

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
1^{er} juillet 2015

TEVAGRASTIM 30 MUI/0,5 ml, solution injectable ou pour perfusion

B/1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml avec aiguille munie d'un dispositif de sécurité (CIP : 34009 386 494 2 0)

B/5 seringues préremplies en verre de 0,5 ml avec aiguilles munies d'un dispositif de sécurité (CIP : 34009 386 495 9 8)

TEVAGRASTIM 48 MUI/0,8 ML, solution injectable ou pour perfusion

B/1 seringue préremplie en verre de 0,8 ml avec aiguille munie d'un dispositif de sécurité (CIP : 34009 386 496 5 9)

B/5 seringues préremplies en verre de 0,8 ml avec aiguilles munies d'un dispositif de sécurité (CIP : 34009 386 497 1 0)

RATIOGRASTIM 30 MUI/0,5 ml, solution injectable ou pour perfusion

B/1 seringue préremplie (CIP : 34009 385 172 1 7)

B/1 seringue préremplie avec dispositif de sécurité (CIP : 34009 399 816 3 5)

RATIOGRASTIM 48 MUI/0,8 ml, solution injectable ou pour perfusion

B/1 seringue préremplie (CIP : 34009 385 176 7 5)

B/1 seringue préremplie avec dispositif de sécurité (CIP : 34009 399 819 2 5)

Laboratoire TEVA SANTE

DCI	filgrastim
Code ATC (2013)	L03AA02 (immunostimulants - filgrastim)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« Tevagrastim est indiqué dans la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques), et dans la réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée. La sécurité et l'efficacité de Tevagrastim sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant recevant une chimiothérapie cytotoxique.

	Tevagrastim est indiqué dans la mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant. L'administration à long terme de Tevagrastim est indiquée chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénies sévères congénitale, cyclique ou idiopathique avec un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) de $\leq 0,5 \times 10^9/L$ et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes, afin d'augmenter le taux de neutrophiles et de réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux. Tevagrastim est indiqué dans le traitement des neutropénies persistantes (PNN inférieur ou égal à $1,0 \times 10^9/L$) chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé, afin de réduire le risque d'infection bactérienne quand les autres options destinées à corriger la neutropénie sont inadéquates Ratiograstim est indiqué dans la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques), et dans la réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée. La sécurité et l'efficacité de Ratiograstim sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant recevant une chimiothérapie cytotoxique. Ratiograstim est indiqué dans la mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant. L'administration à long terme de Ratiograstim est indiquée chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénies sévères congénitale, cyclique ou idiopathique avec un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) de $\leq 0,5 \times 10^9/L$ et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes, afin d'augmenter le taux de neutrophiles et de réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux. Ratiograstim est indiqué dans le traitement des neutropénies persistantes (PNN inférieur ou égal à $1,0 \times 10^9/L$) chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé, afin de réduire le risque d'infection bactérienne quand les autres options destinées à corriger la neutropénie sont inadéquates. »
--	---

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	15/09/2008 (procédure centralisée) ; Dernier rectificatif 30/10/2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière trimestrielle.

Classement ATC	2013	
	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L03	Immunostimulants
	L03A	Immunostimulants
	L03AA	Facteurs de croissance
	L03AA02	Filgrastim

02 CONTEXTE

Examen des spécialités TEVAGRASTIM 30 MUI/0,5 ml et 48 MUI/0,8 ml et RATIOGRASTIM 30 MUI/0,5 ml et 48 MUI/0,8 ml inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 19/05/2009 (JO du 19/05/2009) pour TEVAGRASTIM et à compter du 24/02/2009 (JO du 24/02/2009).

Ces spécialités sont des biosimilaires de NEUPOGEN 30 MU et NEUPOGEN 48 MUI inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sont exploitées par le laboratoire TEVA SANTE (depuis 2010 pour RATIOGRASTIM suite au rachat du laboratoire RATIOPHARM).

D'après leur rapport d'évaluation européen (EPAR), RATIOGRASTIM et TEVAGRASTIM sont identiques (même procédé de fabrication et même fabricant) justifiant ainsi leur évaluation dans le même avis.

Pour rappel, à l'occasion de leur inscription RATIOGRASTIM (avis du 10/12/2008) et TEVAGRASTIM (avis du 4/03/2008), la Commission de la Transparence a considéré que leur service médical rendu était important et qu'ils n'apportaient pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités NEUPOGEN 30 MU/0,5 ml et 48 MUI/0,8 ml.

03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« **Tevagrastim** est indiqué dans la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques), et dans la réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée. La sécurité et l'efficacité de Tevagrastim sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant recevant une chimiothérapie cytotoxique.

Tevagrastim est indiqué dans la mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant.

L'administration à long terme de Tevagrastim est indiquée chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénies sévères congénitale, cyclique ou idiopathique avec un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) de $\leq 0,5 \times 10^9/L$ et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes, afin d'augmenter le taux de neutrophiles et de réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux.

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

Ratiograstim est indiqué dans la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques), et dans la réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée. La sécurité et l'efficacité de Ratiograstim/Tevagrastim sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant recevant une chimiothérapie cytotoxique.

Ratiograstim est indiqué dans la mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant.

L'administration à long terme de Ratiograstim/Tevagrastim est indiquée chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénies sévères congénitale, cyclique ou idiopathique avec un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) de $\leq 0,5 \times 10^9/L$ et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes, afin d'augmenter le taux de neutrophiles et de réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux.

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

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni les données cliniques suivantes :

- Une étude observationnelle rétrospective dont l'objectif était de décrire les modalités d'utilisation en pratique courante du TEVAGRASTIM et le profil des patients traités en prévention primaire ou secondaire de neutropénies fébriles. De mai 2010 à décembre 2011, 324 patients ont été inclus en France (âge moyen 60 ans, 26 % de l'effectif ≥ 70 ans). La prescription de TEVAGRASTIM a été réalisée en prophylaxie primaire dans 66 % des cas. Le stade métastatique représentait 36 % des cas, les tumeurs les plus fréquentes étaient les cancers du sein (21,9 %), du poumon (16,3 %) et les lymphomes (11,9 %). Deux tiers des patients (63,1 %) étaient traités en première ligne de chimiothérapie. La durée moyenne d'utilisation de TEVAGRASTIM a été de 5,4 jours par cycle de chimiothérapie et pendant 5 cycles. Tous les patients ont été traités par voie sous-cutanée.

