

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr NEUPOGEN^{MD}

(filgrastim)

Solution stérile pour injection
(Pour administration sous-cutanée ou intraveineuse seulement)
300 µg/mL

Agent hématopoïétique
Facteur de croissance granulocytaire (G-CSF)

Fabriqué par :
Amgen Manufacturing, Limited,
filiale d' Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, Californie, États-Unis
91320-1799

Date de révision :
03 mars 2010

Distribué par :
Amgen Canada Inc.
6775 Financial Drive, bureau 100
Mississauga (Ontario) L5N 0A4

Numéro de contrôle : 130538

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	21
SURDOSAGE	25
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	26
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	28
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	28
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
ESSAIS CLINIQUES	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	37
TOXICOLOGIE	39
RÉFÉRENCES	39
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	46

PrNEUPOGEN^{MD}

(filgrastim)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Sous-cutanée ou intraveineuse	Solution stérile pour injection/ 300 µg/mL	Sans objet <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

DESCRIPTION

NEUPOGEN^{MD} (filgrastim), facteur de croissance granulocytaire humain méthionylé recombinant (r-metHuG-CSF), est fabriqué grâce à la technologie de l'ADN recombinant. Filgrastim est une protéine composée de 175 acides aminés¹ et il est produit par la bactérie *Escherichia coli* (*E. coli*) dans laquelle on a inséré le gène humain du G-CSF. Le poids moléculaire du filgrastim s'établit à 18 800 daltons. L'ordre des acides aminés du filgrastim est identique à la séquence naturelle prédite par l'analyse des séquences de l'ADN humain, si ce n'est l'addition d'une méthionine à l'extrémité N-terminale, nécessaire à son expression par *E. coli*.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

NEUPOGEN[®] (filgrastim) est indiqué pour :

1. Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

L'emploi de NEUPOGEN^{MD} (filgrastim) est indiqué pour réduire la fréquence des infections se manifestant par une neutropénie fébrile chez les patients atteints d'un cancer non myéloïde (voir Patients atteints de leucémie myéloïde aiguë) et traités par des agents antinéoplasiques myélosuppresseurs.

L'emploi de NEUPOGEN^{MD} est également indiqué chez les adultes et les enfants cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive.

Il est recommandé de procéder à un hémogramme et à une numération plaquettaire avant d'instaurer la chimiothérapie, puis deux fois par semaine durant le traitement par NEUPOGEN^{MD}, afin d'éviter la leucocytose et de surveiller la numération des neutrophiles (voir Surveillance et épreuves de laboratoire). Dans le cadre d'essais cliniques de phase III, le traitement par NEUPOGEN^{MD} a été interrompu dès que la NAN s'est établie à $> 10 \times 10^9/L$ après le nadir anticipé par suite de la chimiothérapie.

2. Patients atteints de leucémie myéloïde aiguë

L'emploi de NEUPOGEN^{MD} est indiqué pour réduire la durée de la neutropénie, de la fièvre, du recours aux antibiotiques et de l'hospitalisation à la suite d'un traitement d'induction et d'un traitement de consolidation de la leucémie myéloïde aiguë.

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

L'emploi de NEUPOGEN^{MD} est indiqué pour réduire la durée de la neutropénie et de ses séquelles cliniques (neutropénie fébrile, p. ex.) chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie myéloablatrice suivie d'une greffe de moelle osseuse.

À la suite d'une greffe de moelle osseuse, il est recommandé de procéder à un hémogramme et à une numération plaquettaire au moins trois fois par semaine afin de surveiller la reconstitution de la moelle (voir Surveillance et épreuves de laboratoire).

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

L'emploi de NEUPOGEN^{MD} est indiqué pour mobiliser les cellules souches autologues du sang périphérique, lesquelles sont ensuite reperfusées afin d'accélérer le rétablissement hématopoïétique, soutenu par NEUPOGEN^{MD}, à la suite d'une chimiothérapie myélosuppressive ou myéloablatrice (voir ESSAIS CLINIQUES, Expérience clinique).

5. Patients atteints de neutropénie chronique grave

L'emploi de NEUPOGEN^{MD} est indiqué pour l'administration à long terme afin d'augmenter la numération des neutrophiles et de réduire la fréquence et la durée de l'infection chez les patients ayant reçu un diagnostic de neutropénie congénitale, cyclique ou idiopathique (voir ESSAIS CLINIQUES, Expérience clinique).

6. Patients infectés par le VIH

L'emploi de NEUPOGEN^{MD} est indiqué chez les patients infectés par le VIH en vue de la prévention et du traitement de la neutropénie, ainsi que de la normalisation de la NAN (maintien entre $2 \times 10^9/L$ et $10 \times 10^9/L$). Le traitement par NEUPOGEN^{MD} réduit les séquelles cliniques liées à la neutropénie (infections bactériennes, p. ex.) et accroît la possibilité d'administration de médicaments myélosuppresseurs destinés au traitement du VIH et de ses complications (voir ESSAIS CLINIQUES, Expérience clinique). Durant le traitement par NEUPOGEN^{MD}, il est recommandé de procéder à un hémogramme ainsi qu'à une numération plaquettaire à intervalles réguliers (soit deux fois par semaine les deux premières semaines, une fois par semaine durant

les deux semaines ultérieures, puis une fois par mois par la suite, ou selon les indications cliniques) (voir Surveillance et épreuves de laboratoire).

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de NEUPOGEN^{MD} (filgrastim) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux produits dérivés d'*E. coli* ou à tout composant du produit. Pour la liste complète des composants, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Des cas de rupture splénique, dont certains cas ayant entraîné la mort, ont été signalés à la suite de l'administration de NEUPOGEN^{MD} (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).
- Des crises graves de drépanocytose, dans certains cas ayant entraîné la mort, ont été associées à l'emploi de NEUPOGEN^{MD} chez les patients présentant une drépanocytose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hématologiques**).

Généralités

Rupture splénique

Des cas de rupture splénique, dont certains cas ayant entraîné la mort, ont été signalés à la suite de l'administration de NEUPOGEN^{MD}. Il faut vérifier la présence de splénomégalie ou de rupture splénique chez tout patient traité par NEUPOGEN^{MD} qui rapporte une douleur au quadrant supérieur gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule.

Administration concomitante avec une chimiothérapie

L'innocuité et l'efficacité de NEUPOGEN^{MD} (filgrastim) administré en concomitance avec une chimiothérapie cytotoxique n'ont pas été établies. Des essais menés auprès de sujets adultes ont révélé la possibilité d'une interaction entre NEUPOGEN^{MD} et le 5-fluorouracile (5-FU), laquelle peut se traduire par une chute paradoxale de la NAN. En raison de la sensibilité potentielle des cellules myéloïdes en phase de division rapide aux chimiothérapies cytotoxiques, il ne faut pas administrer NEUPOGEN^{MD} dans les 24 heures qui précèdent et qui suivent la chimiothérapie cytotoxique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'efficacité de NEUPOGEN^{MD} n'a fait l'objet d'aucune évaluation chez des patients recevant une chimiothérapie associée à une myélosuppression retardée (les nitrosourées, p. ex.), un traitement par la mitomycine C ou des doses myélosuppressives d'antimétabolites, notamment le 5-FU ou la cytosine arabinoside.

Par ailleurs, l'innocuité et l'efficacité de NEUPOGEN^{MD} n'ont fait l'objet d'aucune évaluation chez les patients recevant une radiothérapie concomitante. En conséquence, il est déconseillé d'administrer simultanément NEUPOGEN^{MD} avec une chimiothérapie et une radiothérapie.

Carcinogénèse et mutagenèse

Le potentiel carcinogène de NEUPOGEN^{MD} n'a fait l'objet d'aucune étude. NEUPOGEN^{MD} n'a engendré aucune mutation génétique bactérienne, que ce soit en la présence ou en l'absence d'un enzyme métabolisant les médicaments. Administré à des doses maximales de 500 µg/kg, NEUPOGEN^{MD} n'a produit aucun effet notable sur la fécondité des rats mâles et femelles, ni sur la gestation.

Facteur de croissance

NEUPOGEN^{MD} est un facteur de croissance qui stimule principalement la production de neutrophiles. Cependant, la possibilité que NEUPOGEN^{MD} agisse comme facteur de croissance pour certains types de tumeurs ne peut être écartée. Néanmoins, des essais à répartition aléatoire ont démontré que l'administration de NEUPOGEN^{MD} à la suite d'une chimiothérapie dirigée contre une leucémie myéloïde aiguë ne nuisait pas au résultat du traitement. L'emploi de NEUPOGEN^{MD} en présence de leucémie myéloïde chronique (LMC) et de myélodysplasie (MDS) n'a pas fait l'objet d'études exhaustives. Il est donc recommandé de faire preuve de prudence lors de l'administration de ce médicament à des patients atteints de LMC ou de MDS.

Il est possible de prélever des cellules tumorales au sein du produit de la leucaphérèse après la mobilisation des CSSP par NEUPOGEN^{MD}. On ignore cependant la signification clinique et l'effet d'une réinjection des cellules tumorales avec le produit de la leucaphérèse. De plus, la recherche n'a pas encore permis de déterminer l'apport possible des cellules tumorales clonogéniques à une rechute ultérieure.

On signale que la leucémie myéloïde aiguë (LMA) peut survenir durant l'évolution naturelle de la neutropénie chronique grave en l'absence d'un traitement par les cytokines²⁻⁴. On ignore la nature du risque additionnel que pourrait poser un traitement par NEUPOGEN^{MD}, le cas échéant.

Troubles cardiovasculaires

Des manifestations cardiaques (infarctus du myocarde, arythmie) sont survenues chez 11 des 375 sujets cancéreux ayant reçu NEUPOGEN^{MD} lors d'études cliniques. On ignore s'il existe un lien entre ces manifestations et le traitement par NEUPOGEN^{MD}. En conséquence, il est recommandé de surveiller étroitement les patients atteints de troubles cardiaques pré-existants, pendant leur traitement par NEUPOGEN^{MD}.

Troubles hématologiques

L'administration de NEUPOGEN^{MD} chez des patients atteints de drépanocytose a été associée à des poussées graves de la maladie, parfois menant au décès du patient. Seuls les médecins ayant reçu une formation spécialisée ou ayant de l'expérience dans le traitement de la drépanocytose peuvent prescrire NEUPOGEN^{MD} aux patients atteints de cette affection, et ils ne doivent recourir à cette solution qu'après en avoir bien pesé les risques et les avantages potentiels.

Chez les patients présentant un nombre réduit de précurseurs des neutrophiles, par exemple en raison d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie à fortes doses, la réponse à NEUPOGEN^{MD} peut être réduite.

D'après certaines études sur l'administration de NEUPOGEN^{MD} à la suite d'une chimiothérapie, les effets indésirables les plus fréquemment signalés correspondent à ceux qu'on observe généralement lors d'une chimiothérapie cytotoxique (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Étant donné que les patients sont susceptibles de recevoir des doses complètes élevées de chimiothérapie selon le programme établi, ils pourraient courir un risque plus élevé de présenter une thrombocytopénie ou une anémie, ou de subir certaines des conséquences non hématologiques de l'augmentation des doses de chimiothérapie (veuillez consulter les renseignements thérapeutiques sur les agents chimiothérapeutiques concernés). Une surveillance régulière de l'hématocrite et de la numération plaquettaire est recommandée.

Leucocytose

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

Lors de l'ensemble des essais, y compris les essais de phases I et II visant à déterminer l'intervalle posologique, des numérations leucocytaires de $100 \times 10^9/L$ ou plus ont été notées chez environ 2 % des sujets traités par NEUPOGEN^{MD} à des doses entre 5 et jusqu'à $115 \mu\text{g/kg/jour}$. Aucun effet indésirable n'a été signalé à ce degré de leucocytose. Afin d'éviter les possibilités de complications liées à une leucocytose excessive, il est recommandé de procéder à un hémogramme deux fois par semaine durant le traitement par NEUPOGEN^{MD} (voir Surveillance et épreuves de laboratoire).

Hypersensibilité/réactions allergiques

Des réactions de type allergique ont été signalées chez < 1 sur 4 000 patients traités par NEUPOGEN^{MD} lors du traitement initial ou de traitements ultérieurs. En général, ces réactions se sont caractérisées par des symptômes généraux touchant au moins deux parties, appareils ou systèmes du corps, le plus souvent la peau (éruptions, urticaire, œdème facial), l'appareil respiratoire (respiration sifflante, dyspnée) et le système cardiovasculaire (hypotension, tachycardie). Certaines réactions sont survenues lors du traitement initial. Ces réactions avaient tendance à se manifester moins de 30 minutes après l'administration de NEUPOGEN^{MD}, et semblaient survenir plus fréquemment chez les sujets recevant le produit par voie intraveineuse. Dans la plupart des cas, ces symptômes se sont résorbés rapidement après l'administration d'antihistaminiques, de corticostéroïdes, de bronchodilatateurs ou d'épinéphrine. Ces symptômes sont réapparus chez plus de la moitié des sujets réexposés au médicament.

Vasculite cutanée

Une vasculite cutanée a été signalée chez des patients traités par NEUPOGEN^{MD}. Dans la plupart des cas, il s'agissait d'une vasculite cutanée d'intensité modérée ou grave. La majorité des cas signalés provenaient de sujets atteints de neutropénie chronique grave (NCG) et recevant un traitement à long terme par NEUPOGEN^{MD}. En général, les symptômes de vasculite se sont manifestés simultanément à une augmentation de la NAN et se sont atténués avec la diminution

de la NAN. Bon nombre de sujets ont pu poursuivre leur traitement par NEUPOGEN^{MD}, à une dose réduite.

Troubles immunitaires

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité avec NEUPOGEN^{MD}. La fréquence d'apparition d'anticorps chez les patients traités par NEUPOGEN^{MD} n'est pas bien établie. Les données recueillies portent à croire qu'une faible proportion de patients ont produit des anticorps fixant le filgrastim, mais la nature et la spécificité de ces anticorps restent à déterminer. Dans des études cliniques comparant NEUPOGEN^{MD} et Neulasta^{MD}, l'incidence d'anticorps fixant NEUPOGEN^{MD} était de 3 % (11 patients sur 333). Chez ces 11 patients, aucun anticorps neutralisant n'a été décelé lors de dosages biologiques effectués sur culture cellulaire. La détection d'anticorps dépend grandement de la sensibilité et de la spécificité du test et de plusieurs facteurs, comme le moment où les échantillons sont recueillis, la façon de manipuler les échantillons, la prise concomitante d'autres médicaments et la maladie sous-jacente, peuvent influencer sur l'incidence de la formation d'anticorps observée lors d'une épreuve. La comparaison de la fréquence d'apparition d'anticorps dirigés contre NEUPOGEN^{MD} avec celle d'anticorps dirigés contre d'autres produits pourrait donc donner des résultats trompeurs.

Des cytopénies dues à la formation d'anticorps dirigés contre des facteurs de croissance exogènes ont été signalées en de rares occasions chez des patients traités par d'autres facteurs de croissance recombinants. En principe, il se peut qu'un anticorps dirigé contre le filgrastim puisse entraîner une réaction croisée vis-à-vis du G-CSF endogène, et provoquer ainsi une neutropénie à médiation immunitaire, mais ce phénomène n'a pas été observé lors des essais cliniques ni depuis la commercialisation du produit. Les patients qui sont devenus hypersensibles au filgrastim (NEUPOGEN^{MD}) peuvent présenter des réactions d'hypersensibilité ou allergiques à d'autres protéines dérivées d'*E.coli*.

Troubles respiratoires

Des cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ont été signalés chez des patients recevant NEUPOGEN^{MD} et ont été jugés comme étant secondaires à un apport de neutrophiles aux sites d'inflammation pulmonaire. Les patients traités par NEUPOGEN^{MD} chez qui on observe fièvre, infiltrats pulmonaires ou détresse respiratoire doivent faire l'objet d'une évaluation afin de déterminer la présence d'un SDRA. En cas de SDRA, il faut mettre fin au traitement par NEUPOGEN^{MD} ou interrompre ce dernier jusqu'à la disparition du SDRA par un traitement médical approprié.

Une hémorragie alvéolaire se présentant sous forme d'infiltrats pulmonaires et d'une hémoptysie nécessitant une hospitalisation a été signalée chez des donneurs sains subissant une mobilisation des cellules souches du sang périphérique (CSSP). Les symptômes d'hémoptysie se sont résorbés après l'arrêt de NEUPOGEN^{MD}. L'utilisation de NEUPOGEN^{MD} pour le traitement de la mobilisation des CSSP chez des donneurs sains n'est pas une indication approuvée.

