

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrNEUPOGEN^{MD}

filgrastim injection

Solution stérile, 300 mcg/mL et 600 mcg/mL

Pour administration sous-cutanée ou intraveineuse seulement

Norme reconnue

Agent hématopoïétique

Facteur de croissance granulocytaire (G-CSF)

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

Date de l'approbation initiale :
11 février 1992

Date de révision :
5 mai 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 270479

© 1992-2023 Amgen Canada Inc. Tous droits réservés.

DERNIÈRES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Sans objet	
------------	--

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.3 Reconstitution	8
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée	9
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
7.1 Populations particulières	18
7.1.1 Femmes enceintes	18
7.1.2 Allaitement	19
7.1.3 Enfants	19
8 EFFETS INDÉSIRABLES	20
8.1 Aperçu des effets indésirables	20
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	20
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	26
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	27
9.1 Interactions médicamenteuses graves	27
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	27
9.3 Interactions médicament-comportement	27
9.4 Interactions médicament-médicament	28
9.5 Interactions médicament-aliment	28
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	28
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire	28
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
10.1 Mode d'action	28
10.2 Pharmacodynamie	28
10.3 Pharmacocinétique	29

11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION.....	30
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	30
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE	31
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE	31
14	ESSAIS CLINIQUES	31
	14.1 Essais cliniques en fonction des indications	31
15	MICROBIOLOGIE	37
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	37
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	39

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

NEUPOGEN^{MD} (filgrastim injection) est indiqué dans les cas suivants :

- **Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive**

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

L'emploi de NEUPOGEN est également indiqué chez les adultes et les enfants cancéreux qui reçoivent une chimiothérapie myélosuppressive. Il est recommandé de procéder à un hémogramme et à une numération plaquettaire avant d'instaurer la chimiothérapie, puis 2 fois par semaine durant le traitement par NEUPOGEN, afin d'éviter la leucocytose et de surveiller le nombre de neutrophiles (voir la section Surveillance et épreuves de laboratoire). Dans le cadre d'essais cliniques de phase III, le traitement par NEUPOGEN a été interrompu lorsque le nombre absolu de neutrophiles (NAN) s'est établi à plus de $10 \times 10^9/L$ une fois atteint le nadir anticipé par suite de la chimiothérapie.

- **Patients atteints de leucémie myéloïde aiguë**

L'emploi de NEUPOGEN 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.

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

L'emploi de NEUPOGEN 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 3 fois par semaine afin de surveiller la reconstitution de la moelle (voir la section Surveillance et épreuves de laboratoire).

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

L'emploi de NEUPOGEN est indiqué pour mobiliser les cellules souches autologues du sang périphérique, lesquelles sont ensuite reperfusées afin d'accélérer le rétablissement hématopoïétique, soutenu par NEUPOGEN, à la suite d'une chimiothérapie myélosuppressive ou myéloablatrice (voir la section 14, ESSAIS CLINIQUES).

- **Patients atteints de neutropénie chronique grave (NCG)**

L'emploi de NEUPOGEN est indiqué pour l'administration à long terme afin d'augmenter le nombre de 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 la section 14, ESSAIS CLINIQUES).

- **Patients infectés par le VIH**

L'emploi de NEUPOGEN 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 du NAN (maintien entre $2 \times 10^9/L$ et $10 \times 10^9/L$). Le traitement par NEUPOGEN 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 la section 14, ESSAIS CLINIQUES). Durant le traitement par NEUPOGEN, il est recommandé de procéder à un hémogramme ainsi qu'à une numération plaquettaire à intervalles réguliers (soit 2 fois par semaine les 2 premières semaines, 1 fois par semaine durant les 2 semaines suivantes et 1 fois par mois par la suite, ou selon les indications cliniques) (voir la section Surveillance et épreuves de laboratoire).

2 CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de NEUPOGEN est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue aux produits dérivés d'*E. coli*, au filgrastim, au pegfilgrastim ou à tout ingrédient de la préparation, y compris tout ingrédient non médicinal, ou tout composant du contenant. Pour une liste complète, voir la section 6, FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Des cas de rupture splénique ayant parfois entraîné la mort ont été signalés à la suite de l'administration de NEUPOGEN (voir la section 7, 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 chez les patients porteurs du trait drépanocytaire ou atteints de drépanocytose (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hématologiques).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

NEUPOGEN est offert en flacons et en seringues préremplies (SingleJect^{MD}) munies du dispositif de protection de l'aiguille UltraSafe^{MD}. Après l'injection de NEUPOGEN au moyen de la seringue préremplie, il faut activer le dispositif de protection UltraSafe^{MD} afin de prévenir toute piqûre accidentelle. Pour ce faire, le patient garde les doigts derrière l'aiguille, puis il tient la seringue d'une main par la prise pour les doigts et fait glisser le dispositif de protection vers l'avant de manière à recouvrir entièrement l'aiguille et à obtenir le déclic du dispositif de protection.

REMARQUE : Si le déclic ne se fait pas entendre, il est possible que le dispositif de protection n'ait pas été activé complètement.

La seringue préremplie ainsi que son dispositif de protection activé doivent être jetés ensemble dans un contenant à rebuts approuvé résistant aux perforations.

4.1 Considérations posologiques

- **Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive**

Il est recommandé d'administrer NEUPOGEN au moins 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique. De plus, il est déconseillé d'administrer NEUPOGEN durant les 24 heures qui précèdent la chimiothérapie (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

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

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

Chez les patients adultes, la dose initiale recommandée de NEUPOGEN s'établit à 5 mcg/kg/jour, administrée en une seule injection 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 mcg/kg/jour, administrée par voie sous-cutanée.

Avant d'instaurer le traitement par NEUPOGEN, il est recommandé de procéder à un hémogramme et à une numération plaquettaire, puis de réaliser ces analyses 2 fois par semaine durant le traitement. Il est possible d'augmenter la dose de 5 mcg/kg par cycle de chimiothérapie, en fonction de la durée et de la gravité du nadir du NAN. De plus, il est conseillé d'arrêter le traitement si le NAN dépasse $10 \times 10^9/L$ après l'atteinte du nadir du NAN.

L'administration quotidienne de NEUPOGEN doit s'étaler sur une période maximale de 2 semaines, jusqu'à ce que le NAN ait atteint $10 \times 10^9/L$ après l'obtention du nadir post-chimiothérapeutique anticipé pour les neutrophiles. Par ailleurs, la durée du traitement par NEUPOGEN nécessaire à l'atténuation de la neutropénie post-chimiothérapeutique peut dépendre du potentiel myélosuppresseur du schéma chimiothérapeutique sélectionné. Si le NAN dépasse $10 \times 10^9/L$ après l'atteinte du nadir post-chimiothérapeutique anticipé, il est recommandé de cesser le traitement par NEUPOGEN (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Des essais cliniques de phase III ont révélé l'efficacité du produit à des doses de 4 à 8 mcg/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 s'établit à 10 mcg/kg/jour, administrée en perfusion intraveineuse de 4 ou de 24 heures ou en perfusion sous-cutanée continue de 24 heures.

Durant la période de rétablissement des neutrophiles, la dose quotidienne de NEUPOGEN doit être ajustée en fonction de la réponse des neutrophiles, conformément au tableau suivant :

Tableau 1. Ajustement de la dose de NEUPOGEN en fonction du nombre absolu de neutrophiles

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

* Si le NAN baisse à $< 1,0 \times 10^9/L$ durant l'administration d'une dose de 5 mcg/kg/jour, il est recommandé d'augmenter la dose de NEUPOGEN à 10 mcg/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 s'établit à 10 mcg/kg/jour, administrée en une seule injection sous-cutanée ou en perfusion continue de 24 heures. Il est recommandé d'administrer NEUPOGEN au moins 4 jours avant la 1^{re} 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, 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 :

- Le nombre minimal ou optimal de cellules souches à obtenir par leucaphérèse pour assurer une reconstitution hématopoïétique adéquate n'a pas encore été déterminé. 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 du nombre de neutrophiles et de 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, 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 s'établit à 5 mcg/kg/jour, administrée soit par voie sous-cutanée, soit par perfusion intraveineuse. La dose quotidienne de NEUPOGEN doit être ajustée en fonction du schéma posologique présenté dans le Tableau 1 (voir la section Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myéloablative suivie d'une greffe de moelle osseuse).

Patients infectés par le VIH

La dose initiale recommandée de NEUPOGEN est de 1 mcg/kg/jour ou de 300 mcg, 3 fois par semaine, par injection sous-cutanée jusqu'à l'obtention et au maintien d'un nombre normal de neutrophiles ($\text{NAN} \geq 2 \times 10^9/\text{L}$). Des ajustements de la dose peuvent être nécessaires, selon les résultats de la numération absolue des neutrophiles, pour maintenir le NAN entre 2×10^9 et $10 \times 10^9/\text{L}$.

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

Dans le cadre d'essais cliniques, la dose maximale de NEUPOGEN n'a jamais excédé 10 mcg/kg/jour.

Patients atteints de neutropénie chronique grave

Dose initiale

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

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

Ajustements de la dose

NEUPOGEN peut être administré en une seule injection sous-cutanée quotidienne afin d'accroître et de maintenir le NAN au-dessus de $1,5 \times 10^9/\text{L}$. Une administration quotidienne du produit est requise 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, la dose sera ajustée selon les besoins du patient, à intervalles d'au moins 1 ou 2 semaines, afin de maintenir le NAN entre $1,5 \times 10^9/\text{L}$ et $10 \times 10^9/\text{L}$. Si le NAN dépasse $25 \times 10^9/\text{L}$, il est recommandé de procéder plus régulièrement à une numération leucocytaire et à une numération absolue des neutrophiles (tous les 2 jours, p. ex.), puis de réduire la dose si le NAN demeure supérieur à $25 \times 10^9/\text{L}$ durant 1 semaine. Voici les doses quotidiennes médianes administrées dans le cadre du programme de pharmacovigilance sur le traitement de la NCG par NEUPOGEN (durée médiane : 4,4 ans) : neutropénie congénitale : 6,9 mcg/kg; neutropénie cyclique : 2,1 mcg/kg; neutropénie idiopathique : 1,2 mcg/kg.

Lors d'essais cliniques sur le traitement de la NCG par NEUPOGEN, 91 % des sujets ont répondu à des doses ≤ 12 mcg/kg/jour, et 97 % des sujets ont répondu à des doses ≤ 24 mcg/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 mcg/kg/jour pour vérifier s'ils vont répondre. Il est à noter que dans certains cas, l'administration d'une dose plus élevée n'a entraîné une augmentation du NAN et une amélioration de l'état clinique que chez un nombre restreint de sujets.

4.3 Reconstitution

Le produit ne requiert aucune reconstitution.

Dilution

Le cas échéant, il est possible de diluer NEUPOGEN dans une solution de dextrose à 5 %. Lorsque NEUPOGEN est dilué à une concentration de 5 à 15 mcg/mL, il faut le protéger contre l'adsorption aux matières plastiques en ajoutant de l'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 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 à une concentration finale inférieure à 5 mcg/mL, même en présence d'albumine (humaine). **Ne diluez jamais le produit dans une solution saline, car il peut précipiter.**

4.4 Administration

NEUPOGEN doit être administré par injection sous-cutanée ou par voie intraveineuse et ne doit pas être administré par aucune autre voie.

NEUPOGEN ne doit pas être agité vigoureusement.

Lorsque le médecin détermine la compétence du patient quant à l'autoadministration sûre et efficace de NEUPOGEN, 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 jeter les seringues et les aiguilles usagées. Il doit se défaire du contenant rempli conformément aux directives du médecin.

4.5 Dose oubliée

NEUPOGEN doit être injecté à la même heure chaque jour. Le patient doit être informé que s'il oublie une dose, il doit communiquer avec son médecin ou son infirmière.

