

Neupogen®

Filgrastim

1. DESCRIPTION

1.1 Classe thérapeutique / pharmacologique du médicament

Facteur de croissance hématopoïétique (cytokines)

Code ATC: L03AA02

1.2 Forme pharmaceutique

Flacons à usage unique

Flacon de Neupogen à 1,0 ml ou 1,6 ml de solution injectable

Seringues préremplies à usage unique

Solution injectable de Neupogen en seringue préremplie de 0,5 ml

1.3 Voie d'administration

Perfusion intraveineuse ou injection sous-cutanée.

1.4 Composition qualitative et quantitative

Principe actif: filgrastim (facteur de croissance granulocytaire humain méthionylé recombinant = r-metHuG-CSF, obtenu à partir de la souche E. coli K12).

Le filgrastim est une protéine non glycosylée, hautement purifiée, composée de 175 acides aminés. Le filgrastim est produit à partir de souches de la bactérie Escherichia coli modifiée génétiquement par l'adjonction d'un gène du facteur de croissance granulocytaire.

Flacons

1 flacon de 1,0 ml de solution injectable de Neupogen contient 30 MU (= 300 µg) de filgrastim.

1 flacon de 1,6 ml de solution injectable de Neupogen contient 48 MU (= 480 µg) de filgrastim.

Seringues préremplies

1 seringue préremplie de 0,5 ml de solution injectable de Neupogen contient 30 MU (= 300 µg) de filgrastim.

1 seringue préremplie de 0,5 ml de solution injectable de Neupogen contient 48 MU (= 480 µg) de filgrastim.

Excipients: acétate de sodium*, sorbitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

*L'acétate de sodium est formé par de l'acide acétique glacial titré avec de l'hydroxyde de sodium.

2. DONNÉES CLINIQUES

2.1 Indication(s) thérapeutique(s)

Chimiothérapie cytotoxique standard

Neupogen est indiqué pour réduire la durée de la neutropénie et l'incidence de la neutropénie fébrile chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique standard en raison d'une affection maligne (à l'exception de la leucémie myéloïde chronique et des syndromes myélodysplasiques), ainsi que pour réduire la durée de la neutropénie et de ses séquelles cliniques chez les patients soumis à un traitement myéloablatif suivi d'une greffe de moelle osseuse, dont on considère qu'ils courent un risque accru de neutropénie sévère prolongée (voir rubrique 2.5.3, Utilisation en pédiatrie).

Mobilisation de progéniteurs du sang périphérique (PBPC)

Neupogen est indiqué pour la mobilisation de progéniteurs autologues du sang périphérique, à la suite d'une chimiothérapie myélodépressive ou encore pour la mobilisation de progéniteurs allogéniques du sang périphérique (chez des donneurs normaux).

Neutropénie chronique sévère (SCN)

L'administration de Neupogen au long cours est indiquée chez les patients – enfants ou adultes – présentant une neutropénie congénitale, cyclique ou idiopathique sévère (nombre absolu de neutrophiles (ANC): $\leq 0,5 \times 10^9/l$) ainsi que des antécédents d'infection grave ou récurrente, afin d'augmenter le nombre de polynucléaires neutrophiles et de réduire l'incidence ainsi que la durée des épisodes infectieux.

Infection à VIH

Neupogen est indiqué dans le traitement d'une neutropénie persistante ($ANC \leq 1,0 \times 10^9/l$) chez des patients présentant une infection évoluée à VIH, afin de réduire le risque d'infection bactérienne, lorsque d'autres options ne permettent pas de maîtriser la neutropénie.

Leucémie myéloïde aiguë

Neupogen est indiqué pour réduire la durée de la neutropénie et de ses séquelles cliniques chez les patients soumis à une chimiothérapie d'induction ou de consolidation.

2.2 Posologie et mode d'administration

Neupogen ne doit être administré qu'en collaboration avec un centre de cancérologie versé en hématologie, ayant l'expérience du traitement par le G-CSF et disposant de l'équipement nécessaire en matière de diagnostic.

Les procédures de mobilisation et d'hémaphérèse doivent être effectuées en collaboration avec un centre de cancérologie et d'hématologie disposant de l'expérience requise dans ces domaines et garantissant un monitoring correct des progéniteurs hématopoïétiques.

Chimiothérapie cytotoxique standard

La dose recommandée de Neupogen est de 0,5 MU (5 µg)/kg/jour. La première dose de Neupogen ne doit pas être administrée moins de 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique. Neupogen peut être administré en injection sous-cutanée quotidienne ou en perfusion intraveineuse quotidienne de 30 minutes, dilué dans un soluté glucosé à 5% (voir rubrique 4.2, Instructions concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination). La voie sous-cutanée est choisie dans la plupart des cas. Une étude sur l'administration d'une dose unique a semblé indiquer que l'administration intraveineuse pouvait raccourcir la durée de l'effet. L'importance clinique de cette observation pour l'administration de doses répétées n'est pas clairement établie. Le choix de la voie d'administration doit être fonction des circonstances cliniques individuelles.

L'administration quotidienne de Neupogen doit être poursuivie jusqu'à ce que le plus faible niveau de polynucléaires neutrophiles (nadir) soit passé et que leur nombre soit redevenu normal. Après chimiothérapie standard pour tumeur solide, lymphome ou leucémie lymphoïde, on estime à jusqu'à 14 jours la durée de traitement nécessaire pour que ces critères soient remplis. Après traitement d'induction et de consolidation pour leucémie myéloïde aiguë, la durée du traitement peut être notablement plus longue (jusqu'à 38 jours), en fonction du type, de la dose et du cycle de la chimiothérapie cytotoxique utilisée.

Chez les patients sous chimiothérapie cytotoxique, une augmentation transitoire du nombre de polynucléaires neutrophiles est classiquement observée 1 à 2 jours après l'instauration du traitement par Neupogen. Cependant, pour obtenir une réponse durable, l'administration de Neupogen ne doit pas être arrêtée avant que le nadir soit passé et que la numération des polynucléaires neutrophiles ait retrouvé un niveau normal. Un arrêt prématuré du traitement par Neupogen, c'est-à-dire avant le nadir, n'est pas recommandé.

Pour l'utilisation chez l'enfant, voir rubrique 2.5.3, Utilisation en pédiatrie.

Patients ayant reçu un traitement myéloablatif suivi d'une greffe de moelle osseuse

La dose initiale recommandée de Neupogen est de 1,0 MU (10 µg)/kg/jour en perfusion intraveineuse de 30 minutes ou de 24 heures, ou de 1,0 MU (10 µg)/kg/jour en perfusion sous-cutanée continue sur 24 heures.

Neupogen doit être dilué dans 20 ml de soluté glucosé à 5% (voir rubrique 4.2, Instructions concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination).

La première dose de Neupogen ne doit pas être administrée moins de 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique, mais doit l'être dans les 24 heures suivant la greffe de moelle osseuse.

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Neupogen administré pendant plus de 28 jours selon ce schéma n'ont pas été établies.

