

MENTIONS LEGALES LONGUES & COMBINEES

NEUPOGEN® 30 MU (0,3 mg/ml), solution injectable en flacon, 300 microgrammes de filgrastim dans 1 ml. **NEUPOGEN® 30 MU** (0,6 mg/ml), solution injectable en seringue préremplie, 300 microgrammes de filgrastim dans 0,5 ml. **NEUPOGEN® 48 MU** (0,96 mg/ml), solution injectable en seringue préremplie, 480 microgrammes de filgrastim dans 0,5 ml (voie SC ou IV). **COMPOSITION :** NEUPOGEN 30 M.U. : Filgrastim 300 µg - NEUPOGEN 48 M.U. : Filgrastim 480 µg. Excipients : acétate de sodium (obtenu par réaction entre l'acide acétique glacial et l'hydroxyde de sodium), sorbitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Le filgrastim (facteur recombinant humain stimulant des colonies de granulocytes) est produit par la technique de l'ADN recombinant, dans *Escherichia coli* (K12). **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** NEUPOGEN est indiqué dans la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques), et dans la réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée. L'innocuité et l'efficacité de NEUPOGEN sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant recevant une chimiothérapie cytotoxique. NEUPOGEN est indiqué dans la mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant. L'administration à long terme de NEUPOGEN est indiquée chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénies sévères congénitale, cyclique ou idiopathique avec un taux de polynucléaires neutrophiles $\leq 0,5 \times 10^9/l$ et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes, afin d'augmenter le taux de neutrophiles et de réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux. NEUPOGEN est indiqué dans le traitement des neutropénies persistantes (taux de polynucléaires neutrophiles inférieur ou égal à $1 \times 10^9/l$) 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. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** **Après chimiothérapie cytotoxique :** La dose recommandée de NEUPOGEN est de 0,5 MU (5 µg)/kg/jour. La première injection de NEUPOGEN doit être effectuée au plus tôt 24 heures après la fin de la chimiothérapie cytotoxique. NEUPOGEN doit être administré de façon quotidienne par voie sous-cutanée ou en perfusion intraveineuse de 30 minutes, la solution de NEUPOGEN étant alors diluée dans une solution de glucose à 5% (voir rubrique Précautions particulières d'élimination et de manipulation pour les instructions concernant la dilution). La préférence doit être donnée à la voie sous-cutanée dans la majorité des cas. D'après les résultats d'une étude à dose unique, l'administration par voie intraveineuse semble réduire la durée de l'effet de NEUPOGEN. La signification clinique de ces données après administrations multiples n'a pas été clairement établie. Le choix de la voie d'administration doit être fait au cas par cas. Dans les essais cliniques randomisés, la dose utilisée a été de $230 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{j}$ (4 à $8,4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$) 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 une valeur normale. Après traitement par une chimiothérapie validée dans les tumeurs solides, les lymphomes et les leucémies lymphoïdes, la durée nécessaire de traitement par NEUPOGEN peut aller jusqu'à 14 jours. Après traitement d'induction et de consolidation pour une leucémie aiguë myéloïde, la durée de traitement peut être significativement plus longue (jusqu'à 38 jours) selon le type, la dose et le schéma de chimiothérapie cytotoxique utilisés. Chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique, une augmentation transitoire du nombre des neutrophiles est typiquement observée, 1 ou 2 jours après le début du traitement par NEUPOGEN. Cependant, pour obtenir une réponse durable, il faut continuer le traitement par NEUPOGEN jusqu'à ce que la date attendue du nadir soit dépassée et que le nombre des neutrophiles se soit normalisé. Il n'est pas recommandé d'interrompre prématurément le traitement avant la date attendue du nadir. **Après chimiothérapie myéloablatrice suivie de greffe de moelle osseuse :** La dose initiale recommandée est de 1 MU (10 µg)/kg/jour en perfusion intraveineuse de 30 minutes ou de 24 heures, ou en perfusion sous-cutanée de 1 MU (10 µg)/kg/jour en continu sur 24 heures. NEUPOGEN doit être dilué dans 20 ml de solution de glucose à 5% (voir rubrique Précautions particulières d'élimination et de manipulation pour les instructions concernant la dilution). La première perfusion de NEUPOGEN devra être réalisée au minimum 24 heures après la chimiothérapie

cytotoxique et la transfusion de moelle. Une fois le nadir du nombre de neutrophiles dépassé, la dose quotidienne de NEUPOGEN devra être adaptée en fonction de la réponse des neutrophiles comme suit :

Nombre de Polynucléaires Neutrophiles	Ajustement de la dose de FILGRASTIM
> 1 x 10 ⁹ /l pendant 3 jours consécutifs	réduire à 0,5 MU /kg/jour (5µg/kg/jour)
puis si le nombre de PNN* > 1 x 10 ⁹ /l pendant 3 jours consécutifs supplémentaires	arrêter le traitement par NEUPOGEN
Pendant cette période si le nombre de PNN* redescend en dessous de 1 x 10 ⁹ /l, la dose de NEUPOGEN devra être ré-augmentée selon le schéma thérapeutique décrit ci-dessus.	