5 SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

La dose maximale tolérée de NEUPOGEN n'a pas été établie. Lors d'essais visant à déterminer l'éventail des doses, 5 des 16 sujets recevant une dose ≥ 69 mcg/kg/jour ont été retirés de l'essai, en raison d'événements 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'événements indésirables.

Lors d'essais cliniques portant sur l'administration de NEUPOGEN à des sujets cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive, un nombre de leucocytes supérieur à $100 \times 10^9/L$ a été relevé 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 si le 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 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 en 1 à 7 jours.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 2. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée ou intraveineuse	Solution stérile pour injection 300 mcg/mL et 600 mcg/mL	Acétate, polysorbate 80, sodium, sorbitol.

NEUPOGEN est un liquide stérile, limpide, incolore et sans agent de conservation, destiné à l'administration parentérale. Le produit est offert en flacons à usage unique et en seringues préremplies à usage unique.

Chaque flacon à usage unique de NEUPOGEN contient 300 mcg/mL (3×10^7 unités/mL) de filgrastim présenté 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 polysorbate 80.

Chaque seringue préremplie de NEUPOGEN contient 600 mcg/mL (6×10^7 unités/mL) de filgrastim présenté 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 polysorbate 80.

Formes posologiques

Flacons

NEUPOGEN est offert en flacons de 2 formats : 1 mL et 1,6 mL.

Les flacons à usage unique, sans agent de conservation, de 1 mL renferment 300 mcg de filgrastim (300 mcg/mL) et sont distribués en boîtes de 10.

Les flacons à usage unique, sans agent de conservation, de 1,6 mL renferment 480 mcg de filgrastim (300 mcg/mL) et sont distribués en boîtes de 10.

NEUPOGEN : Utiliser une seule dose par flacon; ne pas réintroduire l'aiguille dans le flacon. Jeter toute portion inutilisée. Ne conserver aucune portion de médicament non utilisé pour administration ultérieure.

Seringues préremplies (SingleJect^{MD})

NEUPOGEN est offert en seringues préremplies de 2 formats : 0,5 mL et 0,8 mL.

Les seringues préremplies de 0,5 mL à usage unique, sans agent de conservation et munies d'un dispositif de protection de l'aiguille UltraSafe^{MD} renferment 300 mcg de filgrastim (600 mcg/mL) et sont distribuées en boîtes de 10.

Les seringues préremplies de 0,8 mL à usage unique, sans agent de conservation et munies d'un dispositif de protection de l'aiguille UltraSafe^{MD} renferment 480 mcg de filgrastim (600 mcg/mL) et sont distribuées en boîtes de 10.

NEUPOGEN : Une seringue préremplie doit servir à l'administration de seulement 1 dose. Jeter toute portion inutilisée. Ne conserver aucune portion de médicament non utilisé pour une administration ultérieure.

Le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex) qui ne devrait pas être manipulé par des personnes sensibles au latex.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » au début de la **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**.

Généralités

Rupture splénique

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

Administration concomitante avec une chimiothérapie

L'innocuité et l'efficacité de NEUPOGEN 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 et le 5-fluorouracile (5-FU) administrés en concomitance, laquelle peut se traduire par une chute paradoxale du NAN. En raison de la sensibilité potentielle des cellules myéloïdes en phase de division rapide aux chimiothérapies cytotoxiques, il ne faut pas administrer NEUPOGEN dans les 24 heures qui précèdent et qui suivent la chimiothérapie cytotoxique (voir la section 4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'efficacité de NEUPOGEN 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 n'ont fait l'objet d'aucune évaluation chez les patients recevant une radiothérapie concomitante, sauf chez les patients atteints d'un cancer du sein ou d'un cancer du poumon. En conséquence, il est déconseillé d'administrer simultanément NEUPOGEN et une chimiothérapie ou une radiothérapie.

Cancérogénèse et mutagenèse

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

Facteur de croissance

NEUPOGEN est un facteur de croissance qui stimule principalement la production de neutrophiles. Cependant, la possibilité que NEUPOGEN 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 à la suite d'une chimiothérapie dirigée contre une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ne nuisait pas au résultat du traitement. L'emploi de NEUPOGEN en présence de leucémie myéloïde chronique (LMC) et d'un syndrome myélodysplasique (SMD) 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 SMD.

Il est possible de prélever des cellules tumorales au sein du produit de la leucaphérèse, après la mobilisation des CSSP par NEUPOGEN. Cependant, l'importance clinique et l'effet d'une réinjection des cellules tumorales avec le produit de la leucaphérèse demeurent inconnus. De plus, la recherche n'a pas encore permis de déterminer l'apport possible des cellules tumorales clonogéniques à une rechute ultérieure.

Syndrome myélodysplasique (SMD) et leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez des personnes atteintes d'un cancer du sein ou d'un cancer du poumon

Des cas de SMD et de LMA ont été observés en lien avec l'utilisation de filgrastim en association avec une chimiothérapie ou une radiothérapie chez des sujets atteints d'un cancer du sein ou d'un cancer du poumon dans le cadre d'une étude d'observation menée après la commercialisation du médicament. La surveillance des signes et symptômes de syndrome myélodysplasique et de LMA s'impose dans un contexte semblable.

Troubles cardiovasculaires

Des manifestations cardiaques (infarctus du myocarde, arythmie) sont survenues chez 11 des 375 sujets cancéreux ayant reçu NEUPOGEN lors d'études cliniques. L'existence d'un lien entre ces manifestations et le traitement par NEUPOGEN n'a pas été confirmée ni exclue. En conséquence, il est recommandé de surveiller étroitement les patients atteints de troubles cardiaques préexistants pendant leur traitement par NEUPOGEN.

Aortite

Des cas d'aortite ont été signalés chez des patients qui avaient reçu du filgrastim; les manifestations peuvent comprendre des signes et des symptômes de nature générale tels qu'une fièvre et une hausse des marqueurs de l'inflammation. Il faut envisager un diagnostic d'aortite lorsque ces signes et ces symptômes se produisent sans cause connue.

Syndrome de fuite capillaire

Des cas de syndrome de fuite capillaire (SFC) ont été signalés après l'administration de filgrastim ou de pegfilgrastim. Le SFC peut provoquer un choc circulatoire et entraîner la mort. Il est associé à l'hypotension, à l'hypoalbuminémie, à l'œdème et à l'hémoconcentration; la fréquence et la gravité de ces épisodes varient selon le cas. Un retard dans l'administration du traitement peut mettre la vie en danger. Les patients chez qui des symptômes du syndrome de fuite capillaire se manifestent doivent être surveillés de près et recevoir un traitement qui peut comprendre des soins intensifs.

Troubles hématologiques

Crises de drépanocytose

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

Chez les patients qui ont 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 peut être réduite.

D'après certaines études sur l'administration de NEUPOGEN après une chimiothérapie, la majorité des effets indésirables signalés correspondaient aux effets généralement observés lors d'une chimiothérapie cytotoxique (voir la section 8, EFFETS INDÉSIRABLES). Étant donné la possibilité que les patients reçoivent des doses plus élevées de chimiothérapie (c.-à-d. des doses complètes selon le programme établi), les patients pourraient courir un risque plus élevé de présenter une thrombocytopénie ou une anémie, ou encore de subir certaines conséquences non hématologiques de l'augmentation des doses de chimiothérapie (veuillez consulter les renseignements thérapeutiques sur les agents chimiothérapeutiques concernés). Une vérification de l'hématocrite et une numération plaquettaire régulières sont recommandées.

Leucocytose

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

Dans l'ensemble des essais, y compris les essais de phases I et II visant à déterminer l'éventail posologique, un nombre de leucocytes de $100 \times 10^9/L$ ou plus a été noté chez environ 2 % des sujets traités par NEUPOGEN à des doses supérieures à 5 et allant jusqu'à 115 mcg/kg/jour . Aucun événement indésirable n'a été signalé à ce degré de leucocytose. Afin d'éviter les complications éventuelles d'une leucocytose excessive, il est recommandé de procéder à un hémogramme 2 fois par semaine durant le traitement par NEUPOGEN (voir la section Surveillance et épreuves de laboratoire).

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

Durant la période d'administration de NEUPOGEN pour la mobilisation des CSSP chez les patients cancéreux, il convient de cesser le traitement par NEUPOGEN si le nombre de leucocytes s'élève à plus de $100 \times 10^9/L$ (voir la section Surveillance et épreuves de laboratoire).

Thrombocytopénie

Des cas de thrombocytopénie, y compris des cas graves, ont été signalés chez des patients recevant NEUPOGEN. Le nombre de plaquettes doit donc être surveillé de près à intervalles réguliers (voir la section Surveillance et épreuves de laboratoire).

Troubles immunitaires

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité avec NEUPOGEN. La fréquence de production d'anticorps chez les patients traités par NEUPOGEN 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 et Neulasta^{MD}, la proportion des anticorps fixant NEUPOGEN 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 des anticorps dépend grandement de la sensibilité et de la spécificité du test : 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 la fréquence de détection des anticorps lors d'une épreuve. La comparaison de la fréquence de production d'anticorps dirigés contre NEUPOGEN 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 entraîne une réaction croisée avec le G-CSF endogène et provoque 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 peuvent avoir des réactions d'hypersensibilité ou allergiques à d'autres protéines dérivées d'*E. coli*.

Hypersensibilité et réactions allergiques

Des cas d'hypersensibilité, y compris des réactions allergiques graves et des réactions anaphylactiques, ont été signalés chez moins de 1 patient sur 4 000 patients ayant reçu NEUPOGEN lors du traitement initial ou de traitements ultérieurs. En général, ces réactions se sont caractérisées par des symptômes généraux touchant au moins 2 organes, appareils ou systèmes, le plus souvent la peau (éruption, urticaire, œdème facial), l'appareil respiratoire (respiration sifflante, dyspnée) et l'appareil 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 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. NEUPOGEN ne doit pas être administré aux patients qui ont des antécédents de réaction allergique au filgrastim ou au pegfilgrastim (voir la section 2, CONTRE-INDICATIONS). En cas de réaction allergique grave ou de réaction anaphylactique, il faut administrer le traitement approprié et cesser l'administration de NEUPOGEN de façon définitive.

Vascularite cutanée

Une vascularite cutanée a été signalée chez des patients traités par NEUPOGEN. Dans la plupart des cas, il s'agissait d'une vascularite cutanée d'intensité modérée ou grave. La majorité des cas signalés concernaient des sujets atteints de neutropénie chronique grave et recevant un traitement à long terme par NEUPOGEN. En général, les symptômes de vascularite se sont manifestés en même temps qu'une augmentation du NAN et se sont atténués avec la diminution du NAN. Bon nombre de sujets ont pu poursuivre leur traitement par NEUPOGEN, à une dose réduite.

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 (2 fois par semaine) durant le traitement par NEUPOGEN. À la suite d'une chimiothérapie cytotoxique, le nadir des neutrophiles a été atteint plus tôt durant les cycles où NEUPOGEN a été administré; il y a également eu un décalage vers la gauche du nombre de leucocytes, y compris l'apparition de promyélocytes et de myéloblastes. En outre, l'administration de NEUPOGEN a réduit la durée de la neutropénie grave et accéléré le rétablissement du nombre de neutrophiles. En conséquence, il est recommandé de procéder régulièrement à une numération leucocytaire, en particulier lors de la correction du nadir post-chimiothérapeutique, afin d'éviter une leucocytose excessive.

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 régulièrement à un hémogramme ainsi qu'à une numération plaquettaire (3 fois par semaine durant le traitement par NEUPOGEN).

