrez le site avec un pansement.
7. N'utilisez une seringue que pour une seule injection. N'utilisez pas le Grastofil restant dans une seringue préremplie.



N'oubliez pas : si vous rencontrez des difficultés, n'hésitez pas à demander aide et conseil à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

Si vous avez utilisé plus de Grastofil que vous n'auriez dû

Si vous utilisez plus Grastofil que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou votre pharmacien dès que possible.

Si vous oubliez d'utiliser Grastofil

Si vous avez manqué une injection, contactez votre médecin dès que possible.

Ne prenez pas de dose double pour compenser une injection oubliée. Contactez votre médecin pour savoir quand vous devez injecter la dose suivante.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Contactez immédiatement votre médecin pendant le traitement si :

- vous présentez une réaction allergique, y compris une faiblesse, baisse de tension, difficultés respiratoires, gonflement du visage (anaphylaxie), une éruption cutanée, démangeaisons (urticaire), gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge (angio-œdème) et essoufflement (dyspnée) ;
- vous présentez une toux, de la fièvre et des difficultés respiratoires (dyspnée), cela peut être le signe d'un Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) ;
- vous présentez des lésions rénales (glomérulonéphrite). Des lésions rénales ont été observées chez des patients ayant reçu du filgrastim. Appelez votre médecin immédiatement si vous présentez un gonflement de votre visage ou de vos chevilles, si vous avez du sang dans vos urines ou si celles-ci ont une couleur marron, ou si vous remarquez que vous urinez moins que d'ordinaire ;
- vous présentez l'un des effets secondaires suivants, ou une association de ces effets :
 - enflure ou boursouffure, possiblement associée à une miction moins fréquente, difficultés à respirer, enflure abdominale et sensation de lourdeurs, et sentiment de fatigue généralisée. En général, ces symptômes apparaissent rapidement.

Ils peuvent être dus à une affection appelée « syndrome de fuite capillaire », caractérisée par une fuite de sang des petits vaisseaux sanguins vers l'organisme, qui nécessite des soins médicaux d'urgence ;

- vous présentez une combinaison de certains des symptômes suivants :
 - fièvre, frissons ou sensation de froid intense, fréquence cardiaque élevée, confusion ou désorientation, essoufflement, très forte douleur ou gêne, et peau moite.
 Ils peuvent être dus à une affection appelée « sepsis », une infection sévère potentiellement mortelle associée à une réponse inflammatoire généralisée dans tout le corps, nécessitant des soins médicaux d'urgence ;
- en cas de douleur de la partie supérieure gauche du ventre (abdomen), en cas de douleur au-dessous de la partie gauche de la cage thoracique ou en cas de douleur à la pointe de votre épaule, car cela peut être le signe d'un problème au niveau de votre rate (augmentation du volume de la rate [splénomégalie] ou rupture de la rate).
- vous êtes sous traitement pour une neutropénie chronique sévère et que vous avez du sang dans vos urines (hématurie). Votre médecin peut être amené à faire analyser régulièrement vos urines si vous présentez cet effet secondaire ou si des protéines ont été trouvées dans vos urines (protéinurie).

Un effet indésirable fréquent associé à l'utilisation de Grastofil est l'apparition de douleurs musculaires ou osseuses (douleurs musculo-squelettiques) qui peuvent être soulagées par la prise de médicaments contre la douleur (analgésiques). Chez les patients bénéficiant d'une greffe de cellules souches ou de moelle osseuse, une réaction du greffon contre l'hôte (GvDH) peut se produire – il s'agit d'une réaction des cellules du donneur contre le patient qui reçoit la greffe ; les signes et symptômes sont notamment une éruption cutanée sur la paume des mains ou la plante des pieds ainsi que des ulcérations et des douleurs dans la bouche, l'intestin, le foie, la peau ou bien dans les yeux, les poumons, le vagin et les articulations.

Une augmentation du nombre de globules blancs (leucocytose) et une baisse du nombre de plaquettes réduisant la capacité de votre sang à coaguler (thrombopénie) peuvent être observées chez les donneurs sains de cellules souches. Ces deux effets indésirables seront surveillés par votre médecin.

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- diminution du nombre de plaquettes réduisant la capacité du sang à coaguler (thrombopénie)
- faible nombre de globules rouges (anémie)
- maux de tête
- diarrhée
- vomissements
- nausées
- chute ou amincissement inhabituels des cheveux (alopécie)
- fatigue
- douleur et gonflement de la paroi du tube digestif qui s'étend de la bouche à l'anus (mucosite)
- fièvre (pyrexie)

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- inflammation des poumons (bronchite)
- infection des voies aériennes supérieures
- infection des voies urinaires
- diminution de l'appétit
- troubles du sommeil (insomnie)
- étourdissements
- diminution de la sensibilité, en particulier au niveau de la peau (hypoesthésie)
- fourmillements ou engourdissement au niveau des mains et des pieds (paresthésie)
- pression artérielle basse (hypotension)
- pression artérielle élevée (hypertension)
- toux
- toux avec crachat de sang (hémoptysie)
- douleur dans la bouche et la gorge (douleur oropharyngée)
- saignements de nez (épistaxis)