* PNN = polynucléaires neutrophiles

Mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant chez les patients traités par chimiothérapie myélosuppressive ou myéloablatrice suivie d'une autogreffe de ces cellules souches progénitrices: La dose de NEUPOGEN recommandée pour la mobilisation de cellules souches progénitrices, utilisé seul, est de 1 MU (10 µg)/kg/jour en perfusion sous-cutanée continue sur 24 heures ou en une injection sous-cutanée quotidienne pendant 5 à 7 jours consécutifs. En cas de perfusion, NEUPOGEN doit être dilué dans 20 ml de solution de glucose à 5 % (voir rubrique Précautions particulières d'élimination et de manipulation pour les instructions concernant la dilution). Une ou deux cytophères aux jours 5 et 6 sont souvent suffisantes. Dans d'autres circonstances, des cytophères supplémentaires peuvent être nécessaires. La dose de NEUPOGEN doit être maintenue jusqu'à la dernière cytophère. Après chimiothérapie myélosuppressive, la dose de NEUPOGEN recommandée est de 0,5 MU (5 µg)/kg/jour en injections sous-cutanées quotidiennes. La première injection doit être effectuée le jour suivant la fin de la chimiothérapie. L'administration quotidienne de NEUPOGEN doit être poursuivie jusqu'à ce que la date attendue du nadir soit dépassée et que le taux de neutrophiles se soit normalisé. La cytophère doit être réalisée dans l'intervalle de temps où le taux de polynucléaires neutrophiles est compris entre 0,5 x 10⁹/l et 5,0 x 10⁹/l. Une seule cytophère est en général suffisante pour les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie intensive. Dans les autres cas, il est recommandé de procéder à des cytophères supplémentaires. Mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant chez les donneurs sains en vue d'une greffe allogénique de cellules souches progénitrices : La dose recommandée de NEUPOGEN pour la mobilisation de CSP chez les donneurs sains est de 1 MU (10 µg)/kg/jour par voie sous-cutanée pendant 4 à 5 jours. Les cytophères doivent être commencées au jour 5 et poursuivies jusqu'au jour 6 si nécessaire, afin de collecter une quantité de 4 x 10⁶ cellules CD34⁺ / kg de poids corporel du receveur. Chez les patients souffrant de neutropénie chronique sévère : Neutropénie congénitale : la dose initiale recommandée est de 1,2 MU (12 µg)/kg/jour par voie sous-cutanée en dose unique ou en doses fractionnées. Neutropénie idiopathique ou cyclique : la dose initiale recommandée est de 0,5 MU (5 µg)/kg/jour par voie sous-cutanée en dose unique ou en doses fractionnées. Ajustement des doses : NEUPOGEN doit être administré tous les jours par injection sous-cutanée pour augmenter et maintenir les chiffres moyens des neutrophiles au-dessus de 1,5 x 10⁹/l. Lorsque la réponse a été obtenue, la dose minimale efficace, nécessaire à maintenir le taux de neutrophiles, doit être recherchée. L'administration quotidienne au long cours est nécessaire pour maintenir un taux de neutrophiles adéquat. Après une ou deux semaines de traitement, la dose initiale peut être doublée ou diminuée de moitié selon la réponse du patient. Par la suite, la dose doit être ajustée à chaque individu toutes les une à deux semaines pour maintenir le taux moyen de neutrophiles entre 1,5 x 10⁹/l et 10 x 10⁹/l. Un protocole d'augmentation des doses plus rapide peut être envisagé chez les patients présentant des infections sévères. Lors des essais cliniques, 97% des patients répondeurs avaient une réponse complète à des doses ≤ 24 µg/kg/jour. La tolérance à long terme de l'administration de NEUPOGEN à des doses > 24 µg/kg/jour chez des patients atteints de neutropénie chronique sévère (NCS) n'a pas été établie. Autres particularités : Lors du traitement par NEUPOGEN, il est recommandé de prendre l'avis d'un spécialiste en oncologie médicale ou en hématologie ayant l'expérience de l'utilisation des G-CSFs. Les procédures de mobilisation et de cytophère doivent être mises en œuvre en collaboration avec un centre d'onco-hématologie disposant d'une expérience adéquate, et capable de surveiller correctement le rendement en cellules souches. Les

études cliniques avec NEUPOGEN ont inclus un nombre réduit de patients âgés. En conséquence, aucune étude spécifique n'ayant été réalisée, il n'est pas possible de faire de recommandations concernant la posologie chez ce type de patients. Des études avec NEUPOGEN chez les malades présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère démontrent que les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique sont similaires à ceux observés chez les sujets normaux. L'ajustement des doses n'est pas nécessaire dans ces conditions. Utilisation pédiatrique en cancérologie et dans la neutropénie chronique sévère (NCS) : 65% des patients inclus dans le programme d'essai dans la neutropénie chronique sévère (NCS) avaient moins de 18 ans. L'efficacité du traitement par NEUPOGEN est apparue clairement pour ce groupe qui comportait essentiellement des patients atteints de neutropénie congénitale. Il n'est pas apparu de différence dans le profil de tolérance chez les enfants traités pour neutropénie chronique sévère (NCS). Les données fournies par les études cliniques effectuées en pédiatrie montrent que l'innocuité et l'efficacité de NEUPOGEN sont comparables chez les adultes et les enfants recevant des chimiothérapies cytotoxiques. Les doses recommandées chez l'enfant sont identiques à celles préconisées chez l'adulte après chimiothérapie cytotoxique myélosuppressive. Chez les patients infectés par le virus VIH : Correction de la neutropénie : La dose initiale recommandée de NEUPOGEN est de 0,1 MU (1 µg)/kg/jour à administrer de façon quotidienne par voie sous-cutanée, elle peut être augmentée par paliers jusqu'à 0,4 MU (4 µg)/kg/jour pour obtenir et maintenir un taux normal et stable de polynucléaires neutrophiles (PNN > 2 x 10⁹/l). Lors des essais cliniques, plus de 90% des patients ont été répondeurs à ces doses, avec une durée médiane de correction de la neutropénie de 2 jours. Chez un nombre restreint de patients (moins de 10%), il a été nécessaire d'administrer des doses allant jusqu'à 1 MU (10 µg)/kg/jour pour corriger la neutropénie. Maintien d'un taux normal de polynucléaires neutrophiles : Lorsque la correction de la neutropénie a été obtenue, la dose minimale efficace, pour maintenir le taux de polynucléaires neutrophiles doit être recherchée. Ajustement des doses : il est recommandé d'ajuster la dose initiale en administrant, un jour sur deux, une injection sous cutanée de 30 MU (300 µg)/jour. Selon la réponse du patient, la posologie pourra être ajustée pour maintenir le taux moyen de polynucléaires neutrophiles à une valeur supérieure à 2 x 10⁹/l. Lors des essais cliniques, des doses de 30 MU (300 µg)/jour, administrées 1 à 7 jours par semaine, ont été nécessaires pour maintenir un taux de PNN > 2 x 10⁹/l, avec une fréquence médiane d'administration de 3 jours par semaine. Une administration au long cours peut s'avérer nécessaire pour maintenir le taux de PNN > 2 x 10⁹/l. Coût du traitement journalier : Se reporter au prix du conditionnement unitaire en seringue préremplie. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. NEUPOGEN ne doit pas être administré pour augmenter les doses de chimiothérapie cytotoxique au-delà des dosages établis. NEUPOGEN ne doit pas être administré à des patients présentant une neutropénie congénitale sévère (syndrome de Kostmann) avec anomalies cytogénétiques (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI** : Croissance de cellules malignes : Le 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*. L'innocuité 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). En raison des données de tolérance et d'efficacité limitées, NEUPOGEN doit être administré avec précaution chez les patients atteints de LAM secondaire. L'innocuité 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)]. Autres précautions : Il est souhaitable d'effectuer une surveillance de la densité osseuse chez les malades ayant un terrain ostéoporotique, et dont le traitement par NEUPOGEN est prévu pour une durée supérieure à 6 mois. Après administration de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSFs), de rares cas d'effets indésirables pulmonaires ont été rapportés (> 0,01% et < 0,1%), en particulier, des pneumonies 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 de l'adulte (ARDS). NEUPOGEN doit être arrêté et un traitement approprié doit être dès lors initié. **Précautions particulières chez les patients cancéreux** : Leucocytose : Une leucocytose supérieure ou égale à 100 x 10⁹/l a été observée chez moins de 5% des sujets recevant des posologies