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 en vue d'une mobilisation des CSSP, le nombre de neutrophiles doit faire l'objet d'une surveillance. Durant la période de leucaphérèse, il est recommandé de procéder à des numérations plaquettaire et érythrocytaire. 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 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 clinique du patient stabilisé, ces épreuves devraient être effectuées 1 fois par mois durant la 1^{re} année de traitement. Par la suite, si l'état du patient demeure stable, une surveillance de routine par hémogramme suffit (au moins tous les 3 mois ou selon les indications cliniques). Pendant un traitement à long terme par NEUPOGEN, il faut surveiller les patients et être à l'affût de modifications possibles de la densité osseuse. 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, les résultats ont été comme suit :

- Après l'instauration d'un traitement par NEUPOGEN, des fluctuations cycliques du nombre de neutrophiles étaient fréquemment observées chez des sujets atteints de neutropénie congénitale ou idiopathique.
- Avant l'instauration du traitement par NEUPOGEN, le nombre de plaquettes s'inscrivait généralement dans les limites supérieures de la normale. Pendant le traitement par NEUPOGEN, ce nombre a diminué, mais il est demeuré généralement dans l'intervalle de normalité (voir la section 8, EFFETS INDÉSIRABLES).

- Chez la plupart des sujets, les chercheurs ont décelé la présence de formes myéloïdes précoces dans le sang périphérique, notamment 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 circulants. Aucune augmentation correspondante n'a été observée lors d'un traitement par NEUPOGEN.
- D'autres essais ont révélé une élévation des concentrations d'acide urique sérique, de déshydrogénase lactique et des phosphatases alcalines sériques.

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, puis à intervalles réguliers (soit 2 fois par semaine durant les 2 premières semaines, 1 fois par semaine durant les 2 semaines suivantes, puis 1 fois par mois par la suite, ou selon les indications cliniques) durant le traitement. Certains patients peuvent répondre très rapidement aux doses initiales de NEUPOGEN et ainsi présenter une augmentation considérable du nombre de neutrophiles. En conséquence, il est recommandé de prélever des échantillons sanguins afin d'effectuer une numération absolue des neutrophiles avant l'administration de toute dose prévue de NEUPOGEN.

Troubles rénaux

Glomérulonéphrite

Des cas de glomérulonéphrite ont été signalés chez des patients qui avaient reçu du filgrastim ou du pegfilgrastim. En règle générale, les manifestations de la glomérulonéphrite ont disparu après une réduction de la dose ou le retrait du filgrastim ou du pegfilgrastim. Il est recommandé d'assurer une surveillance par des analyses d'urine.

Troubles respiratoires

Syndrome de détresse respiratoire aiguë

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

Une hémorragie alvéolaire qui se présentait sous forme d'infiltrats pulmonaires et d'une hémoptysie nécessitant une hospitalisation a été signalée chez des donneurs sains soumis à une mobilisation des cellules souches du sang périphérique. Les symptômes d'hémoptysie se sont résorbés après l'arrêt de NEUPOGEN. L'utilisation de NEUPOGEN pour 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

En général, il se produit une augmentation transitoire du nombre de neutrophiles 1 ou 2 jours après l'instauration d'un traitement par NEUPOGEN. Toutefois, pour assurer le maintien de la réponse thérapeutique, il est recommandé de poursuivre le traitement par NEUPOGEN à la suite d'une chimiothérapie, et ce, jusqu'à l'obtention d'un NAN post-nadir de $10 \times 10^9/L$. En conséquence, il est généralement déconseillé de cesser le traitement par NEUPOGEN de façon prématurée, soit avant la fin du délai prévu pour le rétablissement du nombre de neutrophiles qui suit le nadir post-chimiothérapeutique (voir la section 4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Risques liés à une augmentation des doses d'agents 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 de chimiothérapie en recourant à un traitement d'appoint par NEUPOGEN, le clinicien doit soupeser le risque de cancer secondaire et les bienfaits 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, il faut confirmer le diagnostic de neutropénie congénitale, cyclique ou idiopathique, laquelle peut s'avérer difficile à distinguer d'une myélodysplasie. L'innocuité et l'efficacité de NEUPOGEN pour le traitement de la neutropénie ou de la pancytopénie 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.

Une myélodysplasie (MDS) et une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ont été signalées lors de l'évolution naturelle de la neutropénie congénitale, en l'absence d'un traitement par des cytokines. Des anomalies cytogénétiques, l'évolution vers une MDS ainsi que la LMA ont été observées chez des patients traités par NEUPOGEN en raison d'une anémie aplasique ou d'une neutropénie chronique grave. 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. L'effet de l'administration continue de NEUPOGEN chez les patients qui présentent des anomalies cytogénétiques n'est pas connu. Advenant l'apparition de telles anomalies chez un patient atteint de NCG, il est recommandé d'examiner attentivement les risques et les bienfaits liés à la poursuite du traitement par NEUPOGEN (voir la section 8, EFFETS INDÉSIRABLES).

Administration à long terme

L'innocuité et l'efficacité de NEUPOGEN lors de son administration quotidienne prolongée à 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, 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 durant une période maximale de 4,5 ans. Une baisse de la densité osseuse et une ostéoporose ont également été observées chez des enfants et des adolescents atteints de NCG après la commercialisation du produit. Il est donc recommandé de soumettre les patients atteints de NCG, en particulier s'il s'agit d'une neutropénie congénitale, et 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. Parmi les événements indésirables rarement observés lors de l'administration prolongée du produit figuraient l'exacerbation de certains troubles cutanés préexistants (le psoriasis, p. ex.), la vascularite cutanée (leucocytoclastique), l'alopécie, l'hématurie, la protéinurie et la thrombocytopénie (nombre de plaquettes < 50 x 10⁹/L).

Patients infectés par le VIH

Risques liés à une augmentation des doses de médicaments myélosuppresseurs

Le traitement par NEUPOGEN 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 tels médicaments administrés en association avec NEUPOGEN, le patient peut être exposé à un risque plus élevé de thrombocytopénie (voir la section 8, 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 qui présentent 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 plus de NEUPOGEN pour le traitement de la neutropénie.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'administration de doses de NEUPOGEN de 2 à 10 fois supérieures à la dose employée chez l'humain a causé des effets indésirables chez les lapines gestantes.

Des études chez l'animal ont révélé une augmentation de l'embryolétalité ainsi que du nombre d'avortements chez des lapines gestantes qui avaient reçu NEUPOGEN à raison de 80 mcg/kg/jour. Administré pendant l'organogenèse, 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 mcg/kg/jour. Par ailleurs, d'après des études de reproduction menées sur des rates gestantes, l'administration

quotidienne de NEUPOGEN par injection intraveineuse à des doses pouvant atteindre 575 mcg/kg durant l'organogenèse n'a entraîné aucun effet léthal, tératogène ou comportemental chez les fœtus.

Des études de segment III menées sur des rates ont 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 mcg/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 mcg/kg/jour, les chercheurs ont constaté une diminution du poids à la naissance ainsi qu'une légère baisse du taux de survie à 4 jours.

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

7.1.2 Allaitement

Il n'a pas été établi si NEUPOGEN est excrété, ou non, dans le lait humain. Par conséquent, il est déconseillé d'administrer NEUPOGEN aux femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Nouveau-nés

L'innocuité et l'efficacité de NEUPOGEN ne sont pas établies chez les nouveau-nés.

Enfants (< 18 ans)

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

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

Douze enfants atteints d'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. Cette population a bien toléré NEUPOGEN. Un cas de splénomégalie palpable a été associé au traitement par NEUPOGEN. Toutefois, les douleurs musculosquelettiques ont été le seul événement 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 à 136 enfants atteints de LMA. Cette analyse intérimaire, réalisée auprès d'enfants recevant une chimiothérapie d'induction intensive en association avec NEUPOGEN, n'a fait état d'aucun effet nuisible sur l'évolution de la maladie, comparativement à ce qui avait été observé chez un groupe de témoins historiques ayant reçu un traitement similaire.

Patients atteints de neutropénie chronique grave

L'administration à long terme de NEUPOGEN 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 (plage 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 les sections 14, ESSAIS CLINIQUES; 1, INDICATIONS; Surveillance et épreuves de laboratoire; et 4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les douleurs osseuses représentent l'événement indésirable le plus fréquemment observé lors des essais cliniques. L'administration à long terme du médicament a également occasionné la splénomégalie (voir la section 8, 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. Toutefois, l'existence d'un lien entre ces événements et l'administration de NEUPOGEN n'a pas été confirmée (voir les sections 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, et 8, EFFETS INDÉSIRABLES).

Aucun autre risque à long terme lié à l'administration quotidienne de NEUPOGEN n'a été mis en évidence 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 d'une durée maximale de 5 ans n'a pas d'effet négatif 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 n'ont pas été établies.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Une douleur musculosquelettique proportionnelle à la dose, plus précisément une douleur osseuse médullaire, a été le seul événement indésirable signalé de façon systématique par tous les groupes de patients cancéreux. En règle générale, cette douleur était d'intensité légère ou modérée, et la majorité des patients qui l'ont ressentie ont réussi à la soulager à l'aide d'analgésiques non narcotiques.

Pour l'ensemble des indications, les douleurs osseuses et la douleur aux membres se sont produites à une fréquence plus élevée chez les patients traités par NEUPOGEN que chez ceux ayant reçu un placebo.

Voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS au sujet de la rupture splénique, du syndrome de la détresse respiratoire aiguë, des réactions allergiques et des crises de drépanocytose.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

Lors d'essais cliniques regroupant plus de 350 sujets ayant reçu NEUPOGEN à la suite d'une chimiothérapie cytotoxique, la plupart des événements 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. 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 qui avaient reçu des doses plus élevées de NEUPOGEN (de 20 à 100 mcg/kg/jour) par voie intraveineuse, et moins souvent chez les sujets qui avaient reçu des doses plus faibles (de 3 à 10 mcg/kg/jour) par voie sous-cutanée.

Lors d'un essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo qui portait sur l'administration de NEUPOGEN à la suite d'une chimiothérapie d'association destinée à des sujets (n = 207) atteints d'un cancer du poumon à petites cellules, les événements 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 à raison de 4 à 8 mcg/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, comparativement à 1 chez les sujets du groupe placebo.

Tableau 3. Événements indésirables dans l'essai contrôlé par placebo, à double insu et avec répartition aléatoire (n = 207)

Événement	% des cycles d'administration à l'insu accompagnés d'événements	
	NEUPOGEN	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
Céphalée	7	9
Toux	6	8
Éruption cutanée	6	9
Douleur thoracique	5	6
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. Plus précisément, NEUPOGEN n'a occasionné aucun cas de symptôme pseudogrippal, de pleurésie, de péricardite ni de réaction générale majeure.

Une élévation spontanément réversible des concentrations d'acide urique, de lactodéshydrogénase et de phosphatases alcalines est survenue chez 27 à 58 % des 98 sujets ayant reçu un traitement à l'insu par NEUPOGEN à la suite d'une chimiothérapie cytotoxique. En général, ces élévations se sont révélées faibles ou modérées. Des épisodes d'hypotension artérielle transitoire (< 90/60 mm Hg) n'ayant nécessité aucun traitement ont été constatés chez 7 des 176 sujets prenant part à des études cliniques de phase III, après l'administration de NEUPOGEN. Aucune interaction entre NEUPOGEN et d'autres médicaments n'a été

démontrée lors des essais cliniques (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Administration concomitante avec une chimiothérapie).

Chez l'enfant, le profil d'innocuité de NEUPOGEN est comparable à celui observé chez les patients cancéreux adultes recevant une chimiothérapie cytotoxique. Parmi les événements indésirables considérés comme liés à l'administration de NEUPOGEN par les chercheurs de 3 essais ouverts figurent les troubles au point d'administration, les troubles hématologiques (dont la thrombocytopénie), les troubles musculosquelettiques ainsi qu'un seul cas de vascularite. Parmi ces derniers, seuls les troubles musculosquelettiques ont été observés de façon soutenue dans le cadre d'autres études sur NEUPOGEN.