Autres cas

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

Arrêt prématuré du traitement par NEUPOGEN^{MD}

En général, on observe une augmentation transitoire de la numération des neutrophiles entre 1 et 2 jours suivant l'instauration d'un traitement par NEUPOGEN^{MD}. Toutefois, pour assurer le maintien de la réponse thérapeutique, il est recommandé de poursuivre le traitement par NEUPOGEN^{MD} à la suite d'une chimiothérapie, et ce, jusqu'à l'obtention d'une NAN post-nadir de $10 \times 10^9/L$. En conséquence, il est généralement déconseillé de cesser le traitement par NEUPOGEN^{MD} de façon prématurée, soit avant le délai prévu pour le rétablissement de la numération des neutrophiles suivant le nadir post-chimiothérapeutique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Risques liés à une augmentation des doses chimiothérapeutiques

L'intensification des doses d'agents chimiothérapeutiques peut augmenter les effets toxiques de ces agents, notamment les effets cardiaques, pulmonaires, neurologiques et dermatologiques. (À ce sujet, veuillez vous reporter à la monographie des agents chimiothérapeutiques employés.) Une exposition accrue aux agents alkylants, en particulier s'ils sont administrés en association avec une radiothérapie, est liée à la genèse de cancers secondaires⁵. Au moment d'envisager une intensification de la dose chimiothérapeutique en recourant à un traitement d'appoint par NEUPOGEN^{MD}, le clinicien doit soupeser le risque de cancer secondaire et les avantages potentiels d'une amélioration de l'issue du traitement de l'affection primaire.

Patients atteints de neutropénie chronique grave

Diagnostic de neutropénie congénitale, cyclique ou idiopathique

Avant d'instaurer un traitement par NEUPOGEN^{MD}, il faut confirmer le diagnostic de neutropénie congénitale, cyclique ou idiopathique²⁻⁴, qui peut s'avérer difficile à distinguer d'une myélodysplasie. L'innocuité et l'efficacité de NEUPOGEN^{MD} pour le traitement de la neutropénie ou de la pancytopenie secondaires à d'autres troubles hématopoïétiques (syndrome myélodysplasique, p. ex.) n'ont pas été établies.

Il est donc essentiel de procéder à des hémogrammes en série avec formule leucocytaire et numération plaquettaire, ainsi qu'à une évaluation de la morphologie et du caryotype de la moelle osseuse, avant d'instaurer un traitement par NEUPOGEN^{MD}.

On a signalé l'apparition de myélodysplasie (MDS) et de leucémie myéloïde aiguë (LMA) lors de l'évolution naturelle de la neutropénie congénitale, en l'absence d'un traitement par des cytokines⁶. Des anomalies cytogénétiques, l'évolution vers une MDS ainsi que la LMA ont été observées chez des patients traités par NEUPOGEN^{MD} en raison d'une neutropénie chronique grave (NCG). Selon les données disponibles, le risque d'apparition d'une MDS et d'une LMA ne vise que les patients atteints de neutropénie congénitale. Des anomalies cytogénétiques ont été associées à des manifestations ultérieures de leucémie myéloïde. On ignore l'effet de l'administration continue de NEUPOGEN^{MD} chez les patients présentant des anomalies cytogénétiques. Advenant l'apparition de telles anomalies chez un patient atteint de NCG, il est

recommandé d'examiner attentivement les risques et les avantages liés à la poursuite du traitement par NEUPOGEN^{MD} (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Administration à long terme

L'innocuité et l'efficacité de l'administration quotidienne prolongée de NEUPOGEN^{MD} chez des patients atteints de NCG ont été établies lors d'essais cliniques de phases I et II menés auprès de 74 sujets traités durant une période maximale de 4,5 ans, ainsi que d'un essai de phase III mené auprès de 123 sujets traités durant une période maximale de 3,5 ans.

Malgré une corrélation incertaine avec NEUPOGEN^{MD}, les essais cliniques menés auprès de sujets atteints de NCG ont révélé la présence d'ostéoporose chez environ 7 % des sujets ayant reçu un traitement par NEUPOGEN^{MD} durant une période maximale de 4,5 ans. Il est donc recommandé de soumettre les patients atteints de NCG, en particulier s'il s'agit d'une neutropénie congénitale, ainsi que ceux qui souffrent d'un trouble ostéoporotique sous-jacent, à des épreuves visant à déceler toute modification de la densité osseuse lors d'un traitement à long terme par NEUPOGEN^{MD}. Parmi les effets indésirables rarement observés lors de l'administration prolongée du produit, citons l'exacerbation de certains troubles cutanés préexistants (psoriasis, p. ex.), la vasculite cutanée (leucocytoclastique), l'alopécie, l'hématurie-protéinurie et la thrombocytopénie (numération plaquettaire $< 50 \times 10^9/L$).

Patients infectés par le VIH

Risques liés à une augmentation des doses de médicaments myélosuppresseurs

Le traitement par NEUPOGEN^{MD} seul ne prévient pas le risque de thrombocytopénie ni d'anémie liées à la prise d'agents myélosuppresseurs. Étant donné la possibilité d'augmentation des doses ou du nombre de médicaments administrés en association avec NEUPOGEN^{MD}, le patient peut être exposé à un risque plus élevé de thrombocytopénie (voir EFFETS INDÉSIRABLES) et d'anémie. Il est donc recommandé de procéder régulièrement à des hémogrammes.

Infections causant la myélosuppression

Les infections opportunistes infiltrant la moelle osseuse (p. ex., infection causée par le complexe *Mycobacterium avium*) et les cancers (p. ex., lymphome) peuvent causer la neutropénie. Chez les patients présentant une infection opportuniste infiltrant la moelle osseuse ou un cancer, il est recommandé de privilégier l'administration d'un traitement adéquat contre la maladie sous-jacente, en association avec NEUPOGEN^{MD} pour le traitement de la neutropénie.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'administration de doses de NEUPOGEN^{MD} 2 à 10 fois supérieures à la dose employée chez l'humain a causé des effets indésirables chez les lapines gestantes.

Des études animales ont révélé une augmentation de l'embryolétalité ainsi que du nombre d'avortements chez des lapines gestantes ayant reçu NEUPOGEN^{MD} à raison de 80 µg/kg/jour. Administré pendant l'organogénèse, ce schéma posologique a également augmenté la fréquence

de résorption fœtale, de saignements génito-urinaires et d'anomalies développementales, tout en entraînant une diminution du poids corporel, du nombre de naissances vivantes et de la consommation alimentaire. Aucune anomalie externe n'a été observée chez les fœtus des mères ayant reçu le médicament à raison de 80 µg/kg/jour. Par ailleurs, d'après des études de reproduction menées sur des rates gestantes, l'administration quotidienne de NEUPOGEN^{MD} par injection intraveineuse à des doses maximales de 575 µg/kg/jour durant l'organogenèse n'a entraîné aucun effet léthal, tératogène ou comportemental chez les fœtus.

Lors d'études de segment III menées sur des rates, on a démontré un retard de différenciation externe (détachement des auricules et descente des testicules) ainsi qu'un léger retard de croissance chez la progéniture des mères ayant reçu une dose supérieure à 20 µg/kg/jour, possiblement imputable à une diminution du poids corporel chez les femelles durant l'élevage et l'allaitement. Chez la progéniture des mères ayant reçu une dose de 100 µg/kg/jour, les chercheurs ont constaté une diminution du poids de naissance, ainsi qu'une légère baisse du taux de survie à 4 jours.

La documentation scientifique démontre que NEUPOGEN^{MD} peut traverser la barrière placentaire. En conséquence, NEUPOGEN^{MD} ne doit être administré durant la grossesse que si ses bienfaits potentiels justifient l'éventuel risque pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : On ignore si NEUPOGEN^{MD} est excrété dans le lait humain. Par conséquent, il est déconseillé d'administrer NEUPOGEN^{MD} aux femmes qui allaitent.

Nouveau-nés : L'innocuité et l'efficacité de NEUPOGEN^{MD} ne sont pas établies chez les nouveau-nés.

Enfants et adolescents (< 18 ans) :

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

D'après les résultats d'études cliniques menées auprès d'enfants, l'innocuité de NEUPOGEN^{MD} est comparable chez les adultes et les enfants qui suivent une chimiothérapie cytotoxique.

Douze enfants présentant un neuroblastome ont reçu un maximum de 6 cycles de chimiothérapie à base de cyclophosphamide, de cisplatine, de doxorubicine et d'étoposide en concomitance avec NEUPOGEN^{MD}. Cette population a bien toléré NEUPOGEN^{MD}. Un cas de splénomégalie palpable a été associé au traitement par NEUPOGEN^{MD}. Toutefois, les douleurs musculosquelettiques ont été le seul effet indésirable observé de façon soutenue lors du traitement, ce qui rejoint l'expérience acquise chez la population adulte.

Patients atteints de leucémie myéloïde aiguë

Une étude dont les résultats ont été publiés portait sur l'administration post-chimiothérapeutique de NEUPOGEN^{MD} à 136 enfants atteints de LMA⁷. Cette analyse intérimaire, réalisée auprès d'enfants recevant une chimiothérapie d'induction intensive en association avec NEUPOGEN^{MD}, n'a fait état d'aucun effet nuisible sur l'évolution de la maladie, comparativement à ce qu'on avait observé chez un groupe témoin ayant reçu antérieurement un traitement similaire.

Patients atteints de neutropénie chronique grave

L'administration à long terme de NEUPOGEN^{MD} est indiquée chez les adultes et les enfants atteints de NCG pour réduire la fréquence et la durée des séquelles de la neutropénie. Une étude de phase III a porté sur le traitement de 120 sujets dont l'âge médian s'établissait à 12 ans (intervalle de 1 à 76 ans). Douze de ces sujets étaient des nourrissons (âgés de 1 mois à 2 ans), 47 de ces sujets étaient des enfants (âgés de 2 à 12 ans) et 9 d'entre eux étaient des adolescents (âgés de 12 à 16 ans) (voir ESSAIS CLINIQUES, Expérience clinique, INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, Surveillance et épreuves de laboratoire, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les douleurs osseuses représentent l'effet indésirable le plus fréquemment observé lors des essais cliniques. L'administration à long terme du médicament a également occasionné la splénomégalie (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Une myélodysplasie, une leucémie myéloïde aiguë et des anomalies cytogénétiques se sont manifestées chez des enfants atteints d'une forme de neutropénie congénitale et recevant un traitement à long terme par NEUPOGEN^{MD}. Toutefois, on ignore s'il existe un lien entre ces effets et l'administration de NEUPOGEN^{MD} (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Aucun autre risque à long terme n'est lié à l'administration quotidienne de NEUPOGEN^{MD} chez les enfants (âgés de 1 mois à 17 ans) atteints de NCG. En ce qui concerne la croissance et le développement, les résultats d'une étude de pharmacovigilance à long terme laissent entrevoir qu'un traitement par NEUPOGEN^{MD} d'une durée maximale de 5 ans n'a influé négativement ni sur la taille, ni sur le poids des sujets. Par ailleurs, des données limitées provenant de sujets ayant fait l'objet d'un suivi de 1,5 an durant l'étude de phase III ne laissent entrevoir aucune altération de la maturation sexuelle, ni de la fonction endocrinienne.

Chez les nouveau-nés et les patients souffrant d'une forme infantile de neutropénie auto-immune, l'innocuité et l'efficacité de NEUPOGEN^{MD} n'ont pas été établies.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

Il est recommandé de procéder à un hémogramme et à une numération plaquettaire avant d'instaurer la chimiothérapie, puis à intervalles réguliers (deux fois par semaine) durant le traitement par NEUPOGEN^{MD}. À la suite d'une chimiothérapie cytotoxique, le nadir des neutrophiles a été atteint plus tôt durant les cycles où l'on a administré NEUPOGEN^{MD}; on a également constaté un virage à gauche des numérations leucocytaires, y compris l'apparition de promyélocytes et de myéloblastes. En outre, l'administration de NEUPOGEN^{MD} a réduit la durée

de la neutropénie grave et accéléré le rétablissement de la numération des neutrophiles. En conséquence, il est recommandé de procéder régulièrement à des numérations leucocytaires, en particulier lors de la correction du nadir post-chimiothérapeutique, afin d'éviter une leucocytose excessive.

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

À la suite d'une greffe de moelle osseuse, il est recommandé de procéder régulièrement à un hémogramme ainsi qu'à une numération plaquettaire (3 fois par semaine durant le traitement par NEUPOGEN^{MD}).

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

Après 4 jours de traitement par NEUPOGEN^{MD} en vue d'une mobilisation des CSSP, la numération des neutrophiles doit faire l'objet d'une surveillance. Durant la période de leucaphérèse, il est recommandé de procéder à des numérations plaquettares et érythrocytaires. À la suite d'une réinjection de CSSP, il est également recommandé de procéder fréquemment (au moins 3 fois par semaine) à un hémogramme et à une numération plaquettaire.

Patients atteints de neutropénie chronique grave

Durant les 4 premières semaines d'un traitement par NEUPOGEN^{MD} et les 2 semaines suivant tout ajustement posologique, il est recommandé de procéder à un hémogramme avec formule leucocytaire et à une numération plaquettaire 2 fois par semaine. Une fois l'état du patient stabilisé, ces épreuves peuvent être effectuées une fois par mois durant la première année de traitement. Par la suite, si l'état du patient demeure stable, une surveillance de routine par hémogramme suffit (tous les 3 mois sur ou selon les indications cliniques). En outre, chez les patients atteints de neutropénie congénitale, il est conseillé de procéder annuellement à un examen de la moelle osseuse et à une évaluation cytogénétique, et ce, pour toute la durée du traitement.

Lors des épreuves de laboratoire réalisées dans le cadre des essais cliniques, on a obtenu les résultats suivants :

- Après l'instauration d'un traitement par NEUPOGEN^{MD}, des fluctuations cycliques de la numération des neutrophiles étaient fréquemment observées chez des sujets atteints de neutropénie congénitale ou idiopathique.
- Avant l'instauration du traitement par NEUPOGEN^{MD}, les numérations plaquettares s'inscrivaient généralement dans les limites supérieures de la normale. Pendant le traitement par NEUPOGEN^{MD}, les numérations plaquettares ont diminué, mais demeuraient généralement dans l'intervalle de normalité (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

- Chez la plupart des sujets, les chercheurs ont décelé la présence de formes myéloïdes précoces dans le sang périphérique, notamment par l'apparition de métamyélocytes et de myélocytes. Des promyélocytes et des myéloblastes ont également été observés chez certains sujets.
- À l'occasion, les chercheurs ont constaté une augmentation relative du nombre d'éosinophiles et de basophiles présents dans le sang périphérique. Aucune augmentation correspondante n'a été observée lors d'un traitement par NEUPOGEN^{MD}.
- D'autres essais ont révélé une élévation des concentrations d'acide urique sérique, de déshydrogénase lactique et de phosphatase alcaline sérique.

Patients infectés par le VIH

Il est recommandé de procéder à un hémogramme et à une numération plaquettaire avant l'instauration du traitement par NEUPOGEN^{MD}, puis à intervalles réguliers (soit deux fois par semaine durant les deux premières semaines, une fois par semaine durant les deux semaines suivantes, puis une fois par mois par la suite, ou selon les indications cliniques) durant le traitement. Certains patients peuvent répondre très rapidement à l'administration des doses initiales de NEUPOGEN^{MD}, et ainsi présenter une augmentation considérable de la numération des neutrophiles. En conséquence, il est recommandé de prélever des échantillons sanguins afin de mesurer la NAN avant l'administration de toute dose prévue de NEUPOGEN^{MD}.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS au sujet de la rupture splénique, du syndrome de la détresse respiratoire aiguë, des réactions allergiques et de la drépanocytose.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Comme les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter ceux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détection des effets indésirables d'un médicament et pour l'approximation des taux.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

Lors d'essais cliniques regroupant plus de 350 sujets ayant reçu NEUPOGEN^{MD} (filgrastim) à la suite d'une chimiothérapie cytotoxique, la plupart des effets indésirables signalés ont été des séquelles du cancer sous-jacent ou de la chimiothérapie cytotoxique. Durant l'ensemble des essais de phases II et III, les douleurs osseuses médullaires, observées chez 24 % des sujets, ont

constitué le seul effet indésirable attribué de façon soutenue au traitement par NEUPOGEN^{MD}. Chez la plupart des sujets, l'administration d'analgésiques non narcotiques a permis de maîtriser ces douleurs osseuses, dont l'intensité était généralement faible ou modérée. Peu souvent, l'intensité des douleurs osseuses a exigé le recours à des analgésiques narcotiques. Les douleurs osseuses se sont manifestées plus fréquemment chez les sujets ayant reçu des doses plus élevées de NEUPOGEN^{MD} (de 20 à 100 µg/kg/jour) par voie intraveineuse, et moins souvent chez les sujets ayant reçu des doses plus faibles (de 3 à 10 µg/kg/jour) par voie sous-cutanée.

Lors d'un essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo sur l'administration de NEUPOGEN^{MD} à la suite d'une chimiothérapie d'association destinée à des sujets (n = 207) atteints d'un cancer du poumon à petites cellules, les effets indésirables présentés dans le tableau suivant se sont manifestés durant les cycles d'administration à l'insu du médicament à l'étude (placebo ou NEUPOGEN^{MD} à raison de 4 à 8 µg/kg/jour). Les taux présentés ont été corrigés en fonction de l'exposition totale au médicament, puisque le nombre médian de cycles de traitement à double insu s'est établi à 3 chez les sujets traités par NEUPOGEN^{MD}, comparativement à 1 chez les sujets du groupe placebo.