Une fois passé le plus faible niveau de polynucléaires neutrophiles (nadir), la dose quotidienne de Neupogen doit être adaptée selon le schéma suivant, en fonction de la réponse des neutrophiles (voir également rubrique 2.5.3, Utilisation en pédiatrie):

Nombre de neutrophiles	Adaptation de la dose de Neupogen
> $1,0 \times 10^9/l$ pendant 3 jours consécutifs	Réduire à 0,5 MU/kg/jour
Si ANC > $1,0 \times 10^9/l$ pendant 3 jours consécutifs supplémentaires	Arrêter le traitement par Neupogen
Si l'ANC redevient inférieur à $1,0 \times 10^9/l$ en cours de traitement, la dose de Neupogen doit être alors augmentée en conséquence.	

ANC = nombre absolu de granulocytes neutrophiles
--

Mobilisation de progéniteurs du sang périphérique

Mobilisation de progéniteurs du sang périphérique (PBPC) chez des patients soumis à un traitement myélodépressif ou myéloablatif suivi d'une autogreffe de progéniteurs du sang périphérique avec ou sans greffe de moelle osseuse

La dose de Neupogen recommandée en monothérapie pour la mobilisation de PBPC est de 1,0 MU (10 µg)/kg/jour en perfusion sous-cutanée continue sur 24 heures ou sous forme d'une dose monoquotidienne injectée par voie sous-cutanée pendant 5 à 7 jours consécutifs. Avant d'être perfusé, Neupogen doit être dilué dans 20 ml de soluté glucosé à 5% (voir rubrique 4.2, Instructions concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination). Calendrier de la leucaphérèse: une ou deux leucaphérèses aux jours 5 et 6 sont généralement suffisantes. Dans d'autres circonstances, des leucaphérèses supplémentaires peuvent être nécessaires. L'administration de Neupogen doit être maintenue jusqu'à la dernière leucaphérèse.

La dose de Neupogen recommandée pour la mobilisation de PBPC après chimiothérapie myéloablatrice est de 0,5 MU (5 µg)/kg/jour en injection sous-cutanée à partir du premier jour suivant la fin de la chimiothérapie jusqu'à ce que le nombre de polynucléaires neutrophiles soit redevenu normal après le nadir attendu. La leucaphérèse doit avoir lieu au cours de la période pendant laquelle l'ANC passe de $< 0,5 \times 10^9/l$ à $> 5,0 \times 10^9/l$. Chez les patients n'ayant pas été soumis antérieurement à une chimiothérapie intensive, une leucaphérèse est souvent déjà suffisante. Dans d'autres cas, des leucaphérèses complémentaires sont recommandées.

Mobilisation de progéniteurs du sang périphérique (PBPC) chez des donneurs normaux avant allogreffe de PBPC

Pour la mobilisation de PBPC chez des donneurs normaux, Neupogen doit être administré par voie sous-cutanée à raison de 10 µg/kg/jour pendant 4 à 5 jours consécutifs. La leucaphérèse doit être instaurée le jour 5 et poursuivie, si nécessaire, jusqu'au jour 6 en vue de recueillir 4 x 10⁶ cellules CD34⁺/kg de poids corporel du receveur.

Dans cette indication, à savoir la mobilisation de progéniteurs du sang périphérique (PBPC) chez des donneurs normaux avant allogreffe de PBPC, l'innocuité et l'efficacité de Neupogen n'ont pas été évaluées chez des donneurs normaux de moins de 16 ans ou de plus de 60 ans (voir rubrique 2.5.3, Utilisation en pédiatrie).

Neutropénie chronique sévère (SCN)

Neutropénie congénitale: la dose initiale recommandée est de 1,2 MU (12 µg)/kg/jour par voie sous-cutanée, administré en une ou plusieurs fois.

Neutropénie idiopathique ou cyclique: la dose initiale recommandée est de 0,5 MU (5 µg)/kg/jour par voie sous-cutanée, administré en une ou plusieurs fois.

Ajustement de la dose: Neupogen doit être administré quotidiennement en injection sous-cutanée jusqu'à ce que le nombre de polynucléaires neutrophiles ait été atteint et puisse être maintenu à un niveau supérieur à 1,5 x 10⁹/l. Lorsque la réponse a été obtenue, il convient de déterminer la dose minimale efficace permettant de conserver ce niveau. Une administration quotidienne au long cours est nécessaire pour maintenir une numération adéquate de neutrophiles. Après une à deux semaines de traitement, la dose initiale peut être doublée ou réduite de moitié en fonction de la réponse du patient. Par la suite, on peut procéder à un ajustement individuel de la dose toutes les une à deux semaines en vue de maintenir un nombre moyen de neutrophiles compris entre 1,5 x 10⁹/l et 10 x 10⁹/l. Une posologie ascensionnelle plus rapide peut être prise en considération chez les patients présentant des infections sévères.

Au cours des essais cliniques, 97% des patients qui ont répondu présentaient une réponse complète à des doses ≤ 24 µg/kg/jour.

L'innocuité à long terme de Neupogen administré à des doses supérieures à 24 µg/kg/jour n'est pas encore établie chez les patients avec neutropénie chronique sévère.

Pour l'utilisation chez l'enfant, voir rubrique 2.5.3, Utilisation en pédiatrie.

Infection à VIH

Pour neutraliser une neutropénie

La dose initiale recommandée de Neupogen est de 0,1 MU (1 µg)/kg/jour en injection sous-cutanée avec titration jusqu'à 0,4 MU (4 µg)/kg/jour au maximum jusqu'à ce qu'ait été atteint et puisse être maintenu un nombre normal de neutrophiles (ANC > 2,0 x 10⁹/l).

Au cours des études cliniques, > 90% des patients ont répondu à ces doses, avec neutralisation de la neutropénie en 2 jours (médiane).

Chez un petit nombre de patients (<10%), des doses allant jusqu'à 1,0 MU (10 µg)/kg/jour ont été nécessaires pour neutraliser la neutropénie.

Pour maintenir un nombre normal de neutrophiles

Une fois la neutropénie neutralisée, il convient de déterminer la dose minimale efficace permettant de maintenir un nombre normal de neutrophiles. Un ajustement initial de la dose avec 30 MU (300 µg)/jour en injection sous-cutanée tous les deux jours est recommandé. Sur la base de l'ANC des patients, un nouvel ajustement peut être nécessaire pour maintenir le nombre de neutrophiles à $> 2,0 \times 10^9/l$. Au cours des études cliniques, l'administration de 30 MU (300 µg)/jour pendant 1 à 7 jours par semaine a été nécessaire pour maintenir l'ANC à $> 2,0 \times 10^9/l$, avec une fréquence médiane d'administration de 3 jours par semaine. Une administration à long terme peut être requise pour maintenir l'ANC à $> 2,0 \times 10^9/l$.

2.2.1 Instructions posologiques particulières

Les études cliniques menées avec Neupogen n'ont englobé qu'un faible nombre de personnes âgées et aucune autre étude n'a été spécialement consacrée à ce groupe de patients; de ce fait, aucune recommandation posologique spécifique ne peut être faite (voir rubrique 2.5.4, Utilisation en gériatrie).

En pédiatrie, les recommandations posologiques sont les mêmes que celles s'appliquant aux adultes recevant une chimiothérapie cytotoxique myéloblastique (voir rubrique 2.5.3, Utilisation en pédiatrie).

Des études menées avec Neupogen chez des patients avec insuffisance rénale ou hépatique sévère prouvent que son profil pharmacocinétique et pharmacodynamique est similaire à celui observé chez des sujets sains. Un ajustement de la dose n'est donc pas requis chez de tels patients.