Patients atteints de leucémie myéloïde aiguë

Lors d'un essai clinique à répartition aléatoire de phase III regroupant 521 sujets qui faisaient une récurrence de leucémie myéloïde aiguë, 259 sujets ont reçu un traitement post-chimiothérapeutique par NEUPOGEN et 262 sujets ont reçu un placebo. Les sujets ont bien toléré NEUPOGEN, en général. Par ailleurs, la plupart des événements 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 événements indésirables le plus fréquemment observés lors de l'essai; aucun écart important 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 les effets observés normalement chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie intensive suivie d'une greffe de moelle osseuse. Les événements le plus fréquemment observés chez les groupes de traitement et les groupes témoins comprenaient la stomatite, les nausées et les vomissements, généralement d'intensité légère à modérée. Ils n'ont pas été considérés comme liés à NEUPOGEN. Lors d'essais à répartition aléatoire sur la greffe de moelle osseuse menés auprès de 167 sujets recevant le médicament à l'étude, les événements suivants se sont produits plus fréquemment chez les sujets traités par NEUPOGEN que chez les sujets assignés aux groupes témoins : nausées (10 % contre [c.] 4 %), vomissements (7 % c. 3 %), hypertension (4 % c. 0 %), éruption cutanée (12 % c. 10 %) et péritonite (2 % c. 0 %). D'après le chercheur, aucun de ces événements n'a été considéré comme lié à NEUPOGEN. Un cas d'érythème noueux d'intensité modérée serait toutefois possiblement associé 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

Lors des essais cliniques, 126 sujets ont reçu NEUPOGEN afin d'assurer la mobilisation des CSSP. Durant la période de mobilisation, les événements indésirables liés à NEUPOGEN comportaient principalement des douleurs musculosquelettiques d'intensité légère à modérée, constatées chez 44 % des sujets. Ces dernières se caractérisaient principalement par des douleurs osseuses médullaires (38 %). Des céphalées attribuables à NEUPOGEN ont également été observées chez 7 % des sujets. Une élévation transitoire, légère à modérée, des concentrations de phosphatases alcalines, liée au traitement par NEUPOGEN a été constatée chez 21 % des sujets dont les paramètres biochimiques sériques avaient fait l'objet d'une évaluation durant la phase de mobilisation.

Une augmentation du nombre de neutrophiles, conséquence attendue des effets biologiques de NEUPOGEN, a été observée chez l'ensemble des sujets. Chez 2 sujets dont le nombre de leucocytes était supérieur à $100 \times 10^9/L$, ce nombre 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 du nombre de leucocytes 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 du nombre de plaquettes, possiblement liée à la leucaphérèse, a été observée. Un nombre de plaquettes inférieur à $50 \times 10^9/L$ n'a été noté que chez 5 sujets.

Greffe de CSSP suivie d'un traitement par NEUPOGEN

À la suite d'une greffe de CSSP, 110 sujets ont reçu un traitement d'appoint par NEUPOGEN. Les événements indésirables concordent avec les événements attendus d'une chimiothérapie à dose élevée. Les douleurs musculosquelettiques d'intensité légère à modérée, constatées chez 15 % des sujets, constituaient l'événement indésirable le plus fréquemment lié à NEUPOGEN.

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. Une splénomégalie palpable a été observée chez environ 30 % des sujets. Les douleurs à l'abdomen ou au flanc ont été peu fréquentes, et 12 % des sujets qui avaient une splénomégalie palpable ont présenté une thrombocytopénie ($< 50 \times 10^9/L$). Moins de 3 % de l'ensemble des sujets ont subi une splénectomie, et la plupart d'entre eux avaient des antécédents de splénomégalie avant les essais. Durant le traitement par NEUPOGEN, 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 après une réduction de la dose ou l'interruption du traitement par NEUPOGEN. Aucune séquelle hémorragique grave n'a été constatée chez ces sujets. Une épistaxis, observée chez 15 % des sujets traités par NEUPOGEN, 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 pour une NCG (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, Patients atteints de neutropénie chronique grave). Le 31 décembre 1997, les résultats d'un programme de pharmacovigilance englobant 531 sujets atteints de NCG qui ont été suivis pendant une période moyenne de 4,0 ans ont été publiés. 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 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 survie, ces résultats révèlent que le risque cumulatif d'apparition d'une leucémie ou d'une myélodysplasie à la fin de la 8e année du traitement par NEUPOGEN s'établissait à 16,5 % (intervalle de confiance [IC] à 95 %, de 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 qui n'avaient jamais reçu NEUPOGEN. Cependant, il reste à établir 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 ayant présenté des résultats normaux lors d'évaluations cytogénétiques antérieures. Il n'a pas été établi si l'apparition d'anomalies cytogénétiques, d'une myélodysplasie ou d'une LMA est liée, ou non, à l'administration quotidienne à long terme de NEUPOGEN ou à l'évolution naturelle de la 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 la section Surveillance et épreuves de laboratoire).

Parmi les autres événements indésirables observés peu fréquemment, mais possiblement liés au traitement par NEUPOGEN, figurent les suivants : réaction au point d'injection, céphalée, hépatomégalie, arthralgie, ostéoporose, éruption cutanée, 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, lequel a été bien toléré en général. Durant la période de traitement, qui s'est étalée sur 24 semaines, les événements indésirables les plus fréquents ont été les douleurs osseuses (14,5 %), la céphalée (6,4 %), la lombalgie et la myalgie (5,8 % chacune) ainsi que l'augmentation du taux des phosphatases alcalines (5,2 %).

Parmi les sujets ayant reçu NEUPOGEN, aucun événement nouveau ou inattendu n'a été lié au traitement. Les événements indésirables observés lors des essais cliniques correspondaient à l'évolution de l'infection par le VIH ou aux événements observés dans d'autres contextes cliniques.

La mesure quantitative de l'amplification en chaîne par la polymérase fondée sur la transcriptase inverse (RT-PCR) n'a révélé aucune hausse ni baisse apparente de la répllication 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 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 sur la répllication du VIH.

Selon les estimations établies au 31 janvier 1996, 1,2 million de patients avaient reçu un traitement par NEUPOGEN à l'échelle mondiale, toutes indications confondues. Parmi les quelque 150 000 patients infectés par le VIH ayant reçu un traitement par NEUPOGEN jusqu'à maintenant, 106 événements indésirables ont été signalés de façon spontanée dans le monde entier. Aucune nouvelle catégorie d'événement indésirable n'a été définie chez les adultes ou les enfants recevant un traitement par NEUPOGEN 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 qui avaient reçu un traitement par NEUPOGEN en raison d'une infection par le VIH; 3 de ces décès étaient imputables à diverses manifestations de l'évolution de l'infection. Dans le 4^e cas, la cause du décès n'était pas mentionnée. Dans le 5^e cas, le médecin a précisé que le décès était survenu dans un contexte de syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, en l'absence de fièvre et de cause microbiologique, et était caractéristique d'une intoxication pulmonaire par la bléomycine. Toutefois, le médecin a souligné que le traitement par NEUPOGEN 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'ajout de NEUPOGEN au traitement.

Lors de l'essai à répartition aléatoire et contrôlé, la fréquence globale de thrombocytopénie s'est établie à 9,9 % dans le groupe traité par NEUPOGEN, comparativement à 8,1 % dans le groupe témoin. Des symptômes de thrombocytopénie grave se sont manifestés chez 7 % des sujets du groupe traité par NEUPOGEN et chez 3,5 % des sujets du groupe témoin. Pendant la 2^e semaine de l'essai, le nombre moyen de plaquettes a diminué chez les sujets assignés au groupe traité par NEUPOGEN, mais il a retrouvé sa valeur initiale durant la 3^e semaine et est demeuré 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 concernaient 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 un nombre restreint des sujets admis aux essais cliniques cités précédemment, empêche de confirmer l'existence d'un lien entre la thrombocytopénie et le traitement par NEUPOGEN chez les patients infectés par le VIH.

Dans le cadre d'un autre 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 maladie, il est probable que la splénomégalie observée soit imputable à l'infection par le VIH et non à NEUPOGEN.

Expérience clinique pertinente pour l'ensemble des indications

Les effets indésirables énumérés sous des indications précises peuvent également se produire pour l'ensemble des indications.

Les effets indésirables survenus dans l'ensemble des essais cliniques, auxquels ont participé un total de 1 834 patients, et dont la fréquence chez les patients traités par Neupogen dépassait de 5 % ou plus celle observée chez les sujets témoins sont énumérés ci-après. Cette liste ne comprend pas les effets indésirables mentionnés dans les sections précédentes sur les effets indésirables classés en fonction des indications : paresthésie, érythème, douleur oropharyngée, diminution de l'appétit, douleur buccale, malaise, œdème périphérique, sepsie, bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, spasmes musculaires, étourdissements, hypoesthésie, insomnie, hypersensibilité, baisse du taux d'hémoglobine, éruption maculopapuleuse et réaction à une transfusion.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

- Splénomégalie (augmentation du volume de la rate) et rupture splénique (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Rupture splénique)
- Aortite (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires)

- Syndrome de fuite capillaire (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires)
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles respiratoires)
- Crise de drépanocytose (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hématologiques)
- Leucocytose (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hématologiques)
- Syndrome myélodysplasique (SMD) et leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez des personnes atteintes d'un cancer du sein ou d'un cancer du poumon (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hématologiques)
- Réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactiques (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles immunitaires, Hypersensibilité et réactions allergiques)
- Vascularite cutanée (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles immunitaires)
- Glomérulonéphrite (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles rénaux)
- Hémorragie alvéolaire (se présentant sous forme d'infiltrats pulmonaires et d'une hémoptysie) (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles respiratoires)
- Syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique)
- Chondrocalcinose articulaire (pyrophosphate de calcium) (patients traités pour le cancer)
- Diminution de la densité osseuse et ostéoporose (enfants atteints de NCG et recevant un traitement à long terme par NEUPOGEN)
- Douleur osseuse
- Hématopoïèse extramédullaire

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Aucune interaction médicamenteuse grave n'a été cernée.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction avec les comportements n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

L'activité hématopoïétique accrue de la moelle osseuse notée en réponse au traitement par un 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.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

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 spécifiques sur les cellules, stimulant ainsi la prolifération, la différenciation, l'engagement et l'activation fonctionnelle de certaines cellules matures.

Le G-CSF endogène est un facteur de croissance hématopoïétique spécifique à une lignée et dont la sélectivité vise la lignée neutrophile. Le G-CSF n'est pas spécifique à l'espèce. La recherche a démontré qu'il agit principalement sur la prolifération et la différenciation des progéniteurs de granulocytes neutrophiles ainsi que sur l'activation fonctionnelle de certaines cellules matures (notamment par l'accroissement de la capacité phagocytaire, l'amorçage du métabolisme cellulaire lié à la stimulation du métabolisme oxydatif, la cytotoxicité à médiation d'anticorps et l'expression accrue de certaines fonctions liées aux antigènes de surface cellulaire).

10.2 Pharmacodynamie

Lors d'études de phase I menées auprès de 96 sujets atteints de différentes formes de cancer non myéloïde, NEUPOGEN a donné lieu à une augmentation proportionnelle à la dose du nombre de neutrophiles, et ce, à toutes les doses administrées (plage de 1 à 70 mcg/kg/jour). Cette hausse du nombre de neutrophiles a été observée lors de l'administration de NEUPOGEN par voie intraveineuse (de 1 à 70 mcg/kg 2 fois par jour), par voie sous-cutanée

(de 1 à 3 mcg/kg 1 fois par jour) ou par perfusion sous-cutanée continue (de 3 à 11 mcg/kg/jour). Après l'arrêt du traitement par NEUPOGEN, le nombre de neutrophiles est redescendu 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 à l'aide de la chimioluminescence stimulée par le zymosan) ainsi qu'une activité chimiotactique normale (mesurée à l'aide de 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 du nombre absolu de monocytes proportionnel à la dose chez la plupart des sujets recevant NEUPOGEN. Toutefois, le pourcentage de monocytes précisé par la formule leucocytaire s'est maintenu dans l'intervalle de normalité. Lors de l'ensemble des études réalisées jusqu'à maintenant, le nombre absolu de granulocytes éosinophiles et basophiles est demeuré inchangé et s'inscrivait dans l'intervalle de normalité après l'administration de NEUPOGEN. Chez certains sujets sains et patients cancéreux, toutefois, l'administration de NEUPOGEN a entraîné une augmentation du nombre de lymphocytes.