- constipation
- douleur buccale
- augmentation du volume du foie (hépatomégalie)
- éruption cutanée
- rougeur cutanée (érythème)
- spasmes musculaires
- douleurs lors de la miction (dysurie)
- douleurs thoraciques
- douleur
- faiblesse généralisée (asthénie)
- sensation d'inconfort général (malaise)
- gonflement des mains et des pieds (œdèmes périphériques)
- élévation de certaines enzymes dans le sang
- modifications de la composition chimique du sang
- réaction transfusionnelle

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- augmentation du nombre de globules blancs (leucocytose)
- réaction allergique (hypersensibilité)
- rejet d'une greffe de moelle osseuse (réaction du greffon contre l'hôte)
- taux élevés d'acide urique dans le sang pouvant provoquer la goutte (hyperuricémie ou augmentation du taux d'acide urique sanguins)
- lésion hépatique due à l'obstruction des petites veines dans le foie (maladie veino-occlusive)
- altération de votre fonction pulmonaire provoquant un essoufflement (insuffisance respiratoire)
- gonflement et/ou présence de liquide dans les poumons (œdème pulmonaire)
- inflammation des poumons (maladie pulmonaire interstitielle)
- radiographies anormales des poumons (infiltration pulmonaire)
- saignement dans les poumons (hémorragie pulmonaire)
- déficit d'absorption de l'oxygène dans les poumons (hypoxie)
- éruption cutanée associée à des boursouffures (éruption maculopapuleuse)
- maladie qui rend les os moins denses, plus faibles, plus fragiles, plus cassants et plus susceptibles de se fracturer (ostéoporose)
- réaction au site d'injection

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- douleurs sévères au niveau des os, de la poitrine, de l'intestin ou des articulations (drépanocytose avec crise drépanocytaire)
- réaction allergique soudaine mettant en jeu le pronostic vital (réaction anaphylactique)
- douleurs et gonflement des articulations similaires à la goutte (pseudogoutte)
- altération de la régulation des liquides dans votre organisme, pouvant entraîner un gonflement (troubles des volumes hydriques)
- inflammation des vaisseaux sanguins de la peau (vascularite cutanée)
- plaques violacées enflées et douloureuses, sur les membres et parfois sur le visage et le cou, accompagnées de fièvre (syndrome de Sweet)
- aggravation de la polyarthrite rhumatoïde
- modification inhabituelle des urines
- diminution de la densité osseuse
- Inflammation de l'aorte (le grand vaisseau sanguin qui achemine le sang du cœur dans le reste du corps), voir rubrique 2.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration**

décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Grastofil

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

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur la seringue préremplie après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C - 8 °C) Ne pas congeler.

Conserver la seringue pré-remplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Grastofil peut être sorti du réfrigérateur et conservé à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) durant une période unique pouvant aller jusqu'à 15 jours, dans la limite de la date de péremption du produit mentionnée sur la boîte. Une fois que Grastofil a été à température ambiante, il ne peut pas être remis au réfrigérateur. Toutes les seringues de Grastofil qui ont été hors du réfrigérateur pendant plus de 15 jours ne peuvent plus être utilisées et doivent être éliminées conformément à la réglementation en vigueur.

Ne pas utiliser Grastofil si vous remarquez que la solution est trouble ou s'il y a une décoloration de la solution ou des particules dans la solution.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ou les déchets ménagers. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Grastofil

- La substance active est le filgrastim. Chaque mL de solution contient 60 millions d'unités (MU) (équivalant à 600 microgrammes [μg] de filgrastim. Chaque seringue préremplie contient 30 MU (300 μg) de filgrastim dans 0,5 ml de solution.
- Les autres composants sont l'acide acétique glacial, l'hydroxyde de sodium, le sorbitol (E420), le polysorbate 80 et de l'eau pour préparations injectables. Voir rubrique 2 « *Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Grastofil?* ».

Qu'est-ce Grastofil et contenu de l'emballage extérieur

Grastofil est une solution limpide et incolore pour injection ou perfusion. Elle est fournie dans une seringue pré-remplie avec une aiguille d'injection. Le réservoir de la seringue est marqué avec des graduations imprimées 1/40 allant de 0.1 mL jusqu'à 1 mL. Chaque seringue préremplie contient 0,5 mL de solution.

Grastofil est disponible en boîtes de 1 et 5 seringues pré-remplies.

Toutes les tailles de conditionnement peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,

Espagne

Fabricant

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Pays-Bas

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Pologne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT
/ NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Rafarm AEBE
Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, 15451, Αθήνα
Τηλ: +30/2106776550

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est: MM/AAAA

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement consignés.

Si nécessaire, Grastofil peut être dilué dans du glucose 5%. La dilution à une concentration finale inférieure à 0,2 MU (2 µg) par mL n'est jamais recommandée.

La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. Seules les solutions limpides sans particules peuvent être utilisées.

