1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Neupogen 30 Mio U (0,3 mg/ml) solution injectable
filgrastim

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 30 millions d'unités (Mio U)/300 microgrammes (µg) de filgrastim dans 1,0 ml (0,3 mg/ml).

Filgrastim (facteur recombinant humain à radical méthionine stimulant les colonies de granulocytes) est produit par la technique de l'ADN recombinant, à partir d'une souche d'*E. coli* (K12).

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque ml de solution contient 50 mg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution à diluer pour perfusion.

Solution claire et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Neupogen est indiqué dans la réduction de la durée de la neutropénie ainsi que de l'incidence de la neutropénie fébrile chez des patients traités par chimiothérapie cytotoxique standard pour des pathologies malignes (à l'exception de la leucémie myéloïde chronique et des syndromes myélodysplasiques) et dans la réduction de la durée de la neutropénie chez des patients recevant un traitement myéloablatif suivi de greffe de moelle osseuse et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée.

La sécurité et l'efficacité de Neupogen sont similaires chez l'adulte et l'enfant recevant une chimiothérapie cytotoxique.

Neupogen est indiqué dans la mobilisation des cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang périphérique.

Chez les enfants ou adultes, atteints de neutropénie sévère congénitale, cyclique ou idiopathique et présentant un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) ≤ 0,5 × 10^9/l ainsi que des antécédents d'infections sévères ou récidivantes, l'administration à long terme de Neupogen est indiquée pour augmenter le nombre des neutrophiles et pour réduire l'incidence et la durée des manifestations liées aux infections.

Neupogen est indiqué dans le traitement des neutropénies persistantes (PNN inférieur ou égal à 1,0 × 10^9/l) chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé, afin de réduire le risque d'infection bactérienne quand les autres options destinées à corriger la neutropénie sont inadéquates.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Neupogen devrait seulement être administré en collaboration avec un centre d'oncologie ayant l'expérience de l'utilisation du G-CSF et de l'hématologie et possédant l'équipement diagnostique nécessaire. Les procédures de mobilisation et d'aphérèse devraient être exécutées en collaboration avec un centre d'oncologie-hématologie ayant une expérience acceptable dans ce domaine et où le monitoring des cellules souches hématopoïétiques peut être réalisé correctement.

Chimiothérapie cytotoxique standard

Posologie

La dose recommandée de Neupogen est de 0,5 million d'unités (5 µg)/kg/jour. La première dose de Neupogen devra être administrée au moins 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique. Dans des essais cliniques randomisés, la dose utilisée a été de 230 µg/m^2/jour (4,0 - 8,4 µg/kg/jour) par voie sous-cutanée.

L'administration quotidienne de Neupogen doit être poursuivie jusqu'à ce que le nadir du nombre de neutrophiles soit dépassé et que ce nombre soit revenu à la valeur normale. Après chimiothérapie standard pour 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. Après 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 jours après le début du traitement par Neupogen. Cependant, afin d'obtenir une réponse thérapeutique durable, il faut continuer le traitement par Neupogen 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 avant la date attendue du nadir pour les neutrophiles.

Mode d'administration

Neupogen peut être administré de façon quotidienne en injection sous-cutanée ou, dilué dans une solution de glucose à 5 %, en perfusion intraveineuse quotidienne de 30 minutes (voir rubrique 6.6). La voie sous-cutanée est préférée dans la plupart des cas. Dans une étude en administration unique, certains éléments indiquent un raccourcissement de la durée d'action lorsque le produit est administré par voie intraveineuse. La signification clinique de ce résultat après administration répétée n'est pas claire. Le choix de la voie d'administration dépend de l'état clinique individuel.

Patients recevant un traitement myéloablatif suivi de greffe de moelle osseuse

Posologie

La dose initiale recommandée de Neupogen est de 1,0 million d'unités (10 µg)/kg/jour. La première dose de Neupogen devra être administrée au moins 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique et au moins 24 heures après la perfusion de moelle osseuse.

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

Nombre de neutrophiles	Ajustement de la dose de Neupogen
> 1,0 × 10^9/l pendant 3 jours consécutifs	Réduire à 0,5 million d'unités (5 µg)/kg/jour
Ensuite, si le nombre de PNN reste > 1,0 × 10^9/l pendant 3 jours consécutifs supplémentaires	Arrêter le traitement
Si le nombre de PNN redescend à < 1,0 × 10^9/l pendant la période du traitement, la dose de Neupogen devra être réaugmentée selon les étapes précitées	

PNN = polynucléaires neutrophiles

Mode d'administration

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

Mobilisation des CSP chez les patients recevant un traitement myélosuppresseur ou myéloablatif suivi d'une greffe de CSP autologues

Posologie

La dose recommandée de Neupogen, utilisé en monothérapie, pour la mobilisation des CSP est de 1,0 million d'unités (10 µg)/kg/jour pendant 5 à 7 jours consécutifs. Moment de cytaphérèse : une ou deux cytaphérèses aux jours 5 et 6 sont souvent suffisantes. Dans d'autres circonstances, des cytaphérèses supplémentaires peuvent être nécessaires. La dose de Neupogen doit être maintenue jusqu'à la dernière cytaphérèse.

La dose recommandée de Neupogen pour la mobilisation des CSP après une chimiothérapie myélosuppressive est de 0,5 million d'unités (5 µg)/kg/jour dès le premier jour après arrêt 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 cytaphérèse doit être effectuée durant la période où le taux de PNN augmente de < 0,5 × 10^9/l à > 5,0 × 10^9/l. Chez les patients n'ayant pas reçu une chimiothérapie intensive, une seule cytaphérèse sera en général suffisante. Dans d'autres circonstances, il est recommandé d'effectuer des cytaphérèses supplémentaires.

Mode d'administration

Neupogen utilisé en monothérapie pour la mobilisation des CSP :
Neupogen peut être administrée en perfusion sous-cutanée continue de 24 heures ou en injection sous-cutanée. Administré en perfusion, Neupogen doit être dilué dans 20 ml de solution de glucose à 5 % (voir rubrique 6.6).

Neupogen utilisé pour la mobilisation des CSP après une chimiothérapie myélosuppressive :
Neupogen doit être administré en injection sous-cutanée.