- Une étude observationnelle allemande dont l'objectif était de décrire les modalités d'utilisation en pratique courante de RATIOGRASTIM et le profil des patients recevant une chimiothérapie cytotoxique ou ayant une neutropénie induite par chimiothérapie. De novembre 2008 à février 2011, 595 patients ont été inclus. La neutropénie a été documentée dans 44,8 % des cycles. La

proportion des neutropénies de grades 3 et 4 était de 13,2 % [11,2 % ; 15,5 %]. Une neutropénie fébrile a été rapportée dans 24 des 967 cycles documentés avec RATIOGRASTIM (2,5% [1,6 % ; 3,7 %]).

- Une méta-analyse¹ a évalué le risque de développer une leucémie aigue myéloblastique (LAM) ou un syndrome myélodysplasique (SMD) chez des patients traités par une chimiothérapie associée à des facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF). Les données de 25 essais randomisés ayant comparé un traitement par G-CSF (n= 6.058) et une absence de prophylaxie par G-CSF (6.746) suggèrent une augmentation du risque de développer une LAM ou un SMD chez les patients ayant reçu un traitement par G-CSF (risque relatif 1,92 p=0,007 ; risque absolu +0,41 %, p = 0,009). A l'inverse, une réduction de la mortalité toutes causes confondues a été observée chez les patients traités par G-CSF, probablement liée à une meilleure dose-intensité des protocoles de chimiothérapie administrés (risque relatif 0,897 p < 0,001 ; risque absolu - 3,4 %, p < 0,001).

- Une méta-analyse² a évalué l'efficacité des facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF) sur la réduction des neutropénies fébriles chez des patients atteints de tumeurs solides ou de lymphomes traités par chimiothérapie. Vingt-deux études ont comparé la prophylaxie primaire par G-CSF (pegfilgrastim, filgrastim et lénograstim) à l'absence de prophylaxie primaire par G-CSF. Selon les auteurs, les trois spécialités de G-CSF réduisent de manière significative le risque de neutropénie fébrile avec un risque relatif de 0,30 [0,14 ; 0,65] pour le pegfilgrastim, de 0,57 [0,48 ; 0,69] pour le filgrastim et de 0,62 [0,44 ; 0,88] pour le lénograstim. L'analyse groupée a montré un risque relatif de neutropénie fébrile d'une prophylaxie primaire par G-CSF versus absence de prophylaxie primaire de 0,51 [0,41 ; 0,62].

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 15/09/2008 au 31/03/2013). Durant cette période, l'exposition est estimée à 4 474 929 patients-jours dans le monde. Deux cent cinquante-quatre (254) cas de pharmacovigilance ont été rapportés durant cette période, pour 461 événements indésirables. Un signal de pharmacovigilance relatif à la survenue de syndromes de fuite capillaire et de syndromes de libération de cytokines associé aux spécialités à base de filgrastim a entraîné une mise à jour du RCP et du plan de gestion des risques (PGR) de ces spécialités.

► Un plan de gestion des risques est en cours avec un suivi de pharmacovigilance de routine concernant :

- les risques importants identifiés : réactions de type allergique, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, pneumonie interstitielle, pneumonie, l'œdème pulmonaire, infiltrats pulmonaires, insuffisance respiratoire, syndrome de Sweet, crise drépanocytaire chez les patients atteints d'une anémie falciforme, exacerbation de la polyarthrite rhumatoïde, vascularite cutanée , augmentation du volume de la rate, rupture splénique, augmentation du risque de réaction du greffon contre l'hôte, ostéoporose et transformation en leucémie ou en syndrome myélodysplasique ;
- les risques important potentiels : immunogénicité, survenue d'une hémopathie maligne chez un donneur sain recevant G-CSF incluant la maladie de Hodgkin et utilisation hors AMM.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant les sections suivantes : « Indications thérapeutiques », « Posologie et mode d'administration », « Contre-indications », « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »,

¹ Lyman GH, Dale DC, Debra A et al. Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome in Randomized Controlled Clinical Trials of Cancer Chemotherapy With Granulocyte Colony-Stimulating Factor: A Systematic Review. J Clin Oncol 2010; 28:2914-24.

² Cooper et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. BMC Cancer 2011; 11:404.

« Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions », « Grossesse et allaitement », « Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines », « Effets indésirables » et « Propriétés pharmacodynamiques ».

Ces modifications font suite à l'implémentation des conclusions des rapports périodiques de pharmacovigilance et à l'harmonisation avec le RCP de la spécialité de référence (NEUPOGEN).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation

Les données de vente de RATIOGRASTIM et TEVAGRASTIM, en unités, tous secteurs confondus (ville et hôpital) entre février 2013 et janvier 2014 (données GERS) sont présentées ci-dessous :

Présentations Données de vente GERS (seringue+dispositif de sécurité)		Données de vente (unité)
RATIOGRASTIM 30 MUI/0,5ML	hôpital	7 661
	ville	6 354
RATIOGRASTIM 48 MUI/0,8ML	hôpital	1 975
	ville	1 061
Total RATIOGRASTIM		17 051
TEVAGRASTIM 30 MUI/0,5ML	hôpital	7 004
	ville	45 062
TEVAGRASTIM 48 MUI/0,8ML	hôpital	1 852
	ville	9 044
Total TEVAGRASTIM		62 962
Total		80 013

04.4 Stratégie thérapeutique

L'utilisation des facteurs de croissance (G-CSF) en cancérologie est recommandé par l'American Society of Clinical Oncology Practice (ASCO³), l'European Society for Medical Oncology (ESMO⁴) et l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC⁵) chez les patients soumis à un protocole comportant un risque de neutropénie fébrile de 20% ou plus. Si la chimiothérapie induit un risque entre 10 et 20%, les facteurs de risque liés au patient et sa pathologie doivent être pris en compte notamment âge > 65 ans, stade avancé de la maladie, survenue antérieure d'un ou plusieurs épisodes de neutropénies fébriles, absence d'antibiothérapie ou de G-CSF, statut nutritionnel altéré, cytopénie liée à un envahissement tumoral médullaire, traitement(s) antérieur(s) extensif(s) dont irradiation large, polychimiothérapie..

Ces dernières recommandations ne modifient pas la place du filgrastim dans la stratégie thérapeutique, il reste un traitement de première intention dans l'ensemble de ses indications.