Effet	% des cycles d'administration à l'insu accompagnés d'effets indésirables	
	NEUPOGEN ^{MD}	Placebo
	Cycles-patients n = 384	Cycles-patients n = 257
Nausées et vomissements	57	64
Douleurs osseuses	22	11
Alopécie	18	27
Diarrhée	14	23
Neutropénie fébrile	13	35
Mucosite	12	20
Fièvre	12	11
Fatigue	11	16
Anorexie	9	11
Dyspnée	9	11
Céphalées	7	9
Toux	6	8
Éruption cutanée	6	9
Douleur thoracique	5	6

**% des cycles d'administration à l'insu
accompagnés d'effets indésirables**

Effet	NEUPOGEN^{MD}	Placebo
	Cycles-patients n = 384	Cycles-patients n = 257
Faiblesse généralisée	4	7
Pharyngite	4	9
Stomatite	5	10
Constipation	5	10
Douleur (non précisée)	2	7

Durant cet essai, aucun effet indésirable grave, mortel ou menaçant le pronostic vital n'a été attribué au traitement par NEUPOGEN^{MD}. Plus précisément, NEUPOGEN^{MD} n'a occasionné aucun cas de symptôme pseudogrippal, de pleurésie, de péricardite ou de réaction générale majeure.

Une élévation spontanément réversible des concentrations d'acide urique, de lactodéshydrogénase et de phosphatase alcaline est survenue chez 27 à 58 % des 98 sujets ayant reçu un traitement à l'insu par NEUPOGEN^{MD} à la suite d'une chimiothérapie cytotoxique. En général, ces élévations se sont révélées faibles ou modérées. Des accès d'hypotension artérielle transitoire (< 90/60 mm Hg) n'ayant nécessité aucun traitement ont été constatés chez 7 des 176 sujets inclus à des études cliniques de phase III après avoir reçu NEUPOGEN^{MD}. Aucune interaction entre NEUPOGEN^{MD} et d'autres médicaments n'a été démontrée lors des essais cliniques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Administration concomitante avec une chimiothérapie).

Chez l'enfant, le profil d'innocuité de NEUPOGEN^{MD} est comparable à celui qu'on observe chez les patients cancéreux adultes recevant une chimiothérapie cytotoxique. Parmi les effets indésirables considérés comme étant liés à l'administration de NEUPOGEN^{MD} par les chercheurs affectés à trois essais ouverts, citons les troubles au site d'application, les troubles hématologiques (dont la thrombocytopénie), les troubles musculosquelettiques, ainsi qu'un seul cas de vasculite. Parmi ces derniers, seuls les troubles musculosquelettiques ont été observés de façon soutenue dans le cadre des études sur NEUPOGEN^{MD}.

Patients atteints de leucémie myéloïde aiguë

Lors d'un essai clinique à répartition aléatoire de phase III regroupant 521 sujets présentant une récurrence de leucémie myéloïde aiguë, 259 sujets ont reçu un traitement post-chimiothérapeutique par NEUPOGEN^{MD} et 262 sujets ont reçu un placebo. Les sujets ont bien toléré NEUPOGEN^{MD}, en général. Par ailleurs, la plupart des effets indésirables ont été considérés comme des séquelles du cancer sous-jacent ou de la chimiothérapie cytotoxique. La diarrhée, les éruptions cutanées et

les pétéchies constituent les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de l'essai; aucun écart significatif n'a été décelé sur ce plan entre les groupes de traitement.

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

Dans l'ensemble, les effets indésirables constatés lors des essais cliniques ont été ceux qu'on observe normalement chez les patients recevant une chimiothérapie intensive suivie d'une greffe de moelle osseuse. Les effets les plus fréquemment observés chez les groupes de traitement et les groupes témoins englobaient la stomatite, les nausées et les vomissements d'intensité légère à modérée. Ils n'ont pas été considérés comme étant liés à NEUPOGEN^{MD}. Lors d'essais à répartition aléatoire sur la greffe de moelle osseuse menés auprès de 167 sujets recevant le médicament à l'étude, les effets indésirables suivants se sont produits plus fréquemment chez les sujets traités par NEUPOGEN^{MD} que chez les sujets assignés aux groupes témoins : nausées (10 % versus 4 %), vomissements (7 % versus 3 %), hypertension (4 % versus 0 %), éruption cutanée (12 % versus 10 %) et péritonite (2 % versus 0 %). D'après l'investigateur, aucun de ces effets n'a été considéré comme étant lié à NEUPOGEN^{MD}. L'apparition d'un cas d'érythème nouveau d'intensité modérée serait toutefois associée au médicament.

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

Prélèvement de CSSP mobilisées par NEUPOGEN^{MD}

Lors d'essais cliniques, 126 sujets ont reçu NEUPOGEN^{MD} afin d'assurer la mobilisation des CSSP. Durant la période de mobilisation, les effets indésirables liés à NEUPOGEN^{MD} comportaient principalement des douleurs musculosquelettiques d'intensité légère à modérée, constatées chez 44 % des sujets. Ces dernières se caractérisaient principalement par des douleurs médullaires osseuses (38 %). Des céphalées attribuables à NEUPOGEN^{MD} ont également été observées chez 7 % des sujets. Une élévation légère à modérée des concentrations de phosphatase alcaline, liée au traitement par NEUPOGEN^{MD}, a été constatée chez 21 % des sujets dont la chimie sérique avait fait l'objet d'une évaluation durant la phase de mobilisation.

Une augmentation de la numération des neutrophiles, conséquence attendue des effets biologiques de NEUPOGEN^{MD}, a été observée chez l'ensemble des sujets. Chez 2 sujets dont la numération leucocytaire était supérieure à $100 \times 10^9/L$, la numération leucocytaire a dépassé les valeurs initiales de $16,7 \times 10^9/L$ à $138 \times 10^9/L$ durant la période de mobilisation. Chez 88 % des sujets, une hausse de la numération leucocytaire de l'ordre de $10 \times 10^9/L$ à $70 \times 10^9/L$ a été observée par rapport aux valeurs initiales. Aucun cas de leucocytose n'a été associé à des séquelles cliniques.

Par ailleurs, 65 % des sujets ont souffert d'anémie légère à modérée. Chez 97 % des participants, une baisse de la numération plaquettaire, possiblement liée à la leucaphérèse, a été observée. Des numérations plaquettaires $< 50 \times 10^9/L$ n'ont été notées que chez 5 sujets.

Greffe de CSSP suivie d'un traitement par NEUPOGEN^{MD}

À la suite d'une greffe de CSSP, 110 sujets ont reçu un traitement d'appoint par NEUPOGEN^{MD}. Les effets indésirables ont correspondu aux effets attendus d'une chimiothérapie à dose élevée. Les douleurs musculosquelettiques d'intensité légère à modérée, constatées chez 15 % des sujets, constituent l'effet indésirable le plus fréquemment lié à NEUPOGEN^{MD}.

Patients atteints de neutropénie chronique grave

Environ 33 % des sujets ayant pris part aux essais cliniques ont signalé des douleurs osseuses d'intensité légère à modérée, lesquelles ont généralement cédé devant l'administration d'analgésiques légers. La fréquence des douleurs musculosquelettiques généralisées a été plus élevée chez les sujets traités par NEUPOGEN^{MD}. Une splénomégalie palpable a été observée chez environ 30 % des sujets. Des douleurs à l'abdomen ou au flanc ont été rarement décelées, et 12 % des sujets présentant une splénomégalie palpable ont présenté une thrombocytopénie ($< 50 \times 10^9/L$). Moins de 3 % des sujets ont subi une splénectomie, et la plupart d'entre eux présentaient une splénomégalie antérieure aux essais. Durant le traitement par NEUPOGEN^{MD}, environ 7 % des sujets ont présenté une thrombocytopénie ($< 50 \times 10^9/L$); dans la plupart des cas, celle-ci était présente avant le début de l'essai, et s'est résorbée suivant une réduction de la dose ou l'interruption du traitement par NEUPOGEN^{MD}. Aucune séquelle hémorragique grave n'a été constatée chez ces sujets. Une épistaxis, observée chez 15 % des sujets traités par NEUPOGEN^{MD}, n'a été associée à une thrombocytopénie que chez 2 % des sujets. L'anémie, constatée chez environ 10 % des sujets, semblait liée dans la plupart des cas à la réalisation de nombreuses phlébotomies à visée diagnostique, à une maladie chronique ou à des médicaments concomitants.

Des anomalies cytogénétiques, l'évolution de l'état pathologique vers une myélodysplasie et une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ont été observées chez des patients traités par NEUPOGEN^{MD} en raison d'une neutropénie chronique grave (NCG) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Patients atteints de neutropénie chronique grave). Le 31 décembre 1997, on publiait les résultats d'un programme de pharmacovigilance englobant 531 sujets atteints de NCG, lesquels ont été suivis pendant une période moyenne de 4,0 ans. Parmi ces 531 sujets, 32 étaient des nourrissons (âgés de 1 mois à 2 ans), 200 étaient des enfants (âgés de 2 à 12 ans) et 68 étaient des adolescents (âgés de 12 à 16 ans). D'après l'analyse de ces résultats, le risque d'apparition d'une myélodysplasie et d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ne visait que les sujets atteints de neutropénie congénitale (syndrome de Kostman, agranulocytose congénitale et syndrome de Shwachman-Diamond). Analysés selon la méthode des tables de mortalité, ces résultats révèlent que le risque cumulatif d'apparition d'une leucémie ou d'une myélodysplasie à la fin de la huitième année du traitement par NEUPOGEN^{MD} s'établissait à 16,5 % (IC à 95 % = 9,8 % à 23,3 %) chez un sujet atteint de neutropénie congénitale, ce qui correspond à un taux annuel d'environ 2 %. L'évolution vers la leucémie est également documentée chez les sujets atteints de neutropénie congénitale n'ayant jamais reçu NEUPOGEN^{MD}. Cependant, on ignore si le risque d'évolution varie selon que les patients ont été traités ou non. Des anomalies cytogénétiques, dont la monosomie 7, ont été constatées chez des sujets traités par NEUPOGEN^{MD} ayant présenté des résultats normaux lors d'évaluations cytogénétiques antérieures. On ignore si l'apparition d'anomalies cytogénétiques, d'une myélodysplasie ou d'une LMA est liée à l'administration quotidienne à long terme de NEUPOGEN^{MD} ou aux

antécédents naturels de NCG. Il est donc recommandé de procéder régulièrement à un hémogramme chez tout patient atteint de NCG.

Par ailleurs, il est conseillé de réaliser annuellement un examen de la moelle osseuse et des évaluations cytogénétiques chez l'ensemble des patients atteints de neutropénie congénitale (voir Surveillance et épreuves de laboratoire).

Parmi les autres effets indésirables observés peu fréquemment, mais possiblement liés au traitement par NEUPOGEN^{MD}, citons les suivants : réaction au point d'injection, céphalées, hépatomégalie, arthralgie, ostéoporose, éruptions cutanées, alopecie, hématurie et protéinurie.

Patients infectés par le VIH

Lors d'un essai multicentrique, à répartition aléatoire et contrôlé, 172 sujets sur 258 ont reçu un traitement par NEUPOGEN^{MD}, lequel a été bien toléré en général. Durant la période de traitement, qui s'est étalée sur 24 semaines, les effets indésirables les plus fréquents ont été les douleurs osseuses (14,5 %), les céphalées (6,4 %), la lombalgie et la myalgie (5,8 % chacune), ainsi que l'augmentation du taux de phosphatase alcaline (5,2 %).

Parmi les sujets ayant reçu NEUPOGEN^{MD}, aucun effet nouveau ou inattendu n'a été relié au traitement. Les effets indésirables observés lors des essais cliniques correspondaient à l'évolution de l'infection par le VIH ou aux effets observés dans d'autres contextes cliniques.

La mesure quantitative de l'amplification en chaîne par la polymérase fondée sur la transcriptase inverse n'a révélé aucune hausse ni baisse apparente de la réplication du VIH et de la charge virale. En outre, des études *in vitro* et *in vivo* antérieures n'avaient révélé aucune augmentation de la charge virale après l'administration de NEUPOGEN^{MD} à des sujets infectés par le VIH. Toutefois, l'essai à répartition aléatoire ne visait pas à étudier cet aspect, et il est impossible d'exclure complètement la possibilité d'un effet causé par NEUPOGEN^{MD} sur la réplication du VIH.

Selon les estimations établies au 31 janvier 1996, 1,2 million de patients avaient reçu un traitement par NEUPOGEN^{MD} à l'échelle mondiale, toutes indications confondues. Parmi les quelque 150 000 patients infectés par le VIH ayant reçu un traitement par NEUPOGEN^{MD} jusqu'à maintenant, 106 effets indésirables ont été signalés de façon spontanée dans le monde entier. Aucune nouvelle catégorie d'effet indésirable n'a été définie chez les adultes ou les enfants recevant un traitement par NEUPOGEN^{MD} en raison d'une neutropénie liée à une infection par le VIH. Cinq décès ont été signalés parmi les 106 rapports de pharmacovigilance provenant de sujets recevant un traitement par NEUPOGEN^{MD} en raison d'une infection par le VIH; trois de ces décès étaient imputables à diverses manifestations de l'évolution de l'infection. Dans le quatrième cas, la cause du décès n'était pas mentionnée. Dans le cinquième cas, le médecin a précisé que le décès était survenu dans un contexte de syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, toutefois exempt de fièvre et d'origine microbiologique, caractéristique d'une intoxication pulmonaire par la bléomycine. Toutefois, le médecin a souligné que le traitement par NEUPOGEN^{MD} aurait pu aggraver cet état. Fait d'intérêt particulier, des essais à

répartition aléatoire⁸⁻¹² et sans répartition aléatoire¹³⁻¹⁵ n'ont démontré aucune augmentation de la toxicité pulmonaire engendrée par la bléomycine après l'intégration de NEUPOGEN^{MD} au traitement.

Lors de l'essai à répartition aléatoire et contrôlé, la fréquence globale de thrombocytopénie s'est établie à 9,9 % chez le groupe traité par NEUPOGEN^{MD} comparativement à 8,1 % chez le groupe témoin. Des symptômes de thrombocytopénie grave se sont manifestés chez 7 % des sujets du groupe traité par NEUPOGEN^{MD} et chez 3,5% des sujets du groupe témoin. Lors de la deuxième semaine de l'essai, la numération plaquettaire moyenne a diminué chez les sujets assignés au groupe traité par NEUPOGEN^{MD}, mais a retrouvé sa valeur initiale durant la troisième semaine, pour demeurer stable par la suite. Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, mené à l'échelle mondiale auprès d'environ 150 000 sujets infectés par le VIH, 10 des 106 rapports spontanés d'effets indésirables étaient des cas de thrombocytopénie; 3 de ces cas ont été jugés graves.

Chez les patients infectés par le VIH, la thrombocytopénie peut avoir de multiples causes ou encore découler de l'évolution naturelle de l'infection par le VIH et des infections concomitantes. Ce fait, jumelé à la fréquence irrégulière de la thrombocytopénie chez le nombre restreint de sujets inclus dans les essais cliniques cités précédemment, empêche de confirmer l'existence d'un lien entre la thrombocytopénie et le traitement par NEUPOGEN^{MD} chez les patients infectés par le VIH.

Dans le cadre d'un essai, une splénomégalie a été signalée chez 16 sujets sur 24 (66,7 %) durant une période d'observation de 49 à 701 jours. Cependant, aucune mesure initiale de la rate n'avait été faite afin d'établir des comparaisons durant l'étude. Lors de 3 autres essais cliniques non contrôlés, une splénomégalie a été constatée chez 1 seul sujet sur 297 (0,3 %). Puisque la splénomégalie survient chez 72 % des patients atteints du SIDA durant l'évolution de leur maladie¹⁶, il est probable que la splénomégalie observée soit imputable à l'infection par le VIH et non à NEUPOGEN^{MD}.

Effets indésirables observés après la commercialisation du médicament

Outre les effets indésirables cités précédemment, des effets indésirables graves ont été observés après la commercialisation chez des patients recevant NEUPOGEN^{MD}, y compris :

- rupture splénique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rupture splénique)
- syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles respiratoires)
- hémorragie alvéolaire et hémoptysie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles respiratoires)
- réactions allergiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité/réactions allergiques)
- crise provoquée par la drépanocytose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hématologiques)

- vasculite cutanée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Vasculite cutanée)
- syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique)
- pseudogoutte ou chondrocalcinose articulaire (patients traités pour le cancer)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Des études animales ont révélé l'interaction de NEUPOGEN^{MD} avec d'autres cytokines, dont les facteurs de croissance hématopoïétique. Cependant, aucun essai clinique n'a permis de caractériser l'innocuité et l'efficacité de l'administration de NEUPOGEN^{MD} avec d'autres cytokines, ni le risque d'interaction entre ces agents. En conséquence, les médicaments pouvant potentialiser la libération des neutrophiles, dont le lithium, doivent être employés avec précaution.

Interaction médicament-médicament

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

Interactions médicament-aliments

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

Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

L'activité hématopoïétique accrue de la moelle osseuse notée en réponse au traitement par facteur de croissance a été associée à des modifications transitoires positives observables par imagerie. Il faut donc tenir compte de ce phénomène au moment d'interpréter les résultats d'épreuves d'imagerie osseuse.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

Il est recommandé d'administrer NEUPOGEN^{MD} au moins 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique. De plus, il est déconseillé d'administrer NEUPOGEN^{MD} durant les 24 heures précédant la chimiothérapie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

Il est recommandé d'administrer NEUPOGEN^{MD} au moins 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique et au moins 24 heures après une greffe de moelle osseuse.