Mobilisation des CSP chez les donneurs sains en vue d'une greffe de CSP allogéniques

Posologie

La dose recommandée de Neupogen pour la mobilisation des CSP chez les donneurs sains est de 1,0 million d'unités (10 µg)/kg/jour pendant 4 à 5 jours consécutifs. La cytaphérèse débutera au jour 5 et pourra si nécessaire être poursuivie jusqu'au jour 6, de façon à récolter 4 × 10^6 cellules $CD34^+$/kg de poids corporel du receveur.

Mode d'administration

Neupogen doit être administré en injection sous-cutanée.

Chez les patients atteints de neutropénie chronique sévère (NCS)

Posologie

Neutropénie congénitale : La dose initiale recommandée est de 1,2 millions d'unités (12 µg)/kg/jour administrée en dose unique ou en doses fractionnées.

Neutropénie idiopathique ou cyclique : La dose initiale recommandée est de 0,5 million d'unités (5 µg)/kg/jour administrée en dose unique ou en doses fractionnées.

Ajustement de la dose : Neupogen sera administré quotidiennement en injections sous-cutanées jusqu'à ce que le nombre des neutrophiles atteigne et puisse être maintenu au-dessus de 1,5 × 10^9/l. Lorsque la réponse est obtenue, la dose efficace minimale pour maintenir ce taux sera déterminée. Une administration quotidienne de longue durée est nécessaire pour maintenir un nombre adéquat de neutrophiles. Après une à deux semaines de traitement, la dose initiale peut être doublée ou diminuée de moitié selon la réponse du patient. Par la suite, la dose peut être ajustée individuellement toutes les 1 à 2 semaines afin de maintenir le nombre moyen des neutrophiles entre 1,5 × 10^9/l et 10 × 10^9/l. Une augmentation plus rapide des doses peut être envisagée chez les patients présentant des infections sévères. Dans les études cliniques, la réponse était complète à des doses ≤ 24 µg/kg/jour pour 97 % des patients. La sécurité à long terme d'une administration de Neupogen à une posologie supérieure à 24 µg/kg/jour chez des patients atteints de NCS n'a pas été établie.

Mode d'administration

Neutropénie congénitale, idiopathique ou cyclique : Neupogen doit être administré en injection sous-cutanée.

Chez les patients infectés par le VIH

Posologie

Correction de la neutropénie :
La dose initiale recommandée de Neupogen est de 0,1 million d'unités (1 µg)/kg/jour, elle peut être augmentée par paliers jusqu'à un maximum de 0,4 million d'unités (4 µg)/kg/jour pour obtenir et maintenir un taux normal et stable de polynucléaires neutrophiles (PNN > 2,0 × 10^9/l). Lors des essais cliniques, > 90 % des patients ont répondu à ces doses, avec une durée médiane de correction de la neutropénie de 2 jours.

Chez un nombre restreint de patients (< 10 %), il a été nécessaire d'administrer des doses allant jusqu'à 1,0 million d'unités (10 µg)/kg/jour pour corriger la neutropénie.

Maintien d'un taux normal de neutrophiles :
Lorsque la correction de la neutropénie a été obtenue, la dose minimale efficace pour maintenir le taux de neutrophiles doit être recherchée. Il est recommandé d'ajuster la dose initiale en administrant un jour sur deux 30 millions d'unités (300 µg)/jour. Selon le taux de PNN du patient, la posologie pourra être ajustée pour maintenir le taux de neutrophiles > 2,0 × 10^9/l. Lors des essais cliniques, des doses de 30 millions d'unités (300 µg)/jour, administrées 1 à 7 jours par semaine, ont été nécessaires pour maintenir un taux de PNN > 2,0 × 10^9/l, avec une fréquence médiane d'administration de 3 jours par semaine. Une administration à long terme peut s'avérer nécessaire pour maintenir le taux de PNN > 2,0 × 10^9/l.

Mode d'administration

Correction de la neutropénie ou maintien d'un taux normal de neutrophiles : Neupogen doit être administré en injection sous-cutanée.

Patients âgés

Les essais cliniques avec Neupogen ont inclus un nombre réduit de patients âgés ; des études spécifiques dans ce groupe n'ont pas été réalisées et par conséquent des recommandations posologiques spécifiques ne peuvent être établies.

Patients insuffisants rénaux

Des études avec Neupogen chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère démontrent que les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique sont similaires à ceux observés chez les individus sains. L'ajustement de la dose n'est pas nécessaire dans ces conditions.

Utilisation en pédiatrie dans la NCS et le cancer

Soixante-cinq pour cent des patients participant au programme d'étude de la NCS avaient moins de 18 ans. L'efficacité du traitement était claire dans cette tranche d'âge, comprenant surtout des patients atteints de neutropénie congénitale. Il n'y avait aucune différence dans les profils de sécurité chez les enfants traités pour la NCS.

Des données obtenues par les études cliniques effectuées chez les enfants indiquent que la sécurité et l'efficacité de Neupogen sont semblables chez les adultes et les enfants sous chimiothérapie cytotoxique.

Les recommandations posologiques chez les enfants sont les mêmes que celles chez les adultes sous chimiothérapie cytotoxique myélosuppressive.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales et précautions concernant toutes les indications

Hypersensibilité

Des cas d'hypersensibilité, incluant des réactions anaphylactiques, ont été observés chez des patients traités par Neupogen, lors du traitement initial ou des traitements suivants. Le traitement par Neupogen doit être interrompu de façon définitive chez les patients présentant une hypersensibilité cliniquement significative. Ne pas administrer Neupogen chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au filgrastim et pegfilgrastim.

Effets indésirables pulmonaires

Après administration de G-CSF, des effets indésirables pulmonaires ont été rapportés, en particulier, des maladies pulmonaires interstitielles. Les risques peuvent être majorés chez les patients ayant des antécédents récents d'infiltration pulmonaire ou de pneumonie. L'apparition de signes pulmonaires, tels que toux, fièvre et dyspnée associés à des signes radiologiques d'infiltration pulmonaire avec détérioration de la fonction pulmonaire peuvent être des signes préliminaires d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Neupogen doit être arrêté et un traitement

approprié doit être initié.