2.3 Contre-indications

Neupogen ne doit pas être administré aux patients présentant une hypersensibilité connue au filgrastim ou à l'un des excipients.

Neupogen ne doit pas être utilisé pour augmenter la dose chimiothérapeutique cytotoxique au-delà des schémas posologiques standard.

Neupogen ne doit pas être administré aux patients atteints de neutropénie congénitale sévère (syndrome de Kostmann) avec anomalies cytogénétiques (voir rubrique 2.4, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

2.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

2.4.1 Dispositions générales

a) Croissance de cellules malignes

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

L'innocuité et l'efficacité de Neupogen n'ont pas été établies chez des patients atteints de syndrome myélodysplasique ou de leucémie myéloïde chronique. Aussi Neupogen n'est-il pas indiqué dans de telles pathologies. Il faut tout particulièrement veiller, lors du diagnostic, à bien faire la distinction entre la transformation aiguë (crise blastique) d'une leucémie myéloïde chronique et une leucémie aiguë myéloblastique.

En raison du peu d'informations disponibles en matière d'efficacité et de sécurité d'emploi chez les patients avec LAM secondaire, Neupogen doit être administré avec prudence à de tels patients.

L'innocuité et l'efficacité de Neupogen administré à des patients avec LAM *de novo* âgés de moins de 55 ans et présentant de bonnes caractéristiques cytogénétiques (t(8 ;21), t(15 ;17) et inv(16)) n'ont pas été établies.

b) Patients traités par chimiothérapie cytotoxique

Leucocytose

Une numération leucocytaire de $100 \times 10^9/l$ ou plus a été observée chez moins de 5% des patients traités par Neupogen à des doses supérieures à 0,3 MU (3 µg)/kg/jour. Aucun effet indésirable directement imputable à ce degré de leucocytose n'a été signalé. Toutefois, compte tenu des risques associés à une leucocytose sévère, des contrôles de la formule leucocytaire doivent être effectués à intervalles réguliers pendant le traitement par Neupogen. Si le nombre de leucocytes dépasse $50 \times 10^9/l$ après le nadir attendu, arrêter immédiatement l'administration de Neupogen. Par ailleurs, si le nombre de leucocytes dépasse $70 \times 10^9/l$ pendant l'administration de Neupogen au titre de la mobilisation des PBPC, l'administration de Neupogen doit être interrompue ou sa posologie réduite.

Risques associés à une chimiothérapie à hautes doses

La prudence est particulièrement de rigueur chez les patients soumis à une chimiothérapie à hautes doses, étant donné qu'une amélioration de l'effet antitumoral n'a pas été démontrée et que des doses élevées de chimiothérapiques peuvent entraîner une toxicité accrue avec, notamment, des manifestations cardiaques, pulmonaires, neurologiques et dermatologiques (se référer à l'information spécifique de chaque chimiothérapie utilisée).

Le traitement par Neupogen seul ne permet pas d'exclure une thrombopénie et une anémie dues à une chimiothérapie myélodépressive. Étant donné que le traitement par Neupogen pourrait théoriquement permettre aux malades de recevoir des doses élevées de chimiothérapiques (protocole appliqué avec les doses complètes, par exemple), les patients pourraient être exposés à un risque accru de thrombopénie et d'anémie. Un contrôle régulier de la numération plaquettaire et des valeurs de l'hématocrite est donc recommandé. La prudence est tout particulièrement de rigueur chez les patients recevant

des chimiothérapies - seuls ou en association - connus pour occasionner des thrombopénies sévères.

Il a été prouvé que le recours à des PBPC mobilisés par Neupogen réduit l'ampleur et la durée de la thrombopénie observée après chimiothérapie myélodépressive ou myéloablatrice.

c) Mobilisation de progéniteurs du sang périphérique (PBPC)

Patients soumis à une chimiothérapie myélodépressive ou myéloablatrice suivie d'une autogreffe de progéniteurs du sang périphérique

Mobilisation: il n'a pas été effectué d'études prospectives randomisées comparant les deux méthodes de mobilisation recommandées (filgrastim seul ou en association avec un traitement myélodépressif) chez une même population de patients. Le degré de variation d'un patient à l'autre et d'un laboratoire à l'autre lors de la numération des cellules CD34⁺ rend difficile une comparaison directe des différentes études. Aussi est-il malaisé de recommander une méthode optimale. Le choix de la méthode de mobilisation doit être considéré sous l'angle de l'objectif thérapeutique global à atteindre chez un patient donné.

Traitement préalable par des cytotoxiques: chez les patients ayant été préalablement soumis à une chimiothérapie myélodépressive très intensive, il se peut que la mobilisation des PBPC soit insuffisante pour que soit obtenu le gain minimal recommandé ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺/kg) ou l'accélération correspondante de la régénération plaquettaire.

Quelques agents cytotoxiques font preuve d'une toxicité particulière à l'égard du pool des progéniteurs hématopoïétiques et peuvent influencer défavorablement sur la mobilisation de ces progéniteurs. Lorsqu'ils sont administrés pendant des périodes prolongées avant les tentatives de mobilisation, des agents tels que le melphalan, la carmustine (BCNU) et le carboplatine peuvent réduire la quantité de progéniteurs obtenue. Toutefois, l'administration de melphalan, de carboplatine ou de BCNU en même temps que celle de Neupogen s'est avérée efficace du point de vue de la mobilisation des progéniteurs. Lorsque la transfusion de progéniteurs du sang périphérique est envisagée, il est conseillé de prévoir la mobilisation des cellules souches à une phase précoce du traitement du patient. Une attention particulière doit être accordée au nombre de progéniteurs mobilisés chez de tels patients avant l'administration de la chimiothérapie à hautes doses. Si le gain est insuffisant, sur la base des valeurs citées plus haut, d'autres formes de traitement ne nécessitant pas l'intervention de progéniteurs doivent être envisagées.

Evaluation du gain de progéniteurs: pour évaluer le nombre de progéniteurs recueillis chez des patients traités par Neupogen, il faut accorder une attention particulière 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 utilisée, et les chiffres recommandés qui sont fondés sur des études effectuées dans d'autres laboratoires doivent être interprétés avec prudence.

L'analyse statistique de la relation entre le nombre de cellules CD34⁺ perfusées et le taux de régénération plaquettaire après chimiothérapie à hautes doses révèle l'existence d'une relation complexe, mais permanente.

La recommandation d'un gain minimum de $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺/kg se fonde sur les données publiées concernant une régénération hématologique suffisante. Les gains excédant celui indiqué ci-dessus semblent aller de pair avec une régénération plus rapide, ceux qui sont inférieurs avec une régénération plus lente.

Donneurs normaux soumis à une mobilisation de progéniteurs du sang périphérique avant allogreffe de PBPC

Chez des donneurs normaux, la mobilisation de PBPC n'est assortie d'aucun bénéfice direct sur le plan clinique et ne doit être considérée que dans la perspective d'une allogreffe de cellules souches.

La mobilisation de PBPC doit être prise en considération uniquement chez des donneurs satisfaisant aux critères normaux d'éligibilité cliniques et biologiques pour le don de cellules souches, une attention particulière devant être accordée aux valeurs hématologiques et aux maladies infectieuses (voir rubriques 2.5.1, Grossesse, 2.5.3, Allaitement, 2.5.3, Utilisation en pédiatrie et 2.5.4, Utilisation en gériatrie).