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

Il est recommandé d'administrer la première dose au moins 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique et au moins 24 heures après la greffe de CSSP.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

Chez les patients adultes, la dose initiale recommandée de NEUPOGEN^{MD} (filgrastim) s'établit à 5 µg/kg/jour, administrée en une seule injection quotidienne sous forme de bolus sous-cutané, en perfusion intraveineuse de courte durée (de 15 à 30 minutes) ou en perfusion sous-cutanée ou intraveineuse continue.

Chez les enfants traités en oncologie, la dose recommandée s'établit à 5 µg/kg/jour, administrée par voie sous-cutanée.

Avant d'instaurer le traitement par NEUPOGEN^{MD}, il est recommandé de procéder à un hémogramme et à une numération plaquettaire, puis de réaliser ces analyses deux fois par semaine durant le traitement. Il est possible d'augmenter la dose de 5 µg/kg par cycle de chimiothérapie, en fonction de la durée et de la gravité du nadir de la NAN. De plus, il est conseillé d'arrêter le traitement si la NAN dépasse $10 \times 10^9/L$ après l'atteinte du nadir de la NAN.

L'administration quotidienne de NEUPOGEN^{MD} doit s'étaler sur une période maximale de 2 semaines, jusqu'à ce que la NAN ait atteint $10 \times 10^9/L$ après l'obtention anticipée du nadir post-chimiothérapeutique. Par ailleurs, la durée du traitement par NEUPOGEN^{MD} nécessaire à l'atténuation de la neutropénie post-chimiothérapeutique peut dépendre du potentiel myélosuppresseur du schéma chimiothérapeutique sélectionné. Si la NAN dépasse $10 \times 10^9/L$ après l'atteinte anticipée du nadir post-chimiothérapeutique, il est recommandé de cesser le traitement par NEUPOGEN^{MD} (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Des essais cliniques de phase III ont révélé l'efficacité du produit à des doses de 4 à 8 µg/kg/jour.

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

À la suite d'une greffe de moelle osseuse, la dose recommandée de NEUPOGEN^{MD} s'établit à 10 µg/kg/jour, administrée sous forme de perfusion intraveineuse durant 4 ou 24 heures, ou de perfusion sous-cutanée durant 24 heures en continu. Durant la période de rétablissement des neutrophiles, la dose quotidienne de NEUPOGEN^{MD} doit être ajustée en fonction de la réponse des neutrophiles, conformément au tableau suivant :

Numération absolue des neutrophiles	Ajustement de la dose de NEUPOGEN^{MD}
Si la NAN est $> 1,0 \times 10^9/L$ durant 3 jours consécutifs :	Réduire à $5 \mu\text{g/kg/jour}$ (* voir ci-dessous)
Par la suite : Si la NAN demeure $> 1,0 \times 10^9/L$ durant 3 autres jours consécutifs	Cesser le traitement par NEUPOGEN ^{MD}
Si la NAN baisse à $< 1,0 \times 10^9/L$	Reprendre le traitement à $5 \mu\text{g/kg/jour}$

* Si la NAN baisse à $< 1,0 \times 10^9/L$ durant l'administration d'une dose de $5 \mu\text{g/kg/jour}$, il est recommandé d'augmenter la dose de NEUPOGEN^{MD} à $10 \mu\text{g/kg/jour}$, puis de suivre les étapes décrites précédemment.

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

Dans un cas de mobilisation des CSSP, la dose recommandée de NEUPOGEN^{MD} s'établit à $10 \mu\text{g/kg/jour}$ administrée en une seule injection sous-cutanée ou par perfusion de 24 heures en continu. Il est recommandé d'administrer NEUPOGEN^{MD} au moins 4 jours avant la première leucaphérèse, et de poursuivre le traitement jusqu'au jour de la dernière leucaphérèse. Les prélèvements doivent débuter le 5^e jour et se poursuivre quotidiennement jusqu'à l'obtention de la quantité désirée de cellules souches hématopoïétiques. Dans le cas d'une mobilisation des cellules souches du sang périphérique par NEUPOGEN^{MD}, un schéma de prélèvements par leucaphérèse les 5^e, 6^e et 7^e jours d'un traitement de 7 jours s'est révélé efficace.

Le médecin traitant détermine le nombre de cellules souches à prélever et à réinjecter. Il doit tenir compte de ce qui suit :

- On n'a pas encore déterminé le nombre minimal ou optimal de cellules souches à obtenir par leucaphérèse pour assurer une reconstitution hématopoïétique adéquate. Toutefois, des études révèlent que la perfusion d'un nombre plus élevé de cellules souches semble s'apparenter à l'abrègement de la période de rétablissement de la numération des neutrophiles et des plaquettes.
- Étant donné la non-standardisation des épreuves de quantification des cellules souches mesurées en tant que cellules CD34⁺ ou unités formant des colonies de granulocytes-macrophages, des écarts peuvent exister entre les laboratoires.
- Des facteurs autres que la posologie de NEUPOGEN^{MD}, dont le recours antérieur à une chimiothérapie ou à une radiothérapie cytotoxique, peuvent influencer sur le nombre et la qualité des cellules souches mobilisées et prélevées par leucaphérèse.

À la suite d'une greffe de CSSP, la dose recommandée de NEUPOGEN^{MD} s'établit à 5 µg/kg/jour, administrée soit par voie sous-cutanée, soit par perfusion intraveineuse. La dose quotidienne de NEUPOGEN^{MD} doit être ajustée en fonction du schéma posologique présenté ci-dessus (voir *Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myéloablatrice suivie d'une greffe de moelle osseuse*).

Patients infectés par le VIH

La dose initiale recommandée de NEUPOGEN^{MD} est de 1 µg/kg/jour ou de 300 µg, 3 fois par semaine, administrée par injection sous-cutanée jusqu'à l'obtention et au maintien d'une numération normale des neutrophiles ($NAN \geq 2 \times 10^9/L$). Des ajustements de la dose peuvent être nécessaires pour maintenir la NAN entre 2×10^9 et $10 \times 10^9/L$.

Après la correction de la neutropénie, on doit établir la dose efficace minimale nécessaire au maintien d'une numération normale des neutrophiles. Il est conseillé d'administrer une dose initiale de 300 µg par injection sous-cutanée 3 fois par semaine. Un nouvel ajustement de la dose peut s'avérer nécessaire au maintien de la NAN entre 2×10^9 et $10 \times 10^9/L$.

Dans le cadre d'essais cliniques, la dose maximale de NEUPOGEN^{MD} n'a jamais excédé 10 µg/kg/jour.

Patients atteints de neutropénie chronique grave

Dose initiale

Neutropénie congénitale : la dose initiale quotidienne recommandée s'établit à 12 µg/kg (dose unique ou fractionnée), à administrer par voie sous-cutanée.

Neutropénie idiopathique ou cyclique : la dose initiale quotidienne recommandée s'établit à 5 µg/kg (dose unique ou fractionnée), à administrer par voie sous-cutanée.

Ajustements de la dose

Il est possible d'administrer quotidiennement NEUPOGEN^{MD} en une seule injection sous-cutanée afin d'accroître et de maintenir la NAN au-dessus de $1,5 \times 10^9/L$. Il est nécessaire d'administrer quotidiennement le produit à long terme pour maintenir une numération adéquate des neutrophiles. Après 1 ou 2 semaines de traitement, il est possible de doubler la dose initiale ou de la réduire de moitié. Par la suite, on ajustera la dose selon les besoins du patient, à intervalles de 1 ou 2 semaines tout au plus, afin de maintenir la NAN entre $1,5 \times 10^9/L$ et $10 \times 10^9/L$. Si la NAN dépasse $25 \times 10^9/L$, il est recommandé de procéder plus régulièrement à un hémogramme et à une mesure de la NAN (tous les 2 jours, p. ex.), puis de réduire la dose si la NAN demeure supérieure à $25 \times 10^9/L$ durant 1 semaine. Voici les doses quotidiennes médianes administrées dans le cadre du programme de pharmacovigilance sur le traitement de la NCG par NEUPOGEN^{MD} (durée médiane : 4,4 ans) : neutropénie congénitale : 6,9 µg/kg; neutropénie cyclique : 2,1 µg/kg; neutropénie idiopathique : 1,2 µg/kg.

Lors d'essais cliniques sur le traitement de la NCG par NEUPOGEN^{MD}, 91 % des sujets ont répondu à des doses ≤ 12 µg/kg/jour, et 97 % des sujets ont répondu à des doses ≤ 24 µg/kg/jour.

En conséquence, si certains patients atteints de NCG ne répondent pas à la dose initiale recommandée, il est conseillé de leur administrer une dose maximale de 24 µg/kg/jour. Il est à noter que dans certains cas, l'administration d'une dose plus élevée n'a entraîné une augmentation de la NAN et une amélioration de l'état clinique que chez un nombre restreint de sujets.

Administration

NEUPOGEN^{MD} doit être administré par injection sous-cutanée ou par voie intraveineuse et ne doit pas être administré par une autre voie.

NEUPOGEN^{MD} ne doit pas être secoué vigoureusement.

Lorsque le médecin détermine la compétence du patient quant à l'auto-administration sûre et efficace de NEUPOGEN^{MD}, il doit fournir au patient tous les renseignements nécessaires sur la posologie et le mode d'administration du médicament. Si le médecin prescrit l'emploi du produit à domicile, il doit fournir des directives détaillées au patient quant à l'élimination des aiguilles et l'aviser de ne jamais réutiliser une aiguille, une seringue ou un flacon de médicament. Le patient doit disposer d'un contenant résistant aux perforations pour éliminer les seringues et les aiguilles usagées. Il doit se débarrasser du contenant rempli, conformément aux directives du médecin.

Dilution

Le cas échéant, il est possible de diluer NEUPOGEN^{MD} dans une solution de dextrose à 5 %. Lorsqu'on dilue NEUPOGEN^{MD} à une concentration de 5 à 15 µg/mL, il faut le protéger contre l'adsorption des matières plastiques grâce à l'ajout d'albumine (humaine) à une concentration de 2,0 mg/mL. Après dilution dans une solution de dextrose à 5 % ou de dextrose à 5 % renfermant de l'albumine (humaine), NEUPOGEN^{MD} est compatible avec les flacons en verre, les sacs en PVC et en polyoléfine pour perfusion intraveineuse, ainsi que les seringues en polypropylène.

Il est déconseillé de diluer NEUPOGEN^{MD} à une concentration finale < 5 µg/mL, même en présence d'albumine (humaine). **Ne diluez jamais le produit dans une solution saline, car il peut précipiter.**

SURDOSAGE

La dose maximale tolérée de NEUPOGEN^{MD} (filgrastim) n'a pas été établie. Lors d'essais visant à déterminer l'intervalle posologique, 5 des 16 sujets recevant une dose ≥ 69 µg/kg/jour ont été retirés de l'essai, en raison d'effets indésirables. Dans le cadre de ces essais cliniques, entre autres, seuls 2 sujets sur les 253 ayant reçu des doses plus faibles ont été retirés en raison d'effets indésirables.

Lors d'essais cliniques menés sur l'administration de NEUPOGEN^{MD} à des sujets cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive, des numérations leucocytaires $> 100 \times 10^9/L$ ont été relevées chez moins de 2 % des sujets. Ces valeurs n'ont été liées à aucun des effets indésirables observés en cours d'étude.

Pour éviter le risque de leucocytose excessive, il est recommandé de cesser le traitement par NEUPOGEN^{MD} si la NAN dépasse $10 \times 10^9/L$ après l'atteinte du nadir post-chimiothérapeutique.

Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive, l'arrêt du traitement par NEUPOGEN^{MD} entraîne généralement une baisse de 50 % du taux des neutrophiles circulants en 1 ou 2 jours, ainsi que le rétablissement des concentrations préalables au traitement dans 1 à 7 jours.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le filgrastim, facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) humain, est fabriqué grâce à la technologie de l'ADN recombinant. Le G-CSF régule la production des polynucléaires neutrophiles au sein de la moelle osseuse; le G-CSF endogène est une glycoprotéine produite par les monocytes, les fibroblastes et les cellules endothéliales¹⁷⁻²¹. La recherche a démontré les effets directs minimaux *in vivo* ou *in vitro* de ce facteur de croissance hématopoïétique sur la production d'autres espèces de cellules hématopoïétiques^{21,22}. NEUPOGEN^{MD} (filgrastim) constitue l'appellation commerciale d'un facteur de croissance granulocytaire humain méthionylé recombinant (r-metHuG-CSF).

Pharmacodynamique

Lors d'études de phase I menées auprès de 96 sujets présentant différentes formes de cancer non myéloïde, NEUPOGEN^{MD} a donné lieu à une augmentation proportionnelle à la dose de la numération des neutrophiles, et ce, à toutes les doses administrées (plage : 1 à $70 \mu\text{g/kg/jour}$)²³⁻²⁵. Cette hausse de la numération des neutrophiles a été observée lors de l'administration de NEUPOGEN^{MD} par voie intraveineuse (de 1 à $70 \mu\text{g/kg}$ 2 fois par jour)²³, par voie sous-cutanée (de 1 à $3 \mu\text{g/kg}$ une fois par jour)²⁵ ou par perfusion sous-cutanée continue (de 3 à $11 \mu\text{g/kg/jour}$)²⁴. Après l'arrêt du traitement par NEUPOGEN^{MD}, la numération des neutrophiles est redescendue à sa valeur initiale en moins de 4 jours, dans la plupart des cas. L'analyse des neutrophiles isolés a révélé une activité phagocytaire normale (mesurée grâce à la chimioluminescence stimulée par le zymosan) ainsi qu'une activité chimiotactique normale (mesurée grâce à la migration sous agarose reposant sur la N-formyl-méthionyl-leucyl-phénylalanine [fMLP] comme agent chimiotactique) *in vitro*.

Des études antérieures ont indiqué un accroissement de la numération absolue des monocytes proportionnel à la dose chez la plupart des sujets recevant NEUPOGEN^{MD}. Toutefois, le pourcentage de monocytes calculé par formule leucocytaire s'est maintenu dans l'intervalle de

normalité. Lors de l'ensemble des études réalisées jusqu'à maintenant, la numération absolue des polynucléaires éosinophiles et basophiles est demeurée inchangée et s'inscrivait dans l'intervalle de normalité après l'administration de NEUPOGEN^{MD}. Chez certains sujets sains et patients cancéreux, toutefois, l'administration de NEUPOGEN^{MD} a entraîné une augmentation des numérations lymphocytaires.

Des formules leucocytaires obtenues lors d'essais cliniques ont démontré une transition vers les cellules souches granulocytaires (virage à gauche), ainsi que l'apparition de promyélocytes et de myéloblastes; ce phénomène a surtout été observé durant la phase de rétablissement des neutrophiles à la suite d'un nadir engendré par la chimiothérapie. On a également observé la présence de corps de Döhle, l'accroissement de la granulation des granulocytes, ainsi que l'hypersegmentation des neutrophiles. Ces changements transitoires n'ont occasionné aucune séquelle clinique et n'étaient pas nécessairement liés à une infection.

Pharmacocinétique

L'absorption et la clairance de NEUPOGEN^{MD} reposent sur un modèle pharmacocinétique de premier ordre, sans vraisemblablement dépendre de la concentration. On a observé une corrélation linéaire positive entre la dose parentérale, d'une part, et la concentration sérique ainsi que l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps, d'autre part. À la suite d'une perfusion intraveineuse continue de 20 µg/kg de NEUPOGEN^{MD} administrée sur une période de 24 heures, les concentrations sériques moyennes et médianes se sont établies respectivement à 48 ng/mL et à 56 ng/mL environ.

L'administration sous-cutanée de doses de 3,45 µg/kg et de 11,5 µg/kg a produit respectivement des concentrations sériques maximales de 4 et de 49 ng/mL, et ce, en l'espace de 2 à 8 heures. Chez des sujets sains et des patients cancéreux, le volume de distribution s'est établi à 150 mL/kg, en moyenne. La demi-vie d'élimination a atteint environ 3,5 heures chez ces deux populations. Les taux de clairance de NEUPOGEN^{MD} ont été de l'ordre de 0,5 à 0,7 mL/min/kg. Par ailleurs, l'administration de doses uniques par voie parentérale ou de doses quotidiennes par voie intraveineuse durant une période de 14 jours a généré des demi-vies comparables. Les demi-vies de NEUPOGEN^{MD} ont été similaires suivant l'administration intraveineuse (231 minutes, doses de 34,5 µg/kg) et l'administration sous-cutanée (210 minutes, doses de 3,45 µg/kg) du produit. Enfin, le recours à des perfusions intraveineuses continues pendant 24 heures de 20 µg/kg durant une période de 11 à 20 jours a stabilisé les concentrations sériques de NEUPOGEN^{MD} sans produire aucun signe d'accumulation médicamenteuse durant la période visée.

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants :

Dans le cadre d'une étude menée auprès de 15 enfants présentant un neuroblastome, 3 groupes de 5 enfants ont reçu chacun l'une de 3 doses de NEUPOGEN^{MD}, soit 5, 10 et 15 µg/kg/jour par voie sous-cutanée durant 10 jours. L'atteinte des concentrations maximales de NEUPOGEN^{MD}, lesquelles se sont inscrites entre 3 et 117 ng/mL, a eu lieu entre 4 et 12 heures après l'administration. Des concentrations mesurables de NEUPOGEN^{MD} ont été décelées durant tout

l'intervalle posologique de 24 heures. Les demi-vies d'élimination moyennes se sont établies respectivement à 5,8 heures et à 4,5 heures le premier et le dixième jour du traitement.