supérieures à 0,3 MU (3 µg)/kg/jour. Aucun effet indésirable directement attribuable à ce niveau de leucocytose n'a été rapporté. Cependant, en raison des risques potentiels associés à une hyperleucocytose, il est souhaitable de réaliser une numération leucocytaire à intervalles réguliers lors du traitement par NEUPOGEN. Si le nombre de leucocytes dépasse 50 x 10⁹/l après la date attendue du nadir, NEUPOGEN doit être arrêté immédiatement. Néanmoins, en cas d'administration de NEUPOGEN en vue d'une mobilisation de cellules souches, le traitement par NEUPOGEN doit être arrêté ou la posologie diminuée si le taux de leucocytes dépasse 70 x 10⁹/l. Risques associés à la chimiothérapie intensive : Des précautions particulières doivent être prises pour le traitement des patients avec des doses supérieures aux doses recommandées car l'effet bénéfique sur l'évolution tumorale n'a pas été régulièrement démontré et une chimiothérapie intensive peut comporter des effets toxiques accrus en particulier cardiaques, pulmonaires, neurologiques et dermatologiques (prière de se référer à l'information concernant la chimiothérapie utilisée). Le traitement avec NEUPOGEN n'agit pas en soi sur la thrombopénie ni sur l'anémie due à la chimiothérapie cytotoxique. Du fait de l'administration de doses plus élevées de chimiothérapie, les risques de thrombopénie et d'anémie peuvent être majorés. Il est recommandé de surveiller régulièrement le nombre des plaquettes et l'hématocrite. Il faut être particulièrement attentif lors de l'administration d'une chimiothérapie connue pour être thrombopénisante. Il a été montré que l'utilisation de cellules souches mobilisées par NEUPOGEN a réduit la profondeur et la durée de la thrombocytopénie liée à une chimiothérapie myélosuppressive ou myéloablative. Autres précautions spéciales : Les effets de NEUPOGEN chez les patients ayant une diminution significative des précurseurs myéloïdes n'ont pas été étudiés. NEUPOGEN agit avant tout sur les précurseurs des neutrophiles pour aboutir à une élévation du nombre des neutrophiles. De ce fait, la réponse au traitement peut être diminuée chez les patients ayant une réduction des précurseurs des neutrophiles (par exemple chez les patients traités par une radiothérapie étendue ou une chimiothérapie prolongée). 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 rubrique Propriétés pharmacodynamiques). Il existe des cas connus d'intolérance héréditaire au fructose. NEUPOGEN contient du sorbitol comme excipient à la concentration de 50 mg/ml. Il est improbable que la quantité de sorbitol administrée à l'occasion d'un traitement par NEUPOGEN seul, puisse être toxique chez les individus atteints d'intolérance héréditaire au fructose. Cependant, une attention particulière est recommandée en cas d'intolérance héréditaire au fructose. L'augmentation de l'activité hématopoïétique de la moelle osseuse en réponse à un traitement par facteurs de croissance a été associée à des variations transitoires observables de la scintigraphie osseuse. Celles-ci doivent être prises en compte lors de l'interprétation des résultats de la scintigraphie osseuse. **Précautions particulières chez les patients bénéficiant d'une collection de cellules souches** : Mobilisation : Il n'y a pas de comparaison prospective randomisée des deux méthodes de collection recommandées (filgrastim seul ou en association avec une chimiothérapie myélosuppressive) chez les mêmes populations de patients. Le degré de variation des taux de cellules CD34⁺ entre les patients et entre les dosages rend difficile la comparaison directe entre les études. Il est donc difficile de recommander la méthode idéale. Le choix de la méthode doit prendre en compte l'objectif thérapeutique global pour chaque patient. Avec exposition préalable aux agents cytotoxiques : Les patients ayant reçu au préalable une chimiothérapie intensive très myélosuppressive, peuvent ne pas présenter une mobilisation suffisante des cellules souches pour obtenir le rendement recommandé (cellules CD34⁺ ≥ 2.0 x 10⁶/kg) ou l'accélération de la normalisation du taux de plaquettes. Certains agents cytotoxiques sont particulièrement toxiques pour les cellules souches progénitrices et peuvent diminuer leur mobilisation. Des agents tels que le melphalan, la carmustine (BCNU) et le carboplatine peuvent réduire le rendement en cellules souches s'ils sont administrés pendant de longues périodes avant l'initiation de la mobilisation. Néanmoins, l'administration de ces produits associée à celle de NEUPOGEN, s'est montrée efficace pour la mobilisation de cellules souches. Si une greffe de cellules souches est envisagée, il est souhaitable de prévoir précocement une procédure de mobilisation de ces cellules dans le schéma thérapeutique du patient. Une attention particulière doit être apportée chez ces patients sur le nombre de cellules souches recueillies avant l'administration de chimiothérapie à haute dose. Si des rendements insuffisants sont constatés, selon les critères définis ci-dessus, d'autres schémas de traitement ne nécessitant pas de support en cellules souches doivent être envisagés. Estimation des rendements en cellules souches : Il convient d'attacher une attention particulière à la méthode de quantification utilisée pour l'estimation du taux de cellules souches collectées chez les patients traités par NEUPOGEN. Les résultats de la quantification des cellules CD34⁺ par cytométrie de flux varient suivant la méthode utilisée. Les