Une thrombopénie transitoire (plaquettes $< 100 \times 10^9/l$) après administration de filgrastim et leucaphérèse a été observée chez 35% des sujets étudiés. Parmi eux, deux cas de numération plaquettaire $< 50 \times 10^9/l$ ont été signalés et attribués à la procédure de leucaphérèse.

S'il faut procéder à plus d'une leucaphérèse, une attention particulière doit être accordée aux donneurs dont le nombre de plaquettes est $< 100 \times 10^9/l$ avant la leucaphérèse; en général, l'hémaphérèse ne doit pas avoir lieu si le nombre de plaquettes est $< 75 \times 10^9/l$.

De même, la leucaphérèse ne doit pas être pratiquée chez des donneurs sous anticoagulants ou présentant un trouble de l'hémostase.

L'administration de Neupogen doit être interrompue ou la posologie réduite si le nombre de leucocytes augmente à $> 70 \times 10^9/l$.

Les donneurs recevant du G-CSF pour la mobilisation de PBPC doivent être surveillés jusqu'à ce que les valeurs hématologiques soient redevenues normales.

Le risque de promotion d'un clone malin ne peut être exclu. Il est recommandé que le centre d'hémaphérèse archive systématiquement les informations relatives aux donneurs de cellules souches afin de garantir le suivi de l'innocuité à long terme.

Précautions spéciales chez les receveurs d'allogreffes de progéniteurs du sang périphérique mobilisés avec Neupogen

Les données actuellement disponibles indiquent que des interactions immunologiques entre l'allogreffe de PBPC et le receveur peuvent être associées à un risque accru de maladie aiguë ou chronique du greffon contre l'hôte par comparaison avec les transplantations de moelle osseuse.

d) Patients avec neutropénie chronique sévère (SCN)

Transformation en leucémie ou syndrome myélodysplasique (MDS)

Des précautions particulières doivent être prises lors du diagnostic de neutropénie chronique sévère, afin de bien la distinguer d'autres troubles hématopoïétiques tels que l'anémie aplasique, les syndromes myélodysplasiques et la leucémie myéloïde. Des formules sanguines complètes avec numérations leucocytaire et plaquettaire ainsi qu'une évaluation de la morphologie et du caryotype de la moelle osseuse doivent être effectuées avant le traitement.

On a enregistré une faible incidence (3% environ) de syndromes myélodysplasiques ou de leucémies chez des patients d'études cliniques présentant une neutropénie chronique sévère et traités par Neupogen. Cette observation n'a été faite que chez les patients avec neutropénie congénitale (syndrome de Kostmann). Les syndromes myélodysplasiques et les leucémies sont des complications naturelles de la maladie, et leur relation avec le traitement par Neupogen est incertaine. Un sous-groupe constitué par environ 12% de patients dont les évaluations cytogénétiques initiales étaient normales a présenté par la suite, lors d'évaluations de routine, des anomalies incluant une monosomie 7. Si des patients atteints de neutropénie chronique sévère développent des anomalies cytogénétiques, il convient, avant de poursuivre le traitement par Neupogen, de soigneusement peser les risques encourus face au bénéfice thérapeutique attendu; l'administration de Neupogen doit être arrêtée en cas de syndrome myélodysplasique ou de leucémie. On ne sait pas encore très bien si le traitement au long cours de patients atteints de neutropénie chronique sévère va prédisposer ces patients à des anomalies cytogénétiques, à des syndromes myélodysplasiques ou à une transformation leucémique. Des examens morphologiques et cytogénétiques réguliers (tous les 12 mois environ) de la moelle osseuse sont recommandés chez les patients avec syndrome de Kostmann.

Numération/Formule sanguine

La numération plaquettaire doit être étroitement surveillée, en particulier pendant les premières semaines du traitement par Neupogen. Il convient d'envisager une interruption provisoire du traitement ou une réduction de la dose de Neupogen chez les patients développant une thrombopénie, c'est-à-dire ayant un nombre de plaquettes durablement inférieur à 100 000/mm³. D'autres modifications hématologiques, telles qu'une anémie et une diminution transitoire de progéniteurs myéloïdes, se produisent et nécessitent une étroite surveillance de la formule sanguine.

Autres

Exclure toute cause de neutropénie passagère, telle une infection virale. Une splénomégalie est un effet direct du traitement par Neupogen. Dans les études, 31% des patients avec neutropénie chronique sévère présentaient une splénomégalie palpable. Cette augmentation de volume, mesurée à la radiographie, s'est produite en début de traitement par Neupogen et a tendu à se stabiliser. Des réductions de la dose ont ralenti ou stoppé la progression de la splénomégalie tandis que, dans 3% des cas, une splénectomie s'est avérée nécessaire. Aussi convient-il d'évaluer régulièrement les dimensions de la rate; à cet égard, la palpation abdominale devrait suffire à détecter une augmentation anormale du volume splénique.

Hématurie et protéinurie ont été observées chez un petit nombre de patients. Il convient donc de faire procéder régulièrement à des analyses d'urine. L'efficacité et l'innocuité de Neupogen n'ont pas été établies chez les patients souffrant de neutropénie auto-immune (voir rubrique 2.5.3, Utilisation en pédiatrie).

e) Précautions spéciales chez les patients avec infection à VIH

Numération/Formule sanguine

Le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (ANC) doit être étroitement surveillé, en particulier au cours des premières semaines de traitement par Neupogen. Il se peut que certains patients répondent très rapidement et par une augmentation considérable du nombre de neutrophiles à la dose initiale de Neupogen. Il est recommandé que l'ANC soit mesuré quotidiennement pendant les 2 à 3 premiers jours de traitement, puis au moins deux fois par semaine pendant les deux premières semaines et enfin une fois par semaine ou une fois toutes les deux semaines pendant le traitement d'entretien. Au cours du traitement intermittent par 30 MU (300 µg/jour) de Neupogen, d'importantes fluctuations de l'ANC peuvent se produire avec le temps. Afin de déterminer le nadir de l'ANC dans chaque cas particulier, il est recommandé de prélever des échantillons sanguins immédiatement avant toute administration prévue de Neupogen.

Risques associés à des doses accrues de myélosuppresseurs

Une monothérapie par Neupogen n'exclut pas la survenue d'une thrombopénie ou d'une anémie due à des myélosuppresseurs. Etant donné que le traitement par Neupogen pourrait théoriquement permettre aux malades de recevoir des doses plus nombreuses ou plus élevées de tels médicaments, les patients pourraient être exposés à un risque accru de thrombopénie et d'anémie. Des contrôles réguliers de la formule sanguine sont donc recommandés (voir plus haut).

Infections et maladies malignes à effet myélo-dépressif

Une neutropénie peut être due à une infection opportuniste infiltrant la moelle osseuse (infection à *Mycobacterium avium*) ou à une maladie maligne telle qu'un lymphome. Chez les patients dont on sait qu'ils présentent de telles pathologies, il convient de prévoir un traitement approprié de l'affection sous-jacente en plus de l'administration de Neupogen, destinée à combattre la neutropénie. Les effets de Neupogen sur une neutropénie due à une infection opportuniste infiltrant la moelle osseuse ou à une maladie maligne n'ont pas été clairement établis.

f) Autres précautions spéciales

Il a été signalé des cas isolés de rupture de la rate chez des donneurs sains et des patients atteints de cancer après administration de facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF). Certains de ces cas ont eu une issue fatale. Aussi le volume de la rate doit-il être soigneusement surveillé (examen clinique, échographie). Un diagnostic de rupture de rate ou de splénomégalie doit être envisagé chez les donneurs se plaignant de douleur intense dans l'hypocondre gauche et au niveau de l'extrémité de l'épaule.