Personnes âgées : Il n'y a pas de données pharmacocinétiques sur les patients âgés de plus de 65 ans.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

NEUPOGEN^{MD} doit être conservé au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C. Évitez de secouer vigoureusement le produit.

L'exposition accidentelle du produit à la température ambiante (température maximale de 30 °C) ou à des températures de congélation ne nuit pas à sa stabilité.

Avant l'injection, NEUPOGEN^{MD} peut être laissé à la température ambiante pendant un maximum de 24 heures. Toute fiole laissée plus de 24 heures à la température ambiante doit être jetée.

Il convient d'inspecter visuellement les médicaments parentéraux pour y déceler toute particule ou décoloration avant l'administration, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

NEUPOGEN^{MD} ne doit pas être secoué vigoureusement.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

NEUPOGEN^{MD} (filgrastim) est un liquide stérile, transparent, incolore et sans agent de conservation, destiné à l'administration parentérale. Chaque fiole monodose de NEUPOGEN^{MD} contient 300 µg (3×10^7 unités/mL) de filgrastim formulé dans une solution tampon d'acétate de sodium de 10 mM à un pH de 4,0, renfermant 5 % de sorbitol et 0,004 % de Tween^{MD} 80.

Voici la composition quantitative de NEUPOGEN^{MD} (par mL) :

Filgrastim	300 µg
Acétate	0,59 mg
Sorbitol	50,0 mg
Tween ^{MD} 80	0,004 %
Sodium	0,035 mg

Eau injectable

1,0 mL

USP q.s. ad

Amgen Inc. exécute les activités de remplissage et de conditionnement de NEUPOGEN^{MD} ou les confie à un sous-traitant externe autorisé par Santé Canada, en vertu des bonnes pratiques de fabrication.

Formes posologiques

NEUPOGEN^{MD} (filgrastim) est offert en fioles de 2 formats : 1 mL et 1,6 mL.

Les fioles monodoses sans agent de conservation de 1 mL renferment 300 µg de filgrastim (300 µg/mL) et sont distribuées en boîtes de 10.

Les fioles monodoses sans agent de conservation de 1,6 mL renferment 480 µg de filgrastim (300 µg/mL) et sont distribuées en boîtes de 10.

NEUPOGEN^{MD} : Utilisez une seule dose par fiole; ne réintroduisez pas d'aiguille dans la fiole. Jetez les portions inutilisées. Ne conservez aucune portion de médicament non utilisé pour administration ultérieure.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Filgrastim

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : Filgrastim est composé de 175 acides aminés avec un poids moléculaire de 18 800 daltons

Formule développée : Filgrastim est une protéine composée de 175 acides aminés, est fabriqué par la technologie de l'ADN recombinant. Il est produit par la bactérie *Escherichia coli* (*E. coli*) dans laquelle on a inséré le gène humain du G-CSF. Le poids moléculaire de NEUPOGEN^{MD} s'établit à 18 800 daltons. L'ordre des acides aminés du filgrastim est identique à la séquence naturelle prédite par l'analyse des séquences de l'ADN humain, si ce n'est l'addition d'une méthionine à l'extrémité N-terminale, nécessaire à son expression par *E. coli*. Étant donné que le filgrastim est produit par la bactérie *E. coli*, il n'est pas glycosylé et est donc différent du G-CSF humain.

Caractéristiques du produit

NEUPOGEN^{MD} (filgrastim) est un liquide stérile, transparent, incolore et sans agent de conservation.

ESSAIS CLINIQUES

Résultats d'essais

Expérience clinique : Réponse à NEUPOGEN^{MD}

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

On a démontré l'innocuité et l'efficacité de NEUPOGEN^{MD} quant à l'accélération du rétablissement des numérations de neutrophiles après l'administration de divers schémas chimiothérapeutiques destinés à différentes formes de cancer. Lors d'un essai clinique de phase III sur le traitement du cancer du poumon à petites cellules, des sujets ont reçu

NEUPOGEN^{MD} (de 4 à 8 µg/kg/jour, du 4^e au 17^e jour) par voie sous-cutanée ou un placebo. Au cours de cet essai, NEUPOGEN^{MD} a procuré les bienfaits suivants : prévention d'infections caractérisées par une neutropénie fébrile, réduction du nombre d'hospitalisations et diminution du recours aux antibiotiques.

Lors de l'essai de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé contre placebo, les sujets atteints d'un cancer du poumon à petites cellules²⁶ ont été assignés au hasard à un groupe devant recevoir NEUPOGEN^{MD} (n = 101) ou à un groupe placebo (n = 110). Parmi les 211 sujets inclus dans l'essai, 207 étaient admissibles à l'évaluation de l'innocuité (groupe traité par NEUPOGEN^{MD} : n = 98; groupe placebo : n = 109) et 199 étaient admissibles à l'évaluation de l'efficacité (groupe traité par NEUPOGEN^{MD} : n = 95; groupe placebo : n = 104). Le traitement par NEUPOGEN^{MD} a commencé le 4^e jour de l'essai, après l'administration d'une polychimiothérapie comportant les doses usuelles de cyclophosphamide, de doxorubicine et d'étoposide.

Durant le 1^{er} cycle, une réduction significative (de 51 %) de la fréquence de neutropénie fébrile a été observée au sein du groupe traité par NEUPOGEN^{MD}, comparativement au groupe placebo (28 % versus 57 %, respectivement; $p < 0,001$). Pour l'ensemble des six cycles de traitement, l'écart entre les taux de fréquence cumulatifs de neutropénie fébrile observés dans le groupe traité (40 %) et le groupe placebo (77 %) s'est révélé statistiquement significatif ($p < 0,001$). Le taux d'infections confirmées par culture a diminué de 50 %, passant de 13 % à 6,5 %.

Durant les six cycles de traitement, le nadir (gravité) absolu des neutrophiles et la durée de la neutropénie grave (jours où la numération absolue des neutrophiles [NAN] était $< 0,5 \times 10^9/L$) ont été significativement réduits chez le groupe ayant reçu NEUPOGEN^{MD}, en comparaison du groupe placebo ($p < 0,005$). Tous cycles de traitement confondus, la durée médiane de la neutropénie grave s'est établie à 6 jours par cycle au sein du groupe placebo, par rapport à 1 jour par cycle chez le groupe ayant reçu NEUPOGEN^{MD}.

En conséquence, le traitement par NEUPOGEN^{MD} a entraîné une réduction cliniquement et statistiquement significative de la fréquence d'infection, caractérisée en l'occurrence par une neutropénie fébrile, ainsi que de la gravité et de la durée de la neutropénie grave résultant d'une chimiothérapie.

L'hospitalisation des sujets et l'emploi d'antibiotiques ont été évalués à titre de paramètres secondaires (séquelles cliniques) à la neutropénie. Durant le 1^{er} cycle, la fréquence de neutropénie fébrile commandant l'hospitalisation a été significativement réduite (de 50 %) chez le groupe traité par NEUPOGEN^{MD}, comparativement au groupe placebo (26 % versus 55 %; $p < 0,001$). Pour l'ensemble des six cycles de traitement, le nombre moyen de jours d'hospitalisation a été réduit de 45 % au sein du groupe traité par NEUPOGEN^{MD}, en comparaison du groupe placebo. Qui plus est, le nombre moyen de jours d'administration d'antibiotiques par voie intraveineuse a été réduit de 47 %.

L'administration de NEUPOGEN^{MD} a accéléré l'atteinte du nadir de la NAN à la suite d'une chimiothérapie, en comparaison du groupe placebo (10^e jour versus 12^e jour). Les sujets ont bien

toléré l'administration quotidienne de NEUPOGEN^{MD} par voie sous-cutanée à des doses de 4 à 8 µg/kg durant une période maximale de 14 jours consécutifs, à la suite de chaque cycle chimiothérapeutique (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Chez 36 sujets ayant reçu une polychimiothérapie par M-VAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine) visant un carcinome cellulaire transitionnel de l'urothélium²³, la gravité ($p = 0,0001$) et de la durée de la granulocytopenie (numération absolue des granulocytes $< 1,0 \times 10^9/L$; $p = 0,0001$) ont été réduites durant les cycles ayant englobé l'administration de NEUPOGEN^{MD}, comparativement aux cycles de chimiothérapie exempts de NEUPOGEN^{MD}. Le rétablissement accéléré des numérations granulocytaires durant les cycles de polychimiothérapie par M-VAC comportant l'administration de NEUPOGEN^{MD} a donné lieu à une augmentation cliniquement et statistiquement significative du nombre de sujets admissibles à l'administration des doses de méthotrexate et de vinblastine prévues le 14^e jour du cycle ($p = 0,0001$). En général, NEUPOGEN^{MD} a été bien toléré à toutes les doses (dose maximale de 115 µg/kg/jour) administrées par perfusion intraveineuse de 15 à 30 minutes entre les 4^e et 11^e jours du cycle de polychimiothérapie par M-VAC, lequel a duré 21 jours.

Lors du traitement de diverses tumeurs malignes à un stade avancé par le melphalan²⁴, 45 sujets ont reçu plusieurs doses de NEUPOGEN^{MD} par le biais de 3 modes d'administration (bolus sous-cutané, voie intraveineuse et perfusion sous-cutanée). L'objectif de cette étude non contrôlée consistait à déterminer la dose adéquate. NEUPOGEN^{MD} a eu un effet proportionnel à la dose sur la NAN maximale ($p = 0,004$ [analyse non paramétrique des réponses ordonnées]). Par ailleurs, une analyse descriptive a révélé que le traitement par NEUPOGEN^{MD} abrégeait la neutropénie grave (NAN $< 0,5 \times 10^9/L$), et ce, indépendamment du mode d'administration.

L'effet de NEUPOGEN^{MD} a également été étudié auprès de 12 sujets recevant une chimiothérapie (doxorubicine, ifosfamide en association avec Mesna et étoposide) en raison d'un cancer du poumon à petites cellules²⁵. Il y a eu une alternance des cycles de chimiothérapie sans NEUPOGEN^{MD} et des cycles comportant l'administration de NEUPOGEN^{MD} à la suite d'une chimiothérapie. Une réduction statistiquement significative de la durée de la neutropénie grave (NAN $< 0,5 \times 10^9/L$) et de la neutropénie modérée (NAN $< 1,0 \times 10^9/L$) a été notée dans le groupe traité par NEUPOGEN^{MD} comparativement au groupe sans NEUPOGEN^{MD} durant les 1^{er} et 2^e cycles ($p = 0,01$ dans chaque cas [test de rang de Wilcoxon]). La neutropénie fébrile et l'hospitalisation ont également été abrégées. NEUPOGEN^{MD} a été bien toléré à des doses allant de 1 à 45 µg/kg/jour, administrées par perfusion continue du 4^e au 17^e jour du cycle chimiothérapeutique, lequel a duré 21 jours.

Soixante-trois enfants présentant un neuroblastome à un stade avancé et souffrant de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) ont reçu un maximum de 6 cycles chimiothérapeutiques, suivi d'un traitement par NEUPOGEN^{MD}. Les résultats ont démontré l'efficacité de NEUPOGEN^{MD} quant à la réduction de la fréquence et de la durée de la neutropénie ainsi que de la neutropénie fébrile chez les enfants recevant une chimiothérapie cytotoxique. Ces résultats se comparent aux données recueillies lors d'études antérieures sur le recours aux facteurs stimulants de recombinaison comme adjuvants à la chimiothérapie chez l'adulte et l'enfant²⁷.

Patients atteints de leucémie myéloïde aiguë

Lors d'un essai clinique de phase III, multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo, 521 sujets (âge médian : 54 ans; intervalle de 16 à 89 ans) ayant subi une récurrence de leucémie myéloïde aiguë ont reçu 1 ou 2 cycles de chimiothérapie d'induction et, advenant une rémission, 1 ou 2 cycles de chimiothérapie de consolidation.

Le traitement par NEUPOGEN^{MD} a réduit significativement la durée de la neutropénie ainsi que les conséquences cliniques découlant d'une chimiothérapie d'induction, soit la fièvre, l'administration d'antibiotiques par voie intraveineuse et l'hospitalisation. Chez le groupe traité par NEUPOGEN^{MD}, la durée médiane de la neutropénie ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{L}$) a diminué de 5 jours durant le premier cycle de chimiothérapie d'induction ($p = 0,0001$). De plus, la durée de la fièvre a été réduite de 1,5 jour ($p = 0,009$), l'emploi d'antibiotiques intraveineux, de 3,5 jours ($p = 0,0001$) et la durée médiane de l'hospitalisation, de 5 jours ($p = 0,0001$). Lors des cycles ultérieurs, NEUPOGEN^{MD} a produit un effet similaire sur la durée de la neutropénie, donnant lieu à une réduction de la fièvre, du recours aux antibiotiques intraveineux et du séjour à l'hôpital. Les taux de rémission, le délai précédant l'évolution de la maladie et le taux global de survie ont été similaires dans les deux groupes de traitement.

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

Dans le cadre de 2 essais à répartition aléatoire et contrôlés distincts, des sujets présentant un lymphome hodgkinien et non hodgkinien ont reçu une chimiothérapie myéloablatrice et une greffe de moelle osseuse autologue (GMOA). Lors du premier essai ($n = 54$), NEUPOGEN^{MD} a été administré à des doses de 10 ou de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$; un troisième groupe n'a reçu aucun traitement par NEUPOGEN^{MD}. L'essai a révélé une réduction statistiquement significative de la durée médiane (en jours) de la neutropénie grave ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{L}$) dans les groupes traités par NEUPOGEN^{MD} en comparaison du groupe témoin (23 jours dans le groupe témoin, 11 jours dans le groupe ayant reçu la dose de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ et 14 jours dans le groupe ayant reçu la dose de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ [11 jours pour l'ensemble des groupes de traitement; $p = 0,004$]).

Lors du second essai ($n = 44$; 43 sujets évaluable), NEUPOGEN^{MD} a été administré à des doses de 10 ou de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$; un troisième groupe n'a reçu aucun traitement par NEUPOGEN^{MD}. L'essai a révélé une réduction statistiquement significative de la durée médiane (en jours) de la neutropénie grave chez le groupe traité par NEUPOGEN^{MD}, comparativement au groupe témoin (21,5 jours chez le groupe témoin et 10 jours chez les 2 groupes de traitement; $p < 0,001$). On a également constaté une réduction significative de la durée (en jours) de la neutropénie fébrile (13,5 jours chez le groupe témoin, 5 jours chez le groupe ayant reçu la dose de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ et 5,5 jours chez le groupe ayant reçu la dose de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ [5 jours pour l'ensemble des groupes de traitement; $p < 0,0001$]). En outre, on a observé une réduction, bien que non significative sur le plan statistique, du nombre de jours d'hospitalisation et du recours aux antibiotiques. Il n'y a eu aucun effet sur les concentrations érythrocytaires ni sur les concentrations plaquettaires.

Dans le cadre d'un essai à répartition aléatoire et contrôlé par placebo, 70 sujets présentant des tumeurs myéloïdes et non myéloïdes ont reçu une chimiothérapie myéloablatrice et une allogreffe de moelle osseuse, suivies d'une dose de 300 µg/m²/jour de NEUPOGEN^{MD}. Une réduction statistiquement significative de la durée médiane (en jours) de la neutropénie grave a été observée chez le groupe traité en comparaison du groupe témoin (19 jours chez le groupe témoin et 15 jours chez le groupe de traitement; $p < 0,001$), ainsi que du délai de rétablissement de la NAN à une valeur $\geq 0,5 \times 10^9/L$ (21 jours chez le groupe témoin et 16 jours chez le groupe de traitement; $p < 0,001$).

Lors de trois essais sans répartition aléatoire ($n = 119$), des sujets ont reçu une GMOA et un traitement par NEUPOGEN^{MD}. Le premier essai ($n = 45$) portait sur des sujets atteints d'un cancer du sein et d'un mélanome malin. Le deuxième essai ($n = 39$) portait sur des sujets souffrant de la maladie de Hodgkin et le troisième essai ($n = 35$) portait sur des sujets atteints d'un lymphome non hodgkinien, d'une leucémie aiguë lymphoblastique et d'une tumeur des cellules germinales. Dans le cadre de ces essais, le rétablissement de la NAN à une valeur $\geq 0,5 \times 10^9/L$ s'est étalé sur une période médiane de 11,5 à 13 jours.

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

L'administration de NEUPOGEN^{MD} seul ou à la suite d'une chimiothérapie mobilise les cellules souches hématopoïétiques présentes dans le sang périphérique. Il est possible de prélever et de perfuser ces cellules souches autologues du sang périphérique à la suite d'une chimiothérapie à dose élevée, afin de remplacer ou de compléter une greffe de moelle osseuse. La perfusion de cellules souches du sang périphérique accélère le rétablissement de la numération des neutrophiles et des plaquettes, réduisant ainsi le risque de complications hémorragiques et le recours aux transfusions plaquettaires.