³ Smith Thomas J. and al. 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. ASCO 2006; 24, number 19

⁴ Crawford J et al. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. Ann Oncol 2010; 21(supplement 5):v248-v251

⁵ Aapro MS et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. Eur J Cancer 2011;47:8-32

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédents du 4 mars 2009 (TEVAGRASTIM) et 10 décembre 2008 (RATIOGRASTIM) n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les affections concernées par ces spécialités engagent le pronostic vital par leurs complications⁶.
- ▮ Le filgrastim (TEVAGRASTIM/RATIOGRASTIM) est un traitement à visée prophylactique et curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses au filgrastim excepté dans le traitement de long cours des neutropénies sévères congénitale, cyclique ou idiopathique avec un taux de polynucléaires neutrophiles $\leq 0,5 \times 10^9/l$ et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes et le traitement des neutropénies persistantes chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé.
- ▮ Il s'agit d'un médicament de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TEVAGRASTIM et RATIOGRASTIM 30 MU/0,5 ml et 48 MU/0,8 ml reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

▮ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁶ La mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) en vue d'une allogreffe concerne des donneurs sains. Cependant, les pathologies évoquées chez les receveurs sont des affections graves qui engagent le pronostic vital
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 7/29
Avis 2

ANNEXE 1 : RATIOGRASTIM/TEVAGRASTIM - tableau comparatif de l'anciens et nouveau libellé du RCP.

Libellé de l'AMM au 15/09/2008	Nouveau libellé du RCP (modifications approuvées le 21/02/2011, 24/10/2012, 19/07/2013 et 30/10/2013)
4.1. Indications thérapeutiques	4.1 indications thérapeutiques
Ratiograstim/Tevagrastim est indiqué dans la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques), et dans la réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée. L'innocuité et l'efficacité de Ratiograstim/Tevagrastim sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant recevant une chimiothérapie cytotoxique. Ratiograstim/Tevagrastim est indiqué dans la mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant. L'administration à long terme de Ratiograstim/Tevagrastim est indiquée chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénies sévères congénitale, cyclique ou idiopathique avec un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) de $0,5 \times 10^9/L$ et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes, afin d'augmenter le taux de neutrophiles et de réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux. Ratiograstim/Tevagrastim est indiqué dans le traitement des neutropénies persistantes (PNN inférieur ou égal à $1,0 \times 10^9/L$) chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé, afin de réduire le risque d'infection bactérienne quand les autres options destinées à corriger la neutropénie sont inadéquates.	Ratiograstim/Tevagrastim est indiqué dans la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques), et dans la réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée. La sécurité et l'efficacité de Ratiograstim/Tevagrastim sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant recevant une chimiothérapie cytotoxique. Ratiograstim/Tevagrastim est indiqué dans la mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant. L'administration à long terme de Ratiograstim/Tevagrastim est indiquée chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénies sévères congénitale, cyclique ou idiopathique avec un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) de $\leq 0,5 \times 10^9/L$ et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes, afin d'augmenter le taux de neutrophiles et de réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux. Ratiograstim/Tevagrastim est indiqué dans le traitement des neutropénies persistantes (PNN inférieur ou égal à $1,0 \times 10^9/L$) chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé, afin de réduire le risque d'infection bactérienne quand les autres options destinées à corriger la neutropénie sont inadéquates.
4.2. Posologie et mode d'administration	4.2. Posologie et mode d'administration

Libellé de l'AMM au 15/09/2008	Nouveau libellé du RCP (modifications approuvées le 21/02/2011, 24/10/2012, 19/07/2013 et 30/10/2013)
<u>Particularités</u> Un traitement par le filgrastim ne doit être administré qu'après avis d'un centre d'oncologie ayant l'expérience de l'utilisation des G-CSFs et de l'hématologie et ayant les équipements diagnostiques nécessaires. Les procédures de mobilisation et de cytophérèse doivent être mises en œuvre en collaboration avec un centre d'onco-hématologie disposant d'une expérience adéquate, et capable de surveiller correctement le rendement en cellules souches. <u>Après chimiothérapie cytotoxique</u> La dose recommandée de filgrastim est de 0,5 MUI (5 µg)/kg/jour. La première injection de filgrastim doit être effectuée au plus tôt 24 heures après la fin de la chimiothérapie cytotoxique. Le filgrastim doit être administré de façon quotidienne par voie sous-cutanée ou en perfusion intraveineuse de 30 minutes, la solution de filgrastim étant alors diluée dans une solution de glucose à 5 % (voir rubrique 6.6 pour les instructions concernant la dilution). La préférence doit être donnée à la voie sous-cutanée dans la majorité des cas. D'après les résultats d'une étude à dose unique, l'administration par voie intraveineuse semble réduire la durée de l'effet. La signification clinique de ces données après administrations multiples n'a pas été clairement établie. Le choix de la voie d'administration doit être fait au cas par cas. Dans les essais cliniques randomisés, la dose utilisée a été de 23 MUI (230 µg)/m²/j (4,0 à 8,4 µg /kg/jour) par voie sous-cutanée. L'administration quotidienne de filgrastim doit être poursuivie jusqu'à ce que le nadir du nombre de neutrophiles soit dépassé et que ce nombre soit revenu à une valeur normale. Après traitement par une chimiothérapie validée dans les tumeurs solides, les lymphomes et les leucémies lymphoïdes, la durée nécessaire de traitement par le filgrastim pour satisfaire ces critères peut aller jusqu'à 14 jours. Après traitement d'induction et de consolidation pour une leucémie aiguë myéloïde, la durée de traitement peut être significativement plus longue (jusqu'à 38 jours) selon le type, la dose et le schéma de chimiothérapie cytotoxique utilisés. Chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique, une augmentation transitoire du nombre des neutrophiles est typiquement observée, 1 ou 2 jours après le début du traitement par le filgrastim. Cependant, pour obtenir une réponse durable, il faut continuer le traitement par le filgrastim jusqu'à ce que la date attendue du nadir soit dépassée et que le nombre des neutrophiles se soit normalisé. Il n'est pas recommandé d'interrompre prématurément le traitement avant la date attendue du nadir.	<u>Particularités</u> Un traitement par le filgrastim ne doit être administré qu'après avis d'un centre d'oncologie ayant l'expérience de l'utilisation des G-CSFs et de l'hématologie et ayant les équipements diagnostiques nécessaires. Les procédures de mobilisation et de cytophérèse doivent être mises en œuvre en collaboration avec un centre d'onco-hématologie disposant d'une expérience adéquate, et capable de surveiller correctement le rendement en cellules souches. <u>Après chimiothérapie cytotoxique</u> La dose recommandée de filgrastim est de 0,5 MUI (5 µg)/kg/jour. La première injection de filgrastim doit être effectuée au plus tôt 24 heures après la fin de la chimiothérapie cytotoxique. Le filgrastim doit être administré de façon quotidienne par voie sous-cutanée ou en perfusion intraveineuse de 30 minutes, la solution de filgrastim étant alors diluée dans une solution de glucose à 5 % (voir rubrique 6.6 pour les instructions concernant la dilution). La préférence doit être donnée à la voie sous-cutanée dans la majorité des cas. D'après les résultats d'une étude à dose unique, l'administration par voie intraveineuse semble réduire la durée de l'effet. La signification clinique de ces données après administrations multiples n'a pas été clairement établie. Le choix de la voie d'administration doit être fait au cas par cas. Dans les essais cliniques randomisés, la dose utilisée a été de 23 MUI (230 µg)/m²/j (4,0 à 8,4 µg /kg/jour) par voie sous-cutanée. L'administration quotidienne de filgrastim doit être poursuivie jusqu'à ce que le nadir du nombre de neutrophiles soit dépassé et que ce nombre soit revenu à une valeur normale. Après traitement par une chimiothérapie validée dans les tumeurs solides, les lymphomes et les leucémies lymphoïdes, la durée nécessaire de traitement par le filgrastim pour satisfaire ces critères peut aller jusqu'à 14 jours. Après traitement d'induction et de consolidation pour une leucémie aiguë myéloïde, la durée de traitement peut être significativement plus longue (jusqu'à 38 jours) selon le type, la dose et le schéma de chimiothérapie cytotoxique utilisés. Chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique, une augmentation transitoire du nombre des neutrophiles est typiquement observée, 1 à 2 jours après le début du traitement par le filgrastim. Cependant, pour obtenir une réponse durable, il faut continuer le traitement par le filgrastim jusqu'à ce que la date attendue du nadir soit dépassée et que le nombre des neutrophiles se soit normalisé. Il n'est pas recommandé d'interrompre prématurément le traitement avant la date attendue du nadir.