recommandations de taux basées sur des études d'autres laboratoires doivent donc être interprétées avec prudence. L'analyse statistique montre qu'il existe une relation complexe mais continue entre le nombre de CD34⁺ réinjectés et la rapidité de la récupération plaquettaire après chimiothérapie à haute dose. La recommandation d'un rendement minimum de cellules CD34⁺ $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ est basée sur l'expérience publiée dans la littérature, démontrant une reconstitution hématologique correcte. Il semble que des rendements en CD34⁺ supérieurs à cette norme soient liés à une récupération plus rapide, et des rendements inférieurs à une récupération plus lente.

Précautions particulières chez les donneurs sains en vue d'une mobilisation de cellules souches progénitrices : La mobilisation des CSP est sans bénéfice direct pour les donneurs sains et doit être envisagée uniquement dans le cadre de la transplantation allogénique de cellules souches. La mobilisation de CSP ne peut être envisagée que chez les donneurs qui répondent aux critères cliniques et biologiques retenus pour le don de cellules souches, avec une attention particulière pour les valeurs hématologiques et les maladies infectieuses. L'innocuité et l'efficacité de NEUPOGEN n'ont pas été évaluées chez les donneurs sains âgés de moins de 16 ans ou de plus de 60 ans. Une thrombopénie transitoire (numération plaquettaire $< 100 \times 10^9/\text{l}$), consécutive à l'administration de filgrastim et aux cytophères, a été observée chez 35% des sujets étudiés. Parmi ces sujets, deux cas rapportés de numération plaquettaire $< 50 \times 10^9/\text{l}$ ont été attribués à la procédure de cytophère. Si plus d'une cytophère est nécessaire, une attention particulière doit être apportée chez les donneurs dont la numération plaquettaire est $< 100 \times 10^9/\text{l}$ avant la cytophère ; en général celle-ci ne doit pas être effectuée si la numération plaquettaire est $< 75 \times 10^9/\text{l}$. La cytophère ne doit pas être effectuée chez les donneurs sous traitement anticoagulant ou reconnus comme présentant des anomalies de l'hémostase. L'administration de NEUPOGEN doit être arrêtée ou la posologie diminuée si le nombre de leucocytes dépasse $70 \times 10^9/\text{l}$. Les donneurs ayant reçu du G-CSF pour la mobilisation des CSP doivent être suivis jusqu'à ce que les paramètres hématologiques soient redevenus normaux. Des modifications cytogénétiques transitoires ont été observées chez les donneurs sains frères ou sœurs étudiés (N=54) après administration de G-CSF. La signification de ces modifications est inconnue. Un suivi à long terme des données de tolérance des donneurs est en cours. Néanmoins, le risque de développement d'un clone de cellules myéloïdes malignes ne peut être exclu. Il est recommandé que chaque don fasse l'objet d'un enregistrement et d'une surveillance systématiques par les centres de cytophères pendant au moins 10 ans afin d'assurer le suivi de la tolérance à long terme. Après l'administration de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSFs) chez les donneurs sains (et chez les patients), des cas fréquents mais généralement asymptomatiques d'une augmentation du volume de la rate ainsi que de très rares cas de rupture splénique ont été observés. Certains cas de rupture splénique ont présenté une issue fatale. Par conséquent, une surveillance clinique du volume de la rate doit être instituée (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. De très rares cas d'effets indésirables pulmonaires (hémoptysies, hémorragies pulmonaires, infiltrations pulmonaires, dyspnée et hypoxie) ont été rapportés chez les donneurs sains après commercialisation. En cas d'effet indésirable pulmonaire suspecté ou avéré, l'arrêt du traitement par NEUPOGEN doit être envisagé, accompagné d'une prise en charge médicale appropriée.

Précautions particulières chez les receveurs de cellules souches allogéniques obtenues après mobilisation par NEUPOGEN : Les données actuelles indiquent que les interactions immunologiques entre le greffon de CSP allogénique et le système immunitaire du receveur peuvent être associées à un risque accru de réaction du greffon contre l'hôte (GvHD), en comparaison avec la greffe de moelle osseuse.

Précautions particulières chez les patients atteints de neutropénie chronique sévère (NCS) : Numération sanguine : La numération des plaquettes doit être surveillée de près, en particulier au cours des premières semaines de traitement par NEUPOGEN. Il faut envisager d'arrêter le traitement de façon intermittente ou de diminuer la dose de NEUPOGEN chez les patients qui développent une thrombocytopenie (i.e. plaquettes régulièrement $< 100.000/\text{mm}^3$). D'autres modifications de la numération sanguine peuvent apparaître, notamment : anémie, augmentations transitoires des précurseurs myéloïdes. Ceci justifie une surveillance étroite de la numération sanguine.

Transformation en leucémie ou en syndrome myélodysplasique : Avant d'établir un diagnostic de neutropénie chronique sévère, il faut veiller particulièrement à distinguer cette affection d'autres dérèglements hématologiques comme l'aplasie médullaire, la myélodysplasie et la leucémie myéloïde. Une numération-formule sanguine avec numération plaquettaire ainsi qu'un myélogramme et un caryotype doivent être réalisés avant le traitement. Il a été