Glomérulonéphrite

Une glomérulonéphrite a été rapportée chez les patients traités par filgrastim et pegfilgrastim. Généralement, les épisodes de glomérulonéphrite ont été résolus après une réduction de dose ou l'arrêt du traitement par filgrastim et pegfilgrastim. Une surveillance des analyses d'urine est recommandée.

Syndrome de fuite capillaire

Un syndrome de fuite capillaire, pouvant menacer le pronostic vital si le traitement est retardé, a été observé après l'administration de facteur de croissance de la lignée granulocytaire et est caractérisé par une hypotension, une hypoalbuminémie, des œdèmes et une hémoconcentration. Les patients développant des symptômes du syndrome de fuite capillaire doivent être étroitement surveillés et recevoir un traitement symptomatique standard, qui peut inclure un recours à des soins intensifs (voir rubrique 4.8).

Splénomégalie et rupture splénique

Des cas de splénomégalie généralement asymptomatiques et des cas de rupture splénique ont été rapportés chez les patients et les donneurs sains après une administration de Neupogen. Certains cas de rupture splénique ont été d'issue fatale. Par conséquent, une surveillance du volume de la rate doit être instaurée (par ex. examen clinique, échographie). Un diagnostic de rupture splénique devra être envisagé chez les donneurs sains et/ou chez les patients présentant une douleur au niveau de l'hypochondre gauche ou une douleur au sommet de l'épaule. Il a été noté qu'une réduction de dose de Neupogen ralentissait ou stoppait la progression de l'hypertrophie splénique chez les patients présentant une neutropénie chronique sévère et qu'une splénectomie a été nécessaire chez 3 % des patients.

Croissance de cellules malignes

Le facteur de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF) peut promouvoir la croissance des cellules myéloïdes *in vitro* et des effets similaires ont pu être observés sur certaines cellules non myéloïdes *in vitro*.

Syndrome myélodysplasique ou leucémie myéloïde chronique

La sécurité et l'efficacité de Neupogen chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique ou de leucémie myéloïde chronique n'ont pas été établies. Neupogen n'est pas indiqué dans ces pathologies. Il importe de bien différencier une transformation blastique de leucémie myéloïde chronique d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM).

Leucémie aiguë myéloïde

En raison des données de sécurité et d'efficacité limitées chez les patients atteints de LAM secondaire, Neupogen doit être administré avec précaution chez ces patients. La sécurité et l'efficacité de Neupogen n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une LAM *de novo*, âgés de moins de 55 ans et ayant une cytogénétique favorable (t(8;21) ; t(15;17) ; et inv(16)).

Thrombocytopénie

Une thrombocytopénie a été rapportée chez les patients traités par Neupogen. La numération des plaquettes doit être étroitement surveillée, en particulier au cours des premières semaines du traitement par Neupogen. Il faut envisager d'interrompre le traitement de façon temporaire ou de diminuer la dose de Neupogen chez les patients présentant une neutropénie sévère chronique qui développent une thrombocytopénie (numération plaquettaire < 100 × 10^9/l).

Hyperleucocytose

Une leucocytose supérieure ou égale à 100 × 10^9/l a été observée chez moins de 5 % des patients atteints de cancer recevant des posologies de Neupogen supérieures à 0,3 million d'unités (3 µg)/kg/jour. Aucun effet indésirable directement attribuable à ce niveau d'hyperleucocytose n'a été rapporté. Cependant, en raison des risques potentiels associés à une hyperleucocytose sévère, il est recommandé de réaliser une numération leucocytaire à intervalles réguliers lors du traitement par Neupogen. Si le nombre de leucocytes dépasse 50 × 10^9/l après la date attendue du nadir, Neupogen doit être interrompu immédiatement. Lorsqu'il est administré en vue d'une mobilisation de cellules souches, le traitement par Neupogen doit être interrompu ou la posologie diminuée si le taux de leucocytes dépasse 70 × 10^9/l.

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque potentiel d'immunogénicité. Les taux de production d'anticorps anti-filgrastim sont généralement bas. Des anticorps liants peuvent être présents comme avec tous médicaments biologiques ; cependant, jusqu'à présent, ils n'ont pas été associés à une activité neutralisante.

Aortite

Une aortite a été signalée après administration de G-CSF chez des sujets sains et des patients atteints d'un cancer. Les symptômes ressentis 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 a été résolue après l'arrêt du traitement par G-CSF. Voir également rubrique 4.8.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi associées aux comorbidités

Précautions particulières chez les patients porteurs sains du trait drépanocytaire ou atteints d'une anémie falciforme

Des crises drépanocytaires, dans certains cas d'issue fatale, ont été rapportées lors de l'utilisation de Neupogen chez des patients porteurs sains du trait drépanocytaire ou atteints d'anémie falciforme. Le médecin doit faire preuve de prudence lors de la prescription de Neupogen chez les patients porteurs sains du trait drépanocytaire ou atteints d'anémie falciforme.

Ostéoporose

Une surveillance de la densité osseuse peut être indiquée chez les malades ayant un terrain ostéoporotique et dont le traitement par Neupogen est prévu pour une durée supérieure à 6 mois.

Précautions particulières chez les patients atteints de cancer

Neupogen ne doit pas être administré pour augmenter les doses de chimiothérapie cytotoxique au-delà des dosages établis.

Risques associés à l'augmentation des doses de chimiothérapie

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

Effet de la chimiothérapie sur les érythrocytes et les thrombocytes

Le traitement par Neupogen seul n'empêche pas les thrombopénies et anémies consécutives à la chimiothérapie myélosuppressive. Etant donné la possibilité de recevoir des doses plus élevées de chimiothérapie (par exemple, doses complètes sur le schéma posologique prescrit) le patient peut présenter un risque accru de thrombopénie et d'anémie. Il est recommandé d'effectuer un contrôle régulier du nombre de plaquettes et de l'hématocrite. Une attention particulière est de rigueur lors de l'administration d'agents chimiothérapeutiques, seuls ou en associations, connus pour induire une thrombopénie sévère.

L'utilisation des CSP mobilisés par Neupogen semble réduire le degré et la durée de la thrombopénie après une chimiothérapie myélosuppressive ou myéloablative.