Des formules leucocytaires obtenues lors d'essais cliniques ont démontré une transition vers les cellules souches granulocytaires (décalage vers la 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. De plus, la présence de corps de Döhle, l'accroissement de la granulation des granulocytes ainsi que l'hypersegmentation des neutrophiles ont été constatés. Ces changements transitoires n'ont occasionné aucune séquelle clinique et n'étaient pas nécessairement liés à une infection.

10.3 Pharmacocinétique

Les résultats de travaux publiés par des chercheurs indépendants indiquent que le filgrastim se lie au récepteur du G-CSF à la surface des neutrophiles et que le complexe médicament-récepteur est internalisé vers le compartiment endosomal avant d'être recyclé ou dégradé; ce processus semble constituer un important mode d'élimination du filgrastim²⁶. En règle générale, la pharmacocinétique du filgrastim a des composantes linéaires et non linéaires en relation avec l'élimination par l'intermédiaire du récepteur, un phénomène qui dépend de la concentration sérique du filgrastim et de la variation du nombre de cellules précurseurs et de neutrophiles circulants – des manifestations complexes qui dépendent également du schéma posologique du filgrastim et des effets biologiques de la prise de multiples doses.

À l'intérieur du large éventail de doses de NEUPOGEN étudiées (3,45 - 69,0 mcg/kg) dans le cadre des premiers essais cliniques, l'absorption et la clairance de NEUPOGEN se rapprochaient, de façon générale, d'un modèle pharmacocinétique de premier ordre, montrant 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 mcg/kg de NEUPOGEN 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 mcg/kg et de 11,5 mcg/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 l'une et l'autre de ces populations. Les taux de clairance de NEUPOGEN 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 ont été similaires suivant l'administration intraveineuse (231 minutes, doses de 34,5 mcg/kg) et l'administration sous-cutanée (210 minutes, doses de 3,45 mcg/kg) du produit. Enfin, le recours à une perfusion intraveineuse continue de 20 mcg/kg sur une période de 24 heures durant 11 à 20 jours a porté les concentrations sériques de NEUPOGEN à l'état d'équilibre sans produire aucun signe d'accumulation du médicament durant la période visée.

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants

Dans le cadre d'une étude menée auprès de 15 enfants qui présentaient un neuroblastome, 3 groupes de 5 enfants chacun ont reçu l'une de 3 doses de NEUPOGEN, soit 5, 10 ou 15 mcg/kg/jour, par voie sous-cutanée durant 10 jours. L'atteinte des concentrations maximales de NEUPOGEN, lesquelles se sont inscrites entre 3 et 117 ng/mL, a eu lieu entre 4 et 12 heures après l'administration de la dose. Des concentrations mesurables de NEUPOGEN 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 1^{er} 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.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

NEUPOGEN doit être conservé au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C. Éviter d'agiter vigoureusement le produit. Conserver le produit dans sa boîte originale pour le protéger de la lumière.

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.

NEUPOGEN peut être laissé à la température ambiante pendant un maximum de 14 jours. Tout flacon ou toute seringue préremplie laissés plus de 14 jours à la température ambiante doivent être jetés.

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

NEUPOGEN ne doit pas être agité vigoureusement.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

Nom propre :	filgrastim
Nom chimique :	facteur de croissance granulocytaire humain méthionylé recombinant (r-metHuG-CSF)
Formule moléculaire et masse moléculaire :	Le filgrastim est composé de 175 acides aminés et a un poids moléculaire de 18 800 daltons.
Formule développée :	Le filgrastim est une protéine composée de 175 acides aminés et est fabriqué par la technologie de l'ADN recombinant. Il est produit par la bactérie <i>Escherichia coli</i> (<i>E. coli</i>) dans laquelle le gène humain du G-CSF a été introduit. Le poids moléculaire de NEUPOGEN 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 de l'addition d'une méthionine à l'extrémité N-terminale, nécessaire à son expression par <i>E. coli</i> . Étant donné que le filgrastim est produit par la bactérie <i>E. coli</i> , il n'est pas glycosylé et est donc différent du G-CSF humain.

Caractéristiques du produit

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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques en fonction des indications

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive

L'innocuité et l'efficacité de NEUPOGEN quant à l'accélération du rétablissement du nombre de neutrophiles après l'administration de divers schémas chimiothérapeutiques destinés à différentes formes de cancer ont été démontrées. Lors d'un essai clinique de phase III sur le traitement du cancer du poumon à petites cellules, des sujets ont reçu NEUPOGEN (de 4 à 8 mcg/kg/jour, du 4^e au 17^e jour) par voie sous-cutanée ou un placebo. Au cours de cet essai, NEUPOGEN 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 par placebo, les sujets atteints d'un cancer du poumon à petites cellules ont été assignés au hasard à un groupe devant recevoir NEUPOGEN (n = 101) ou à un groupe placebo (n = 110). Parmi les 211 sujets admis à l'essai, 207 étaient admissibles à l'évaluation de l'innocuité (groupe traité par NEUPOGEN : n = 98; groupe placebo : n = 109) et 199 étaient admissibles à l'évaluation de l'efficacité (groupe traité par NEUPOGEN : n = 95; groupe placebo : n = 104). Le traitement par

NEUPOGEN 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, comparativement au groupe placebo (28 % c. 57 %, respectivement; $p < 0,001$). Pour l'ensemble des 6 cycles de traitement, l'écart entre les taux de fréquence cumulée de neutropénie fébrile observés dans le groupe NEUPOGEN (40 %) et le groupe placebo (77 %) s'est révélé statistiquement significatif ($p < 0,001$). Le taux des infections confirmées par culture a diminué de 50 %, passant de 13 % à 6,5 %.

Durant les 6 cycles de traitement, le nadir (gravité de l'atteinte) absolu des neutrophiles et la durée de la neutropénie grave (jours où le NAN était $< 0,5 \times 10^9/L$) ont été significativement réduits dans le groupe ayant reçu NEUPOGEN, 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 dans le groupe ayant reçu NEUPOGEN.

En conséquence, le traitement par NEUPOGEN 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) de 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, comparativement au groupe placebo (26 % c. 55 %; $p < 0,001$). Pour l'ensemble des 6 cycles de traitement, le nombre moyen de jours d'hospitalisation a été réduit de 45 % au sein du groupe traité par NEUPOGEN, 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 a accéléré l'atteinte du nadir du NAN à la suite d'une chimiothérapie, en comparaison du groupe placebo (10^e jour c. 12^e jour). Les sujets ont bien toléré l'administration quotidienne de NEUPOGEN par voie sous-cutanée à des doses de 4 à 8 mcg/kg durant une période maximale de 14 jours consécutifs, à la suite de chaque cycle chimiothérapeutique (voir la section 8, EFFETS INDÉSIRABLES).

Chez 36 sujets ayant reçu une polychimiothérapie par M-VAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine) visant un carcinome urothélial à cellules transitionnelles, la gravité ($p = 0,0001$) et la durée de la granulocytopenie (nombre absolu de granulocytes $< 1,0 \times 10^9/L$; $p = 0,0001$) ont été réduites durant les cycles de chimiothérapie qui comprenaient l'administration de NEUPOGEN, comparativement aux cycles de chimiothérapie exempts de NEUPOGEN. Le rétablissement accéléré du nombre de granulocytes durant les cycles de polychimiothérapie par M-VAC qui comportaient l'administration de NEUPOGEN 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 a été bien toléré à toutes les doses (dose maximale de 115 mcg/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 melphalan, 45 sujets ont reçu plusieurs doses de NEUPOGEN selon 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 a eu un effet proportionnel à la dose sur le NAN maximal ($p = 0,004$ [analyse non paramétrique des réponses ordonnées]). Par ailleurs, une analyse descriptive a révélé que le traitement par NEUPOGEN abrégait la neutropénie grave ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{L}$), et ce, indépendamment du mode d'administration.

L'effet de NEUPOGEN 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 cellules. Il y a eu une alternance des cycles de chimiothérapie sans NEUPOGEN et des cycles comportant l'administration de NEUPOGEN à la suite de la chimiothérapie. Une réduction statistiquement significative de la durée de la neutropénie grave ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{L}$) et de la neutropénie modérée ($\text{NAN} < 1,0 \times 10^9/\text{L}$) a été notée dans le groupe traité par NEUPOGEN, comparativement au groupe sans NEUPOGEN, 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 a été bien toléré à des doses allant de 1 à 45 mcg/kg/jour, administrées par perfusion continue du 4^e au 17^e jour du cycle de chimiothérapie de 21 jours.

Soixante-trois enfants atteints d'un neuroblastome à un stade avancé et souffrant de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) ont reçu un maximum de 6 cycles de chimiothérapie suivis d'un traitement par NEUPOGEN. Les résultats ont démontré l'efficacité de NEUPOGEN 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'enfant.

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; plage de 16 à 89 ans) atteints d'une leucémie myéloïde aiguë *de novo* 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 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, la durée médiane de la neutropénie ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{L}$) a diminué de 5 jours durant le 1^{er} 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 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.

Le taux de rémission, le temps écoulé avant l'évolution de la maladie et la survie globale ont été similaires dans l'un et l'autre des 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 contrôlés distincts, des sujets atteints d'un lymphome hodgkinien ou non hodgkinien ont reçu une chimiothérapie myéloablatrice et une greffe de moelle osseuse autologue (GMOA). Lors du 1^{er} essai ($n = 54$), NEUPOGEN a été administré à des doses de 10 ou de 30 mcg/kg/jour; un 3^e groupe n'a reçu aucun traitement par NEUPOGEN. 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 en comparaison du groupe témoin (23 jours dans le groupe témoin, 11 jours dans le groupe ayant reçu la dose de 10 mcg/kg/jour et 14 jours dans le groupe ayant reçu la dose de 30 mcg/kg/jour [11 jours pour l'ensemble des groupes de traitement; $p = 0,004$]).

Lors du 2^e essai ($n = 44$; 43 sujets évaluable), NEUPOGEN a été administré à des doses de 10 ou de 20 mcg/kg/jour; un 3^e groupe n'a reçu aucun traitement par NEUPOGEN. L'essai a révélé une réduction statistiquement significative de la durée médiane (en jours) de la neutropénie grave chez le groupe traité par NEUPOGEN, comparativement au groupe témoin (21,5 jours dans le groupe témoin et 10 jours dans les 2 groupes de traitement; $p < 0,001$). Une réduction significative de la durée (en jours) de la neutropénie fébrile s'est produite (13,5 jours dans le groupe témoin, 5 jours dans le groupe ayant reçu la dose de 10 mcg/kg/jour et 5,5 jours dans le groupe ayant reçu la dose de 20 mcg/kg/jour [5 jours pour l'ensemble des groupes de traitement; $p < 0,0001$]). En outre, il y a eu 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 le nombre d'érythrocytes ni sur le nombre de plaquettes.