observé de rares cas (environ 3 %) de syndrome myélodysplasique (SMD) ou de leucémie chez des patients atteints de neutropénie congénitale sévère traités avec NEUPOGEN. Ces observations n'ont été faites que dans des cas de neutropénie congénitale. Cependant, SMD ou leucémie sont des complications naturelles de la maladie et la responsabilité du traitement par NEUPOGEN n'a pas été démontrée dans leur survenue. Un sous-ensemble d'environ 12 % des patients dont la formule cytogénétique était initialement normale, ont développé des anomalies (dont la monosomie 7) au cours des évaluations de routine. Si des patients atteints de neutropénie chronique sévère développent des anomalies cytogénétiques, les risques et les bénéfices de la poursuite de NEUPOGEN doivent être pesés avec soin ; NEUPOGEN devra être arrêté en cas de survenue d'un syndrome myélodysplasique ou de leucémie. On ignore encore si le traitement à long terme par NEUPOGEN des patients atteints de neutropénie chronique sévère favorise l'apparition d'anomalie cytogénétique, de SMD ou de transformation leucémique. Il est recommandé de pratiquer un myélogramme et un caryotype chez les patients à intervalles réguliers (environ une fois par an). Autres précautions : Les causes de neutropénie transitoire, telles que les infections virales doivent être écartées. La splénomégalie est un effet direct du traitement par NEUPOGEN. Chez 31% des patients étudiés, une splénomégalie palpable a été notée. Les augmentations de volume, mesurées par radiographie sont apparues de façon précoce lors du traitement par NEUPOGEN et ont évolué vers un plateau. La réduction de dose a permis un ralentissement ou un arrêt de l'évolution de la splénomégalie et chez 3% des patients, une splénectomie a été nécessaire. La palpation abdominale est une méthode suffisante pour rechercher une augmentation anormale du volume splénique et doit être pratiquée régulièrement. Hématurie et protéinurie peuvent survenir chez quelques patients. Elles doivent être recherchées régulièrement. L'innocuité et l'efficacité chez le nouveau-né et chez les patients atteints de neutropénie auto-immune n'ont pas été établies. **Précautions particulières chez les patients infectés par le virus VIH** : Numération sanguine : La numération des polynucléaires neutrophiles (PNN) doit être étroitement surveillée, en particulier au cours des premières semaines du traitement. Certains patients peuvent répondre très rapidement au traitement, avec dès le début une forte augmentation du taux de polynucléaires neutrophiles. Il est recommandé de surveiller de façon quotidienne le taux de PNN au cours des 2 ou 3 premiers jours du traitement par NEUPOGEN. Par la suite, il est recommandé de doser le taux des 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 300 µg (30 MU) de NEUPOGEN, on peut observer des fluctuations importantes du taux des PNN. Afin de déterminer le nadir du taux de PNN du patient, il est recommandé de procéder à une numération des PNN, immédiatement avant l'administration par NEUPOGEN. Risques liés à l'administration de doses plus élevées de médicaments myélosuppresseurs : 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 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 opportunistes et aux affections malignes : Des infections opportunistes comme celles à *Mycobacterium avium* ou des affections malignes comme le lymphome, touchant la moelle osseuse, peuvent également provoquer une neutropénie. Chez les patients porteurs d'une atteinte médullaire infectieuse ou maligne, il est indiqué de traiter spécifiquement la pathologie sous-jacente, en plus de l'administration de 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. **Précautions particulières chez les patients atteints d'une anémie falciforme** : Des crises drépanocytaires, ayant entraîné une issue fatale dans certains cas, ont été rapportées lors de l'utilisation de NEUPOGEN chez des sujets atteints d'anémie falciforme. Chez les patients atteints d'anémie falciforme, l'avis du médecin, après une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque, est nécessaire avant l'utilisation de NEUPOGEN.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION : L'innocuité et l'efficacité de l'administration de NEUPOGEN et d'une chimiothérapie myélosuppressive n'ont pas été formellement établies. L'utilisation de NEUPOGEN n'est pas recommandée dans la période de 24 heures précédant ou suivant une chimiothérapie myélosuppressive, en raison de la sensibilité des cellules myéloïdes à division rapide à cette chimiothérapie. En cas de traitement concomitant par NEUPOGEN et le 5-fluorouracile, des données préliminaires observées chez un petit nombre de patients indiquent une augmentation possible de la sévérité de la neutropénie. Les possibles interactions avec d'autres

facteurs de croissance hématopoïétiques et avec les cytokines n'ont pas été étudiées au cours des essais cliniques. Sachant que le lithium favorise le relargage 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. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT** : L'innocuité de NEUPOGEN au cours de la grossesse n'a pas été établie. Il a été rapporté dans la littérature des cas de passage transplacentaire de filgrastim chez des femmes enceintes. Les études chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Cependant, chez le lapin, l'administration de NEUPOGEN a pu s'accompagner d'une augmentation du nombre d'avortements spontanés, mais aucune malformation n'a été observée. En cas de grossesse, le bénéfice thérapeutique attendu devra donc être estimé au regard du risque potentiel pour le fœtus. En l'absence de données sur le passage du produit dans le lait maternel, le traitement par NEUPOGEN doit être évité pendant la durée de l'allaitement. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES** : Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. **EFFETS INDESIRABLES** : Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Chez les patients atteints de cancer** : Dans les études cliniques, les effets indésirables attribuables à NEUPOGEN et rencontrés le plus fréquemment lors des traitements aux doses recommandées sont : douleurs osseuses, légères à modérées (10% des patients), sévères (3%). Elles sont habituellement contrôlées par l'administration d'antalgiques. Des troubles urinaires à type de dysurie légère à modérée ont également été rapportés moins fréquemment. Dans les essais cliniques randomisés contre placebo, NEUPOGEN n'a pas augmenté l'incidence des effets indésirables associés à la chimiothérapie, rapportés à la même fréquence chez les patients traités par NEUPOGEN-chimiothérapie et chez ceux traités par placebo-chimiothérapie : nausées, vomissements, alopecie, diarrhée, asthénie, anorexie, mucite, céphalées, toux, rash cutané, douleurs thoraciques, faiblesse généralisée, maux de gorge, constipation et douleurs non spécifiées. Des modifications biologiques légères ou modérées, dose-dépendantes et réversibles à l'arrêt du traitement incluant une élévation des taux de LDH (chez environ 50% des patients), des phosphatases alcalines (35%), de l'uricémie (25%) et des gamma-GT (10%) ont été observées lors d'un traitement par NEUPOGEN aux doses recommandées. Une baisse transitoire de la pression artérielle, ne nécessitant aucun traitement spécifique, a été rapportée dans de rares cas. Des cas de GvHD et des décès chez des patients ayant reçu le G-SCF après greffe allogénique de moelle osseuse ont été rapportés (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). Occasionnellement, des perturbations vasculaires ont été rapportées, incluant des syndromes veino-occlusifs et des modifications des volumes hydriques chez les patients recevant une chimiothérapie intensive suivie d'autogreffe de moelle. La relation de causalité avec NEUPOGEN dans la survenue de ces troubles n'a pas été établie. De très rares cas de vascularites cutanées ont été rapportés chez les patients traités avec NEUPOGEN. Le mécanisme des vascularites chez les malades traités par NEUPOGEN n'est pas connu. La survenue de syndrome de Sweet (dermatose fébrile aiguë) a rarement été rapportée. Cependant, un pourcentage significatif des malades étant atteints de leucémie, pathologie connue pour être associée au syndrome de Sweet, une relation causale avec NEUPOGEN n'a pas été établie. Quelques cas de poussées de polyarthrite rhumatoïde ont été observés. De rares cas d'effets indésirables pulmonaires incluant pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire et infiltration pulmonaire ont été rapportés. Certains de ces cas ont entraîné une insuffisance respiratoire ou un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (ARDS) pouvant entraîner une issue fatale (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Des réactions de type allergique, incluant anaphylaxie, rash cutané, urticaire, angio-œdème, dyspnée et hypotension, survenant lors de l'administration initiale ou de la poursuite du traitement ont été rapportées chez les patients traités par le filgrastim. En général, les cas rapportés 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 arrêté chez les patients présentant une réaction allergique grave. Des cas isolés de crises drépanocytaires ont été rapportés chez des patients atteints d'anémie falciforme (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Incidence	Système organe classe	Effets indésirables
Très fréquente (> 10%)	Manifestations gastro-intestinales	Nausées-Vomissements