Syndrome myélodysplasique et leucémie aiguë myéloïde chez les patients atteints de cancer du sein et du poumon

Dans le cadre d'étude observationnelle après commercialisation, le pegfilgrastim, un G-CSF alternatif, associé à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie a été associé à l'apparition de cas de syndrome myélodysplasique (SMD) et de leucémie aiguë myéloïde (LAM) chez les patients atteints de cancer du sein et du poumon. Il n'a pas été observé d'association similaire entre le filgrastim et des cas de SMD/LAM. Néanmoins, les patients atteints de cancer du sein et du poumon doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme de SMD/LAM.

Autres précautions particulières

Les effets de Neupogen chez des patients présentant une diminution importante des précurseurs myéloïdes n'ont pas été étudiés. Neupogen agit principalement sur les précurseurs des neutrophiles induisant ainsi une augmentation du nombre de neutrophiles. C'est pourquoi chez les patients présentant une diminution des précurseurs, la réponse neutrophile peut être réduite (par exemple chez les patients traités par radiothérapie ou chimiothérapie extensive ou ceux présentant une infiltration de la moelle osseuse par une tumeur).

Des troubles vasculaires, y compris maladie veino-occlusive et troubles des volumes hydriques, ont été occasionnellement rapportés chez des patients subissant une chimiothérapie à dose élevée suivie d'une greffe.

Des cas de réactions du greffon contre l'hôte (« Graft versus Host Disease », GvHD) et des décès chez des patients ayant reçu le G-CSF après greffe allogénique de moelle osseuse ont été rapportés (voir rubrique 4.8 et 5.1).

L'augmentation de l'activité hématopoïétique de la moelle osseuse en réponse à un traitement par facteurs de croissance a été associée à des anomalies transitoires des scanners osseux. Celles-ci doivent être prises en compte lors de l'interprétation des résultats de la scintigraphie osseuse.

Précautions particulières chez les patients subissant une mobilisation de CSP

Mobilisation

Il n'existe pas, dans une même population de patients, de comparaisons randomisées prospectives des deux méthodes de mobilisation recommandées (Neupogen seul ou associé à une chimiothérapie myélosuppressive). Le degré de variation entre patients individuels et entre essais de laboratoire utilisant des cellules $CD34^+$ est tel qu'une comparaison directe entre différentes études est difficile. C'est pourquoi il est difficile de recommander une méthode optimale. Le choix de la méthode de mobilisation devra prendre en compte l'objectif thérapeutique global pour chaque patient.

Exposition préalable à des agents cytotoxiques

Chez les patients ayant reçu préalablement un traitement myélosuppresseur très intensif, la mobilisation des CSP peut être insuffisante pour obtenir la récolte minimale recommandée ($\geq 2{,}0 \times 10^6$ cellules $CD34^+$/kg) ou l'accélération de la normalisation du taux des plaquettes.

Certains agents cytotoxiques sont particulièrement toxiques pour les cellules souches hématopoïétiques et peuvent avoir un effet néfaste sur la mobilisation des cellules souches. Des produits comme melphalan, carmustine (BCNU) et carboplatine peuvent réduire la récolte de cellules souches lorsqu'ils sont administrés pendant des périodes prolongées préalablement aux tentatives de mobilisation. Toutefois, l'administration de melphalan, carboplatine ou BCNU avec Neupogen s'est avérée efficace pour la mobilisation de cellules souches. Lorsqu'une greffe de CSP est envisagée, il est indiqué de planifier la procédure de mobilisation de cellules souches tôt dans le cours du traitement du patient. Une attention particulière sera prêtée au nombre de cellules souches mobilisés chez ces patients avant l'administration d'une chimiothérapie à fortes doses. Si, d'après les mesures selon les critères ci-dessus, les récoltes sont insuffisantes, des traitements alternatifs ne nécessitant pas le support de cellules souches doivent être considérés.

Détermination du nombre de cellules souches récoltées

En analysant le nombre de cellules souches récoltées chez des patients traités par Neupogen, une attention particulière s'impose en ce qui concerne la méthode de quantification. Les résultats de l'analyse par cytométrie de flux des nombres de cellules $CD34^+$ varient selon la méthodologie précise utilisée et des recommandations de nombres basées sur des études d'autres laboratoires doivent être interprétées avec prudence.

L'analyse statistique de la relation entre le nombre de cellules $CD34^+$ réinjectées sous forme de perfusion et la rapidité de récupération des plaquettes après une chimiothérapie à fortes doses indique une relation complexe mais continue.

La recommandation d'une récolte minimale de $\geq 2{,}0 \times 10^6$ cellules $CD34^+$/kg est basée sur l'expérience publiée démontrant une reconstitution hématologique adéquate. Des récoltes supérieures s'avèrent corréler avec une récupération plus rapide, celles qui sont inférieures avec une récupération plus lente.

Précautions particulières chez les donneurs sains en vue d'une mobilisation de CSP

La mobilisation des CSP ne présente aucun avantage clinique direct pour les donneurs sains et doit être envisagée uniquement en vue d'une greffe de cellules souches allogéniques.

La mobilisation des CSP ne peut être envisagée que chez des donneurs qui satisfont aux critères cliniques et biologiques retenus pour le don de cellules souches, avec une attention particulière pour les valeurs hématologiques et les maladies infectieuses.

La sécurité et l'efficacité de Neupogen n'ont pas été évaluées chez des donneurs sains < 16 ans ou > 60 ans.

Une thrombopénie transitoire (plaquettes < 100 × 10^9/l) a été observée après administration de filgrastim et cytaphérèse chez 35 % des sujets étudiés. Parmi ces sujets, deux cas dont les plaquettes étaient < 50 × 10^9/l, ont été rapportés et attribués à la procédure de cytaphérèse.

Si plus d'une cytaphérèse est nécessaire, une attention particulière s'impose chez les donneurs dont les plaquettes sont < 100 × 10^9/l avant la cytaphérèse ; en général, il est recommandé de ne pas pratiquer d'aphérèse lorsque les plaquettes sont < 75 × 10^9/l.

La cytaphérèse ne doit pas être pratiquée chez des donneurs sous anticoagulants ou qui présentent des troubles connus de l'hémostase.

Les donneurs qui reçoivent des G-CSF en vue d'une mobilisation des CSP doivent faire l'objet d'un suivi strict jusqu'à normalisation des paramètres hématologiques.