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

Lors de 3 essais sans répartition aléatoire ($n = 119$), des sujets ont reçu une GMA et un traitement par NEUPOGEN. Le 1^{er} essai ($n = 45$) portait sur des sujets atteints d'un cancer du sein ou d'un mélanome malin. Le 2^e essai ($n = 39$) portait sur des sujets souffrant de la maladie de Hodgkin et le 3^e essai ($n = 35$) portait sur des sujets atteints d'un lymphome non hodgkinien, d'une leucémie aiguë lymphoblastique ou d'une tumeur des cellules germinales. Dans le cadre de ces essais, le rétablissement du 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, seul ou à la suite d'une chimiothérapie, mobilise les cellules souches hématopoïétiques présentes dans le sang périphérique. Il est possible de prélever ces cellules souches autologues du sang périphérique et de les perfuser à la suite d'une chimiothérapie à dose élevée afin de remplacer ou de s'ajouter à une greffe de moelle osseuse. La perfusion de cellules souches du sang périphérique accélère le rétablissement du nombre de neutrophiles et de plaquettes, réduisant ainsi le risque de complications hémorragiques et le recours aux transfusions plaquettaires.

Prélèvement de CSSP mobilisées par NEUPOGEN

Lors de 4 essais (n = 126), des sujets atteints d'un lymphome non hodgkinien, de la maladie de Hodgkin, d'une leucémie aiguë lymphoblastique ou d'un cancer du sein ont reçu un traitement par NEUPOGEN durant 6 ou 7 jours. Ce traitement visait à mobiliser les cellules souches hématopoïétiques vers le sang périphérique, d'où elles ont été prélevées lors de 3 aphérèses réalisées les 5^e, 6^e et 7^e jours (chez 13 des sujets admis 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 testés lors de 2 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 à la suite d'une greffe de CSSP mobilisées par NEUPOGEN

Lors d'un essai à répartition aléatoire mené auprès de sujets qui souffraient de la maladie de Hodgkin ou d'un lymphome non hodgkinien et qui suivaient une chimiothérapie myéloablative, 27 sujets ont reçu une greffe de CSSP mobilisées par NEUPOGEN, suivie d'un traitement par NEUPOGEN, et 31 sujets ont reçu une GMOA en association avec un traitement par NEUPOGEN. Comparativement au groupe ayant reçu une GMOA, ce qui suit a été observé chez les sujets assignés au groupe ayant reçu une greffe de CSSP mobilisées par NEUPOGEN : le nombre médian de jours où des transfusions plaquettaires ont été faites a été significativement inférieur (6 jours c. 10 jours; $p < 0,001$); la période médiane précédant le maintien du nombre de plaquettes à un taux supérieur à $20 \times 10^9/L$ a été significativement plus courte (16 jours c. 23 jours; $p = 0,02$); la période médiane précédant le rétablissement d'un NAN stabilisé à une valeur $\geq 0,5 \times 10^9/L$ a été significativement plus courte (11 jours c. 14 jours; $p = 0,005$) et la durée de l'hospitalisation a été significativement plus courte (17 jours c. 23 jours; $p = 0,002$).

Dans l'ensemble, le traitement par les cellules souches du sang périphérique mobilisées par NEUPOGEN 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 de l'essai de phase III sur la neutropénie chronique grave (NCG), des sujets ayant reçu un diagnostic de neutropénie congénitale, cyclique ou idiopathique ont fait l'objet d'une évaluation. Chez les sujets non traités, la valeur médiane du NAN s'établissait à $0,210 \times 10^9/L$. Le traitement par NEUPOGEN a été modifié de façon à maintenir le NAN médian entre $1,5 \times 10^9/L$ et $10 \times 10^9/L$. Une réponse complète (définie par un NAN médian de $1,5 \times 10^9/L$ durant 5 mois de traitement par NEUPOGEN) a été observée chez 88 % des sujets. Dans l'ensemble, la réponse complète à NEUPOGEN a été observée en 1 ou 2 semaines. Après 5 mois de traitement par NEUPOGEN, la valeur médiane du NAN 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, le NAN médian a généralement été plus bas chez les patients atteints de neutropénie congénitale que chez ceux atteints de neutropénie idiopathique ou cyclique.

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

Sur les plans clinique et statistique, le traitement quotidien par NEUPOGEN 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 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 sujets.

Patients infectés par le VIH

L'innocuité et l'efficacité de NEUPOGEN 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 la neutropénie de grade 4 ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{L}$, $p < 0,0001$) chez les sujets traités par NEUPOGEN. 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 ainsi que chez 19 (22,1 %) des 86 sujets non traités.

Au cours des 168 jours de cet essai à répartition aléatoire, il y a eu 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, 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, 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, l'intervalle médian précédant la réponse à l'administration quotidienne ou intermittente de NEUPOGEN (réponse = atteinte d'un $\text{NAN} > 2 \times 10^9/\text{L}$) s'est inscrit entre 2 et 9 jours (voir la section 4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La posologie de NEUPOGEN a été ajustée pour maintenir le NAN entre $2 \times 10^9/\text{L}$ et $10 \times 10^9/\text{L}$.

Un essai contrôlé à répartition aléatoire 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 non comparatif mené auprès de 200 sujets, NEUPOGEN 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 1 médicament à leur traitement. Le traitement par NEUPOGEN a permis d'augmenter d'environ 20 % le nombre de médicaments (parmi les 4 agents susmentionnés) administrés par sujet.

Un essai ouvert visant à évaluer la fonction des neutrophiles à l'aide de la chimioluminescence *in vitro* a permis de constater une intensification de l'activité oxydasique-myéloperoxydasique et un accroissement possible de la capacité de destruction microbienne chez des sujets traités par NEUPOGEN.

Lors de l'essai contrôlé à répartition aléatoire, 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 cause de décès. 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.

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.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune donnée de nature microbiologique n'est requise concernant ce médicament.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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 mcg/kg/animal (862,5 mcg/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 importante chez les souris, les rats et les hamsters. L'augmentation du nombre de leucocytes, observée chez les singes le 7^e jour de l'étude, constitue un résultat anticipé de l'activité pharmacologique du r-metHuG-CSF; ce nombre était redescendu aux valeurs initiales le 14^e jour. En conséquence, la DL₅₀ d'une dose unique de r-metHuG-CSF dépasse les 3 450 mcg/kg chez ces espèces; elle est d'au moins 50 à 600 fois supérieure à la dose maximale prévue pour l'humain.

Lors des études 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 du nombre total de leucocytes, un accroissement du pourcentage des neutrophiles segmentés dans le sang périphérique et 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, le nombre de plaquettes a diminué dans 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 importants touchant les paramètres biochimiques sanguins ont été observés chez les rats, les hamsters, les chiens et les singes. Toutefois, une augmentation, proportionnelle à la dose, des phosphatases alcalines sériques a été constatée 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'ostéogénèse dans les pattes postérieures (qui représentent 30 % de l'hématopoïèse chez les rats) appuie cette hypothèse. Les paramètres biochimiques sériques se sont corrigés dès l'arrêt du traitement et les changements de leurs valeurs ne semblent avoir engendré aucune conséquence grave sur le plan toxicologique.

Si des rats ont survécu durant 13 semaines à l'administration quotidienne de doses pouvant atteindre 575 mcg/kg de r-metHuG-CSF, 5 singes sur 8 (4 mâles et 1 femelle) ayant reçu des doses de 1 150 mcg/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 du nombre de leucocytes 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 mcg/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 pouvant atteindre respectivement 34,5 mcg/animal (équivalant à 213,9 mcg/kg, d'après le poids corporel moyen du groupe mesuré avant l'étude) et 345 mcg/kg. Toutefois, 1 singe du groupe témoin est mort durant l'étude de 14 jours. En conséquence, la dose létale du r-metHuG-CSF est supérieure à 115 mcg/kg/jour et la mort était liée à une exagération marquée de l'activité granulopoïétique.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

NEUPOGEN^{MD} (*prononcé neu-po-gène*)

filgrastim injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à prendre **NEUPOGEN** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **NEUPOGEN**.

Mises en garde et précautions importantes

- Il est possible que la rate grossisse et se déchire (rupture de la rate) pendant le traitement par NEUPOGEN. 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 êtes porteur du trait drépanocytaire ou que vous avez la drépanocytose (une sorte d'anémie), assurez-vous d'en informer votre médecin avant de commencer à prendre NEUPOGEN afin qu'il puisse discuter avec vous des risques et des bienfaits potentiels du traitement. Chez des patients porteurs du trait drépanocytaire ou atteints de drépanocytose, des crises graves de drépanocytose ont été associées à l'administration de NEUPOGEN et ont entraîné la mort dans certains cas.

Pourquoi NEUPOGEN est-il utilisé?

NEUPOGEN est utilisé pour traiter la neutropénie, une affection qui empêche l'organisme de produire suffisamment de neutrophiles. La neutropénie rend votre organisme plus vulnérable aux infections et vous empêche de combattre ces dernières. Votre médecin a décidé de vous prescrire NEUPOGEN afin de faire augmenter le nombre de neutrophiles qui combattent les infections dans votre organisme.

La neutropénie peut être une affection chronique, où l'organisme ne produit pas assez de neutrophiles, ou elle peut être causée 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 les prélever, ce qui est fait par un processus appelé aphérèse. Les cellules prélevées vous sont ensuite réinjectées une fois que vous avez reçu des doses très élevées d'un traitement contre le cancer, pour que le nombre de vos globules blancs revienne plus rapidement à la normale.

NEUPOGEN, une forme synthétique du facteur de croissance granulocytaire (G-CSF), est produit par la bactérie *E. coli*. Le G-CSF est une substance produite naturellement par l'organisme.

Comment NEUPOGEN agit-il?

NEUPOGEN agit en aidant l'organisme à produire plus de neutrophiles. Pour s'assurer que NEUPOGEN exerce bien son effet, le médecin vous demandera de vous soumettre régulièrement à des prises de sang afin de déterminer le nombre de vos neutrophiles. Il est important de suivre les directives de votre médecin au sujet de ces examens.

Quels sont les ingrédients de NEUPOGEN?

Ingrédient médicamenteux : filgrastim

Ingrédients non médicamenteux : acétate, polysorbate 80, sodium, sorbitol.

Le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie à usage unique contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex) qui ne devrait pas être manipulé par des personnes sensibles au latex.

NEUPOGEN est disponible sous les formes posologiques suivantes :

NEUPOGEN est offert en flacons de 2 formats : 1 mL et 1,6 mL. Les flacons à usage unique sans agent de conservation contiennent 300 mcg/mL de filgrastim.

NEUPOGEN est offert en seringues préremplies de 2 formats : 0,5 mL et 0,8 mL. Les seringues préremplies à usage unique sans agent de conservation renferment 600 mcg/mL de filgrastim.

Ne prenez pas NEUPOGEN si :

- Vous êtes allergique à NEUPOGEN (filgrastim) ou à l'un de ses ingrédients.
- Vous êtes allergique à d'autres médicaments dérivés de la bactérie *E. coli*. En cas de doute, parlez-en à votre médecin.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre NEUPOGEN afin de réduire le risque d'effets secondaires et d'assurer l'utilisation adéquate du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous présentez certains des signes ou symptômes courants d'infection, comme la fièvre, les frissons, les éruptions cutanées, le mal de gorge, la diarrhée ou encore la présence de rougeur, d'enflure ou de douleur autour d'une coupure ou d'une plaie. Si vous ou votre enfant avez n'importe lequel de ces signes ou symptômes pendant le traitement par NEUPOGEN, parlez-en immédiatement à votre médecin ou à votre infirmière. NEUPOGEN peut diminuer le risque d'infection, mais il ne prévient pas toutes les infections. Une infection peut encore survenir pendant la courte période où le nombre de vos neutrophiles ou celui de votre enfant est faible.
- En cas de bosse, d'enflure ou d'ecchymose (un « bleu ») qui persistent au point d'injection, communiquez avec votre médecin. Il est possible que vous présentiez une réaction au point d'injection.
- Si vous êtes porteur du trait drépanocytaire ou que vous avez la drépanocytose, assurez-vous d'en parler à votre médecin avant de commencer à prendre NEUPOGEN. Si vous avez une crise de drépanocytose après avoir pris NEUPOGEN, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Autres mises en garde à connaître

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

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

Si, pendant le traitement par NEUPOGEN, vous avez des saignements inhabituels ou des ecchymoses (des « bleus ») à la suite d'une séance de chimiothérapie, prévenez votre médecin car cela pourrait signifier que votre taux de plaquettes est trop bas pour permettre à votre sang de coaguler.