Pour les patients traités par le filgrastim dilué à des concentrations inférieures à 1,5 MU (15 µg) par mL, le sérum albumine humaine (SAH) doit être ajoutée à une concentration finale de 2 mg/mL. Exemple: Dans un volume d'injection final de 20 mL, des doses de filgrastim inférieures à 30 MU (300 µg) doivent être données avec 0,2 mL de 200 mg/mL (20%) sérum albumine humaine.

Dilué dans du glucose 5%, Grastofil est compatible avec le verre et diverses matières plastiques, incluant le PVC, la polyoléfine (un copolymère de polypropylène et polyéthylène) et le polypropylène.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Grastofil 48 MU/0,5 mL solution injectable/pour perfusion en seringue préremplie filgrastim

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Grastofil et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Grastofil
3. Comment utiliser Grastofil
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Grastofil
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Grastofil et dans quel cas est-il utilisé?

Qu'est ce que Grastofil

Grastofil contient la substance active filgrastim. Grastofil est un facteur de croissance des globules blancs (*granulocyte-colony stimulating factor*, ou facteur de croissance granulocytaire) et il appartient à un groupe de médicaments appelés cytokines. Les facteurs de croissance sont des protéines qui sont produites naturellement dans le corps, mais ils peuvent également être produits par les techniques de biotechnologie pour être utilisés en tant que médicaments. Grastofil agit en stimulant la moelle osseuse pour qu'elle produise plus de globules blancs.

Le nombre de vos globules blancs peut être réduit (neutropénie) pour plusieurs raisons et cela altère la capacité de votre organisme à lutter contre une infection. Le filgrastim stimule la moelle osseuse (le tissu où les nouvelles cellules sanguines sont produites) à produire plus de globules blancs qui aident à combattre l'infection.

Dans quel cas Grastofil est utilisé

Votre médecin vous a prescrit Grastofil, un médicament utilisé pour traiter la neutropénie, une affection qui survient lorsque votre corps fabrique trop peu de neutrophiles. La neutropénie peut être une affection de longue durée lorsque votre corps ne fabrique pas assez de neutrophiles, ou elle peut être provoquée par des médicaments utilisés pour traiter votre cancer. Dans certains cas, votre corps fabrique assez de neutrophiles mais, dans le cadre de votre traitement contre le cancer, votre médecin voudrait augmenter le nombre de certaines cellules du sang (les CD4) et les recueillir. Les cellules sont recueillies via une procédure que l'on appelle « aphérèse ». Ces cellules ainsi recueillies vous sont réinjectées après l'administration de fortes doses du traitement contre le cancer afin que votre numération sanguine revienne à la normale plus rapidement. Votre médecin vous dira pourquoi vous êtes traité avec Grastofil.

Grastofil peut être utilisé :

- pour augmenter le nombre de globules blancs après un traitement par chimiothérapie afin d'aider à prévenir les infections ;
- pour augmenter le nombre de globules blancs après une transplantation de moelle osseuse afin d'aider à prévenir les infections ;
- pour augmenter le nombre de globules blancs si vous souffrez de neutropénie chronique sévère afin d'aider à prévenir les infections ;
- chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé, ce qui aidera à réduire le risque d'infections ;
- avant une chimiothérapie à dose élevée afin que la moelle osseuse produise plus de cellules souches pouvant être recueillies, puis ré-injectées dans votre corps après votre traitement. Ces cellules souches peuvent être prélevées chez vous ou chez un donneur. Elles retourneront alors dans la moelle osseuse pour produire des cellules sanguines.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Grastofil?

N'utilisez jamais Grastofil

- si vous êtes allergique au filgrastim ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la mentionnés dans la 6. Contenu de l'emballage et autres informations).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Grastofil.

Veillez avertir votre médecin **si vous souffrez** :

- d'ostéoporose (une maladie des os) ;
- de drépanocytose, le filgrastim pouvant provoquer une crise drépanocytaire.

Lors d'un traitement par Grastofil, informez immédiatement votre médecin, si vous:

- présentez soudainement des signes d'allergie tels qu'une éruption cutanée, des démangeaisons cutanées ou une urticaire, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps, un essoufflement, une respiration sifflante ou des difficultés à respirer car ils pourraient être le signe d'une réaction allergique sévère (hypersensibilité) ;
- présentez un gonflement de votre visage ou de vos chevilles, avez du sang dans vos urines ou des urines de couleur marron, ou si vous remarquez que vous urinez moins que d'ordinaire (glomérulonéphrite) ;
- ressentez une douleur de la partie supérieure gauche du ventre (abdomen), au-dessous de la partie gauche de la cage thoracique, ou à la pointe de votre épaule gauche (ceux-ci peuvent être les symptômes d'une augmentation du volume de la rate [splénomégalie] ou d'une possible rupture de la rate) ;
- remarquez des saignements ou des bleus inhabituels (ceux-ci peuvent être les symptômes d'une diminution du nombre de plaquettes sanguines [thrombopénie], entraînant une diminution de la capacité de votre sang à coaguler)

Une inflammation de l'aorte (le grand vaisseau sanguin qui achemine le sang du coeur dans le reste du corps) a été signalée à une fréquence rare chez les patients atteints d'un cancer et les donneurs sains. Les symptômes peuvent comprendre: fièvre, douleurs abdominales, malaise, maux de dos et augmentation des marqueurs inflammatoires. Si vous présentez ces symptômes, parlez-en à votre médecin.