Libellé de l'AMM au 15/09/2008	Nouveau libellé du RCP (modifications approuvées le 21/02/2011, 24/10/2012, 19/07/2013 et 30/10/2013)																
<u>Après chimiothérapie myéloablative suivie de greffe de moelle osseuse</u> La dose initiale recommandée de filgrastim est de 1,0 MUI (10 µg)/kg/jour en perfusion intraveineuse de 30 minutes ou de 24 heures, ou en perfusion sous-cutanée de 1,0 MUI (10 µg)/kg/jour en continu sur 24 heures. Le filgrastim doit être dilué dans 20 ml de solution pour perfusion de glucose à 50 mg/ml (5%) (voir rubrique 6.6 pour les instructions concernant la dilution). La première perfusion de filgrastim devra être réalisée au minimum 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique et la transfusion de moelle. Une fois le nadir du nombre de neutrophiles dépassé, la dose quotidienne de filgrastim devra être adaptée en fonction de la réponse des neutrophiles comme suit : <table border="1" data-bbox="152 576 1093 837"> <tr> <th>Numération de neutrophiles</th><th>Ajustement de la dose de filgrastim</th></tr> <tr> <td>> 1,0 x 10⁹/L pendant 3 jours consécutifs</td><td>Réduire à 0,5 MUI (5 µg/kg/jour)</td></tr> <tr> <td>Puis si le nombre de PNN se maintient > 1,0 x 10⁹/L pendant 3 jours consécutifs supplémentaires</td><td>Arrêter le traitement par le filgrastim</td></tr> <tr> <td colspan="2">Pendant cette période si le nombre de PNN redescend en dessous de 1,0 x 10⁹/L, la dose de filgrastim devra être ré-augmentée selon le schéma thérapeutique décrit ci-dessus</td></tr> </table>	Numération de neutrophiles	Ajustement de la dose de filgrastim	> 1,0 x 10 ⁹ /L pendant 3 jours consécutifs	Réduire à 0,5 MUI (5 µg/kg/jour)	Puis si le nombre de PNN se maintient > 1,0 x 10 ⁹ /L pendant 3 jours consécutifs supplémentaires	Arrêter le traitement par le filgrastim	Pendant cette période si le nombre de PNN redescend en dessous de 1,0 x 10 ⁹ /L, la dose de filgrastim devra être ré-augmentée selon le schéma thérapeutique décrit ci-dessus		<u>Après chimiothérapie myéloablative suivie de greffe de moelle osseuse</u> La dose initiale recommandée de filgrastim est de 1,0 MUI (10 µg)/kg/jour en perfusion intraveineuse de 30 minutes ou de 24 heures, ou en perfusion sous-cutanée de 1,0 MUI (10 µg)/kg/jour en continu sur 24 heures. Le filgrastim doit être dilué dans 20 ml de solution pour perfusion de glucose à 50 mg/ml (5%) (voir rubrique 6.6 pour les instructions concernant la dilution). La première perfusion de filgrastim devra être réalisée au minimum 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique et la transfusion de moelle. Une fois le nadir du nombre de neutrophiles dépassé, la dose quotidienne de filgrastim devra être adaptée en fonction de la réponse des neutrophiles comme suit : <table border="1" data-bbox="1122 576 2085 837"> <tr> <th>Numération de neutrophiles</th><th>Ajustement de la dose de filgrastim</th></tr> <tr> <td>> 1,0 x 10⁹/L pendant 3 jours consécutifs</td><td>Réduire à 0,5 MUI (5 µg/kg/jour)</td></tr> <tr> <td>Puis si le nombre de PNN se maintient > 1,0 x 10⁹/L pendant 3 jours consécutifs supplémentaires</td><td>Arrêter le traitement par le filgrastim</td></tr> <tr> <td colspan="2">Pendant cette période si le nombre de PNN redescend en dessous de 1,0 x 10⁹/L, la dose de filgrastim devra être ré-augmentée selon le schéma thérapeutique décrit ci-dessus</td></tr> </table>	Numération de neutrophiles	Ajustement de la dose de filgrastim	> 1,0 x 10 ⁹ /L pendant 3 jours consécutifs	Réduire à 0,5 MUI (5 µg/kg/jour)	Puis si le nombre de PNN se maintient > 1,0 x 10 ⁹ /L pendant 3 jours consécutifs supplémentaires	Arrêter le traitement par le filgrastim	Pendant cette période si le nombre de PNN redescend en dessous de 1,0 x 10 ⁹ /L, la dose de filgrastim devra être ré-augmentée selon le schéma thérapeutique décrit ci-dessus	
Numération de neutrophiles	Ajustement de la dose de filgrastim																
> 1,0 x 10 ⁹ /L pendant 3 jours consécutifs	Réduire à 0,5 MUI (5 µg/kg/jour)																
Puis si le nombre de PNN se maintient > 1,0 x 10 ⁹ /L pendant 3 jours consécutifs supplémentaires	Arrêter le traitement par le filgrastim																
Pendant cette période si le nombre de PNN redescend en dessous de 1,0 x 10 ⁹ /L, la dose de filgrastim devra être ré-augmentée selon le schéma thérapeutique décrit ci-dessus																	
Numération de neutrophiles	Ajustement de la dose de filgrastim																
> 1,0 x 10 ⁹ /L pendant 3 jours consécutifs	Réduire à 0,5 MUI (5 µg/kg/jour)																
Puis si le nombre de PNN se maintient > 1,0 x 10 ⁹ /L pendant 3 jours consécutifs supplémentaires	Arrêter le traitement par le filgrastim																
Pendant cette période si le nombre de PNN redescend en dessous de 1,0 x 10 ⁹ /L, la dose de filgrastim devra être ré-augmentée selon le schéma thérapeutique décrit ci-dessus																	
<u>Mobilisation de CSP dans le sang circulant chez les patients traités par chimiothérapie myélosuppressive ou myéloablative suivie autogreffe de ces cellules souches progénitrices.</u> La dose de filgrastim recommandée pour la mobilisation de CSP, utilisé seul, est de 1,0 MUI (10 µg)/kg/jour en perfusion sous-cutanée continue sur 24 heures ou en une injection sous-cutanée quotidienne pendant 5 à 7 jours consécutifs. En cas de perfusion, le filgrastim doit être dilué dans 20 ml de solution de glucose pour perfusion à 50 mg/ml (5 %) (voir rubrique 6.6 pour les instructions concernant la dilution). Période de cytapphérèse : 1 ou 2 cytapphérèses aux jours 5 et 6 sont souvent suffisantes. Dans d'autres circonstances, des cytapphérèses supplémentaires peuvent être nécessaires. La dose de filgrastim doit être maintenue jusqu'à la dernière cytapphérèse.	<u>Mobilisation de CSP dans le sang circulant chez les patients traités par chimiothérapie myélosuppressive ou myéloablative suivie d'une autogreffe de ces cellules souches progénitrices.</u> La dose de filgrastim recommandée pour la mobilisation de CSP, utilisé seul, est de 1,0 MUI (10 µg)/kg/jour en perfusion sous-cutanée continue sur 24 heures ou en une injection sous-cutanée quotidienne pendant 5 à 7 jours consécutifs. En cas de perfusion, le filgrastim doit être dilué dans 20 ml de solution de glucose pour perfusion à 50 mg/ml (5 %) (voir rubrique 6.6 pour les instructions concernant la dilution). Période de cytapphérèse : 1 ou 2 cytapphérèses aux jours 5 et 6 sont souvent suffisantes. Dans d'autres circonstances, des cytapphérèses supplémentaires peuvent être nécessaires. La dose de filgrastim doit être maintenue jusqu'à la dernière cytapphérèse.																