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

Emploi de NEUPOGEN pendant la grossesse ou l'allaitement

NEUPOGEN 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 pendant que vous êtes enceinte, il est possible que de petites quantités du médicament passent dans le sang de votre bébé. Il n'a pas été établi si NEUPOGEN peut, ou ne peut pas, se retrouver dans le lait maternel. Si vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou pensez l'être, ou encore si vous allaitez, dites-le à votre médecin avant de prendre NEUPOGEN.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec NEUPOGEN :

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

Comment faut-il prendre NEUPOGEN?

Si vous donnez des injections de NEUPOGEN à une autre personne, il est important de savoir comment injecter NEUPOGEN, quelle quantité injecter et à quelle fréquence faire les injections de NEUPOGEN.

NEUPOGEN est offert sous forme liquide en flacons et en seringues préremplies. Lorsque vous recevez NEUPOGEN, vérifiez toujours les éléments suivants :

- Le nom NEUPOGEN apparaît sur l'emballage et l'étiquette du flacon ou de la seringue préremplie.
- La date de péremption sur l'étiquette du flacon ou de la seringue préremplie n'est pas dépassée. **N'utilisez pas un flacon ou une seringue préremplie après la date indiquée sur l'étiquette.**

- Le liquide contenu dans le flacon ou la seringue préremplie de NEUPOGEN est limpide et incolore. **N'utilisez pas NEUPOGEN** si le contenu du flacon ou de la seringue préremplie a changé de couleur ou est trouble, ou si le flacon ou la seringue préremplie semblent contenir des grumeaux, des flocons ou des particules.

Si vous utilisez des flacons de NEUPOGEN, n'utilisez que la seringue prescrite par votre médecin.

Votre médecin ou votre infirmière vous donneront des directives sur la façon de mesurer la dose exacte de NEUPOGEN. Cette dose sera mesurée en millilitres (mL). Vous devez utiliser uniquement une seringue qui est graduée en dixièmes de millilitre (par exemple, 0,2 mL). Le médecin ou l'infirmière peuvent 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.

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 RÉDUIRE LE RISQUE D'INFECTION, VOUS DEVEZ SUIVRE CES INSTRUCTIONS.

Préparation de l'injection

1. Trouvez une surface de travail plane et propre, comme une table.
2. Prenez un flacon ou une seringue préremplie de NEUPOGEN dans le réfrigérateur. Laissez NEUPOGEN atteindre la température ambiante (prévoyez environ 30 minutes). N'utilisez le flacon ou la seringue préremplie qu'une seule fois. **N'AGITEZ PAS LE FLACON OU LA SERINGUE PRÉREMPLIE.** Le fait d'agiter le flacon ou la seringue préremplie peut altérer NEUPOGEN. Si le flacon ou la seringue préremplie sont agités vigoureusement, la solution peut devenir mousseuse et ne doit pas être utilisée.
3. Rassemblez le matériel nécessaire à l'injection :
 - Flacon de NEUPOGEN, seringue et aiguille stériles jetables

Flacon

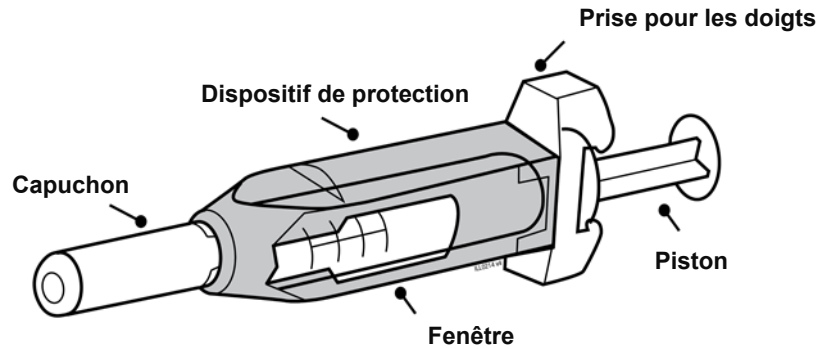


Seringue jetable



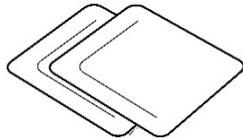
- Ou une seringue préremplie de NEUPOGEN munie du dispositif de protection de l'aiguille (transparent) de couleur orange

Seringue préremplie



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

Tampons d'alcool



Tampon d'ouate



- Contenant à rebuts résistant aux perforations

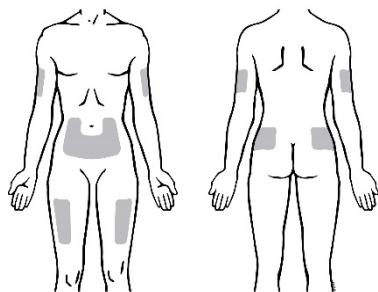
4. Nettoyez la surface de travail soigneusement et lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau tiède.



Choix et préparation du point d'injection (pour les flacons et les seringues préremplies)

1. Choisissez un point d'injection. Quatre points d'injection sont recommandés pour NEUPOGEN :

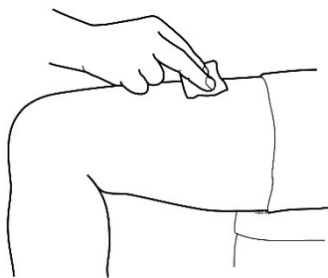
- La partie extérieure du haut des bras
- L'abdomen, à l'exception de la région à deux pouces du nombril
- Le dessus des cuisses, au milieu
- La partie extérieure du haut des fesses



Avant

Arrière

2. Choisissez un nouveau point chaque fois que vous injectez NEUPOGEN. La rotation des points d'injection permettra d'éviter la douleur à l'un des points. N'injectez pas NEUPOGEN dans une région qui est sensible, rouge, contusionnée, durcie ou qui a des cicatrices ou des vergetures.
3. Nettoyez le point d'injection avec un nouveau tampon d'alcool à l'aide de mouvements circulaires de l'intérieur vers l'extérieur.

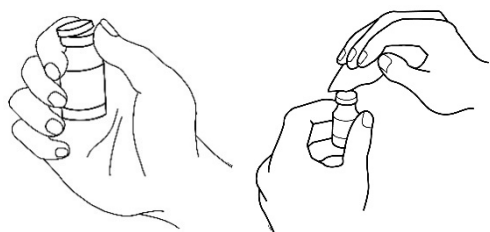


COMMENT PRÉPARER LA DOSE DE NEUPOGEN À PARTIR D'UN FLACON OU D'UNE SERINGUE PRÉREMPLIE

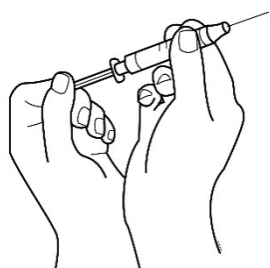
Si vous utilisez NEUPOGEN en flacon, suivez les directives de la section A. Si vous utilisez NEUPOGEN en seringue préremplie, suivez les directives de la section B.

Section A. Préparation de la dose de NEUPOGEN à partir d'un flacon

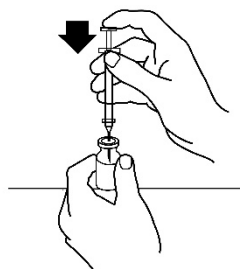
1. Enlevez le couvercle du flacon. Nettoyez le bouchon en caoutchouc avec un tampon d'alcool.



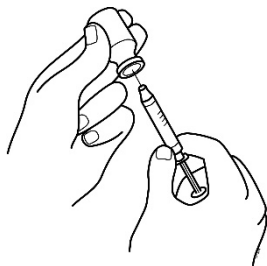
2. Vérifiez l'emballage de la seringue. Si l'emballage a été ouvert ou s'il est endommagé, n'utilisez pas la seringue. Jetez la seringue dans le contenant à rebuts résistant aux perforations prévu à cet effet. Si l'emballage n'est pas endommagé, ouvrez-le et retirez-en la seringue.
3. Enlevez le capuchon de l'aiguille fixée à la seringue en tirant dessus directement vers le haut. Tirez ensuite sur 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 prescrite par votre médecin.



4. Déposez le flacon sur la surface de travail plane et insérez l'aiguille à angle droit dans le bouchon de caoutchouc. N'insérez pas l'aiguille plus d'une fois dans le bouchon de caoutchouc.
5. Poussez sur le piston de la seringue pour injecter l'air de la seringue dans le flacon de NEUPOGEN.



6. Tout en maintenant l'aiguille dans le flacon, tournez le flacon à l'envers. Le bout de l'aiguille doit se trouver dans la solution de NEUPOGEN.



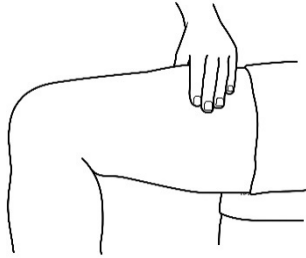
7. Maintenez le flacon à l'envers et tirez lentement sur le piston pour remplir la seringue de la solution de NEUPOGEN jusqu'au nombre (en mL ou en cc) qui correspond à la dose prescrite par votre médecin.
8. Tout en maintenant l'aiguille dans le flacon, vérifiez s'il y a des bulles d'air dans la seringue. S'il y en a, tapotez doucement la seringue de vos doigts pour faire remonter les bulles d'air jusqu'en haut de la seringue. Poussez ensuite lentement sur le piston pour forcer les bulles d'air hors de la seringue.
9. Maintenez le bout de l'aiguille dans le liquide et tirez de nouveau sur le piston jusqu'au nombre sur la seringue qui correspond à votre dose. Vérifiez de nouveau s'il y a des bulles. La présence d'air dans la seringue n'est pas dangereuse, mais si les bulles sont trop grosses, elles peuvent réduire votre dose de NEUPOGEN. 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. Il est important d'utiliser la dose exacte prescrite par votre médecin. Retirez l'aiguille du flacon, mais **ne déposez pas la seringue** et assurez-vous que l'aiguille ne touche à rien.

Section B. Préparation de la dose de NEUPOGEN à partir d'une seringue préremplie

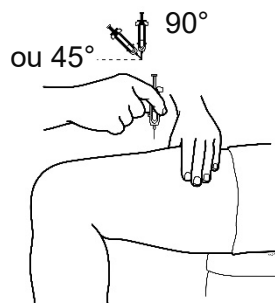
1. Retirez la seringue de son emballage et du plateau. Assurez-vous que le dispositif de protection en plastique orange recouvre le corps de la seringue en verre. NE le faites PAS glisser sur le capuchon de l'aiguille avant l'injection, car cela pourrait l'activer ou le verrouiller. Si le dispositif de protection orange recouvre l'aiguille, c'est qu'il a été activé. N'utilisez PAS cette seringue et jetez-la dans un contenant à rebuts résistant aux perforations. Prenez une nouvelle seringue dans la boîte.
2. Tenez le corps de la seringue par les fenêtres du dispositif de protection, l'aiguille pointée vers le haut. En tenant la seringue ainsi, vous empêchez le médicament de ressortir par l'aiguille. Tirez doucement sur le capuchon de l'aiguille en ligne droite vers le haut pour l'enlever.
3. Vérifiez s'il y a des bulles d'air dans la seringue. S'il y a des bulles, tapotez doucement la seringue de vos doigts pour faire remonter les bulles jusqu'en haut du corps de la seringue. Poussez ensuite lentement sur le piston pour forcer l'air hors de la seringue.
4. Faites remonter le piston jusqu'à ce que le nombre de mL dans la seringue corresponde à la dose de NEUPOGEN que le médecin vous a prescrite.
5. Vérifiez encore une fois que la seringue contient la bonne dose de NEUPOGEN.
6. Déposez doucement la seringue préremplie à plat sur votre surface de travail propre de manière à ce que l'aiguille ne touche pas à quoi que ce soit.