Perte de la réponse au filgrastim

Si vous présentez une perte de la réponse ou que vous n'arrivez pas à maintenir une réponse avec le traitement par le filgrastim, votre médecin en examinera les raisons. Il regardera notamment si vous avez développé des anticorps neutralisant l'activité du filgrastim.

Votre médecin peut vouloir vous surveiller de près, voir la rubrique 4 de la notice.

Si vous êtes un patient souffrant de neutropénie chronique sévère, vous pourriez courir le risque de développer un cancer du sang (leucémie, syndrome myélodysplasique (SMD)). Vous devez parler à votre médecin de vos risques de développer un cancer du sang et des tests devant être effectués. Si vous développez ou êtes susceptible de développer des cancers du sang, vous ne pouvez pas utiliser Grastofil, sauf indication contraire de votre médecin.

Si vous êtes un donneur de cellules souches, vous devez être âgé(e) de 16 à 60 ans.

Faites très attention aux autres médicaments stimulant les globules blancs

Grastofil fait partie d'un groupe de médicaments qui stimulent la production de globules blancs. Le professionnel de la santé qui vous suit devra toujours consigner le nom exact du médicament que vous utilisez.

Autres médicaments et Grastofil

Vous ne devriez pas recevoir Grastofil 24 heures avant et 24 heures après une chimiothérapie.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Grastofil n'a pas été testé chez les femmes enceintes ou allaitantes.

Il est important de dire à votre médecin si vous :

- êtes enceinte ou allaitez ;
- pensez être enceinte, ou
- planifiez une grossesse.

Si vous tombez enceinte durant le traitement par Grastofil, veuillez en informer votre médecin.

À moins que votre médecin vous dise le contraire, vous devez arrêter d'allaiter si vous utilisez Grastofil.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Grastofil peut avoir une influence mineure sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ce médicament peut provoquer des étourdissements. Avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines, il est conseillé d'attendre de voir comment vous vous sentez après avoir reçu Grastofil.

Grastofil contient du sorbitol

Grastofil contient 50 mg de sorbitol par mL.

Le sorbitol est une source de fructose. Si vous (ou votre enfant) présentez une intolérance héréditaire au fructose (IHF), une maladie génétique rare, vous (ou votre enfant) ne devez pas recevoir ce médicament. Les patients atteints d'IHF ne peuvent pas décomposer le fructose contenu dans ce médicament, ce qui peut entraîner des effets indésirables graves.

Vous devez en informer votre médecin avant de recevoir ce médicament si vous (ou votre enfant) présentez une IHF ou si votre enfant ne peut plus prendre d'aliments ou de boissons sucrées du fait de

nausées, de vomissements ou d'effets désagréables tels que des ballonnements, des crampes d'estomac ou la diarrhée.

Grastofil contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est considéré essentiellement « sans sodium ».

La seringue préremplie de Grastofil contient du caoutchouc naturel sec

Le protège-aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex) qui peut provoquer une réaction allergique.

3. Comment utiliser Grastofil?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien en cas de doute.

La dose habituelle de Grastofil varie en fonction de votre maladie et de votre poids. Votre médecin vous dira quelle quantité de Grastofil vous devrez prendre.

Dose

Grastofil et la neutropénie (faible nombre de globules blancs d'un certain type) associée à la chimiothérapie

La dose habituelle est de 0.5 millions d'unités (5 microgrammes) par kilogramme de poids corporel chaque jour. Par exemple, si vous pesez 60 kilogrammes, votre dose quotidienne sera de 30 millions d'unités (300 microgrammes). Votre traitement avec Grastofil se terminera la plupart du temps au bout de 14 jours. Dans certains types de maladies, cependant, un traitement plus long se terminant au bout d'un mois sera nécessaire.

Grastofil et greffe de moelle osseuse

La dose initiale habituelle est de 1 million d'unités (10 microgrammes) par kilogramme de poids corporel administré chaque jour par perfusion. Par exemple, si vous pesez 60 kg votre dose journalière sera de 60 millions d'unités (600 microgrammes). Vous recevrez normalement votre première dose de Grastofil au moins 24 heures après la chimiothérapie et au moins 24 heures après votre greffe de moelle osseuse. Votre médecin peut ensuite tester votre sang pour voir comment le traitement fonctionne et combien de temps le traitement doit être poursuivi.

Neutropénie chronique sévère et Grastofil (faible nombre d'un type de globules blancs)

La dose initiale habituelle est située entre 0,5 millions d'unités (5 microgrammes) et 1,2 millions d'unités (12 microgrammes) par kilogramme de poids corporel chaque jour en une dose unique ou divisée. Votre médecin peut ensuite tester votre sang pour voir comment votre traitement avec Grastofil fonctionne et pour trouver la dose qui vous convient le mieux. Le traitement à long terme avec Grastofil est nécessaire pour réduire la neutropénie.