Libellé de l'AMM au 15/09/2008	Nouveau libellé du RCP (modifications approuvées le 21/02/2011, 24/10/2012, 19/07/2013 et 30/10/2013)
Après chimiothérapie myélosuppressive, la dose de filgrastim recommandée pour la mobilisation de CSP est de 0,5 MUI (5 µg)/kg/jour en injections sous-cutanées quotidiennes, à partir du jour suivant la fin de la chimiothérapie et jusqu'à ce que la date attendue du nadir soit dépassée et que le taux de neutrophiles se soit normalisé. La cytapphérèse doit être réalisée dans l'intervalle de temps où le taux de PNN est compris entre 0,5 x 10⁹/l et 5,0 x 10⁹/l. Une seule cytapphérèse est en général suffisante pour les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie intensive. Dans les autres cas, il est recommandé de procéder à des cytapphérèses supplémentaires. <u>Mobilisation de CSP dans le sang circulant chez les donneurs sains en vue d'une greffe allogénique de cellules souches progénitrices</u> La dose recommandée de filgrastim pour la mobilisation de CSP chez les donneurs sains est de 1,0 MUI (10 µg)/kg/jour par voie sous-cutanée pendant 4 à 5 jours. Les cytapphérèses doivent être commencées au jour 5 et poursuivies jusqu'au jour 6 si nécessaire, afin de collecter une quantité de 4 x 10⁶ cellules CD34⁺ / kg de poids corporel du receveur. <u>Chez les patients souffrant de neutropénie chronique sévère (NCS)</u> <u>Neutropénie congénitale</u> La dose initiale recommandée est de 1,2 MUI (12 µg)/kg/jour par voie sous-cutanée en dose unique ou en doses fractionnées. <u>Neutropénie idiopathique ou cyclique</u> La dose initiale recommandée est de 0,5 MUI (5 µg)/kg/jour par voie sous-cutanée en dose unique ou en doses fractionnées. <u>Ajustement des doses</u> Le filgrastim doit être administré tous les jours par injection sous-cutanée pour augmenter et maintenir les chiffres moyens des neutrophiles au-dessus de 1,5 x 10⁹/L. Lorsque la réponse a été obtenue, la dose minimale efficace, nécessaire à maintenir le taux de neutrophiles, doit être recherchée. L'administration quotidienne au long cours est nécessaire pour maintenir un taux de neutrophiles adéquat. Après une ou deux semaines de traitement, la dose initiale peut être doublée ou diminuée de moitié selon la réponse du patient. Par la suite, la dose doit être ajustée à chaque individu toutes les une à deux semaines pour maintenir le taux moyen de neutrophiles entre 1,5 x 10⁹/L et 10 x 10⁹/L. Un protocole d'augmentation des doses plus rapide peut être envisagé chez les patients présentant des infections sévères. Lors des essais cliniques, 97 % des patients répondeurs avaient une réponse complète à des doses de 2,4 MUI (24 µg)/kg/jour. La tolérance à long terme de l'administration de filgrastim à des doses > 2,4 MUI (24 µg)/kg/jour chez des patients atteints de NCS n'a pas été établie.	Après chimiothérapie myélosuppressive, la dose de filgrastim recommandée pour la mobilisation de CSP est de 0,5 MUI (5 µg)/kg/jour en injections sous-cutanées quotidiennes, à partir du jour suivant la fin de la chimiothérapie et jusqu'à ce que la date attendue du nadir soit dépassée et que le taux de neutrophiles se soit normalisé. La cytapphérèse doit être réalisée dans l'intervalle de temps où le taux de PNN est compris entre 0,5 x 10⁹/l et 5,0 x 10⁹/l. Une seule cytapphérèse est en général suffisante pour les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie intensive. Dans les autres cas, il est recommandé de procéder à des cytapphérèses supplémentaires. <u>Mobilisation de CSP dans le sang circulant chez les donneurs sains en vue d'une greffe allogénique de cellules souches progénitrices</u> La dose recommandée de filgrastim pour la mobilisation de CSP chez les donneurs sains est de 1,0 MUI (10 µg)/kg/jour par voie sous-cutanée pendant 4 à 5 jours consécutifs. Les cytapphérèses doivent être commencées au jour 5 et poursuivies jusqu'au jour 6 si nécessaire, afin de collecter une quantité de 4 x 10⁶ cellules CD34⁺ / kg de poids corporel du receveur. <u>Chez les patients souffrant de neutropénie chronique sévère (NCS)</u> <u>Neutropénie congénitale</u> La dose initiale recommandée est de 1,2 MUI (12 µg)/kg/jour par voie sous-cutanée en dose unique ou en doses fractionnées. <u>Neutropénie idiopathique ou cyclique</u> La dose initiale recommandée est de 0,5 MUI (5 µg)/kg/jour par voie sous-cutanée en dose unique ou en doses fractionnées. <u>Ajustement des doses</u> Le filgrastim doit être administré tous les jours par injection sous-cutanée pour augmenter et maintenir les chiffres moyens des neutrophiles au-dessus de 1,5 x 10⁹/L. Lorsque la réponse a été obtenue, la dose minimale efficace, nécessaire à maintenir le taux de neutrophiles, doit être recherchée. L'administration quotidienne au long cours est nécessaire pour maintenir un taux de neutrophiles adéquat. Après une ou deux semaines de traitement, la dose initiale peut être doublée ou diminuée de moitié selon la réponse du patient. Par la suite, la dose doit être ajustée à chaque individu toutes les une à deux semaines pour maintenir le taux moyen de neutrophiles entre 1,5 x 10⁹/L et 10 x 10⁹/L. Un protocole d'augmentation des doses plus rapide peut être envisagé chez les patients présentant des infections sévères. Lors des essais cliniques, 97 % des patients répondeurs avaient une réponse complète à des doses ≤ 2,4 MUI (24 µg)/kg/jour. La tolérance à long terme de l'administration de filgrastim à des doses > 2,4 MUI (24 µg)/kg/jour chez des patients atteints de NCS n'a pas été établie.