	Manifestations hépatiques Manifestations métaboliques/Nutrition	Elévation des Gamma GT Elévation des Phosphatases Alcalines Elévation du taux de LDH Elévation de l'uricémie
Fréquente (1 – 10%)	Manifestations d'ordre général SNC/SNP Manifestations gastro-intestinales Manifestations ostéo-articulaires Manifestations respiratoires Manifestations dermatologiques	Fatigue Faiblesse généralisée Céphalées Constipation Anorexie Diarrhée Mucite Douleurs thoraciques Douleurs osseuses Toux Maux de gorge Alopécie Rash cutané
Peu fréquente (< 1%)	Manifestations d'ordre général	Douleurs
Rare (< 0,1%)	Manifestations vasculaires	Troubles vasculaires
Très rare (< 0,01%)	Manifestations d'ordre général Manifestations ostéo-articulaires Manifestations respiratoires Manifestations dermatologiques Manifestations rénales	Réactions allergiques Poussées de polyarthrite rhumatoïde Infiltrations pulmonaires Syndrome de Sweet Vascularites cutanées Troubles urinaires

Mobilisation de cellules souches progénitrices chez les donneurs sains : L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été des douleurs osseuses transitoires légères à modérées. Une hyperleucocytose (leucocytes $> 50 \times 10^9/l$) a été observée chez 41% des donneurs et une thrombopénie transitoire (numération plaquettaire $< 100 \times 10^9/l$) a été observée chez 35% des donneurs consécutivement à l'administration de filgrastim et aux cytophèreses. Une élévation transitoire mineure des phosphatases alcalines, LDH, SGOT et de l'acide urique a été rapportée chez les donneurs sains recevant du filgrastim, ceci sans conséquence clinique. Une exacerbation de la polyarthrite rhumatoïde a été très rarement observée. Des symptômes à type de réaction allergique ont été très rarement rapportés. Des maux de tête, ayant pu être attribués au filgrastim, ont été rapportés lors d'études chez les donneurs de CSP. Après l'administration de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSFs) chez les donneurs sains et chez les patients, des cas fréquents mais généralement asymptomatiques d'une augmentation du volume de la rate ainsi que de très rares cas de rupture splénique ont été observés. (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). De très rares cas d'effets indésirables pulmonaires (hémoptysies, hémorragies pulmonaires, infiltrations

pulmonaires, dyspnée et hypoxie) ont été rapportés chez les donneurs sains après commercialisation (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Incidence	Système Organe Classe	Effets indésirables
Très fréquente (> 10%)	SNC/SNP Manifestations hématologiques Manifestations ostéo-articulaires	Céphalées Hyperleucocytose Thrombopénie Douleurs osseuses
Fréquente (1 – 10%)	Manifestations métaboliques/Nutrition	Elévation des Phosphatases Alcalines Elévation du taux de LDH
Peu fréquente (< 1%)	Manifestations d'ordre général Manifestations Hématologiques Manifestations métaboliques/Nutrition Manifestations ostéo-articulaires	Réactions allergiques sévères Troubles spléniques Elévation des SGOT Hyperuricémie Poussées de polyarthrite rhumatoïde
Très rare (<0,01%)	Manifestations respiratoires	Effets indésirables pulmonaires

Chez les patients atteints de neutropénie chronique sévère (NCS) : Des effets indésirables liés au traitement par NEUPOGEN chez les patients atteints de NCS ont été rapportés, leur fréquence tend à diminuer avec le temps pour certains. Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des douleurs osseuses et ostéo-articulaires. Les autres effets indésirables observés comprennent notamment la splénomégalie qui peut être évolutive dans une minorité de cas et une thrombocytopénie. Céphalées et diarrhées sont des effets apparaissant rapidement après le début du traitement par NEUPOGEN et ont été rapportées chez moins de 10% des patients. Anémie et épistaxis ont aussi été rapportées. Des augmentations transitoires de l'uricémie, de la LDH et des phosphatases alcalines ne s'accompagnant pas de symptômes cliniques ont été observées. Une diminution modérée et transitoire de la glycémie a été aussi observée. Parmi les effets indésirables qui pourraient être liés au traitement par NEUPOGEN et observés chez moins de 2% des patients atteints de NCS, on note : réaction au point d'injection, céphalées, hépatomégalie, arthralgie, alopecie, ostéoporose et rash cutané. Lors de traitements au long cours, des vascularites cutanées ont été rapportées chez 2% des patients, ainsi que quelques cas de protéinurie et hématurie.