Précautions particulières chez les receveurs de CSP allogéniques mobilisés par Neupogen

Des données actuelles indiquent que les interactions immunologiques entre le greffon de CSP allogénique et le système immunitaire du receveur peuvent être associées à une augmentation du risque de GvHD aiguë et chronique en comparaison avec la greffe de moelle osseuse.

Précautions particulières chez les patients atteints de NCS

Neupogen ne doit pas être administré à des patients présentant une neutropénie congénitale sévère qui développent une leucémie ou présentent des signes d'une évolution vers une leucémie.

Numération sanguine

D'autres modifications de la numération sanguine peuvent survenir, notamment de l'anémie et une augmentation transitoire des précurseurs myéloïdes, exigeant un contrôle étroit de la numération sanguine.

Transformation en leucémie ou syndrome myélodysplasique

Une attention particulière sera donnée au diagnostic d'une NCS afin de la distinguer d'autres troubles hématopoïétiques tels que l'aplasie anémique, le syndrome myélodysplasique et la leucémie myéloïde. Un contrôle exhaustif des hémogrammes, avec différentiation 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, il y a eu de rares cas (environ 3 %) de syndrome myélodysplasique (SMD) ou de leucémies chez des patients atteints de NCS traités par Neupogen. Ceci n'a été observé que chez des patients atteints de neutropénie congénitale. Le SMD et la leucémie sont des complications naturelles de la maladie et la relation avec le traitement par Neupogen est incertaine. Un sous-ensemble d'environ 12 % des patients qui présentaient des évaluations cytogénétiques normales à la base, ont par la suite présenté des anomalies, y compris la monosomie 7, lors d'évaluations de routine répétées. On ignore actuellement si un traitement de longue durée chez des patients atteints de NCS favorise l'apparition d'anomalie cytogénétique, de SMD ou de transformation leucémique. Il est recommandé d'examiner à intervalles réguliers (environ tous les 12 mois) la morphologie et la cytogénétique de la moelle osseuse.

Autres précautions particulières

Les causes d'une neutropénie transitoire, telles que les infections virales, doivent être écartées.

Une hématurie a été fréquente et une protéinurie est apparue chez un petit nombre de patients. Une analyse régulière de l'urine devrait être effectuée pour surveiller ces manifestations.

La sécurité et l'efficacité chez les nouveau-nés et les patients présentant une neutropénie auto-immune n'ont pas été établies.

Précautions particulières chez les patients infectés par le VIH

Numération sanguine

Le taux des polynucléaires neutrophiles (PNN) devra être étroitement surveillé, en particulier au cours des premières semaines du traitement par Neupogen. Certains patients peuvent répondre très rapidement au traitement, avec dès le début une forte augmentation du nombre de neutrophiles. Il est recommandé de surveiller de façon quotidienne le taux de PNN au cours des 2 ou 3 premiers jours de traitement par Neupogen. Par la suite, il est recommandé d'établir le taux de PNN au moins deux fois par semaine pendant les deux premières semaines et puis une fois par semaine ou une semaine sur deux, durant la poursuite du traitement. Au cours de l'administration intermittente des doses de 30 millions d'unités (300 µg)/jour de Neupogen, on peut observer des fluctuations importantes du taux des PNN en fonction du temps. Afin de déterminer le nadir du taux de PNN du patient, il est recommandé de procéder à une prise de sang, immédiatement avant l'administration de Neupogen.

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

Un traitement avec seulement du Neupogen ne prévient pas la thrombopénie et l'anémie dues aux médicaments myélosuppresseurs. Du fait de la possibilité d'administrer des doses ou des associations plus importantes de ces médicaments avec un traitement par Neupogen, les risques de thrombopénie et d'anémie peuvent être majorés. Une surveillance régulière de la numération sanguine est recommandée (voir ci-dessus).

Myélosuppression due aux infections et aux affections malignes

Des infections opportunistes comme par exemple la *Mycobacterium avium* ou des affections malignes comme les lymphomes, touchant la moelle osseuse, peuvent également provoquer une neutropénie. Chez des patients souffrant d'infections documentées au niveau de la moelle osseuse ou

chez des patients atteints d'affections malignes, il est indiqué de traiter la maladie sous-jacente et d'administrer Neupogen pour le traitement de la neutropénie. Les effets de Neupogen sur la neutropénie due à une infection ou à une affection maligne envahissant la moelle osseuse n'ont pas été déterminés avec précision.

Tous les patients

Neupogen contient du sorbitol (E420). Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas recevoir ce médicament, sauf en cas de nécessité uniquement.

Les bébés et les jeunes enfants (moins de 2 ans) peuvent ne pas avoir été diagnostiqués avec une intolérance héréditaire au fructose (IHF). Les médicaments (contenant du sorbitol/fructose) administrés par voie intraveineuse peuvent être mortels et doivent être contre-indiqués dans cette population, sauf nécessité clinique impérieuse et en l'absence de solution alternative.

L'historique détaillé des symptômes d'IHF doit être obtenu pour chaque patient avant de prescrire ce médicament.

Neupogen contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon de 0,3 mg/ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Afin d'améliorer la traçabilité des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF), la marque déposée du produit administré devrait être enregistré clairement dans le dossier du patient.

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

La sécurité et l'efficacité de Neupogen administré le même jour qu'une chimiothérapie cytotoxique myélosuppressive n'ont pas été définitivement établies. Etant donné la sensibilité des cellules myéloïdes en division rapide à la chimiothérapie cytotoxique myélosuppressive, l'emploi de Neupogen n'est pas conseillé durant les 24 heures avant et les 24 heures après la chimiothérapie. Chez un petit nombre de patients traités de façon concomitante par Neupogen et 5-Fluorouracile, des résultats préliminaires indiquent que la sévérité de la neutropénie peut être exacerbée.

D'éventuelles interactions avec d'autres facteurs de croissance hématopoïétique ou avec des cytokines n'ont pas encore été étudiées dans les essais cliniques.

Sachant que le lithium favorise le relâchement des neutrophiles, il est possible qu'il potentialise l'effet de Neupogen. Bien que cette association n'ait pas été spécifiquement étudiée, aucun effet indésirable dû à cette interaction n'a été mis en évidence.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données portant sur l'utilisation du filgrastim chez la femme enceinte. Les études animales ont montré une toxicité sur la reproduction. Chez les lapins soumis à un grand nombre d'exposition clinique et en présence de toxicité maternelle, une augmentation d'incidence de la perte d'embryon a été observée (voir rubrique 5.3). Il a été rapporté dans la littérature des cas de passage transplacentaire de filgrastim chez des femmes enceintes.