Libellé de l'AMM au 15/09/2008	Nouveau libellé du RCP (modifications approuvées le 21/02/2011, 24/10/2012, 19/07/2013 et 30/10/2013)
<u>Chez les patients infectés par le virus VIH</u> <i>Correction de la neutropénie</i> La dose initiale recommandée de filgrastim est de 0,1 MUI (1 µg)/kg/jour à administrer de façon quotidienne par voie sous-cutanée, elle peut être augmentée par paliers jusqu'à 0,4 MUI (4 µg)/kg/jour pour obtenir et maintenir un taux normal et stable de polynucléaires neutrophiles (PNN > 2,0 x 10⁹/l). Lors des essais cliniques, plus de 90% des patients ont été répondeurs à ces doses, avec une durée médiane de correction de la neutropénie de 2 jours. Chez un nombre restreint de patients (< 10%), il a été nécessaire d'administrer des doses allant jusqu'à 1,0 MUI (10 µg)/kg/jour pour corriger la neutropénie. <i>Maintien d'un taux normal de polynucléaires neutrophiles</i> Lorsque la correction de la neutropénie a été obtenue, la dose minimale efficace, pour maintenir un taux de polynucléaires neutrophiles normal doit être recherchée. Il est recommandé d'ajuster la dose initiale en administrant, un jour sur deux, une injection sous cutanée de 30 MUI (300 µg)/jour. Selon la réponse du patient, la posologie pourra être ajustée pour maintenir le taux moyen de polynucléaires neutrophiles à une valeur supérieure à 2 x 10⁹/l. Lors des essais cliniques, des doses de 30 MUI (300 µg)/jour, administrées 1 à 7 jours par semaine, ont été nécessaires pour maintenir un taux de PNN > 2 x 10⁹/l, avec une fréquence médiane d'administration de 3 jours par semaine. Une administration au long cours peut s'avérer nécessaire pour maintenir le taux de PNN > 2 x 10⁹/l. <u>Populations particulières</u> <i>Patients âgés</i> Les études cliniques avec le filgrastim ont inclus un nombre réduit de patients âgés mais aucune étude spécifique n'ayant été réalisée, il n'est pas possible de faire de recommandations concernant la posologie chez ce type de patients. <i>Patients avec une insuffisance rénale ou hépatique</i> Des études avec le filgrastim chez les malades présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère démontrent que les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique sont similaires à ceux observés chez les sujets normaux. L'ajustement des doses n'est pas nécessaire dans ces conditions.	<u>Chez les patients infectés par le virus VIH</u> <i>Correction de la neutropénie</i> La dose initiale recommandée de filgrastim est de 0,1 MUI (1 µg)/kg/jour à administrer de façon quotidienne par voie sous-cutanée, elle peut être augmentée par paliers jusqu'à 0,4 MUI (4 µg)/kg/jour pour obtenir et maintenir un taux normal et stable de polynucléaires neutrophiles (PNN > 2,0 x 10⁹/l). Lors des essais cliniques, plus de 90% des patients ont été répondeurs à ces doses, avec une durée médiane de correction de la neutropénie de 2 jours. Chez un nombre restreint de patients (< 10%), il a été nécessaire d'administrer des doses allant jusqu'à 1,0 MUI (10 µg)/kg/jour pour corriger la neutropénie. <i>Maintien d'un taux normal de polynucléaires neutrophiles</i> Lorsque la correction de la neutropénie a été obtenue, la dose minimale efficace, pour maintenir un taux de polynucléaires neutrophiles normal doit être recherchée. Il est recommandé d'ajuster la dose initiale en administrant, un jour sur deux, une injection sous cutanée de 30 MUI (300 µg)/jour. Selon la réponse du patient, la posologie pourra être ajustée pour maintenir le taux moyen de polynucléaires neutrophiles à une valeur supérieure à 2 x 10⁹/l. Lors des essais cliniques, des doses de 30 MUI (300 µg)/jour, administrées 1 à 7 jours par semaine, ont été nécessaires pour maintenir un taux de PNN > 2 x 10⁹/l, avec une fréquence médiane d'administration de 3 jours par semaine. Une administration au long cours peut s'avérer nécessaire pour maintenir le taux de PNN > 2 x 10⁹/l. <u>Populations particulières</u> <i>Patients âgés</i> Les études cliniques avec le filgrastim ont inclus un nombre réduit de patients âgés mais aucune étude spécifique n'ayant été réalisée, il n'est pas possible de faire de recommandations concernant la posologie chez ce type de patients. <i>Patients avec une insuffisance rénale ou hépatique</i> Des études avec le filgrastim chez les malades présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère démontrent que les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique sont similaires à ceux observés chez les sujets normaux. L'ajustement des doses n'est pas nécessaire dans ces conditions.