Dans la littérature, des rapports indiquent qu'une numération leucocytaire élevée constitue un facteur de pronostic défavorable chez les patients avec drépanocytose. Aussi les cliniciens administrant Neupogen à des patients atteints de drépanocytose doivent-ils faire preuve de prudence et instaurer un contrôle étroit des paramètres cliniques appropriés et du bilan biologique, tout en prêtant attention à la survenue possible d'une splénomégalie ou d'une crise vaso-occlusive associées à Neupogen.

Des crises drépanocytaires, dont certaines à issue fatale, ont été signalées lors de l'administration de filgrastim à des patients souffrant de drépanocytose. Aussi l'administration de filgrastim à de tels patients doit-elle être envisagée avec prudence, et uniquement après évaluation soigneuse des risques et bénéfices potentiels.

Un contrôle de la densité osseuse peut être indiqué chez les patients présentant un terrain ostéoporotique et suivant un traitement continu par Neupogen pendant plus de six mois.

Les effets de Neupogen chez les patients présentant une baisse significative du nombre de progéniteurs myéloïdes n'ont pas encore été étudiés. Etant donné que Neupogen agit principalement sur la maturation des précurseurs de polynucléaires neutrophiles, et accroît ainsi le nombre des neutrophiles dans le sang, son effet peut être réduit chez les patients ayant un faible nombre de précurseurs (ceux traités par radiothérapie étendue ou chimiothérapie prolongée, par exemple).

L'effet de Neupogen sur la réaction du greffon contre l'hôte (RGH) n'a pas été déterminé.

Neupogen contient, comme excipient, du sorbitol à la concentration de 50 mg/ml. Il est peu probable que la quantité de sorbitol administrée dans le cadre du traitement par Neupogen se traduise par une toxicité cliniquement significative chez les malades. La prudence est toutefois de rigueur chez les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose.

L'apparition de signes pulmonaires tels que toux, fièvre et dyspnée en association avec des signes radiologiques d'infiltrats pulmonaires et une détérioration de la fonction pulmonaire peut annoncer un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (ARDS). Dans de tels cas, Neupogen doit être arrêté et un traitement approprié instauré.

2.4.2 Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il n'a été signalé aucun effet sur la capacité à conduire un véhicule et à commander des machines.

2.4.3 Tests de laboratoire

Voir rubrique 2.4.1, Généralités (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)

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

L'innocuité et l'efficacité d'une dose de Neupogen administrée le même jour qu'une chimiothérapie cytotoxique à effet myélodépressif n'ont pas été définitivement établies. En raison de la sensibilité à la chimiothérapie cytotoxique myélodépressive, manifestée

par les cellules myéloïdes se multipliant rapidement, Neupogen ne doit pas être administré au cours des 24 heures précédant ou suivant la chimiothérapie. Des données préliminaires recueillies chez un petit nombre de patients traités de manière concomitante par Neupogen et le 5-fluorouracil indiquent que la sévérité de la neutropénie peut être exacerbée. D'éventuelles interactions avec d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques et d'autres cytokines n'ont jusqu'à présent pas été évaluées au cours des études cliniques.

Etant donné que le lithium favorise la libération de neutrophiles, il est susceptible de potentialiser l'effet de Neupogen. Bien que cette interaction n'ait pas été formellement étudiée, rien n'indique qu'elle soit néfaste.

Une augmentation de l'activité hématopoïétique de la moelle osseuse en réponse à un traitement par des facteurs de croissance a été associée à des modifications osseuses transitoires à l'imagerie médicale. Ce phénomène doit être pris en compte lors de l'interprétation des résultats de l'imagerie osseuse.

2.5 Utilisation chez des populations particulières de patients

2.5.1 Grossesse

L'innocuité de Neupogen n'a pas été établie chez la femme enceinte. Certains rapports de la littérature font état d'un passage transplacentaire du filgrastim chez la femme enceinte (voir rubrique 3.3.3, Tératogénicité). Des études chez l'animal ont fait apparaître une toxicité sur la reproduction. Pendant la grossesse, le risque que fait courir au fœtus un traitement par Neupogen doit donc être pesé face au bénéfice thérapeutique attendu.

2.5.2 Allaitement

On ignore si Neupogen est excrété dans le lait maternel. Aussi Neupogen n'est-il pas indiqué chez la femme qui allaite.

2.5.3 Utilisation en pédiatrie

Chimiothérapie cytotoxique standard

L'innocuité et l'efficacité de Neupogen sont similaires chez l'adulte et l'enfant traités par chimiothérapie cytotoxique.

Patients soumis à une chimiothérapie myélodépressive ou myéloablatrice suivie d'une autogreffe de progéniteurs du sang périphérique

L'innocuité et l'efficacité de Neupogen n'ont pas été évaluées chez des donneurs normaux de moins de 16 ans.

Patients avec neutropénie chronique sévère (SCN)

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez le nouveau-né.

L'administration de Neupogen au long cours est indiquée chez les enfants présentant une neutropénie congénitale, cyclique ou idiopathique sévère (nombre absolu de neutrophiles (ANC): $\leq 0,5 \times 10^9/l$) ainsi que des antécédents d'infection grave ou récurrente, afin

d'augmenter le nombre de polynucléaires neutrophiles et de réduire l'incidence ainsi que la durée des épisodes infectieux (voir rubrique 2.2.1, Instructions posologiques particulières).

Utilisation en pédiatrie lors de SCN et de cancer

Soixante-cinq pour cent des patients traités dans le cadre d'études cliniques pour neutropénie chronique sévère (SCN) avaient moins de 18 ans. Dans ce groupe d'âge comprenant le plus souvent des patients souffrant de neutropénie congénitale, l'efficacité du traitement a été clairement établie. Chez les enfants traités pour neutropénie chronique sévère, il n'a pas été constaté de différence au niveau du profil de tolérance.

Des données provenant d'études cliniques menées chez des patients pédiatriques indiquent que l'innocuité et l'efficacité de Neupogen sont similaires chez l'enfant et l'adulte soumis à une chimiothérapie cytotoxique.

2.5.4 Utilisation en gériatrie

Patients soumis à une chimiothérapie myélodépressive ou myéloablatrice suivie d'une autogreffe de progéniteurs du sang périphérique

L'innocuité et l'efficacité de Neupogen n'ont pas été évaluées chez des donneurs normaux de plus de 60 ans.

2.5.5 Insuffisance rénale

Voir rubrique 2.2.1.

2.5.6 Insuffisance hépatique

Voir rubrique 2.2.1.

2.6 Effets indésirables

2.6.1 Essais cliniques

Chez les cancéreux

Lors d'études cliniques randomisées et contrôlées contre placebo, Neupogen n'a pas accru l'incidence des effets cliniques indésirables associés à la chimiothérapie cytotoxique. Les effets indésirables observés avec une fréquence identique sous Neupogen/chimiothérapie et placebo/chimiothérapie ont été notamment les suivants: nausées et vomissements, alopecie, diarrhée, fatigue, anorexie, inflammation des muqueuses, céphalées, toux, éruption cutanée, douleurs thoraciques, sensation de faiblesse générale, mal de gorge, constipation et douleur non spécifique.