Neupogen n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur le passage du filgrastim/des métabolites dans le lait maternel. Le risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre le traitement par Neupogen doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement maternel pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Le filgrastim n'a pas eu d'incidence sur les performances de reproduction ou la fertilité des rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus graves pouvant survenir lors du traitement par Neupogen sont : les réactions anaphylactiques, les évènements pulmonaires graves (dont les pneumopathies interstitielles et les syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA)), le syndrome de fuite capillaire, la splénomégalie sévère/rupture splénique, l'évolution vers un syndrome myélodysplasique ou une leucémie chez les patients atteints de NCS, des réactions du greffon contre l'hôte (GvHD) chez les patients après greffe allogénique de moelle osseuse ou de précurseurs de cellules sanguines périphériques et la crise drépanocytaire chez les patients atteints d'anémie falciforme.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la pyrexie, les douleurs musculo-squelettiques (incluant douleur osseuse, douleur dorsale, arthralgie, myalgie, douleur des extrémités, douleur musculo-squelettique, douleur thoracique musculo-squelettique, douleur au cou), anémie, vomissements, et nausées. Dans les études cliniques conduites chez les patients atteints de cancer, les douleurs musculo-squelettiques ont été légères à modérées chez 10 % des patients et sévères chez 3 % des patients.

b. Tableaux récapitulatifs des effets indésirables

Les données figurant dans le tableau ci-dessous concernent les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques et dans le cadre de notifications spontanées. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	**Effets indésirables**			
	Très fréquent (≥ 1/10)	**Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)**	**Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)**	**Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)**
Infections et infestations		Septicémie Bronchite Infections des voies respiratoires supérieures Infections des voies urinaires		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie Anémie[e]	Splénomégalie[a] Diminution de l'hémoglobinémie[e]	Hyperleucocytose[a]	Rupture de la rate[a] Anémie falciforme associée à une crise Hématopoïèse extramédullaire
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[e] Elévation du taux de lactate déshydrogénase dans le sang	Hyperuricémie Elévation de l'acide urique dans le sang	Diminution du glucose dans le sang Pseudogoutte[a] (Chondrocalcinose Pyrophosphate) Déséquilibre du volume liquidien
Affections psychiatriques		Insomnie		
Affections du système nerveux	Céphalées[a]	Sensation vertigineuse Hypoesthésie Paresthésie		
Affections vasculaires		Hypertension Hypotension	Maladie veino-occlusive[d]	Syndrome de fuite capillaire[a] Aortite

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Hémoptysie Dyspnée Toux[a] Douleurs oropharyngées[a, e] Epistaxis	Syndrome de détresse respiratoire aiguë[a] Insuffisance respiratoire[a] Œdème pulmonaire[a] Hémorragie pulmonaire Pneumopathie interstitielle diffuse[a] Infiltrations pulmonaires[a] Hypoxie	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée[a, e] Vomissements[a, e] Nausées[a]	Douleurs buccales Constipation[e]		
Affections hépatobiliaires		Hépatomégalie Elévation des phosphatases alcalines dans le sang	Elévation des aspartates aminotransférases Elévation des gamma-glutamyl transférases	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie[a]	Rash[a] Erythème	Rash maculo-papuleux	Vascularite cutanée[a] Syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	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	Glomérulonéphrite Urine anormale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue[a] Inflammation des muqueuses[a] Pyrexie	Douleurs thoraciques[a] Douleur[a] Asthénie[a] Malaise[e] Œdème périphérique[e]	Réaction au site d'injection	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Réaction à la transfusion[e]		

[a] Voir rubrique c (Description d'effets indésirables sélectionnés)
[b] Des cas de GvHD et des décès ont été rapportés chez des patients après greffe allogénique de moelle osseuse (voir rubrique c)
[c] Y compris des douleurs osseuses, mal de dos, arthralgie, myalgie, mal aux extrémités, douleurs musculo-squelettiques, douleurs musculo-squelettiques thoraciques, mal à la nuque
[d] Des cas ont été rapportés après commercialisation chez les patients subissant une greffe de moelle osseuse ou une mobilisation de CSP
[e] Effets indésirables avec les incidences les plus élevées chez les patients traités par Neupogen par rapport au placebo et associés aux séquelles de la malignité sous-jacente ou de la chimiothérapie cytotoxique

c. Description d'effets indésirables sélectionnés

Hypersensibilité

Des réactions de type allergique, incluant anaphylaxie, rash, urticaire, angio-œdème, dyspnée et hypotension, survenant lors de l'administration initiale ou au cours de la poursuite du traitement, ont été rapportées dans les études cliniques et après commercialisation. En général, ces cas ont été plus fréquents après une administration par voie intraveineuse. Dans certains cas, la réadministration du produit a entraîné la réapparition des symptômes, suggérant ainsi une relation de cause à effet. Le traitement par Neupogen doit être définitivement interrompu chez les patients présentant une réaction allergique grave.

Effets indésirables pulmonaires

Dans les études cliniques et après commercialisation, des effets indésirables pulmonaires incluant pneumopathie interstitielle diffuse, œdème pulmonaire et infiltration pulmonaire ont été rapportés. Certains de ces cas ont entraîné une insuffisance respiratoire ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) pouvant être d'issue fatale (voir rubrique 4.4).

Splénomégalie et rupture splénique

Des cas de splénomégalie et de rupture splénique ont été observés après l'administration de filgrastim. Des cas de rupture splénique ont été d'issue fatale (voir rubrique 4.4).

Syndrome de fuite capillaire

Des cas de syndrome de fuite capillaire ont été observés avec des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire. Ces évènements sont généralement apparus chez des patients ayant des pathologies malignes à un stade avancé, une septicémie, traités par de multiples produits de chimiothérapie ou sous aphérèse (voir rubrique 4.4).

Vascularites cutanées

Des cas de vascularites cutanées ont été rapportés chez les patients traités avec Neupogen. Le mécanisme des vascularites chez les patients traités par Neupogen n'est pas connu. Au cours de l'utilisation à long terme, des vascularites ont été rapportées chez 2 % des patients NCS.