Grastofil et la neutropénie (faible nombre d'un type de globules blancs) chez les patients infectés par le VIH

La dose initiale habituelle est située entre 0,1 million d'unités (1 microgramme) et 0,4 millions d'unités (4 microgrammes) par kilogramme de poids corporel par jour. Votre médecin peut vérifier votre sang à intervalles réguliers pour voir comment le traitement par Grastofil fonctionne. Une fois que le nombre de globules blancs dans le sang est revenu à la normale, il peut être possible de réduire la fréquence

des doses à moins d'une fois par jour. Le traitement à long terme avec Grastofil peut être nécessaire pour maintenir un nombre normal de globules blancs dans votre sang.

Grastofil et la mobilisation de cellules souches dans le sang périphérique (cellules souches collectées à partir du sang pour utilisation lors d'une transplantation de moelle osseuse)

Si vous faites un don de cellules souches pour vous-même, la dose habituelle est de 0,5 millions d'unités (5 microgrammes) à 1 million d'unités (10 microgrammes) par kilogramme de poids corporel par jour. Le traitement avec Grastofil durera jusqu'à 2 semaines. Votre médecin surveillera votre sang pour déterminer le meilleur moment pour collecter les cellules souches.

Si vous agissez comme un donneur de cellules souches pour une autre personne, la dose habituelle est de 1 million d'unités (10 microgrammes) par kilogramme de poids corporel par jour. Le traitement avec Grastofil durera 4 à 5 jours. Votre médecin effectuera des tests sanguins réguliers afin de déterminer le meilleur moment pour collecter les cellules souches.

Comment Grastofil est-il administré ?

Grastofil est généralement administré sous la forme d'une injection quotidienne dans le tissu juste sous la peau (appelée injection sous-cutanée). Il peut également être administré sous la forme d'une injection quotidienne lente dans les veines (ce que l'on appelle perfusion intraveineuse).

Si vous recevez ce médicament par injection sous-cutanée, votre médecin pourra vous suggérer d'apprendre à vous administrer les injections vous-même. Votre médecin ou votre infirmière vous donnera des instructions sur la façon de le faire (voir ci-dessous les informations sur les instructions pour injecter Grastofil). N'essayez pas de vous auto-administrer sans cette formation. Certaines des informations dont vous avez besoin sont données à la fin de cette notice, mais un traitement approprié de votre maladie nécessite une étroite et constante collaboration avec votre médecin.

Pendant combien de temps devrai-je prendre Grastofil ?

Vous devrez prendre Grastofil jusqu'à ce que le nombre de vos globules blancs soit normal. Des tests sanguins seront effectués régulièrement pour contrôler le nombre de globules blancs présents dans votre organisme. Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous devrez prendre Grastofil.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Grastofil est utilisé pour traiter les enfants et les adolescents qui reçoivent une chimiothérapie ou qui présentent un nombre de globules blancs particulièrement bas (neutropénie). La posologie chez les enfants et les adolescents sous chimiothérapie est la même que pour les adultes.

Instructions pour l'injection de Grastofil

Cette rubrique contient des informations expliquant comment réaliser vous-même une injection de Grastofil.

Important: n'essayez pas de pratiquer l'injection vous-même avant que votre médecin ou votre infirmier/ère ne vous ait montré comment faire.

Grastofil s'injecte dans la couche de tissu située immédiatement sous la peau. Il s'agit d'une injection sous-cutanée.

Matériel nécessaire pour l'injection

Pour vous administrer une injection sous-cutanée, vous aurez besoin :

- d'une seringue préremplie de Grastofil neuve, et
- de tampons imbibés d'alcool ou équivalent.

Que dois-je faire avant de m'administrer une injection sous-cutanée de Grastofil?

1. Sortez la seringue du réfrigérateur. Laissez la seringue environ 30 minutes à température ambiante (15 à 25 °C) ou réchauffez la seringue préremplie doucement dans votre main pendant quelques minutes. Cela rendra l'injection plus confortable. Ne pas réchauffer Grastofil d'une autre façon (par exemple, ne pas le mettre dans le four à micro-onde ou dans l'eau chaude).
2. Ne pas agiter la seringue préremplie.
3. Ne pas enlever le capuchon de l'aiguille avant d'être prêt pour l'injection.
4. Lavez-vous les mains soigneusement.
5. Installez-vous dans un endroit confortable et bien éclairé, sur une surface propre et placez à portée de main tout le matériel dont vous aurez besoin.

Comment préparer l'injection de Grastofil?