Injection de la dose de NEUPOGEN (pour les flacons et les seringues préremplies)

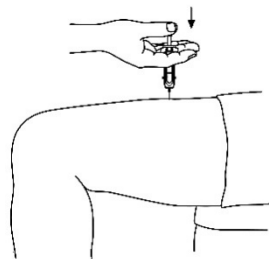
1. Pour injecter la dose de NEUPOGEN provenant d'un flacon, retirez lentement du flacon l'aiguille fixée à la seringue. Pour injecter la dose de NEUPOGEN à partir d'une seringue préremplie, prenez la seringue préremplie qui se trouve sur la surface de travail propre en saisissant le dispositif de protection de chaque côté, entre le pouce et les autres doigts.
2. Tenez la seringue dans la main que vous utiliserez pour injecter NEUPOGEN. Utilisez l'autre main pour pincer la peau au point d'injection nettoyé. Remarque : Si vous utilisez une seringue préremplie munie d'un dispositif de protection, tenez le corps de la seringue par les fenêtres du dispositif de protection pour donner l'injection.



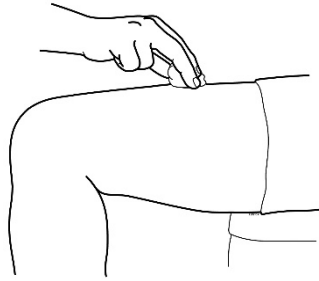
3. Tenez la seringue comme un crayon. D'un mouvement rapide, insérez l'aiguille dans la peau à angle droit (90 degrés) ou à un léger angle (45 degrés) par rapport à la peau.



4. Une fois l'aiguille insérée, relâchez la peau. Injectez la dose prescrite par voie sous-cutanée en suivant les directives de votre médecin, de l'infirmière ou du pharmacien.



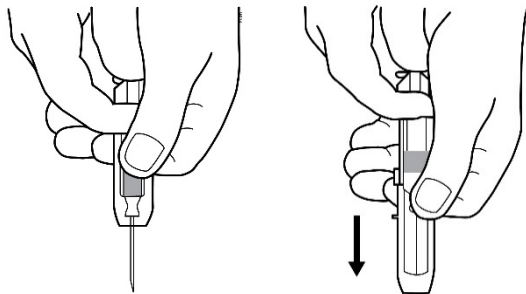
- Une fois la seringue vidée, retirez l'aiguille de la peau et placez un tampon d'ouate ou de gaze sur le point d'injection. Appuyez pendant plusieurs secondes.



- Utilisez la seringue préremplie munie d'un dispositif de protection ou encore la seringue, l'aiguille et le flacon une seule fois. Si vous utilisez une seringue et une aiguille, NE remettez PAS le capuchon sur l'aiguille. Jetez le flacon qui contient la portion de NEUPOGEN inutilisée.

Activation du dispositif de protection d'une seringue préremplie une fois l'injection faite

- Après l'injection de NEUPOGEN à l'aide de la seringue préremplie, ne remettez pas le capuchon sur l'aiguille. Gardez vos mains derrière l'aiguille en tout temps. Tenez la seringue d'une main par la prise pour les doigts faite de plastique transparent et saisissez le dispositif de protection orange de l'autre main. Faites glisser le dispositif de protection orange sur l'aiguille de manière à la recouvrir entièrement. Un déclic se fera entendre lorsque le dispositif aura été activé. **REMARQUE : Si aucun déclic ne se fait entendre, il est possible que le dispositif n'ait pas été activé complètement.**



- Jetez la seringue préremplie munie de son dispositif de protection de l'aiguille activé dans un contenant à rebuts résistant aux perforations, de la manière décrite ci-dessous.

Élimination des seringues, des aiguilles, des flacons et des dispositifs de protection de l'aiguille

Vous devez toujours suivre les directives de votre médecin, de l'infirmière ou du pharmacien en ce qui concerne la façon de jeter les contenants remplis de seringues, d'aiguilles, de flacons et de dispositifs de protection de l'aiguille usagés. Il existe peut-être des lois provinciales ou locales particulières sur l'élimination des aiguilles et des seringues usagées.

- Placez toujours les aiguilles, les capuchons d'aiguille, les seringues et les flacons (vides ou avec une portion inutilisée) usagés 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 muni d'un couvercle vissable ou un contenant en métal muni d'un couvercle en plastique (comme un contenant de café en métal) portant l'étiquette « seringues usagées ». 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 toujours le couvercle hermétiquement après chaque usage.
- N'utilisez pas de contenant en verre ou en 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.

Dose habituelle

Votre médecin déterminera la dose qui vous convient, à vous ou à votre enfant, en fonction de vos poids respectifs.

Surdosage

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

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de NEUPOGEN, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

NEUPOGEN doit être injecté au même moment chaque jour. Si vous oubliez une dose, communiquez avec votre médecin ou votre infirmière.

Quels sont les effets secondaires graves qui pourraient être associés à NEUPOGEN?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez présenter lorsque vous prenez NEUPOGEN. Si vous présentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- **Rupture de la rate.** Il est possible que votre rate grossisse et se déchire (rupture de la rate) pendant que vous prenez NEUPOGEN. 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 a subi une rupture.
- **Réactions allergiques graves.** NEUPOGEN peut causer des réactions allergiques graves. Ces réactions peuvent provoquer une éruption cutanée sur tout le corps, un essoufflement, une respiration sifflante, des étourdissements, une enflure autour de la bouche ou des yeux, un pouls rapide et une transpiration. Si vous ou votre enfant commencez à présenter l'un de

ces symptômes, arrêtez de prendre NEUPOGEN et appelez votre médecin ou obtenez immédiatement des soins d'urgence. Si vous ou votre enfant avez une réaction allergique pendant l'injection de NEUPOGEN, cessez l'injection immédiatement.

- **Problème pulmonaire grave appelé syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).** Appelez votre médecin ou obtenez immédiatement des soins d'urgence si vous ou votre enfant ressentez un essoufflement, avez de la difficulté à respirer ou avez une respiration rapide.
- **Crise provoquée par la drépanocytose.** Appelez votre médecin ou obtenez immédiatement des soins d'urgence si vous ou votre enfant ressentez une douleur très vive aux os, à la poitrine, au ventre ou aux articulations.
- **Lésion rénale (glomérulonéphrite).** Des cas de lésion rénale ont été signalés chez des patients qui avaient pris NEUPOGEN. Téléphonnez immédiatement à votre médecin en cas de bouffissure du visage ou d'enflure des chevilles, de sang dans l'urine ou d'urine de couleur brune, ou encore si vous urinez moins souvent que d'habitude.

Quels sont les effets secondaires les plus courants de NEUPOGEN?

Les effets secondaires les plus courants que vous ou votre enfant pourriez ressentir sont la douleur osseuse et la douleur musculaire. Ces douleurs peuvent habituellement être soulagées par un analgésique autre que l'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 ou d'une réaction locale. Si vous faites une injection à un enfant, soyez à l'affût des signes de rougeur, d'enflure ou de démangeaison au point d'injection, car l'enfant sera peut-être incapable de vous le 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 les services d'urgence (p. ex., composez le 911).**

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU COURANT ≥ 0,1 % et < 1 %			
Douleur osseuse		√	
Syndrome de détresse respiratoire aiguë (y compris les symptômes suivants : fièvre, essoufflement, toux ou congestion pulmonaire)		√	√
Hémorragie alvéolaire et hémoptysie (y compris les symptômes suivants : saignement provenant des poumons et crachement de sang)		√	√
Faible nombre de plaquettes (thrombocytopenie) (y compris les symptômes suivants : prédisposition aux ecchymoses [« bleus »] et saignements accrus)		√	
Syndrome de fuite capillaire (y compris les symptômes suivants : enflure ou bouffissure pouvant être associées à une fréquence urinaire réduite, une difficulté à respirer, un gonflement de l'abdomen, une sensation de ballonnement et une fatigue générale)		√	
RARE ≥ 0,01 % et < 0,1 %			
Hématopoïèse extramédullaire (production de cellules sanguines [globules rouges, globules blancs ou plaquettes] hors du siège de production habituel [la moelle osseuse]), ce qui peut entraîner une augmentation de la taille de la rate ou du foie, ou l'apparition de bosses ou de taches roses, rouges ou bleutées/violacées sur la peau		√	
TRÈS RARE < 0,01 %			
Splénomégalie (y compris les symptômes suivants : douleur dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule gauche)		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Ostéoporose chez des enfants atteints d'une neutropénie chronique grave (p. ex., une baisse de la densité osseuse qui affaiblit les os et les rend plus cassants et plus sujets aux fractures)		√	
Réactions allergiques (y compris les symptômes suivants : éruption cutanée sur tout le corps, essoufflement, baisse de la tension artérielle [causant habituellement des étourdissements ou une sensation de tête légère], enflure autour de la bouche ou des yeux, pouls rapide, faiblesse, transpiration; rougeur intense, enflure ou démangeaisons au point d'injection)		√	√
Vascularite cutanée (y compris les signes suivants : inflammation des vaisseaux sanguins de la peau)		√	
Syndrome de Sweet (y compris les symptômes suivants : plaques violacées douloureuses et surélevées sur les membres, et parfois sur le visage et le cou, accompagnées de fièvre)		√	
Lésion rénale (glomérulonéphrite) (y compris les symptômes suivants : bouffissure du visage ou enflure des chevilles, sang dans l'urine ou urine de couleur brune, ou mictions moins fréquentes que d'habitude)		√	√
*FRÉQUENCE INCONNUE			
Rupture de la rate (y compris les symptômes suivants : douleur dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou douleur au sommet de l'épaule gauche)		√	
Pseudogoutte (y compris les symptômes suivants chez des patients traités pour un cancer : douleur articulaire et enflure des articulations semblables aux symptômes de la goutte)		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
**Nombre anormal de cellules immatures dans la moelle osseuse (syndrome myélodysplasique) pouvant mener à un type de cancer (leucémie myéloïde aiguë) (y compris les symptômes suivants : fièvre, douleur osseuse, ecchymoses [« bleus »], difficultés à respirer, saignements et sensation générale de fatigue)		√	√

* Effets signalés dans le cadre de la pharmacovigilance et dont la fréquence n'est pas connue.

** Effets indésirables notés chez des patients atteints de cancer du sein ou de cancer du poumon traités par chimiothérapie et/ou radiothérapie.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou en
- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage

- NEUPOGEN doit être conservé au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F), et non au congélateur. Évitez d'agiter NEUPOGEN.
- Si NEUPOGEN est congelé par mégarde, laissez-le décongeler au réfrigérateur avant d'administrer la prochaine dose. Toutefois, s'il est congelé une deuxième fois, ne l'utilisez pas et communiquez avec votre médecin ou votre infirmière pour savoir ce qu'il faut faire.
- NEUPOGEN peut être laissé à la température ambiante pendant un maximum de 14 jours. Conservez le produit dans sa boîte originale pour le protéger de la lumière. Ne placez pas NEUPOGEN directement au soleil.

- Si vous avez des questions au sujet de l'entreposage ou de la manipulation de NEUPOGEN lors de vos déplacements, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

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

Pour en savoir davantage au sujet de NEUPOGEN :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et le site Web du fabricant (www.amgen.ca), ou peut être obtenu en téléphonant à Amgen Canada Inc. au 1-866-502-6436.

Ce dépliant a été rédigé par Amgen Canada Inc.

Dernière révision : 5 mai 2023