Prélèvement de CSSP mobilisées par NEUPOGEN^{MD}

Lors de quatre essais ($n = 126$), des sujets atteints d'un lymphome non hodgkinien, de la maladie de Hodgkin, d'une leucémie aiguë lymphoblastique et d'un cancer du sein ont reçu un traitement par NEUPOGEN^{MD} durant 6 ou 7 jours. Ce traitement visait à mobiliser les cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique, où on les a prélevées au moyen de trois aphérèses réalisées les 5^e, 6^e et 7^e jours (chez 13 des sujets inclus à l'une de ces études, les prélèvements par aphérèse ont eu lieu les 4^e, 6^e et 8^e jours). Les doses et les schémas posologiques de NEUPOGEN^{MD} testés lors de deux de ces essais ont augmenté le nombre de CSSP au sein du produit prélevé par aphérèse, en comparaison du produit obtenu au départ par leucaphérèse.

Traitement par NEUPOGEN^{MD} à la suite d'une greffe de CSSP mobilisées par NEUPOGEN^{MD}

Lors d'un essai à répartition aléatoire mené auprès de sujets souffrant de la maladie de Hodgkin ou présentant un lymphome non hodgkinien et suivant une chimiothérapie myéloablatrice, 27 sujets ont reçu une greffe de CSSP mobilisées par NEUPOGEN^{MD}, suivie d'un traitement par NEUPOGEN^{MD}, et 31 sujets ont reçu une GMOA en association avec un traitement par NEUPOGEN^{MD}. Comparativement au groupe ayant reçu une GMOA, on a observé ce qui suit

chez les sujets assignés au groupe ayant reçu une greffe de CSSP mobilisées par NEUPOGEN^{MD} : le nombre médian de jours où l'on a effectué des transfusions plaquettaires a été significativement inférieur (6 jours versus 10 jours; $p < 0,001$); le délai médian précédant le maintien de la numération plaquettaire à un taux $> 20 \times 10^9/L$ a été significativement plus court (16 jours versus 23 jours; $p = 0,02$); le délai médian précédant le rétablissement d'une NAN stabilisée à une valeur $\geq 0,5 \times 10^9/L$ a été significativement plus court (11 jours versus 14 jours; $p = 0,005$) et la durée de l'hospitalisation a été significativement plus courte (17 jours versus 23 jours; $p = 0,002$).

Dans l'ensemble, le traitement par les cellules souches du sang périphérique mobilisées par NEUPOGEN^{MD} a permis un rétablissement hématologique rapide et soutenu. Les données hématologiques du suivi à long terme (limité à 100 jours), recueillies auprès des sujets traités par les cellules souches du sang périphérique administrées seules ou en association avec une greffe de moelle osseuse, ont été comparées à des données historiques portant sur des sujets traités par une GMOA seulement (données issues d'un seul essai). Cette analyse rétrospective a révélé la durabilité de la prise de greffe.

Patients atteints de neutropénie chronique grave

Lors d'un essai de phase III sur la neutropénie chronique grave (NCG), des sujets ayant reçu un diagnostic de neutropénie congénitale, cyclique et idiopathique ont fait l'objet d'une évaluation²⁸. Chez les sujets non traités, la NAN médiane s'établissait à $0,210 \times 10^9/L$. Le traitement par NEUPOGEN^{MD} a été modifié de façon à maintenir la NAN médiane entre $1,5 \times 10^9/L$ et $10 \times 10^9/L$. Une réponse complète a été observée chez 88 % des sujets (définie par une NAN médiane de $1,5 \times 10^9/L$ durant 5 mois de traitement par NEUPOGEN^{MD}). Dans l'ensemble, la réponse complète à NEUPOGEN^{MD} a été observée en 1 ou 2 semaines. Après 5 mois de traitement par NEUPOGEN^{MD}, la NAN médiane atteignait $7,46 \times 10^9/L$ (intervalle de 0,03 à $30,88 \times 10^9/L$) pour l'ensemble des sujets. Parmi la population ayant répondu au traitement par NEUPOGEN^{MD}, la NAN médiane a généralement été plus basse chez les patients atteints de neutropénie congénitale que chez ceux qui présentaient une neutropénie idiopathique ou cyclique.

En général, les doses requises étaient plus élevées chez les sujets atteints de neutropénie congénitale (de 2,3 à $40 \mu\text{g/kg/jour}$) que chez les sujets atteints de neutropénie idiopathique (de 0,6 à $11,5 \mu\text{g/kg/jour}$) ou cyclique (de 0,5 à $6 \mu\text{g/kg/jour}$).

Sur les plans clinique et statistique, le traitement quotidien par NEUPOGEN^{MD} a réduit significativement la fréquence et la durée de la fièvre, de l'infection et des ulcères oropharyngés. En conséquence, ce traitement a également diminué le recours aux antibiotiques et le taux d'hospitalisation. En outre, les sujets traités par NEUPOGEN^{MD} ont signalé moins d'épisodes de diarrhée, de nausées, de fatigue et de pharyngite. Ces résultats cliniques peuvent se traduire par une amélioration de la qualité de vie des sujets²⁷.

Patients infectés par le VIH

L'innocuité et l'efficacité de NEUPOGEN^{MD} ont été démontrées en matière de prévention et de traitement de la neutropénie chez des patients infectés par le VIH. Mené auprès de 258 sujets, un essai multicentrique, à répartition aléatoire et contrôlé a permis d'observer une réduction statistiquement significative de la fréquence de neutropénie de grade 4 (NAN < 0,5 x 10⁹/L, $p < 0,0001$) chez les sujets traités par NEUPOGEN^{MD}. En effet, l'essai a permis de confirmer la présence d'une neutropénie de grade 4 chez 3 (1,7 %) des 172 sujets traités par NEUPOGEN^{MD} ainsi que chez 19 (22,1 %) des 86 sujets non traités.

Au cours des 168 jours de cet essai à répartition aléatoire, on a constaté 128 cas d'apparition ou d'aggravation d'infections bactériennes chez 85 sujets. Parmi ces infections, 26 ont été considérées comme des infections bactériennes graves (grade de toxicité ≥ 3 , d'après la classification de l'OMS). Chez les sujets traités par NEUPOGEN^{MD}, la fréquence d'infections bactériennes a diminué de 31 % ($p = 0,07$ [$p = 0,03$ après correction en fonction du nombre d'infections opportunistes antérieures et de la numération initiale des CD4]) et la fréquence des infections bactériennes graves, de 54 % ($p = 0,005$; valeur corrigée : $p = 0,002$), comparativement aux sujets non traités. Pour l'ensemble des groupes inclus à l'essai, le nombre total d'hospitalisations ou d'hospitalisations prolongées à la suite d'une infection bactérienne s'est établi à 24 chez 21 sujets, pour une durée totale de 392 jours. En outre, le nombre de journées d'hospitalisation pour cause d'infection bactérienne a été réduit de 45 % ($p = 0,05$; valeur corrigée : $p = 0,03$). Chez les sujets traités par NEUPOGEN^{MD}, le nombre de journées d'administration d'antibactériens par voie intraveineuse a également diminué de 28 % ($p = 0,17$; valeur corrigée : $p = 0,08$).

Lors de 3 essais cliniques ouverts et sans répartition aléatoire, le délai médian de réponse à l'administration quotidienne ou intermittente de NEUPOGEN^{MD} (réponse = atteinte d'une NAN > 2 x 10⁹/L) s'est inscrit entre 2 et 9 jours (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La posologie de NEUPOGEN^{MD} a été ajustée pour maintenir la NAN entre 2 x 10⁹/L et 10 x 10⁹/L.

Un essai à répartition aléatoire et contrôlé a révélé une augmentation de 12 % du nombre de jours durant lesquels des sujets ont pu recevoir un traitement myélosuppresseur à dose complète ou élevée. Par ailleurs, lors d'un essai multicentrique et non comparatif mené auprès de 200 sujets, NEUPOGEN^{MD} a permis d'augmenter ou de maintenir la dose de ganciclovir, de zidovudine, de triméthoprime-sulfaméthoxazole et de pyriméthamine chez plus de 80 % des sujets, ou d'ajouter au moins un médicament à leur traitement. Le traitement par NEUPOGEN^{MD} a permis d'augmenter d'environ 20 % le nombre de médicaments (parmi les 4 agents susmentionnés) administrés par sujet.

Lors d'un essai ouvert visant à évaluer la fonction neutrophile grâce à la chimioluminescence *in vitro*, on a observé une intensification de l'activité oxydasique-myéloperoxydasique et un accroissement possible de la capacité de destruction microbienne chez des sujets traités par NEUPOGEN^{MD}.

Lors de l'essai à répartition aléatoire et contrôlé, 13 décès (5 %) sont survenus. Treize autres décès sont survenus dans les 30 jours suivant l'achèvement de l'essai. Les complications liées au VIH et l'évolution du sida constituaient les principales causes de ces décès. Aucune autre tendance n'a été observée relativement à la mortalité. Dans le cadre de 3 essais non contrôlés, 16 des 32 décès constatés ont été imputables à une évolution du sida, et les 16 autres ont découlé de complications liées au VIH. Dans l'ensemble de ces études cliniques, aucun des décès constatés par l'équipe de recherche n'était imputable ni vraisemblablement imputable à NEUPOGEN^{MD}.

Lors d'essais cliniques, l'analyse quantitative de l'amplification en chaîne par la polymérase fondée sur la transcriptase inverse de l'ARN du VIH-1 ainsi que la mesure des concentrations d'antigènes p24 du VIH-1 ont permis d'évaluer la modification de la charge virale du VIH. Ces essais n'ont révélé aucun signe d'accroissement de la réplication du VIH liée à l'administration de NEUPOGEN^{MD}.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le filgrastim, facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) humain, est fabriqué grâce à la technologie de l'ADN recombinant. Le G-CSF régule la production des polynucléaires neutrophiles au sein de la moelle osseuse; le G-CSF endogène est une glycoprotéine produite par les monocytes, les fibroblastes et les cellules endothéliales¹⁷⁻²¹. La recherche a démontré les effets directs minimaux *in vivo* ou *in vitro* de ce facteur de croissance hématopoïétique sur la production d'autres espèces de cellules hématopoïétiques^{21,22}. NEUPOGEN^{MD} (filgrastim) constitue l'appellation commerciale d'un facteur de croissance granulocytaire humain méthionylé recombinant (r-metHuG-CSF).

Études précliniques

D'après les résultats de l'ensemble des études précliniques, les effets pharmacologiques du filgrastim concordent avec son rôle en tant que régulateur spécifique de la production et de la fonction des neutrophiles.

Facteurs de croissance hématopoïétique

Les facteurs de croissance hématopoïétique sont des glycoprotéines qui agissent sur les cellules hématopoïétiques en se liant à des récepteurs de surface cellulaire spécifiques, stimulant ainsi la prolifération, la différenciation, l'engagement et l'activation fonctionnelle de certaines cellules terminales.

Le G-CSF endogène est un facteur de croissance hématopoïétique de lignée spécifique dont la sélectivité s'apparente à la lignée neutrophile. Le G-CSF n'est pas spécifique à l'espèce. La recherche a démontré qu'il agit principalement sur la prolifération^{29,30} et la différenciation^{29,31} des progéniteurs de polynucléaires neutrophiles, ainsi que sur l'activation fonctionnelle de certaines cellules terminales (notamment par l'accroissement de la capacité phagocytaire³², par l'amorçage du métabolisme cellulaire lié à la stimulation du métabolisme oxydatif³³, par la

cytotoxicité à médiation d'anticorps³⁴ et par l'expression accrue de certaines fonctions liées aux antigènes de surface cellulaire³⁵).

Effets pharmacologiques de NEUPOGEN^{MD}

Lors d'études de phase I menées auprès de 96 sujets présentant différentes formes de cancer non myéloïde, NEUPOGEN^{MD} a donné lieu à une augmentation proportionnelle à la dose de la numération des neutrophiles, et ce, à toutes les doses administrées (plage : 1 à 70 µg/kg/jour)²³⁻²⁵. Cette hausse de la numération des neutrophiles a été observée lors de l'administration de NEUPOGEN^{MD} par voie intraveineuse (de 1 à 70 µg/kg 2 fois par jour)²³, par voie sous-cutanée (de 1 à 3 µg/kg une fois par jour)²⁵ ou par perfusion sous-cutanée continue (de 3 à 11 µg/kg/jour)²⁴. Après l'arrêt du traitement par NEUPOGEN^{MD}, la numération des neutrophiles est redescendue à sa valeur initiale en moins de 4 jours, dans la plupart des cas. L'analyse des neutrophiles isolés a révélé une activité phagocytaire normale (mesurée grâce à la chimioluminescence stimulée par le zymosan) ainsi qu'une activité chimiotactique normale (mesurée grâce à la migration sous agarose reposant sur la N-formyl-méthionyl-leucyl-phénylalanine [fMLP] comme agent chimiotactique) *in vitro*.

Des études antérieures ont indiqué un accroissement de la numération absolue des monocytes proportionnel à la dose chez la plupart des sujets recevant NEUPOGEN^{MD}. Toutefois, le pourcentage de monocytes calculé par formule leucocytaire s'est maintenu dans l'intervalle de normalité. Lors de l'ensemble des études réalisées jusqu'à maintenant, la numération absolue des polynucléaires éosinophiles et basophiles est demeurée inchangée et s'inscrivait dans l'intervalle de normalité après l'administration de NEUPOGEN^{MD}. Chez certains sujets sains et patients cancéreux, toutefois, l'administration de NEUPOGEN^{MD} a entraîné une augmentation des numérations lymphocytaires.

Des formules leucocytaires obtenues lors d'essais cliniques ont démontré une transition vers les cellules souches granulocytaires (virage à gauche), ainsi que l'apparition de promyélocytes et de myéloblastes; ce phénomène a surtout été observé durant la phase de rétablissement des neutrophiles à la suite d'un nadir engendré par la chimiothérapie. On a également observé la présence de corps de Döhle, l'accroissement de la granulation des granulocytes, ainsi que l'hypersegmentation des neutrophiles. Ces changements transitoires n'ont occasionné aucune séquelle clinique et n'étaient pas nécessairement liés à une infection.

Pharmacocinétique

L'absorption et la clairance de NEUPOGEN^{MD} reposent sur un modèle pharmacocinétique de premier ordre, sans vraisemblablement dépendre de la concentration. On a observé une corrélation linéaire positive entre la dose parentérale, d'une part, et la concentration sérique ainsi que l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps, d'autre part. À la suite d'une perfusion intraveineuse continue de 20 µg/kg de NEUPOGEN^{MD} administrée sur une période de 24 heures, les concentrations sériques moyennes et médianes se sont établies respectivement à 48 ng/mL et à 56 ng/mL environ.

L'administration sous-cutanée de doses de 3,45 µg/kg et de 11,5 µg/kg a produit respectivement des concentrations sériques maximales de 4 et de 49 ng/mL, et ce, en l'espace de 2 à 8 heures.

Chez des sujets sains et des patients cancéreux, le volume de distribution s'est établi à 150 mL/kg, en moyenne. La demi-vie d'élimination a atteint environ 3,5 heures chez ces deux populations. Les taux de clairance de NEUPOGEN^{MD} ont été de l'ordre de 0,5 à 0,7 mL/min/kg. Par ailleurs, l'administration de doses uniques par voie parentérale ou de doses quotidiennes par voie intraveineuse durant une période de 14 jours a généré des demi-vies comparables. Les demi-vies de NEUPOGEN^{MD} ont été similaires suivant l'administration intraveineuse (231 minutes, doses de 34,5 µg/kg) et l'administration sous-cutanée (210 minutes, doses de 3,45 µg/kg) du produit. Enfin, le recours à des perfusions intraveineuses continues pendant 24 heures de 20 µg/kg durant une période de 11 à 20 jours a stabilisé les concentrations sériques de NEUPOGEN^{MD} sans produire aucun signe d'accumulation médicamenteuse durant la période visée.

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants :

Dans le cadre d'une étude menée auprès de 15 enfants présentant un neuroblastome, 3 groupes de 5 enfants ont reçu chacun l'une de 3 doses de NEUPOGEN^{MD}, soit 5, 10 et 15 µg/kg/jour par voie sous-cutanée durant 10 jours. L'atteinte des concentrations maximales de NEUPOGEN^{MD}, lesquelles se sont inscrites entre 3 et 117 ng/mL, a eu lieu entre 4 et 12 heures après l'administration. Des concentrations mesurables de NEUPOGEN^{MD} ont été décelées durant tout l'intervalle posologique de 24 heures. Les demi-vies d'élimination moyennes se sont établies respectivement à 5,8 heures et à 4,5 heures le premier et le 10^e jour du traitement.

Personnes âgées : Il n'y a pas de données pharmacocinétiques sur les patients âgés de plus de 65 ans.

TOXICOLOGIE

Le facteur de croissance granulocytaire humain recombinant (r-metHuG-CSF) a été administré à des singes, à des chiens, à des hamsters, à des rats et à des souris dans le cadre d'un programme complet d'études de toxicologie précliniques comportant des études à court terme sur l'administration d'une dose unique, des études à moyen terme sur l'administration de doses répétées, ainsi que des études sur l'administration à long terme du produit.