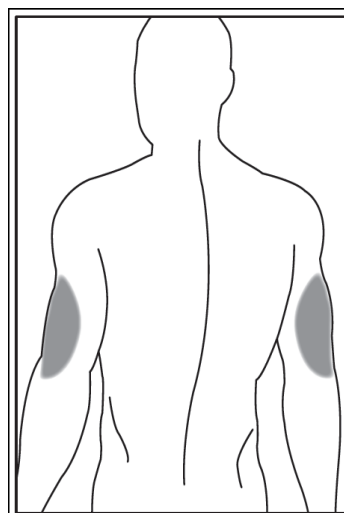
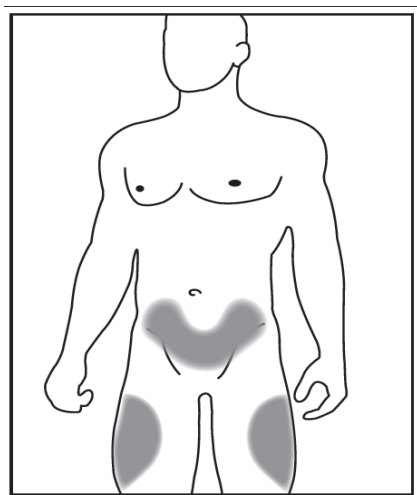
Avant d'injecter Grastofil, vous devez suivre les instructions suivantes :

1. Pour éviter de tordre l'aiguille, retirez avec précaution le capuchon de l'aiguille sans le tourner.
2. Ne touchez pas l'aiguille et ne poussez pas le piston.
3. Vous pouvez observer la présence d'une petite bulle d'air dans la seringue préremplie. Vous n'avez pas besoin d'évacuer cette bulle d'air avant l'injection. L'injection sous-cutanée de cette solution contenant une bulle d'air ne présente pas de risque.
4. Le corps de la seringue de Grastofil est gradué. Tenez la seringue avec l'aiguille pointant vers le haut. Poussez le piston lentement jusqu'à la graduation (indiquée en mL) correspondant à la dose de Grastofil prescrite par votre médecin.
5. La seringue préremplie est maintenant prête à l'emploi.

Où faut-il faire l'injection?

Les sites d'injection les plus appropriés sont le haut des cuisses et l'abdomen. Si quelqu'un d'autre que vous pratique l'injection, il peut également la faire sur la partie arrière du bras.

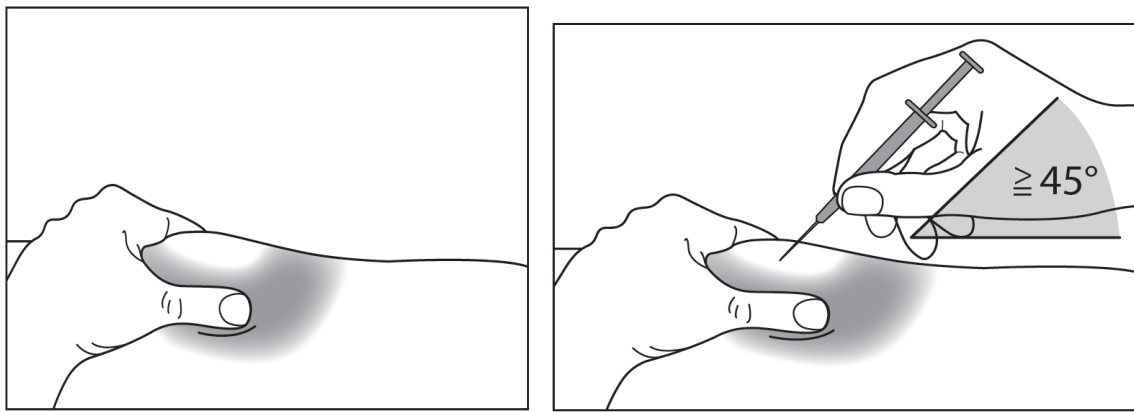
Vous pouvez changer de site d'injection si vous constatez que celui-ci est rouge ou douloureux.



Comment se pratique l'injection?

1. Désinfectez la peau à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool et pincez délicatement (sans serrer) la peau entre le pouce et l'index.
2. Introduisez complètement l'aiguille dans la peau, comme vous l'a montré votre infirmier/ère ou votre médecin.
3. Tirez légèrement sur le piston pour vérifier qu'aucun vaisseau sanguin n'a été atteint. Si vous voyez du sang dans la seringue, retirez l'aiguille et introduisez-la ailleurs.

4. Appuyez sur le piston doucement et régulièrement en maintenant la peau pincée, jusqu'à ce que la seringue soit vide.
5. Retirez l'aiguille et relâchez la peau. Ne pas remettre le couvercle sur les aiguilles usagées, car vous pourriez vous piquer accidentellement.
6. Si une goutte de sang apparaît, vous pouvez la tamponner doucement avec du coton ou de la gaze. Ne pas frotter le site d'injection. Si nécessaire, recouvrez le site avec un pansement.
7. N'utilisez une seringue que pour une seule injection. N'utilisez pas le Grastofil restant dans une seringue préremplie.



N'oubliez pas: si vous rencontrez des difficultés, n'hésitez pas à demander aide et conseil à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

Si vous avez utilisé plus de Grastofil que vous n'auriez dû

Si vous utilisez plus Grastofil que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou votre pharmacien dès que possible.

Si vous oubliez d'utiliser Grastofil

Si vous avez manqué une injection, contactez votre médecin dès que possible.