Libellé de l'AMM au 15/09/2008	Nouveau libellé du RCP (modifications approuvées le 21/02/2011, 24/10/2012, 19/07/2013 et 30/10/2013)
<i>Utilisation pédiatrique en cancérologie et dans la NCS</i> Soixante-cinq pourcent des patients inclus dans le programme d'essai dans la NCS avaient moins de 18 ans. L'efficacité du traitement par le filgrastim est apparue clairement pour ce groupe d'âge qui comportait essentiellement des patients atteints de neutropénie congénitale. Il n'est pas apparu de différence dans le profil de tolérance chez les enfants traités pour neutropénie chronique sévère. Les données fournies par les études cliniques effectuées en pédiatrie montrent que l'innocuité et l'efficacité de filgrastim sont comparables chez les adultes et les enfants recevant des chimiothérapies cytotoxiques. Les doses recommandées chez l'enfant sont identiques à celles préconisées chez l'adulte après chimiothérapie cytotoxique myélosuppressive.	<i>Utilisation pédiatrique en cancérologie et dans la NCS</i> Soixante-cinq pourcent des patients inclus dans le programme d'essai dans la NCS avaient moins de 18 ans. L'efficacité du traitement par le filgrastim est apparue clairement pour ce groupe d'âge qui comportait essentiellement des patients atteints de neutropénie congénitale. Il n'est pas apparu de différence dans le profil de tolérance chez les enfants traités pour neutropénie chronique sévère. Les données fournies par les études cliniques effectuées en pédiatrie montrent que la tolérance et l'efficacité de filgrastim sont comparables chez les adultes et les enfants recevant des chimiothérapies cytotoxiques. Les doses recommandées chez l'enfant sont identiques à celles préconisées chez l'adulte après chimiothérapie cytotoxique myélosuppressive.
4.3. Contre-indications	4.3. Contre-indications
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.	Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
<i>Mises en garde</i> Le filgrastim ne doit pas être administré pour augmenter les doses de chimiothérapie cytotoxique au-delà des dosages établis (voir ci-dessous). Le filgrastim ne doit pas être administré à des patients présentant une neutropénie congénitale sévère (syndrome de Kostmann) avec anomalies cytogénétiques (voir ci-dessous). <i>Précautions chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë</i> <i>Croissance de cellules malignes</i> Le facteur stimulant des colonies de granulocytes peut promouvoir la croissance des cellules myéloïdes <i>in vitro</i> et des effets similaires ont pu être observés sur certaines cellules non myéloïdes <i>in vitro</i>. L'innocuité et l'efficacité de l'administration de filgrastim chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique ou de leucémie myéloïde chronique n'ont pas été établies. Le filgrastim n'est donc pas indiqué dans ces pathologies. Il importe de bien différencier une transformation blastique de leucémie myéloïde chronique d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM). En raison des données de tolérance et d'efficacité limitées, filgrastim doit être administré avec précaution chez les patients atteints de LAM secondaire.	<i>Mises en garde</i> Le filgrastim ne doit pas être administré pour augmenter les doses de chimiothérapie cytotoxique au-delà des dosages établis (voir ci-dessous). Le filgrastim ne doit pas être administré à des patients présentant une neutropénie congénitale sévère (syndrome de Kostmann) avec anomalies cytogénétiques (voir ci-dessous). <i>Précautions chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë</i> <i>Croissance de cellules malignes</i> Le facteur stimulant des colonies de granulocytes peut promouvoir la croissance des cellules myéloïdes <i>in vitro</i> et des effets similaires ont pu être observés sur certaines cellules non myéloïdes <i>in vitro</i>. La sécurité et l'efficacité de l'administration de filgrastim chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique ou de leucémie myéloïde chronique n'ont pas été établies. Le filgrastim n'est donc pas indiqué dans ces pathologies. Il importe de bien différencier une transformation blastique de leucémie myéloïde chronique d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM). En raison des données de tolérance et d'efficacité limitées, le filgrastim doit être administré avec précaution chez les patients atteints de LAM secondaire.