Des symptômes évocateurs de réactions de type allergique ont été signalés; la moitié d'entre eux environ sont apparus lors de l'administration de la première dose. Globalement, ils ont été rapportés plus fréquemment après administration i.v. Dans certains cas, une nouvelle administration du produit a entraîné la réapparition des symptômes.

L'administration de Neupogen à la posologie recommandée est fréquemment associée à des douleurs de l'appareil locomoteur, siégeant principalement au niveau des os médullaires. Ces douleurs, qui sont le plus souvent légères à modérées (10%), peuvent être occasionnellement sévères (3%) et sont généralement contrôlées par des analgésiques standard. Les troubles de la miction (consistant principalement en dysurie légère à modérée) sont des événements indésirables moins fréquents. Des baisses transitoires de la pression artérielle, ne nécessitant pas de traitement clinique, ont été occasionnellement rapportées.

Des troubles vasculaires (syndrome veino-occlusif et troubles liquidiens, par exemple) ont été signalés occasionnellement chez des patients sous chimiothérapie à hautes doses suivie d'une autogreffe de moelle osseuse. Aucun lien de causalité avec Neupogen n'a été établi.

De très rares cas d'angéite cutanée ont été observés chez des patients traités par Neupogen. Le mécanisme de l'angéite chez les patients recevant Neupogen n'est pas connu.

Un syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique) a été rapporté occasionnellement. Toutefois, aucun lien de causalité avec Neupogen n'a pu être établi, car un pourcentage significatif de ces patients souffraient de leucémie, pathologie connue pour être associée au syndrome de Sweet.

Une exacerbation de polyarthrite rhumatoïde a été observée dans des cas isolés.

De rares cas d'effets indésirables pulmonaires comme pneumonie interstitielle, oedème pulmonaire et infiltrats pulmonaires ont été signalés. Certains de ces cas ont entraîné une insuffisance respiratoire ou un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (ARDS), qui peuvent avoir une issue fatale.

Des augmentations réversibles, dose-dépendantes et généralement légères à modérées des taux de lactate déshydrogénase, de phosphatase alcaline, d'acide urique sérique ainsi que de la γ -glutamyltranspeptidase peuvent fréquemment survenir.

Fréquence	Système organique	Effet indésirable
Très fréquent (> 10%)	Troubles gastro-intestinaux	Nausées
	Investigations	Vomissements Augmentation de la GGT Augmentation de la phosphatase alcaline Augmentation de LDH Augmentation de l'acide urique

Fréquence	Système organique	Effet indésirable
Fréquent (1-10%)	Troubles généraux et réactions au site d'administration Troubles du système nerveux Troubles gastro-intestinaux Troubles du métabolisme et de la nutrition Troubles musculo-squelettiques Troubles respiratoires Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Fatigue Faiblesse générale Inflammation des muqueuses Céphalées Constipation Diarrhée Anorexie Douleur thoracique Douleur musculo-squelettique Toux Douleur pharyngo-laryngée Alopécie Eruption cutanée
Peu fréquent (< 1%)	Troubles généraux et réactions au site d'administration:	Douleur non spécifique
Très rare (< 0,01%)	Troubles du système immunitaire Troubles musculo-squelettiques Troubles respiratoires Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Réaction allergique Exacerbation de polyarthrite rhumatoïde Infiltrats pulmonaires Syndrome de Sweet

Fréquence	Système organique	Effet indésirable
	Troubles rénaux et urinaires	Angéite cutanée Troubles de la miction

Chez les patients infectés par le VIH

Les seuls effets indésirables dont il a été régulièrement considéré, dans des études cliniques, qu'ils étaient liés à l'administration de Neupogen ont été les douleurs musculo-squelettiques, en majorité des douleurs osseuses légères à modérées ainsi que des myalgies. L'incidence de ces événements a été similaire à celle constatée chez les patients cancéreux.

Une corrélation entre une splénomégalie et le traitement par Neupogen a été rapportée chez < 3% des patients. Dans tous les cas, la splénomégalie s'est avérée d'intensité légère à modérée à l'examen clinique et d'évolution bénigne; aucun patient n'a présenté d'hypersplénisme ni n'a subi de splénectomie. Etant donné que la splénomégalie est couramment observée lors d'infection à VIH et qu'elle est présente à des degrés divers chez la plupart des sidéens, son lien avec le traitement par Neupogen n'est pas établi.

Fréquence	Système organique	Effet indésirable
Très courant (> 10%)	Troubles musculo-squelettiques	Douleur musculo-squelettique
		Douleur osseuse Myalgie
Fréquent (1-10%)	Troubles de la circulation sanguine et lymphatique	Splénomégalie

Mobilisation de progéniteurs du sang périphérique (PBPC) chez des donneurs sains

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été la douleur musculo-squelettique transitoire d'intensité légère à modérée.

Des augmentations mineures et transitoires de la phosphatase alcaline, de la LDH, de SGOT et du taux d'acide urique ont été signalées chez des donneurs sains recevant le filgrastim; il n'a été observé aucune séquelle sur le plan clinique.

Une exacerbation de symptômes arthritiques a été constatée dans de très rares cas.

Des symptômes évoquant des réactions allergiques sévères ont été très rarement signalés.

Des céphalées attribuées au filgrastim ont été rapportées lors d'études portant sur des donneurs de PBPC.

Une leucocytose (numération leucocytaire $> 50 \times 10^9/l$) a été observée chez 41% des donneurs et une thrombopénie transitoire (plaquettes $< 100 \times 10^9/l$) après administration de filgrastim et leucaphérèse chez 35% des donneurs.

De fréquentes splénomégalies, généralement asymptomatiques, ont été décrites.

Des effets indésirables pulmonaires (hémoptysie, infiltrats pulmonaires) ont été signalés chez des donneurs allogéniques (dits également donneurs sains) dans de très rares cas ($< 0,01\%$).

Fréquence	Système organique	Effet indésirable
Très courant ($> 10\%$)	Troubles du système nerveux Troubles de la circulation sanguine et lymphatique Troubles musculo-squelettiques	Céphalées Leucocytose Thrombopénie Douleur musculo-squelettique
Fréquent (1-10%)	Investigations Troubles de la circulation sanguine et lymphatique	Augmentation de la phosphatase alcaline Augmentation de la LDH Splénomégalie
Peu fréquent ($< 1\%$)	Troubles du système immunitaire Troubles de la circulation sanguine et lymphatique Investigations Troubles du métabolisme et de la nutrition	Réaction allergique sévère Atteinte de la rate Augmentation de SGOT Hyperuricémie
Très rare ($< 0,01\%$)	Troubles respiratoires	Hémoptysie Infiltrats pulmonaires

Fréquence	Système organique	Effet indésirable
	Troubles musculo-squelettiques	Exacerbation de polyarthrite rhumatoïde

Chez les patients avec SCN

Les événements indésirables les plus fréquents sur le plan clinique, attribués à Neupogen, ont été la douleur osseuse et la douleur musculo-squelettique.

Des effets indésirables liés à Neupogen ont été rapportés chez des patients avec SCN; pour certains d'entre eux, leur fréquence tend à diminuer au fil du traitement.