Incidence	Système Organe Classe	Effets indésirables
Très fréquente (> 10%)	Manifestations hématologiques Manifestations métaboliques/Nutrition Manifestations ostéo-articulaires Manifestations respiratoires	Anémie Splénomégalie Diminution de la glycémie Elévation des Phosphatases Alcalines Elévation du taux de LDH Hyperuricémie Douleurs osseuses Epistaxis

Fréquente (1 – 10%)	SNC/SNP Manifestations gastro-intestinales Manifestations hématologiques Manifestations hépatiques Manifestations ostéo-articulaires Manifestations dermatologiques	Céphalées Diarrhée Thrombopénie Hépatomégalie Ostéoporose Alopécie Vascularite cutanée Réaction au point d'injection Rash
Peu fréquente (< 1%)	Manifestations hématologiques Manifestations rénales	Troubles spléniques Hématurie Protéinurie

Chez les patients infectés par le virus VIH : Au cours des essais cliniques, les seuls effets indésirables potentiellement imputables à l'administration de NEUPOGEN ont été des douleurs ostéoarticulaires, avec de façon prédominante des douleurs osseuses légères à modérées et des myalgies. L'incidence de ces effets a été similaire à celle rapportée pour les patients atteints de cancer. Chez moins de 3% des patients, une splénomégalie a été attribuée au NEUPOGEN. Dans tous les cas rapportés, la splénomégalie était légère ou modérée à l'examen clinique et d'évolution favorable ; aucun patient n'a présenté d'hypersplénomégalie ou n'a subi une splénectomie. On observe fréquemment une splénomégalie chez les patients infectés par le virus VIH, et à des degrés divers, chez la plupart des patients atteints du SIDA, la relation avec le traitement par NEUPOGEN n'est par conséquent pas clairement établie.

Incidence	Système Organe Classe	Effets indésirables
Très fréquente (> 10%)	Manifestations ostéo-articulaires	Douleurs osseuses
Fréquente (1 – 10%)	Manifestations hématologiques	Troubles spléniques

SURDOSAGE : Les effets d'un surdosage de NEUPOGEN n'ont pas été établis. L'arrêt du traitement par NEUPOGEN est suivi habituellement d'une chute de 50% des polynucléaires neutrophiles circulants en 1 à 2 jours et d'une normalisation de leur taux en 1 à 7 jours. **PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES :** Classe pharmacothérapeutique : Cytokines, code ATC : L03AA02. Le Granulocyte-Colony Stimulating Factor humain (facteur de croissance de la lignée granulocytaire) est une glycoprotéine qui régule la production et la libération des polynucléaires neutrophiles fonctionnels à partir de la moelle osseuse. NEUPOGEN, contenant du r-metHuG-CSF (filgrastim), entraîne une augmentation marquée du nombre des polynucléaires neutrophiles circulants et une augmentation mineure des monocytes dans les 24 heures suivant son administration parentérale. Chez certains patients atteints de neutropénie chronique sévère, le filgrastim peut aussi induire une faible augmentation du nombre des éosinophiles et des basophiles circulants par rapport aux valeurs initiales. Certains de ces patients présentent déjà une éosinophilie ou une basophilie avant le traitement. Aux posologies recommandées, l'augmentation du taux de polynucléaires neutrophiles est dose-dépendante. Les neutrophiles produits en réponse au filgrastim possèdent des fonctions normales ou activées comme le démontrent les tests de chimiotactisme et de phagocytose. Après arrêt du traitement par le filgrastim, le nombre de polynucléaires neutrophiles circulants diminue de 50% en 1 à 2 jours et se normalise dans un délai de 1 à 7 jours. L'utilisation du filgrastim chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique entraîne une réduction significative de l'incidence, de la sévérité et de la durée tant de la neutropénie que des épisodes fébriles associés. Le traitement par le filgrastim réduit significativement les durées des neutropénies fébriles, de l'utilisation d'antibiotiques et de l'hospitalisation, après chimiothérapie d'induction pour une leucémie aiguë myéloïde ou après chimiothérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle. L'incidence des fièvres et infections documentées n'a pas été réduite dans ces conditions. La durée de la fièvre n'a pas été réduite chez les patients sous chimiothérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle. L'administration

du filgrastim soit isolément, soit après une chimiothérapie entraîne un passage de cellules souches progénitrices (CSP) de la moelle vers le sang circulant périphérique. Ces CSP autologues peuvent être recueillies par cytophérèse et réinjectées après une cure de chimiothérapie à forte dose, avec ou sans greffe de moelle osseuse associée. L'injection de CSP accélère l'hématopoïèse en réduisant le risque de complications hémorragiques et le besoin de transfusion plaquettaire. Les receveurs de cellules souches allogéniques, obtenues après mobilisation par NEUPOGEN, ont une reconstitution hématologique significativement plus rapide avec, en particulier, un délai plus court de récupération plaquettaire, non soutenue par transfusion plaquettaire, comparé à ceux recevant une greffe de moelle allogénique. Une étude rétrospective européenne évaluant l'utilisation de G-CSF après une greffe allogénique de moelle osseuse chez des patients atteints de leucémie aigüe a suggéré une augmentation du risque de GvHD, de décès lié au traitement et de mortalité lorsque le G-CSF était administré. Dans une autre étude rétrospective internationale conduite chez des patients atteints de leucémies myéloïdes aigüe et chronique, aucun effet sur le risque de GvHD, de décès lié au traitement et de mortalité n'a été observé. Une méta-analyse d'études portant sur des greffes allogéniques, incluant les résultats de neuf essais prospectifs randomisés, de 8 études rétrospectives et d'une étude cas-contrôle, n'a pas démontré d'effet sur le risque de GvHD aigüe, de GvHD chronique ou de mortalité prématurée liée au traitement.