L'administration d'une dose unique maximale de 115 µg/kg/animal (862,5 µg/kg, d'après le poids corporel moyen du groupe, mesuré avant l'étude) de r-metHuG-CSF par voie orale, intraveineuse, sous-cutanée ou intrapéritonéale n'a engendré aucune toxicité significative chez les souris, les rats et les hamsters. L'augmentation des numérations leucocytaires, observée chez les singes le 7^e jour de l'étude, constitue un résultat anticipé de l'activité pharmacologique du r-metHuG-CSF; ces numérations sont redescendues aux valeurs initiales le 14^e jour. En conséquence, la DL₅₀ d'une dose unique de r-metHuG-CSF dépasse les 3 450 µg/kg chez ces espèces; elle est d'au moins 50 à 600 fois supérieure à la dose maximale prévue pour l'humain.

Lors de l'étude à moyen terme sur l'administration de doses répétées, les changements observés après l'administration du r-metHuG-CSF étaient attribuables à l'action pharmacologique anticipée de la protéine. Chez les rats, les hamsters, les chiens et les singes, une intensification de la granulopoïèse a été mise en évidence par une augmentation proportionnelle à la dose des numérations leucocytaires totales, par un accroissement du pourcentage des neutrophiles segmentés dans le sang périphérique et par une élévation du rapport entre les cellules myéloïdes et érythroïdes présentes dans la moelle osseuse. Lors d'une étude de 14 jours menée sur les singes et d'une étude de 13 semaines menée sur les rats, les numérations plaquettaires ont diminué chez les 2 groupes ayant reçu une dose élevée. Chez toutes les espèces, des examens histopathologiques du foie et de la rate ont révélé des signes de granulopoïèse extramédullaire. En outre, une augmentation du poids splénique, apparemment proportionnelle à la dose, a été observée chez toutes les espèces.

Peu de changements significatifs des paramètres de la biochimie sanguine ont été observés chez les rats, les hamsters, les chiens et les singes. Toutefois, on a constaté une augmentation, proportionnelle à la dose, de la phosphatase alcaline sérique chez les rats. Cette augmentation pourrait correspondre à un accroissement de l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes, puisque certaines données publiées révèlent que les ostéoclastes sont dérivés de précurseurs hématopoïétiques. En conséquence, l'effet stimulant du r-metHuG-CSF sur la granulopoïèse peut altérer l'équilibre normal entre les ostéoclastes et les ostéoblastes. L'observation d'un accroissement de l'ostéoclasie et de l'ostéonagenèse dans les pattes postérieures (qui représentent 30 % de l'hématopoïèse chez les rats) appuie cette hypothèse. La modification de la chimie sérique s'est résorbée dès l'arrêt du traitement et ne semble avoir engendré aucune conséquence grave sur le plan toxicologique.

Si des rats ont survécu durant 13 semaines à l'administration quotidienne de doses maximales de 575 µg/kg de r-metHuG-CSF, 5 singes sur 8 (4 mâles et 1 femelle) ayant reçu des doses de 1 150 µg/kg de r-metHuG-CSF sont morts en moins de 18 jours. Des signes de toxicité neurologique ont précédé la mort, laquelle a été associée à une augmentation des numérations leucocytaires périphériques de 15 à 28 fois supérieures aux valeurs initiales, ainsi qu'à des foyers hémorragiques infiltrés par des neutrophiles dans le cerveau et le cervelet. Par contre, aucun singe n'est mort à la suite des 13 semaines d'administration quotidienne d'une dose de 115 µg/kg de r-metHuG-CSF par voie intraveineuse.

Aucun hamster ni aucun chien n'est mort à la suite d'une période de 14 jours d'administration du r-metHuG-CSF par voie intraveineuse à des doses maximales respectives de 34,5 µg/animal (équivalent à 213,9 µg/kg, d'après le poids corporel moyen du groupe, mesuré avant l'étude) et de 345 µg/kg. Toutefois, l'un des singes du groupe témoin est mort durant l'étude de 14 jours. En conséquence, la dose létale du r-metHuG-CSF est supérieure à 115 µg/kg/jour et la mort était liée à une exagération marquée de l'activité granulopoïétique.

RÉFÉRENCES

1. Zsebo KM, Cohen AM, Murdock DC, Boone TC, Inque H, Chazin VR, Hines D, and Souza LM. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: Molecular and biological characterization. *Immunobiol* 1986;172:175-184.
2. Alter BP. Hematology of Infancy and Childhood. WB Saunders Co. 1987;Chp 7:159-241.
3. Dale DC. Hematology. McGraw Hill. 1990;Chp 86:807-816.
4. Hutchinson RJ and Boxer LA. Hematology:Basic Principles and Practice. *Churchill Livingstone*. 1991;Chp 14:193-205.
5. Morris-Jones, PH. The late effects of cancer therapy in childhood. *Br. J. Cancer* 1991;64:1-2.
6. Schroeder TM and Kurth R. Spontaneous chromosomal breakage and high incidence of leukemia in inherited disease. *Blood* 1971;37:96-112.
7. Woods WG, Kobrinsky N, Buckley J, *et al.* Timed sequential induction therapy improves post-remission in pediatric acute myeloid leukemia (AML) [résumé]. *Med Pediatr Oncol* 1995;25:O147.
8. Bastion Y, Reyes F, Coiffier B, *et al.* Possible toxicity with the association of G-CSF and bleomycin. *Lancet* 1994;343:1221-1222.
9. Bertini M, Freilone R, Vitolo U, *et al.* P-VEBEC: A new 8-weekly schedule with or without rG-CSF for elderly patients with aggressive non-Hodgkin=s lymphoma. *Ann Oncol* 1994;5(10):895-900.
10. Fossa S, Kaye SB, Mead BM, *et al.* An MRC/EORTC randomized trial in poor prognosis metastatic teratoma comparing treatment with/without Filgrastim [résumé]. *Proc Ann Soc Clin Oncol* 1995;A656.
11. Ogawa M, Masaoka T, Mizoguchi H, *et al.* A phase II study of KRN 8601 rhG-CSF on neutropenia induced by chemotherapy for malignant lymphoma - a multi-institutional placebo controlled double-blind comparative study. *Gan To Kagaku Ryoho* (Japon). Mar 1990;17(1):365-373.
12. Pettengell R, Gurney H, Radford JA, *et al.* G-CSF to prevent dose limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood* 1992;80(6):1430-1436.

13. Blanke C, Loehrer P, Einhorn L, and Nichols C. A phase II study of VP-16 plus ifosfamide plus cisplatin plus vinblastine plus bleomycin (VIP/VB) with Filgrastim for advanced stage testicular cancer [résumé de réunion]. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1994;13:723a.
14. Saxman SB, Nichols CR, Stephens AW and Einhorn LH. Pulmonary toxicity in patients with advanced germ cell tumors receiving bleomycin with and without granulocyte colony stimulating factor. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14:A690.
15. Saxman SB, Nichols CR, Einhorn LH. Pulmonary toxicity in patients with advanced-stage germ cell tumors receiving bleomycin with and without granulocyte colony stimulating factor. *Chest* 1997;111(3):657-660.
16. Mathew A, Raviglione M, Nianjan U, *et al.* Splenectomy in patients with AIDS. *Amer J of Hem* 1989;32:184-189.
17. Zsebo KM, Yuschenkoff VN, Schiffer S, *et al.* Vascular endothelial cells and granulopoiesis: Interleukin-1 stimulates release of G-CSF and GM-CSF. *Blood* 1988;71:99-103.
18. Souza LM, Boone TC, Gabrilove J, *et al.* Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science* 1986;232:61-85.
19. Koeffler HP, Gasson I, Ranyard J, Souza LM, Shepard M, and Munker R. Recombinant human TNF stimulates production of granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1987;70:55-59.
20. Seelentag WK, Mermoud JJ, Montesano R, and Vassalli P. Additive effects of Interleukin 1 and tumor necrosis factor-alpha on the accumulation of the three granulocyte and macrophage colony-stimulating factor mRNAs in human endothelial cells. *EMBO J* 1987;6:2261-2265.
21. Metcalf D. The Haematopoietic colony stimulating factors. *Elsevier Sci Pub* 1984;Chp 13:55-92.
22. Burgess AW and Metcalf D. Characterization of a serum factor stimulating the differentiation of myelomonocytic leukemic cells. *Int J Cancer IF* 1980;26:647-654.
23. Gabrilove JL, Jakubowski A, Fain K, *et al.* Phase 1 study of granulocyte colony-stimulating factor in patients with transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Clin Invest* 1988;82:1454-1461.

24. Morstyn G, Souza L, Keech J, *et al.* Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. *Lancet* 1988;26:667-672.
25. Bronchud MH, Scarffe JH, Thatcher N, *et al.* Phase 1/2 study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving intensive chemotherapy for small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1987;56:809-813.
26. Crawford J, Ozer H, Stoller R, *et al.* Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991;325:164-170.
27. Fazio MT and Glaspy JA. The impact of granulocyte colony-stimulating factor on quality of life in patients with severe chronic neutropenia. *Oncol Nurs Forum* 1991;18:1411-1414.
28. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, *et al.* A randomized controlled phase 3 trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (Filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* 1993;81(10):2496-2502.
29. Welte K, Bonilla MA, Gillio AP, *et al.* Recombinant human G-CSF: Effects on hematopoiesis in normal and cyclophosphamide treated primates. *J Exp Med* 1987;165:941-948.
30. Duhrsen U, Villefal JL, Boyd J, *et al.* Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in cancer patients. *Blood* 1988;72:2074-2081.
31. Souza LM, Boone TC, Gabilove J, *et al.* Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: Effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science* 1986;232:61-65.
32. Weisbart RH, Kacena A, Schuh A, Golde DW. GM-CSF induces human neutrophil IgA-mediated phagocytosis by an IgA Fc receptor activation mechanism. *Nature* 1988;332:647-648.
33. Kitagawa S, Yuo A, Souza LM, Saito M, Milura Y, Takaku F. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor enhances superoxide release in human granulocytes stimulated chemotactic peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;144:1143.
34. Glaspy IA, Baldwin GC, Robertson PA, *et al.* Therapy for neutropenia in hairy cell leukemia with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Ann Int Med* 1988;109:789-795.

35. Yuo A, Kitagawa S, Ohsaka A, *et al.* Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor as an activator of human granulocytes: potentiation of responses triggered by receptor-mediated agonists and stimulation of C3bi receptor expression and adherence. *Blood* 1989;74:2144-2149.
36. Taylor K, Jagannath S, Spitzer G, *et al.* Recombinant human granulocyte colony stimulating factor hastens granulocyte recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1989;7:1791-1799.
37. Sheridan WP, Begley CG, Jutner CA, *et al.* Effect of peripheral-blood progenitor cell mobilized by Filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Lancet* 1992;339:640-644.
38. Masaoka T, *et al.* Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in allogeneic bone marrow transplantation. *Exp Hematol* 1989;17:1047-1050.
39. Sheridan WP, Wolf M, Lusk J. Granulocyte-colony stimulating factor and neutrophil recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *The Lancet II* 1989;891-895.
40. Alter B, Young N. Kostmann's Syndrome. Aplastic Anemia - Acquired and Inherited. 1993;22:391-394.
41. DeVries A, Peketh L, Joshua H. Leukemia and agranulocytosis in a member of a family with hereditary leukopenia. *Acta Medica Orientalia*. 1958;17:25-32.
42. Gilman PA, Jackson DP, Guild HG. Congenital agranulocytosis: Prolonged survival and terminal acute leukemia. *Blood*. 1970;36(5):576-585.
43. Wong WY, Williams D, Slovak ML, *et al.* Terminal acute myelogenous leukemia in a patient with congenital agranulocytosis. *American Journal of Hematology*. 1993; 43:133-138.
44. Rosen RB, Kang S. Congenital agranulocytosis terminating in acute myelomonocytic leukemia. *Journal of Pediatrics*. 1979;94(3):406-408.
45. Weetman RM, Boxer LA. Childhood neutropenia. *Pediatric Clinics of North America*. 1980;27(2):361-375.
46. Woods WG, Roloff JS, Lukens JN, *et al.* The occurrence of leukemia in patients with Schwachman Syndrome. *Journal of Pediatrics*. 1981;99(3):425-428.

47. Smith OP, Hann IM, Chessels JM, *et al.* Haematological abnormalities in Schwachman-Diamond syndrome. *British Journal of Haematology*. 1996;94:279-284.
48. Mack DR, Forstner GG, Wilschanski M, *et al.* Schwachman Syndrome: Exocrine pancreatic dysfunction and variable phenotypic expression. *Gastroenterology*. 1996; 111:1593-1602.
49. Medlock ES, Kaplan DL, Cecchini M, Ulich TR, del Castillo J, Andresen J. Granulocyte colony-stimulating factor crosses the placenta and stimulates fetal rat granulopoiesis. *Blood*. Feb 1993;81(4):916-922.
50. Novales JS, Salva AM, Modanlou HD, Kaplan DL, del Castillo J, Andresen J, Medlock ES. Maternal administration of granulocyte colony-stimulating factor improves neonatal rat survival after a lethal group B streptococcal infection. *Blood*. Feb 1993;81(4):923-927.
51. Calhoun DA, Rosa C, Christensen RD. Transplacental passage of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in women with an imminent preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(4):1306-1311.
52. Calhoun DA, Harcum J, Christensen RD. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration to women with an imminent preterm delivery. *Pediatric Research*. 1996;39(4): résumé 1747.
53. Calhoun DA, Christensen RD. Assessment of transplacental passage of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in women with an imminent preterm delivery. *Journal of Investigative Medicine*. Jan 1996; 44(1):114a.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

NEUPOGEN^{MD}
(filgrastim)

Ce dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie publiée à la suite de l'autorisation de vente de NEUPOGEN^{MD} au Canada. Il a été rédigé tout spécialement à l'intention des consommateurs. Vous (ou votre soignant) y trouverez des renseignements et des instructions concernant le mode d'injection de NEUPOGEN^{MD}. Puisqu'il s'agit d'un résumé, le présent document ne contient pas tout tous les renseignements au sujet de Neupogen^{MD}. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Qu'est-ce que NEUPOGEN^{MD}?

NEUPOGEN^{MD} est un facteur de croissance granulocytaire humain (G-CSF), qui est produit par la bactérie *E. coli*. Le G-CSF est une substance produite naturellement par l'organisme. Il stimule la croissance des neutrophiles, un type de globules blancs importants pour combattre une infection.

À quoi sert NEUPOGEN^{MD}?

NEUPOGEN^{MD} est utilisé pour traiter la neutropénie, une affection où l'organisme ne fabrique pas assez de neutrophiles. La neutropénie peut être une affection chronique causée par l'organisme qui ne fabrique pas assez de neutrophiles ou par des médicaments utilisés pour traiter le cancer. Dans certains cas, votre corps peut produire assez de neutrophiles, mais dans le cadre de votre traitement contre le cancer, votre médecin peut vouloir augmenter le nombre de certaines cellules sanguines (cellules CD34) afin de pouvoir les prélever. Les cellules sont prélevées par un processus appelé aphérèse. Les cellules prélevées vous sont ensuite réinjectées lorsque vous avez reçu des doses très élevées d'un traitement contre le cancer pour que votre nombre de globules revienne plus rapidement à la normale.

Comment NEUPOGEN^{MD} agit-il?

NEUPOGEN^{MD} agit en aidant votre organisme à fabriquer plus de neutrophiles. Pour s'assurer que NEUPOGEN^{MD} agit, votre médecin vous demandera de vous soumettre régulièrement à des tests sanguins afin de déterminer votre nombre de neutrophiles. Il est important de suivre les directives de votre médecin au sujet de ces tests.

Qui doit éviter de prendre NEUPOGEN^{MD}?

Ne prenez pas NEUPOGEN^{MD} si vous êtes :

- allergique à NEUPOGEN^{MD} (filgrastim) ou à l'un de ses ingrédients. Pour une liste des ingrédients de NEUPOGEN^{MD}, vérifiez ci-dessous et consultez la monographie.
- allergique à d'autres médicaments dérivés de la bactérie *E. coli*. En cas de doute, parlez-en à votre médecin.

Quel est l'ingrédient médicamenteux de NEUPOGEN^{MD}?

Le filgrastim

Quels sont les principaux ingrédients non médicamenteux de NEUPOGEN^{MD}?

L'acétate, le sorbitol, le polysorbate (Tween^{MD} 80), le sodium

Quelles sont les formes posologiques de NEUPOGEN^{MD}?

NEUPOGEN^{MD} est offert en fioles de deux formats : 1 mL et 1,6 mL. Les fioles monodoses sans agent de conservation contiennent 300 µg/mL de filgrastim.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Votre rate pourrait grossir et se rompre pendant le traitement par NEUPOGEN^{MD}. Une rupture de la rate peut entraîner la mort. Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous ou votre enfant avez des douleurs dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule gauche.
- Si vous présentez une drépanocytose (une sorte d'anémie), vous devez en informer votre médecin avant de commencer à prendre NEUPOGEN^{MD} afin de parler des risques et des bienfaits potentiels. Chez les patients atteints de drépanocytose, des crises graves de drépanocytose ont été associées à l'administration de NEUPOGEN^{MD}, entraînant la mort dans certains cas.

Qu'est-il important de savoir au sujet de NEUPOGEN^{MD}?

NEUPOGEN^{MD} peut diminuer vos risques d'avoir une infection, mais ne prévient pas toutes les infections. Une infection peut encore survenir pendant la brève période lorsque vos concentrations de neutrophiles ou celles de votre enfant sont faibles. Vous devez être à l'affût de certains des signes ou symptômes courants d'infection, comme la fièvre, les frissons, les éruptions cutanées, le mal de gorge, la diarrhée ou bien la rougeur, l'enflure ou la douleur autour d'une coupure ou d'une plaie. Si vous ou votre enfant avez ces signes ou symptômes pendant le traitement avec NEUPOGEN^{MD}, parlez-en immédiatement à votre médecin ou votre infirmière.