Ne prenez pas de dose double pour compenser une injection oubliée. Contactez votre médecin pour savoir quand vous devez injecter la dose suivante.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Contactez immédiatement votre médecin pendant le traitement si :

- vous présentez une réaction allergique, y compris une faiblesse, baisse de tension, difficultés respiratoires, gonflement du visage (anaphylaxie), une éruption cutanée, démangeaisons (urticaire), gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge (angio-œdème) et essoufflement (dyspnée) ;
- vous présentez une toux, de la fièvre et des difficultés respiratoires (dyspnée), cela peut être le signe d'un Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) ;
- vous présentez des lésions rénales (glomérulonéphrite). Des lésions rénales ont été observées chez des patients ayant reçu du filgrastim. Appelez votre médecin immédiatement si vous

présentez un gonflement de votre visage ou de vos chevilles, si vous avez du sang dans vos urines ou si celles-ci ont une couleur marron, ou si vous remarquez que vous urinez moins que d'ordinaire ;

- vous présentez l'un des effets secondaires suivants, ou une association de ces effets :
 - enflure ou boursouffure, possiblement associée à une miction moins fréquente, difficultés à respirer, enflure abdominale et sensation de lourdeurs, et sentiment de fatigue généralisée. En général, ces symptômes apparaissent rapidement.
Ils peuvent être dus à une affection appelée « syndrome de fuite capillaire », caractérisée par une fuite de sang des petits vaisseaux sanguins vers l'organisme, qui nécessite des soins médicaux d'urgence ;
- vous présentez une combinaison de certains des symptômes suivants :
 - fièvre, frissons ou sensation de froid intense, fréquence cardiaque élevée, confusion ou désorientation, essoufflement, très forte douleur ou gêne, et peau moite.
Ils peuvent être dus à une affection appelée « sepsis », une infection sévère potentiellement mortelle associée à une réponse inflammatoire généralisée dans tout le corps, nécessitant des soins médicaux d'urgence ;
- en cas de douleur de la partie supérieure gauche du ventre (abdomen), en cas de douleur au-dessous de la partie gauche de la cage thoracique ou en cas de douleur à la pointe de votre épaule, car cela peut être le signe d'un problème au niveau de votre rate (augmentation du volume de la rate [splénomégalie] ou rupture de la rate).
- vous êtes sous traitement pour une neutropénie chronique sévère et que vous avez du sang dans vos urines (hématurie). Votre médecin peut être amené à faire analyser régulièrement vos urines si vous présentez cet effet secondaire ou si des protéines ont été trouvées dans vos urines (protéinurie).

Un effet indésirable fréquent associé à l'utilisation de Grastofil est l'apparition de douleurs musculaires ou osseuses (douleurs musculo-squelettiques) qui peuvent être soulagées par la prise de médicaments contre la douleur (analgésiques). Chez les patients bénéficiant d'une greffe de cellules souches ou de moelle osseuse, une réaction du greffon contre l'hôte (GvDH) peut se produire – il s'agit d'une réaction des cellules du donneur contre le patient qui reçoit la greffe ; les signes et symptômes sont notamment une éruption cutanée sur la paume des mains ou la plante des pieds ainsi que des ulcérations et des douleurs dans la bouche, l'intestin, le foie, la peau ou bien dans les yeux, les poumons, le vagin et les articulations.

Une augmentation du nombre de globules blancs (leucocytose) et une baisse du nombre de plaquettes réduisant la capacité de votre sang à coaguler (thrombopénie) peuvent être observées chez les donneurs sains de cellules souches. Ces deux effets indésirables seront surveillés par votre médecin.

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10):

- diminution du nombre de plaquettes réduisant la capacité du sang à coaguler (thrombopénie)
- faible nombre de globules rouges (anémie)
- maux de tête
- diarrhée
- vomissements
- nausées
- chute ou amincissement inhabituels des cheveux (alopécie)
- fatigue
- douleur et gonflement de la paroi du tube digestif qui s'étend de la bouche à l'anus (mucosite)
- fièvre (pyrexie)

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- inflammation des poumons (bronchite)
- infection des voies aériennes supérieures
- infection des voies urinaires
- diminution de l'appétit
- troubles du sommeil (insomnie)

- étourdissements
- diminution de la sensibilité, en particulier au niveau de la peau (hypoesthésie)
- fourmillements ou engourdissement au niveau des mains et des pieds (paresthésie)
- pression artérielle basse (hypotension)
- pression artérielle élevée (hypertension)
- toux
- toux avec crachat de sang (hémoptysie)
- douleur dans la bouche et la gorge (douleur oropharyngée)
- saignements de nez (épistaxis)
- constipation
- douleur buccale
- augmentation du volume du foie (hépatomégalie)
- éruption cutanée
- rougeur cutanée (érythème)
- spasmes musculaires
- douleurs lors de la miction (dysurie)
- douleurs thoraciques
- douleur
- faiblesse généralisée (asthénie)
- sensation d'inconfort général (malaise)
- gonflement des mains et des pieds (œdèmes périphériques)
- élévation de certaines enzymes dans le sang
- modifications de la composition chimique du sang
- réaction transfusionnelle