Autres effets indésirables: la splénomégalie, qui peut progresser chez une minorité de patients, et la thrombopénie. Chez moins de 10% des patients, des cas de céphalées et de diarrhée ont été signalés peu après le début du traitement par Neupogen. Anémie et épistaxis ont également été rapportés.

Des effets indésirables pouvant être liés au traitement par Neupogen et survenant chez < 2% des patients avec SCN ont consisté en réactions au point d'injection, céphalées, hépatomégalie, arthralgie, alopecie, ostéoporose et éruption cutanée.

Lors de traitement au long cours, des angéites cutanées ont été signalées chez 2% des patients avec SCN. Quelques rares cas de protéinurie/d'hématurie ont également été signalés.

Des augmentations transitoires, sans symptômes cliniques, du taux sérique d'acide urique, de la lactate déshydrogénase et de la phosphatase alcaline ont été enregistrées. Il a également été constaté des diminutions transitoires modérées de la glycémie.

Fréquence	Système organique	Effet indésirable
Très courant (> 10%)	Troubles de la circulation sanguine et lymphatique	Anémie
	Investigations	Splénomégalie
		Diminution de la glycémie
	Troubles du métabolisme et de la nutrition	Augmentation de la phosphatase alcaline
Troubles musculo-squelettiques		Augmentation de la LDH
		Hyperuricémie
	Troubles musculo-squelettiques	Douleur musculo-squelettique

Fréquence	Système organique	Effet indésirable
Fréquent (1-10%)	Troubles du système nerveux Troubles gastro-intestinaux Troubles hépatobiliaires Troubles musculo-squelettiques Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés Troubles de la circulation sanguine et lymphatique Troubles généraux et réactions au site d'administration	Céphalées Diarrhée Hépatomégalie Ostéoporose Alopécie Eruption cutanée Angéite cutanée Thrombopénie Douleur au point d'injection
Peu fréquent (< 1%)	Troubles rénaux et urinaires Troubles de la circulation sanguine et lymphatique	Hématurie Protéinurie Atteinte de la rate

2.6.1.1 Anomalies biologiques

Chez les cancéreux

Voir rubrique 2.6.1, Essais cliniques

Chez les patients avec SCN

Voir rubrique 2.6.1, Essais cliniques

Mobilisation de progéniteurs du sang périphérique (PBPC) chez des donneurs sains

Voir rubrique 2.6.1, Essais cliniques

2.6.2 Expérience postmarketing

Réactions allergiques: des réactions de type allergique, y compris anaphylaxie, éruption cutanée et urticaire, ont été rapportées chez des patients sous filgrastim pendant le traitement initial et le traitement ultérieur. Dans quelques cas, les symptômes sont réapparus lors d'une nouvelle exposition au produit, ce qui laisse supposer un rapport de causalité.

Les réactions de type allergique au filgrastim ont été rares après la commercialisation du produit.

L'administration de filgrastim doit être définitivement arrêtée chez les patients présentant une réaction allergique grave.

Des cas isolés de crise drépanocytaire, quelquefois à issue fatale, ont été signalés lors de l'administration de filgrastim à des patients souffrant de drépanocytose.

De très rares cas de rupture de la rate ont été observés chez des donneurs sains recevant le G-CSF ainsi que chez des patients (voir rubrique 2.4, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

De rares cas ($\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$) de syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique) ont également été signalés.

2.6.2.1 Anomalies biologiques

Des augmentations réversibles, légères à modérées, de l'acide urique, de la phosphatase alcaline et de la lactate déshydrogénase, dénuées d'effets cliniques, ont été observées chez des patients recevant le filgrastim après une chimiothérapie cytotoxique.

2.7 Surdosage

Les effets d'un surdosage de Neupogen n'ont pas été établis.

Des doses atteignant 138 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ ont été administrées sans effets toxiques à des patients lors d'études sur les greffes de moelle osseuse.

L'interruption du traitement par Neupogen est généralement suivie d'une baisse de 50% du nombre de neutrophiles circulants en l'espace d'un à deux jours, puis d'une normalisation de ce taux en un à sept jours.

3. PROPRIÉTÉS ET EFFETS PHARMACOLOGIQUES

3.1 Propriétés pharmacodynamiques

3.1.1 Mécanisme d'action

Le facteur de croissance granulocytaire est une glycoprotéine réglant la production et la libération de polynucléaires neutrophiles fonctionnels à partir de la moelle osseuse. Le r-mtHuG-CSF (filgrastim) contenu dans Neupogen entraîne, au cours des 24 heures suivant son administration, une nette augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles dans le sang périphérique, qui s'accompagne d'une augmentation mineure du nombre de monocytes. Chez quelques patients atteints de neutropénie chronique sévère, Neupogen

peut également accroître faiblement le nombre d'éosinophiles et de basophiles circulants; cette éosinophilie ou cette basophilie existent parfois chez certains patients avant même l'instauration du traitement.

Aux posologies recommandées, l'augmentation du taux sanguin de polynucléaires neutrophiles est fonction de la dose administrée. Les neutrophiles produits par l'organisme en réponse au filgrastim possèdent une capacité fonctionnelle normale ou accrue, démontrée par les tests de chimiotactisme et de phagocytose. Au terme du traitement par Neupogen, le nombre de neutrophiles dans le sang circulant décroît d'environ 50% en un à deux jours, et retrouve une valeur normale en un à sept jours.

Chez les patients soumis à une chimiothérapie cytotoxique ou à un traitement myéloablatif suivi d'une greffe de moelle osseuse, l'administration de Neupogen entraîne une réduction significative de l'incidence, de la sévérité et de la durée de la neutropénie et des épisodes fébriles qui lui sont associés; le nombre et la durée des hospitalisations s'en trouvent réduits d'autant, et l'administration d'antibiotiques est moins fréquente que lors de monochimiothérapie cytotoxique.

Le traitement par Neupogen réduit significativement la durée de la neutropénie fébrile, de l'antibiothérapie et de l'hospitalisation consécutive à une chimiothérapie d'induction chez des patients avec leucémie aiguë myéloïde. La fréquence de la fièvre et des infections documentées n'a pas été réduite dans de telles conditions.

L'utilisation de Neupogen, seul ou après une chimiothérapie, mobilise la libération de précurseurs hématopoïétiques dans le sang périphérique. Ces progéniteurs autologues du sang périphérique (Peripheral Blood Progenitor Cells, PBPC) peuvent être prélevés, puis reperfusés après un traitement cytotoxique à haute dose - soit à la place, soit en plus d'une greffe de moelle osseuse. La perfusion de PBPC accélère la régénération hématologique, raccourcit la période de risque de complications hémorragiques et réduit la nécessité de transfuser des thrombocytes.

Les receveurs de progéniteurs allogéniques du sang périphérique mobilisés par Neupogen ont présenté une régénération hématologique significativement plus rapide - qui a entraîné un raccourcissement significatif de la durée de régénération thrombocytaire non assistée - que les receveurs d'une allogreffe de moelle osseuse.

Le traitement par Neupogen chez l'enfant ou l'adulte atteint de neutropénie chronique sévère (neutropénie congénitale, cyclique ou idiopathique) induit une augmentation du nombre absolu de neutrophiles dans le sang périphérique ainsi qu'une diminution des infections et de leurs conséquences.

L'administration de Neupogen aux patients infectés par le VIH maintient le nombre de neutrophiles à un niveau normal, ce qui permet de respecter le calendrier du traitement antiviral et/ou myélodépressif. Rien ne semble indiquer que le traitement par Neupogen entraîne une réplication accrue du VIH chez les patients infectés.