**Risque relatif (IC 95%) de GvHD et de décès liés au traitement
suivant administration de G-CSF après greffe de moelle osseuse**

Publication	Periode de l'étude	N	GvHD aigüe de grade II-IV	GvHD chronique	Décès lié au traitement
Meta-Analysis (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 L'analyse inclut les études impliquant des greffes de moelle durant cette période; certaines études utilisaient du GM-CSF

^b L'analyse inclut les patients recevant une greffe de moelle durant cette période

Utilisation du filgrastim pour la mobilisation de cellules souches progénitrices dans le sang circulant chez les donneurs sains en vue d'une allogreffe de cellules souches progénitrices. Chez les donneurs sains, la dose de 10 µg/kg/jour administrée par voie sous-cutanée pendant 4 à 5 jours consécutifs permet de collecter chez la majorité des donneurs une quantité supérieure ou égale à 4×10^6 cellules CD34⁺ / kg de poids corporel du receveur après deux cytophérèses. L'utilisation du filgrastim chez des patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénie chronique sévère (neutropénie congénitale sévère, neutropénie cyclique et neutropénie idiopathique) induit une augmentation prolongée du chiffre absolu des neutrophiles dans la circulation périphérique et une réduction du risque infectieux et de ses conséquences. L'utilisation du filgrastim chez des patients infectés par le virus VIH permet de restaurer et de maintenir un taux normal de polynucléaires 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 répllication 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. **PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES** : Il existe une corrélation linéaire positive entre la dose de filgrastim, administrée par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse, et la concentration sérique. Après administration sous-cutanée aux doses recommandées, les concentrations sériques de filgrastim sont maintenues au-dessus de 10 ng/ml pendant 8 à 16 heures. Le volume de distribution est d'environ 150 ml/kg. Il a été démontré que l'élimination du filgrastim suit une cinétique de premier ordre après administration sous-cutanée et intraveineuse. La demi-vie d'élimination sérique est d'environ 3,5 heures avec une clairance moyenne de 0,6 ml/min/kg. La perfusion continue de NEUPOGEN sur une durée allant jusqu'à 28 jours chez des malades traités par autogreffe de moelle n'entraîne pas

d'accumulation de filgrastim, et ne modifie pas la demi-vie d'élimination. **DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE** : Il n'y a pas de données précliniques pertinentes pour le prescripteur qui sont à ajouter à ce qui est déjà rapporté dans les autres rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit. **INCOMPATIBILITES** : NEUPOGEN ne doit pas être dilué dans des solutions salines. Le filgrastim dilué peut s'adsorber sur les matériaux en verre ou en plastique. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la section Précautions particulières d'élimination et de manipulation. **CONSERVATION** : 30 mois. La stabilité physico-chimique de la solution diluée pour perfusion a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre +2°C et +8°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation du produit sont sous la seule responsabilité de l'utilisateur et la durée de conservation ne devrait normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre +2°C et +8°C, à moins que la reconstitution ait été effectuée sous conditions aseptiques validées et contrôlées. **Précautions particulières de conservation** : A conserver entre +2°C et +8°C. Pour les conditions de conservation de la solution diluée, voir rubrique Conservation. Une exposition accidentelle à la congélation n'affecte pas la stabilité de NEUPOGEN. **PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET DE MANIPULATION**: Si nécessaire, NEUPOGEN peut être dilué dans une solution de glucose à 5%. Une dilution à une concentration finale inférieure à 0,2 MU (2 microgrammes)/ml n'est en aucun cas recommandée. Avant toute utilisation, la solution doit être inspectée visuellement. Seules les solutions claires et sans particules doivent être utilisées. Pour des patients traités par le filgrastim dilué à des concentrations inférieures à 1,5 MU (15 microgrammes)/ml, il faut ajouter de la sérum albumine humaine (SAH) afin d'obtenir une concentration finale de 2 mg/ml. Exemple : dans un volume d'injection final de 20 ml, il faut ajouter aux doses de NEUPOGEN inférieures à 30 MU (300 microgrammes), 0,2 ml de SAH (Ph. Eur.) à 20%. NEUPOGEN ne contient pas de conservateurs. Du fait du risque de contamination microbienne, les seringues préremplies et flacons de NEUPOGEN sont à usage unique. Après dilution 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 produit non utilisé ou déchet devra être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I - Agréé aux collectivités. Remboursé Sec. Soc. 100% – Prescription initiale hospitalière : 3 mois. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Pays-Bas. **Représentant local** : Amgen S.A.S., 62, boulevard Victor Hugo, 92523 Neuilly-sur-Seine Cedex. Tel. 01 40 88 27 00. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : NEUPOGEN 30 MU : 1 ml de solution injectable en flacon (verre de type I muni d'un bouchon en caoutchouc) *boîte de 5* : CIP 349 811-8. NEUPOGEN 30 MU : 0,5 ml de solution injectable en seringue préremplie (verre de type I. Le capuchon de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex) *boîte de 5* : CIP 353 954-4. NEUPOGEN 48 MU : 0,5 ml de solution injectable en seringue préremplie (verre de type I) *boîte de 5* : CIP 353 952-1. NEUPOGEN 30 MU : 0,5 ml de solution injectable en seringue préremplie (verre de type I) *boîte de 1* : CIP 353 953-8. Prix : 119,10 euros. NEUPOGEN 48 MU : 0,5 ml de solution injectable en seringue préremplie (verre de type I) *boîte de 1* : CIP 353 951-5. Prix : 187,18 euros. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION** : NEUPOGEN 30 MU (0,3 mg/ml), flacon : 15 Juillet 1991. NEUPOGEN 30 MU (0,6 mg/ml) et NEUPOGEN 48 MU (0,96 mg/ml), seringues préremplies : 20 Mars 2002. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 02 juin 2009
[NEU MLL090602].

En application des dispositions de la loi « Informatique & Libertés », vous disposez d'un droit d'accès, de modification et d'opposition pour des motifs légitimes, aux données à caractère personnel collectées vous concernant. Vous pouvez exercer ce droit en vous adressant au Pharmacien Responsable, Amgen SAS, 62 Bd Victor Hugo, 92523 Neuilly-sur-Seine Cedex.

Amgen s'est engagé dans une démarche d'amélioration continue de la Qualité de la Visite médicale et met à votre disposition un numéro vert : 0 800 57 48 90 pour recueillir vos remarques et suggestions.