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- augmentation du nombre de globules blancs (leucocytose)
- réaction allergique (hypersensibilité)
- rejet d'une greffe de moelle osseuse (réaction du greffon contre l'hôte)
- taux élevés d'acide urique dans le sang pouvant provoquer la goutte (hyperuricémie ou augmentation du taux d'acide urique sanguin)
- lésion hépatique due à l'obstruction des petites veines dans le foie (maladie veino-occlusive)
- altération de votre fonction pulmonaire provoquant un essoufflement (insuffisance respiratoire)
- gonflement et/ou présence de liquide dans les poumons (œdème pulmonaire)
- inflammation des poumons (maladie pulmonaire interstitielle)
- radiographies anormales des poumons (infiltration pulmonaire)
- saignement dans les poumons (hémorragie pulmonaire)
- déficit d'absorption de l'oxygène dans les poumons (hypoxie)
- éruption cutanée associée à des boursouffures (éruption maculopapuleuse)
- maladie qui rend les os moins denses, plus faibles, plus fragiles, plus cassants et plus susceptibles de se fracturer (ostéoporose)
- réaction au site d'injection

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- douleurs sévères au niveau des os, de la poitrine, de l'intestin ou des articulations (drépanocytose avec crise)
- réaction allergique soudaine mettant en jeu le pronostic vital (réaction anaphylactique)
- douleurs et gonflement des articulations similaires à la goutte (pseudogoutte)
- altération de la régulation des liquides dans votre organisme, pouvant entraîner un gonflement (troubles des volumes hydriques)
- inflammation des vaisseaux sanguins de la peau (vascularite cutanée)
- plaques violacées enflées et douloureuses, sur les membres et parfois sur le visage et le cou, accompagnées de fièvre (syndrome de Sweet)
- aggravation de la polyarthrite rhumatoïde

- modification inhabituelle des urines
- diminution de la densité osseuse
- Inflammation de l'aorte (le grand vaisseau sanguin qui achemine le sang du coeur dans le corps), voir rubrique 2.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Grastofil

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

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur la seringue préremplie après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C - 8 °C) Ne pas congeler.

Conserver la seringue pré-remplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Grastofil peut être sorti du réfrigérateur et conservé à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) durant une période unique pouvant aller jusqu'à 15 jours, dans la limite de la date de péremption du produit mentionnée sur la boîte. Une fois que Grastofil a été à température ambiante, il ne peut pas être remis au réfrigérateur. Toutes les seringues de Grastofil qui ont été hors du réfrigérateur pendant plus de 15 jours ne peuvent plus être utilisées et doivent être éliminées conformément à la réglementation en vigueur.

Ne pas utiliser Grastofil si vous remarquez que la solution est trouble ou s'il y a une décoloration de la solution ou des particules dans la solution.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ou les déchets ménagers. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Grastofil

- La substance active est le filgrastim. Chaque mL de solution contient 60 millions d'unités (MU) (équivalant à 600 microgrammes [µg] de filgrastim. Chaque seringue préremplie contient 48 MU (480 µg) de filgrastim dans 0,5 mL de solution.
- Les autres composants sont l'acide acétique glacial, l'hydroxyde de sodium, le sorbitol (E420), le polysorbate 80 et de l'eau pour préparations injectables. Voir rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Grastofil? ».

Qu'est-ce Grastofil et contenu de l'emballage extérieur

Grastofil est une solution limpide et incolore pour injection ou perfusion. Elle est fournie dans une seringue pré-remplie avec une aiguille d'injection. Le réservoir de la seringue est marqué avec des graduations imprimées 1/40 allant de 0.1 mL jusqu'à 1 mL. Chaque seringue préremplie contient 0,5 mL de solution.

Grastofil est disponible en boîtes de 1 et 5 seringues pré-remplies.

Toutes les tailles de conditionnement peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espagne

Fabricant

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Pays-Bas

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Pologne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT
/ NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Rafarm AEBE
Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, 15451, Αθήνα
Τηλ: +30/2106776550

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est: MM/AAAA

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement consignés.

Si nécessaire, Grastofil peut être dilué dans du glucose 5%. La dilution à une concentration finale inférieure à 0,2 MU (2 µg) par mL n'est jamais recommandée.

La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. Seules les solutions limpides sans particules peuvent être utilisées.

Pour les patients traités par le filgrastim dilué à des concentrations inférieures à 1,5 MU (15 µg) par mL, le sérum albumine humaine (SAH) doit être ajoutée à une concentration finale de 2 mg/mL.

Exemple: Dans un volume d'injection final de 20 mL, des doses de filgrastim inférieures à 30 MU (300 µg) doivent être données avec 0,2 mL de 200 mg/mL (20%) sérum albumine humaine.

Dilué dans du glucose 5%, Grastofil est compatible avec le verre et diverses matières plastiques, incluant le PVC, la polyoléfine (un copolymère de polypropylène et polyéthylène) et le polypropylène.