Hyperleucocytose

Une hyperleucocytose (leucocytes > 50 × 10^9/l) a été observée chez 41 % des donneurs et une thrombopénie transitoire (numération plaquettaire < 100 × 10^9/l) a été observée chez 35 % des donneurs consécutivement à l'administration de filgrastim et aux leucaphérèses (voir rubrique 4.4).

Syndrome de Sweet

Des cas de syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique) ont été rapportés chez des patients traités par Neupogen.

Pseudogoutte (chondrocalcinose pyrophosphate)

Un syndrome de pseudogoutte (chondrocalcinose pyrophosphate) a été rapporté chez les patients atteints de cancer et traités par Neupogen.

GvHD

Des cas de GvHD et des décès chez des patients ayant reçu le G-CSF après greffe allogénique de moelle osseuse ont été rapportés (voir rubriques 4.4 et 5.1).

d. Population pédiatrique

Les données fournies par les essais cliniques effectuées en pédiatrie montrent que la sécurité et l'efficacité de Neupogen sont comparables chez les adultes et les enfants recevant des chimiothérapies cytotoxiques, suggérant l'absence de différences liées à l'âge dans la pharmacocinétique du filgrastim. Le seul effet indésirable systématiquement rapporté a été les douleurs musculo-squelettiques, ce qui n'est pas différent de l'expérience dans la population adulte.

Les données sont insuffisantes pour évaluer davantage l'administration de Neupogen chez les enfants.

e. Autres populations particulières

Population gériatrique

Aucune différence globale de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre les sujets âgés de plus de 65 ans et les sujets plus jeunes (> 18 ans) recevant des chimiothérapies cytotoxiques et l'expérience clinique n'a identifié aucune différence dans les réponses obtenues chez les patients âgés et les patients plus jeunes. Les données sont insuffisantes pour évaluer l'administration de Neupogen chez les sujets âgés dans d'autres indications approuvées de Neupogen.

Population pédiatrique atteinte de NCS

Des cas de densité osseuse réduite et d'ostéoporose ont été rapportés chez des enfants atteints de neutropénie chronique sévère sous traitement chronique par Neupogen.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les effets d'un surdosage avec Neupogen n'ont pas été établis. L'arrêt du traitement par Neupogen est suivi habituellement d'une baisse de 50 % des neutrophiles circulants endéans les 1 à 2 jours avec normalisation des taux endéans les 1 à 7 jours.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Cytokines, code ATC : L03AA02

Le G-CSF humain est une glycoprotéine qui régule la production des neutrophiles fonctionnels ainsi que leur libération à partir de la moelle osseuse. Neupogen, contenant du r-metHuG-CSF (filgrastim) entraîne, dans les 24 heures, une augmentation marquée du nombre de neutrophiles dans le sang périphérique, avec augmentation mineure des monocytes. Chez certains patients atteints de NCS, filgrastim peut aussi entraîner une augmentation mineure du nombre des éosinophiles et basophiles circulants par rapport aux valeurs initiales ; il est possible que certains de ces patients présentent déjà 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 ont montré une fonction normale ou renforcée dans des tests de chimiotactisme et de phagocytose. Après arrêt du traitement par le filgrastim, le nombre de neutrophiles circulants diminue de 50 % endéans les 1 à 2 jours et se normalise endéans les 1 à 7 jours.

L'utilisation du filgrastim chez des patients sous chimiothérapie cytotoxique entraîne une diminution significative de l'incidence, de la sévérité et de la durée de la neutropénie ainsi que de la neutropénie fébrile. Le traitement par le filgrastim réduit significativement la durée de la neutropénie fébrile, de l'utilisation d'antibiotiques et de l'hospitalisation après chimiothérapie d'induction pour une leucémie myéloïde aiguë ou après traitement myéloablatif suivi de greffe de moelle osseuse. L'incidence de la fièvre et des infections documentées n'a pas été réduite dans l'une ou l'autre situation. La durée de la fièvre n'a pas été réduite chez les patients sous traitement myéloablatif suivi de greffe de moelle osseuse.

L'utilisation du filgrastim soit seule, soit après une chimiothérapie, mobilise les cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique. Ces CSP autologues peuvent être récoltés et réinjectés sous forme de perfusion après un traitement cytotoxique à fortes doses, soit en remplacement ou en complément à une greffe de moelle osseuse. La perfusion de CSP accélère la reprise de l'hématopoïèse et diminue ainsi la durée de risque de complications hémorragiques et le besoin de transfusions plaquettaires.

Les receveurs de CSP allogéniques mobilisés au moyen de Neupogen présentent un rétablissement hématologique significativement plus rapide. Cela entraîne une diminution significative du temps jusqu'à la récupération plaquettaire sans adjuvant par rapport à la greffe de moelle osseuse allogénique.

Une étude rétrospective européenne pour évaluer l'utilisation de G-CSF après greffe allogénique de moelle osseuse chez des patients atteints de leucémies aiguës a suggéré une augmentation du risque de GvHD, de mortalité liée au traitement (TRM) et de mortalité, en cas d'administration de G-CSF. Une autre étude rétrospective internationale chez des patients atteints de leucémies myéloïdes aiguës et chroniques n'a pas démontré d'effet sur le risque de GvHD, de TRM et de mortalité. Une meta-analyse des études de greffe allogénique, qui comprenait les résultats de 9 études prospectives randomisées, 8 études rétrospectives et 1 étude de cas témoins, n'a pas relevé d'effets sur les risques de GvHD aiguë, de GvHD chronique et de mortalité prématurée liée au traitement.

Risque relatif (95% CI) de GvHD et TRM après administration de G-CSF après greffe de moelle osseuse

Publication	Durée de l'étude	N	GvHD aiguë Grade II-IV	GvHD chronique	TRM
Meta-Analyse (2003)	1986-2001[a]	1198	1,08 (0,87 ; 1,33)	1,02 (0,82 ; 1,26)	0,70 (0,38 ; 1,31)
Etude 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)
Etude 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]Analyse comprenant des études avec greffe de moelle osseuse pendant cette période ; certaines études utilisaient du GM-CSF
[b]Analyse comprenant des patients qui ont subi une greffe de moelle osseuse pendant cette période

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

Chez les donneurs sains, l'administration sous-cutanée d'une dose de 10 µg/kg/jour pendant 4 ou 5 jours consécutifs permet, chez la plupart des donneurs, de récolter après deux cytaphérèses ≥ 4 × 10^6 cellules $CD34^+$/kg de poids corporel du receveur.