Comme d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques, le G-CSF a fait preuve in vitro de propriétés stimulantes sur des cellules endothéliales humaines.

3.2 Propriétés pharmacocinétiques

3.2.1 Absorption

Après administration s.c., le filgrastim est rapidement absorbé et les concentrations sériques maximales sont atteintes en 2 à 8 heures. La demi-vie d'élimination après administration i.v. et s.c. est généralement comprise entre 2 et 4 heures. La clairance et la demi-vie dépendent de la dose et du nombre de neutrophiles. Lorsque la clairance médiée par les neutrophiles est saturée par des concentrations élevées de filgrastim ou réduite par une neutropénie, la voie d'élimination linéaire prédomine et les propriétés pharmacocinétiques sont linéaires. La biodisponibilité absolue du filgrastim après administration s.c. est estimée à 62% pour une dose de 365 mcg et à 72% pour une dose de 750 mcg. Après arrêt de l'administration, les concentrations de filgrastim diminuent jusqu'aux concentrations endogènes de G-CSF en l'espace de 24 heures.

Une diminution des concentrations sériques de filgrastim a été mise en évidence lors d'administrations multiples à des sujets sains et à des cancéreux avant chimiothérapie. Cette augmentation de la clairance du filgrastim est dose-dépendante et son ampleur apparaît étroitement liée au degré de neutrophilie chez les receveurs, ce qui concorde avec une clairance à médiation neutrophilique accrue par le pool de neutrophiles amplifié. Chez les patients recevant le filgrastim après chimiothérapie, les concentrations sériques à l'état d'équilibre sont maintenues jusqu'au début de la régénération hématopoïétique.

3.2.2 Distribution

Il existe une corrélation linéaire positive entre la dose et la concentration sérique du filgrastim, qu'il soit administré par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée. Après l'administration sous-cutanée des doses recommandées, les concentrations sériques sont demeurées supérieures à 10 ng/ml pendant 8 à 16 heures. Le volume de distribution dans le sang est approximativement de 150 ml/kg.

3.2.3 Elimination

Lors de perfusions continues de Neupogen effectuées pendant une durée maximale de 28 jours chez des patients ayant subi une autogreffe de moelle osseuse, il n'a été constaté aucun signe d'accumulation du produit, la demi-vie étant demeurée comparable.

La clairance de Neupogen suit une cinétique de premier ordre après administration tant sous-cutanée qu'intraveineuse. La demi-vie moyenne d'élimination de Neupogen dans le sérum est de 3,5 heures environ, avec une clairance de 0,6 ml/min/kg.

3.2.4 Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières

Pédiatrie

La cinétique du filgrastim chez l'enfant après chimiothérapie est similaire à celle mesurée chez l'adulte recevant les mêmes doses normalisées en fonction du poids, ce qui donne à penser qu'il n'existe pas de différences liées à l'âge au niveau des propriétés pharmacocinétiques du filgrastim.

Gériatrie

On ne dispose pas de données pharmacocinétiques chez les personnes âgées (> 65 ans).

Insuffisance rénale ou hépatique

Des études menées avec le filgrastim chez des patients avec insuffisance rénale ou hépatique sévère prouvent que son profil pharmacocinétique et pharmacodynamique est similaire à celui observé chez des sujets sains. Un ajustement de la dose n'est donc pas requis chez de tels patients. L'exposition systémique au filgrastim aurait tendance à être plus élevée chez les patients avec insuffisance rénale terminale (ESRD) par rapport aux sujets sains et aux sujets avec clairance de la créatinine de 30-60 ml/min.

3.3 Données de sécurité précliniques

3.3.1 Cancérogénicité

La potentiel cancérogène du filgrastim n'a pas été étudié. Le filgrastim n'a pas induit de mutations génétiques dans les bactéries, ni en présence, ni en l'absence d'un système enzymatique du métabolisme des médicaments.

L'expression de récepteurs du facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) a été mise en évidence dans certaines cellules malignes. On ne peut exclure la possibilité que le filgrastim agisse comme facteur de croissance dans certains types de tumeurs.

3.3.2 Effets sur la fertilité

Aucun effet sur la fertilité du rat mâle ou femelle ou sur le temps de gestation des femelles n'a été observé avec le filgrastim administré à des doses allant jusqu'à 500 mcg/kg.

3.3.3 Tératogénicité

Des études menées chez le rat et le lapin n'ont livré aucun élément montrant que Neupogen serait tératogène. Une incidence accrue de pertes d'embryon a été observée chez le lapin, mais aucune malformation n'a été constatée.

4. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

4.1 Remarques concernant le stockage

Neupogen doit être conservé au réfrigérateur à 2 - 8 °C. L'exposition accidentelle de Neupogen à des températures inférieures au point de congélation n'aurait aucune répercussion néfaste sur la stabilité du produit.

Le médicament ne doit pas être utilisé après la date de péremption (EXP) imprimée sur l'emballage.

Pour la conservation de solutions diluées, voir rubrique 4.2, Instructions concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination.

4.2 Instructions concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Eviter de secouer vigoureusement le produit.

Procéder à un contrôle visuel de la solution avant son utilisation. N'utiliser que des solutions limpides, exemptes de particules.

Les flacons et les seringues de filgrastim sont à usage unique.

Si nécessaire, le filgrastim peut être dilué dans un soluté glucosé à 5%. Les dilutions à une concentration finale inférieure à 5 mcg par ml ne sont recommandées en aucun cas.

Instructions pour la dilution

Chez les patients traités par Neupogen dilué à des concentrations inférieures à 1,5 MU (15 µg) par ml, de l'albumine sérique humaine (HSA) doit être ajoutée jusqu'à ce que l'on obtienne 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 additionnées de 0,2 ml de solution d'albumine humaine Ph. Eur. à 20%.

Les dilutions à une concentration finale inférieure à 0,2 MU (2 µg) par ml ne sont recommandées en aucun cas.

Les solutions diluées de Neupogen ne doivent pas être préparées plus de 24 heures avant l'administration et doivent être conservées au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.

Incompatibilités

Neupogen ne doit pas être dilué dans des solutions salines. Si nécessaire, Neupogen peut être dilué dans un soluté glucosé à 5%.

Une fois dilué, Neupogen peut être adsorbé sur le verre et les matières plastiques. Cependant, lorsqu'il est dilué dans un soluté glucosé à 5%, Neupogen est compatible avec le verre et avec des plastiques tels que le PVC, le polypropylène et la polyoléfine (un copolymère de polypropylène et de polyéthylène).

Les flacons et les seringues préremplies de Neupogen sont uniquement à usage unique.

4.3 Présentation

Flacons renfermant chacun 1,0 ml (30 millions d'unités) de solution injectable	5
Flacons renfermant chacun 1,6 ml (48 millions d'unités) de solution injectable	5
Seringue préremplie de 0,5 ml (30 MU)	1, 5
Seringue préremplie de 0,5 ml (48 MU)	1, 5

Médicament: tenir hors de portée des enfants
--

Mise à jour: septembre 2007

Fabriqué en Suisse par F. Hoffmann-La Roche SA, Bâle

Neupogen® est vendu sous licence par Kirin-Amgen Inc.

Neupogen® est une marque déposée d'Amgen Inc.