Il est possible d'avoir une réaction au point d'injection. Si vous avez une bosse, de l'enflure ou une ecchymose qui persiste au point d'injection, communiquez avec votre médecin.

Si vous êtes atteint de drépanocytose, parlez-en à votre médecin avant de commencer à prendre NEUPOGEN^{MD}. Si vous avez une crise de drépanocytose après avoir pris NEUPOGEN^{MD}, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Veillez vous assurer de bien mentionner à votre médecin tous les médicaments, plantes médicinales ou suppléments vitaminiques que vous prenez avant de commencer à prendre NEUPOGEN^{MD}. Si vous prenez du lithium, vous aurez peut-être besoin de tests sanguins plus fréquents.

Si vous ou votre enfant prenez NEUPOGEN^{MD} parce que vous suivez aussi une chimiothérapie, la dernière dose de NEUPOGEN^{MD} doit être injectée au moins 24 heures avant votre prochaine séance de chimiothérapie.

Pour toute question, n'hésitez pas à communiquer avec votre médecin.

Qu'en est-il de la grossesse ou de l'allaitement?

NEUPOGEN^{MD} n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes et ses effets sur l'enfant à naître ne sont pas connus. Si vous prenez NEUPOGEN^{MD} pendant que vous êtes enceinte, il est possible que de petites quantités du médicament se rendent dans le sang de votre bébé. On ne sait pas si NEUPOGEN^{MD} peut se retrouver dans le lait maternel. Si vous êtes enceinte, prévoyez le devenir, pensez être enceinte ou si vous allaitez, dites-le à votre médecin avant de prendre NEUPOGEN^{MD}.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les interactions médicamenteuses entre NEUPOGEN^{MD} et les autres médicaments n'ont pas été étudiées. Les médicaments comme le lithium peuvent affecter la libération de neutrophiles dans la circulation sanguine. Vous devez discuter de votre traitement avec votre médecin avant de prendre NEUPOGEN^{MD}.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

Surdosage :
 Vous devez toujours utiliser la dose exacte de NEUPOGEN^{MD}. Une dose trop faible de NEUPOGEN^{MD} pourrait ne pas vous protéger contre les infections et une dose trop élevée de NEUPOGEN^{MD} peut entraîner la libération d'un trop grand nombre de neutrophiles dans votre sang.

Oubli d'une dose :
 NEUPOGEN^{MD} doit être injecté au même moment chaque jour. Si vous oubliez une dose, communiquez avec votre médecin ou votre infirmière.

Comment préparer et donner une injection de NEUPOGEN^{MD}

Si vous administrez des injections de NEUPOGEN^{MD} à une autre personne, il est important de savoir comment injecter NEUPOGEN^{MD}, quelle quantité injecter et à quelle fréquence doivent être les injections de NEUPOGEN^{MD}.

NEUPOGEN^{MD} est offert en fioles, sous forme liquide. Lorsque vous recevez NEUPOGEN^{MD}, vérifiez toujours les éléments suivants :

- Le nom NEUPOGEN^{MD} apparaît sur l'emballage et l'étiquette de la fiole.

- La date de péremption sur l'étiquette de la fiole n'est pas dépassée. **N'utilisez pas une fiole après la date indiquée sur l'étiquette.**
- Le liquide contenu dans la fiole de NEUPOGEN^{MD} est clair et incolore. **N'utilisez pas NEUPOGEN^{MD}** si le contenu de la fiole semble décoloré ou brouillé, ou si la fiole semble contenir des grumeaux, des cristaux ou des particules.

Si vous utilisez des fioles de NEUPOGEN^{MD}, n'utilisez que la seringue prescrite par votre médecin.

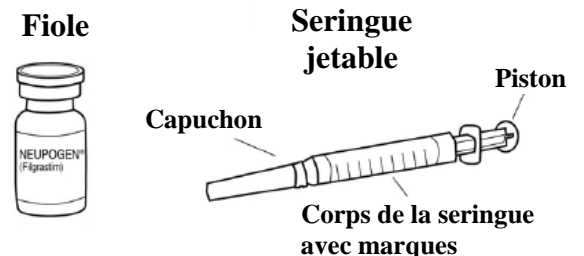
Votre médecin ou votre infirmière vous donnera des directives sur la façon de mesurer la dose exacte de NEUPOGEN^{MD}. Cette dose sera mesurée en millilitres. Vous devez utiliser une seringue qui est graduée en dixième de millilitre ou en millilitre (mL) uniquement (par exemple, 0,2 mL). Le médecin ou l'infirmière peut appeler les mL des cc (1 mL = 1 cc). Si vous n'utilisez pas la bonne seringue, il est possible que vous ou votre enfant receviez trop ou pas assez de NEUPOGEN^{MD}.

N'utilisez que des seringues et des aiguilles jetables. N'utilisez la seringue qu'une seule fois et jetez-la selon les directives du médecin ou de l'infirmière.

IMPORTANT : POUR ÉVITER LES INFECTIONS POSSIBLES, VOUS DEVEZ SUIVRE CES DIRECTIVES.

Préparation avant l'injection

1. Trouvez une surface de travail plane et propre, comme une table.
2. Prenez une fiole de NEUPOGEN^{MD} dans le réfrigérateur. Laissez NEUPOGEN^{MD} atteindre la température ambiante (comptez environ 30 minutes). N'utilisez la fiole qu'une seule fois. **NE SECOUEZ PAS LA FIOLE.** Le fait d'agiter une fiole peut endommager NEUPOGEN^{MD}. Si la fiole est secouée vigoureusement, la solution peut prendre l'apparence de mousse et ne doit pas être utilisée.
3. Rassemblez les articles dont vous aurez besoin pour effectuer une injection :
 - Fiole de NEUPOGEN^{MD} et seringue et aiguille stériles jetables :



- Deux tampons d'alcool, un tampon d'ouate ou un tampon de gaze

Tampons d'alcool



Tampon d'ouate



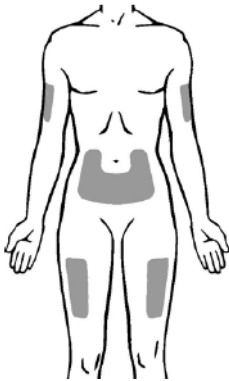
- Contenant résistant aux perforations

4. Nettoyez la surface de travail soigneusement et vous lavez les mains avec du savon et de l'eau tiède.

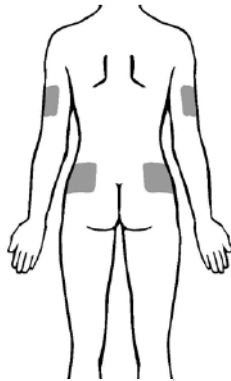


Sélection et préparation du point d'injection

1. Choisissez un point d'injection. Quatre points d'injection sont recommandés pour NEUPOGEN^{MD} :
 - La partie extérieure haute des bras
 - L'abdomen, à l'exception de la région à deux pouces du nombril
 - Le dessus des cuisses, au milieu
 - La partie supérieure sur le côté des fesses



Devant



Dos

Choisissez un nouveau point chaque fois que vous injectez NEUPOGEN^{MD}. La rotation des points d'injection permettra d'éviter les douleurs à l'un des points. N'injectez pas NEUPOGEN^{MD} dans une région qui est sensible, rouge, contusionnée, durcie ou qui a des cicatrices ou des vergetures.

2. Nettoyez le point d'injection avec un nouveau tampon d'alcool à l'aide de mouvements circulaires de l'intérieur vers l'extérieur.



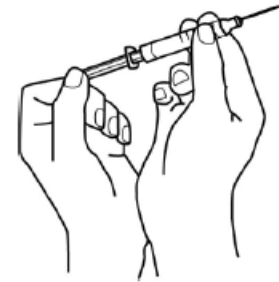
COMMENT PRÉPARER LA DOSE DE NEUPOGEN^{MD} À PARTIR D'UNE FIOLE

1. Enlevez le couvercle de la fiole. Nettoyez le bouchon en caoutchouc avec un tampon d'alcool.



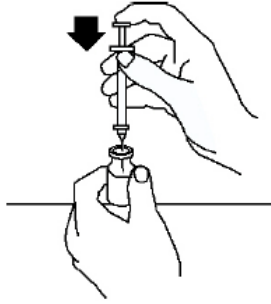
2. Vérifiez l'emballage contenant la seringue. Si l'emballage a été ouvert ou s'il est endommagé, n'utilisez pas la seringue. Jetez la seringue dans le contenant résistant aux perforations prévu à cet effet. Si l'emballage n'est pas endommagé, ouvrez-le et retirez la seringue.

3. Enlevez le capuchon placé sur l'aiguille de la seringue. Tirez ensuite le piston pour aspirer de l'air dans la seringue. La quantité d'air aspirée dans la seringue doit être la même (en mL ou en cc) que la dose de NEUPOGEN^{MD} prescrite par votre médecin.



4. Déposez la fiole sur la surface de travail plane et insérez l'aiguille dans le bouchon de caoutchouc jusqu'au fond de la fiole. N'insérez pas l'aiguille dans le bouchon de caoutchouc plus d'une fois.

5. Poussez le piston de la seringue pour injecter l'air de la seringue dans la fiole de NEUPOGEN^{MD}.



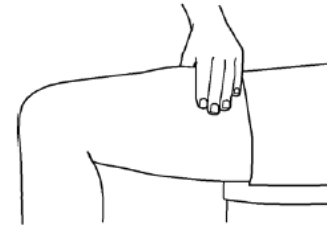
6. En maintenant l'aiguille dans la fiole, tournez la fiole à l'envers. Le bout de l'aiguille doit se trouver dans le liquide de NEUPOGEN^{MD}.



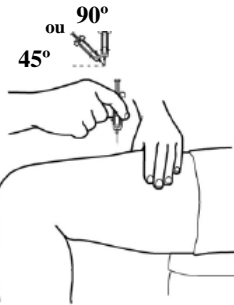
7. En maintenant la fiole à l'envers, tirez lentement sur le piston pour remplir la seringue avec le liquide de NEUPOGEN^{MD} jusqu'au nombre (en mL ou en cc) qui correspond à la dose prescrite par votre médecin.
8. En maintenant l'aiguille dans la fiole, vérifiez s'il y a des bulles d'air dans la seringue. S'il y en a, tapez doucement sur la seringue jusqu'à ce que les bulles d'air montent dans le haut de la seringue. Poussez ensuite lentement le piston pour forcer les bulles d'air à sortir de la seringue.
9. En maintenant le bout de l'aiguille dans le liquide, tirez de nouveau le piston jusqu'au nombre sur la seringue qui correspond à votre dose. Vérifiez à nouveau s'il y a des bulles. De l'air dans la seringue n'est pas dangereux, mais si les bulles sont trop grosses, elles peuvent réduire votre dose de NEUPOGEN^{MD}. S'il y a encore des bulles, recommencez les étapes ci-dessus pour les enlever.
10. Vérifiez encore une fois que la seringue contient la dose exacte de NEUPOGEN^{MD}. Il est important d'utiliser la dose exacte prescrite par votre médecin. Retirez la seringue de la fiole, mais **ne la déposez pas** et assurez-vous que l'aiguille ne touche à rien.

Injection de la dose de NEUPOGEN^{MD}

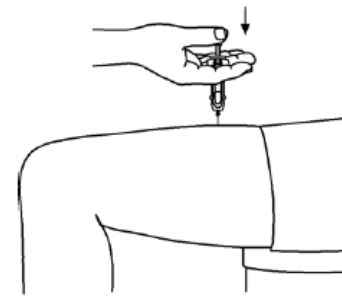
1. Retirez lentement la seringue et l'aiguille de la fiole.
2. Tenez la seringue dans la main que vous utiliserez pour injecter NEUPOGEN^{MD}. Utilisez l'autre main pour pincer la peau au point d'injection nettoyé.



3. Tenez l'aiguille comme un crayon. D'un mouvement rapide, insérez l'aiguille dans la peau à angle droit (90 degrés) ou avec un léger angle (45 degrés).



4. Une fois l'aiguille insérée, relâchez la peau. Tirez le piston légèrement. **Si du sang apparaît dans la seringue, n'injectez pas NEUPOGEN^{MD}, parce que l'aiguille est insérée dans un vaisseau sanguin.** Retirez la seringue et jetez-la dans le contenant prévu à cet effet. Répétez les étapes pour préparer une nouvelle seringue, choisissez un nouveau point d'injection et nettoyez-le. N'oubliez pas de vérifier s'il y a du sang qui remonte dans la seringue avant d'injecter NEUPOGEN^{MD}. S'il n'y a pas de sang, poussez lentement et complètement le piston, jusqu'à ce que toute la quantité de NEUPOGEN^{MD} soit injectée.



5. Une fois la seringue vidée, retirez l'aiguille de la peau et placez un tampon d'ouate ou de gaze sur le point d'injection. Appuyez pendant plusieurs secondes.



- Utilisez la seringue, l'aiguille et la fiole une seule fois seulement. NE remettez PAS le capuchon sur l'aiguille. Jetez la fiole avec la portion de NEUPOGEN^{MD} inutilisée.

Élimination des seringues, des aiguilles et des fioles

Vous devez toujours suivre les directives de votre médecin, infirmière ou pharmacien en ce qui concerne la façon d'éliminer les contenants de seringues, d'aiguilles et de fioles utilisées. Il existe peut-être des lois provinciales ou locales particulières sur l'élimination des aiguilles et des seringues usagées.

- Placez toutes les aiguilles utilisées, les capuchons d'aiguille, les seringues et les fioles (vides ou avec une portion inutilisée) soit dans le contenant pour objets pointus ou tranchants que vous a remis votre médecin ou votre pharmacien, soit dans un contenant en plastique dur avec un couvercle pouvant être vissé ou un contenant en métal avec un couvercle en plastique (comme un contenant de café en métal) portant l'étiquette « seringues utilisées ». Si vous utilisez un contenant en métal, percez un petit trou dans le couvercle en plastique et mettez du ruban adhésif autour du couvercle pour sceller le contenant. Si vous utilisez un contenant en plastique dur, vissez hermétiquement le couvercle après chaque usage.
- N'utilisez pas de contenant en verre ni de plastique transparent.
- Une fois le contenant plein, mettez du ruban adhésif autour du couvercle pour qu'il ne s'enlève pas. **Ne jetez pas le contenant avec les ordures ménagères. Ne le recyclez pas.**
- Gardez **toujours** le contenant hors de la portée des enfants.

EFFETS SECONDAIRES ET PROCÉDURE À SUIVRE

Quels sont les effets secondaires possibles de NEUPOGEN^{MD}?

- Rupture de la rate.** Il est possible que votre rate grossisse et qu'il y ait rupture pendant que vous prenez NEUPOGEN^{MD}. Une rupture de la rate peut entraîner la mort. La rate est située dans la partie supérieure gauche de l'abdomen. Appelez immédiatement votre médecin si vous ou votre enfant avez des douleurs dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule gauche. Ces douleurs pourraient signifier que votre rate ou celle de votre enfant est plus grosse que la normale ou qu'il y a eu rupture.
- Réactions allergiques graves.** NEUPOGEN^{MD} peut causer des réactions allergiques graves. Ces réactions peuvent entraîner des éruptions cutanées sur tout le corps, un essoufflement, une respiration sifflante, des étourdissements, de l'enflure autour de la bouche ou des yeux, un pouls rapide et la sudation. Si vous ou votre enfant commencez à présenter l'un de ces symptômes, arrêtez de prendre NEUPOGEN^{MD} et appelez votre médecin ou rendez-vous immédiatement à l'urgence. Si vous ou votre enfant avez une réaction allergique pendant

l'injection de NEUPOGEN^{MD}, cessez l'injection immédiatement.

- Problème pulmonaire grave appelé syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).** Appelez votre médecin ou allez immédiatement à l'urgence si vous ou votre enfant ressentez un essoufflement, avez de la difficulté à respirer ou avez une respiration rapide.

Quels sont les effets secondaires les plus courants de NEUPOGEN^{MD}?

Les effets secondaires les plus courants que vous et votre enfant pouvez ressentir sont les douleurs osseuses et musculaires. Ces douleurs peuvent habituellement être soulagées par un analgésique autre que d'acide acétylsalicylique, comme l'acétaminophène.

Certaines personnes ont des rougeurs, de l'enflure ou des démangeaisons au point d'injection. Il peut s'agir d'une allergie aux ingrédients de NEUPOGEN^{MD} ou d'une réaction locale. Si vous faites une injection à un enfant, soyez à l'affût des signes de rougeurs, d'enflure ou de démangeaisons au point d'injection, car l'enfant sera peut-être incapable de vous dire s'il a une réaction. Si vous remarquez des signes de réaction locale, appelez votre médecin. **En tout temps, si une réaction allergique grave se produit, appelez immédiatement un médecin ou allez à l'urgence (vous pouvez aussi composer le 911).**

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURE À SUIVRE			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		
	Seulement si la réaction est grave	Dans tous les cas	
Très fréquent ≥ 10 %	• Douleurs osseuses		√