L'utilisation du filgrastim chez les patients, enfants ou adultes, atteints de NCS (neutropénie congénitale sévère, neutropénie cyclique, et neutropénie idiopathique) entraîne une augmentation prolongée du nombre absolu des neutrophiles dans le sang périphérique et une diminution des infections et ses conséquences.

L'utilisation du filgrastim chez des patients infectés par le virus VIH permet de maintenir un taux normal de neutrophiles rendant possible l'administration, aux doses prévues, des médicaments antiviraux et/ou autres médicaments myélosuppresseurs. Chez les patients infectés par le virus VIH ayant reçu du filgrastim, aucune augmentation de la réplication virale VIH n'a été mise en évidence.

Comme pour d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques, le G-CSF a montré *in vitro* des propriétés stimulantes des cellules endothéliales humaines.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La clairance du filgrastim s'effectue selon une pharmacocinétique de premier ordre après administration sous-cutanée ou intraveineuse. La demi-vie d'élimination sérique du filgrastim est d'environ 3,5 heures avec une clairance d'environ 0,6 ml/min/kg. La perfusion continue de Neupogen pendant une durée allant jusque 28 jours chez des patients au décours d'une greffe de moelle osseuse autologue, n'a montré aucun signe d'accumulation du médicament et a entraîné des demi-vies d'élimination comparables. Après administration intraveineuse ou sous-cutanée, il existe une corrélation linéaire positive entre la dose administrée et la concentration sérique du filgrastim. Après administration sous-cutanée des doses recommandées, les concentrations sériques sont restées supérieures à 10 ng/ml pendant 8 à 16 heures. Le volume de distribution dans le sang est d'environ 150 ml/kg.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études sur la toxicité du filgrastim en doses répétées d'une durée de 1 an ont révélé des changements attribuables aux effets pharmacologiques attendus, incluant une augmentation du nombre de leucocytes, une hyperplasie myéloïde de la moelle osseuse, une granulopoïèse extramédullaire et une splénomégalie. Tous ces changements se sont inversés après l'arrêt du traitement.

Les effets de filgrastim sur le développement prénatal ont été étudiés chez le rat et le lapin. L'administration intraveineuse de filgrastim (80 µg/kg/jour) pendant la période d'organogenèse à des lapins était toxique pour la femelle et a augmenté le nombre d'avortements spontanés et de pertes post-implantation. Une diminution de la taille moyenne des portées vivantes et du poids des fœtus ont été observées.

Selon les données rapportées pour un autre produit de filgrastim similaire à Neupogen, des résultats comparables ainsi que l'augmentation des malformations fœtales ont été observées à 100 µg/kg/jour, une dose toxique pour la femelle correspondait à une exposition systémique d'environ 50-90 fois les expositions observées chez les patients traités avec la dose clinique de 5 µg/kg/jour. Dans cette étude, il n'a pas été observé d'effets indésirables dus à une toxicité foeto-embryonnaire à une dose de 10 µg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition systémique d'environ 3-5 fois supérieures aux concentrations observées chez les patients traités avec la dose clinique.

Chez les rates gestantes, aucune toxicité maternelle ou fœtale n'a été observée à des doses allant jusqu'à 575 µg/kg/jour. La progéniture de rats ayant reçu du filgrastim pendant les périodes périnatales et de lactation présentait un retard dans la différenciation externe et un retard de croissance (≥ 20 µg/kg/jour), et le taux de survie était légèrement réduit (100 µg/kg/jour).

Le filgrastim n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acétate de sodium*
Sorbitol (E420)
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables
* L'acétate de sodium est obtenu par réaction entre l'acide acétique glacial et l'hydroxyde de sodium

6.2 Incompatibilités

Neupogen ne doit pas être dilué dans des solutions salines.

Le filgrastim dilué peut être adsorbé par le matériel 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

30 mois.

La stabilité physico-chimique de la solution diluée lors de l'utilisation en perfusion a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Pour éviter tout risque microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation du produit préparé sont sous la seule responsabilité de l'utilisateur ; la durée de conservation ne doit normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, à moins que la reconstitution n'ait été effectuée sous conditions aseptiques validées et contrôlées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

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

Une exposition accidentelle à la congélation n'affecte pas la stabilité de Neupogen.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'emballage contient un ou cinq flacon(s) de 1,0 ml de solution injectable de Neupogen.

Les flacons sont en verre de Type I munis d'un bouchon en caoutchouc.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Si nécessaire, Neupogen peut être dilué dans une solution de glucose à 5 %.

Une dilution à une concentration finale inférieure à 0,2 million d'unités (2 µg) par ml n'est jamais conseillée.

Avant l'utilisation la solution doit être contrôlée visuellement. Seules les solutions claires et sans particules peuvent être utilisées.

Pour les patients qui sont traités avec du filgrastim, dilué à une concentration inférieure à 1,5 millions d'unités (15 µg) par ml, il faut ajouter de l'albumine sérique humaine pour obtenir une concentration finale de 2 mg/ml.

Exemple : Dans un volume d'injection final de 20 ml, les doses totales de filgrastim inférieures à 30 millions d'unités (300 µg) doivent être administrées après ajout de 0,2 ml d'une solution d'albumine humaine à 20 % Ph. Eur.

Neupogen ne contient pas d'agent conservateur. Du fait du risque de contamination microbienne, les flacons de Neupogen sont à usage unique.

Si dilué dans une solution de glucose à 5 %, Neupogen est compatible avec le verre et diverses matières plastiques, incluant le PVC, la polyoléfine (un copolymère de polypropylène et de polyéthylène) et le polypropylène.

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

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique : BE154847
Luxembourg : 2004058256

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

A. Date de première autorisation : 18 juillet 1991
B. Date de dernier renouvellement : 27 février 2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

A. Date de dernière mise à jour du résumé des caractéristiques du produit : 03/2025
B. Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit : 03/2025