Libellé de l'AMM au 15/09/2008	Nouveau libellé du RCP (modifications approuvées le 21/02/2011, 24/10/2012, 19/07/2013 et 30/10/2013)
L'innocuité et l'efficacité de l'administration de filgrastim n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une LAM <i>de novo</i>, âgés de moins de 55 ans et ayant une cytogénétique favorable [t(8;21) ; t(15;17) ; et inv(16)]. <i>Autres précautions</i> Il est souhaitable d'effectuer une surveillance de la densité osseuse chez les malades ayant un terrain ostéoporotique, et dont le traitement par le filgrastim est prévu pour une durée supérieure à 6 mois. Après administration de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSFs), de rares cas d'effets indésirables pulmonaires ont été rapportés, en particulier, des pneumonies interstitielles. Les risques peuvent être majorés chez les patients ayant des antécédents récents d'infiltration pulmonaire ou de pneumonie. L'apparition de signes pulmonaires, tels que toux, fièvre et dyspnée associés à des signes radiologiques d'infiltration pulmonaire avec détérioration de la fonction pulmonaire peuvent être des signes préliminaires d'un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (ARDS). Le filgrastim doit être arrêté et un traitement approprié doit être dès lors initié. <u>Précautions particulières chez les patients cancéreux</u> <i>Leucocytose</i> Une leucocytose supérieure ou égale à $100 \times 10^9/l$ a été observée chez moins de 5% des sujets recevant des posologies de filgrastim supérieures à 0,3 MUI (3 µg)/kg/jour. Aucun effet indésirable directement attribuable à ce niveau de leucocytose n'a été rapporté. Cependant, en raison des risques potentiels associés à une hyperleucocytose, il est souhaitable de réaliser une numération leucocytaire à intervalles réguliers lors du traitement par le filgrastim. Si le nombre de leucocytes dépasse $50 \times 10^9/l$ après la date attendue du nadir, le filgrastim doit être arrêté immédiatement. Néanmoins, en cas d'administration de filgrastim en vue d'une mobilisation de CSP, le traitement par le filgrastim doit être arrêté ou la posologie diminuée si le taux de leucocytes dépasse $70 \times 10^9/l$. <i>Risques associés à la chimiothérapie intensive</i> Des précautions particulières doivent être prises pour le traitement des patients avec des doses élevées de chimiothérapie car l'effet bénéfique sur l'évolution tumorale n'a pas été régulièrement démontré et une chimiothérapie intensive peut comporter des effets toxiques accrus en particulier cardiaques, pulmonaires, neurologiques et dermatologiques (prière de se référer à l'information concernant la chimiothérapie utilisée). Le traitement avec le filgrastim seul n'agit pas en soi sur la thrombopénie ni sur l'anémie due à la chimiothérapie myélosuppressive. Du fait de l'administration de doses plus élevées de chimiothérapie (c'est-à-dire dose complète sur le schéma prescrit), les risques de thrombopénie et d'anémie peuvent être majorés. Il est recommandé de	La sécurité et l'efficacité de l'administration de filgrastim n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une LAM <i>de novo</i>, âgés de moins de 55 ans et ayant une cytogénétique favorable [t(8;21) ; t(15;17) ; et inv(16)]. <i>Autres précautions</i> Il est souhaitable d'effectuer une surveillance de la densité osseuse chez les malades ayant un terrain ostéoporotique, et dont le traitement par le filgrastim est prévu pour une durée supérieure à 6 mois. Après administration de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSFs), de rares cas d'effets indésirables pulmonaires ont été rapportés, en particulier, des pneumonies interstitielles. Les risques peuvent être majorés chez les patients ayant des antécédents récents d'infiltration pulmonaire ou de pneumonie. L'apparition de signes pulmonaires, tels que toux, fièvre et dyspnée associés à des signes radiologiques d'infiltration pulmonaire avec détérioration de la fonction pulmonaire peuvent être des signes préliminaires d'un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (ARDS). Le filgrastim doit être arrêté et un traitement approprié doit être dès lors initié. Un syndrome de fuite capillaire a été observé après l'administration de G-CSF et est caractérisé par une hypotension, une hypoalbuminémie, des œdèmes et une hémococoncentration. Les patients développant des symptômes du syndrome de fuite capillaire doivent être étroitement surveillés et recevoir un traitement symptomatique standard, qui peut inclure un recours à des soins intensifs (voir rubrique 4.8). <u>Précautions particulières chez les patients cancéreux</u> <i>Leucocytose</i> Une leucocytose supérieure ou égale à $100 \times 10^9/L$ a été observée chez moins de 5 % des sujets recevant des posologies de filgrastim supérieures à 0,3 MUI (3 µg)/kg/jour. Aucun effet indésirable directement attribuable à ce niveau de leucocytose n'a été rapporté. Cependant, en raison des risques potentiels associés à une hyperleucocytose, il est souhaitable de réaliser une numération leucocytaire à intervalles réguliers lors du traitement par le filgrastim. Si le nombre de leucocytes dépasse $50 \times 10^9/L$ après la date attendue du nadir, le filgrastim doit être arrêté immédiatement. Néanmoins, en cas d'administration de filgrastim en vue d'une mobilisation de CSP, le traitement par le filgrastim doit être arrêté ou la posologie diminuée si le taux de leucocytes dépasse $70 \times 10^9/L$. <i>Risques associés à la chimiothérapie intensive</i> Des précautions particulières doivent être prises pour le traitement des patients avec des doses élevées de chimiothérapie car l'effet bénéfique sur l'évolution tumorale n'a pas été régulièrement démontré et une chimiothérapie intensive peut comporter des effets toxiques

Libellé de l'AMM au 15/09/2008	Nouveau libellé du RCP (modifications approuvées le 21/02/2011, 24/10/2012, 19/07/2013 et 30/10/2013)
surveiller régulièrement le nombre des plaquettes et l'hématocrite. Il faut être particulièrement attentif lors de l'administration d'une chimiothérapie connue pour être thrombopénisante. Il a été montré que l'utilisation de CSP mobilisées par le filgrastim a réduit la profondeur et la durée de la thrombocytopénie liée à une chimiothérapie myélosuppressive ou myéloablative. <i>Autres précautions spéciales</i> Les effets de filgrastim chez les patients ayant une diminution substantielle des précurseurs myéloïdes n'ont pas été étudiés. Le filgrastim agit avant tout sur les précurseurs des neutrophiles pour aboutir à une élévation du nombre des neutrophiles. De ce fait, la réponse au traitement peut être diminuée chez les patients ayant une réduction des précurseurs des neutrophiles (par exemple chez les patients traités par une radiothérapie étendue ou une chimiothérapie prolongée ou avec une infiltration de moelle osseuse par la tumeur). Les effets de filgrastim sur la réaction du greffon contre l'hôte n'ont pas été définis. L'augmentation de l'activité hématopoïétique de la moelle osseuse en réponse à un traitement par facteurs de croissance a été associée à des variations transitoires observables de la scintigraphie osseuse. Celles-ci doivent être prises en compte lors de l'interprétation des résultats de la scintigraphie osseuse. <u>Précautions particulières chez les patients bénéficiant d'une collection de cellules souches</u> <i>Mobilisation</i> Il n'y a pas de comparaison prospective randomisée des deux méthodes de collection recommandées (filgrastim seul ou en association avec une chimiothérapie myélosuppressive) chez les mêmes populations de patients. Le degré de variation des taux de cellules CD34⁺ entre les patients et entre les dosages rend difficile la comparaison directe entre les études. Il est donc difficile de recommander la méthode idéale. Le choix de la méthode de mobilisation doit prendre en compte l'objectif thérapeutique global pour chaque patient. <i>Avec exposition préalable aux agents cytotoxiques</i>	accrus en particulier cardiaques, pulmonaires, neurologiques et dermatologiques (prière de se référer à l'information concernant la chimiothérapie utilisée). Le traitement avec le filgrastim seul n'agit pas en soi sur la thrombopénie ni sur l'anémie due à la chimiothérapie myélosuppressive. Du fait de l'administration de doses plus élevées de chimiothérapie (c'est-à-dire dose complète sur le schéma prescrit), les risques de thrombopénie et d'anémie peuvent être majorés. Il est recommandé de surveiller régulièrement le nombre des plaquettes et l'hématocrite. Il faut être particulièrement attentif lors de l'administration d'une chimiothérapie connue pour être thrombopénisante. Il a été montré que l'utilisation de CSP mobilisées par le filgrastim a réduit la profondeur et la durée de la thrombocytopénie liée à une chimiothérapie myélosuppressive ou myéloablative. <i>Autres précautions spéciales</i> Les effets de filgrastim chez les patients ayant une diminution substantielle des précurseurs myéloïdes n'ont pas été étudiés. Le filgrastim agit avant tout sur les précurseurs des neutrophiles pour aboutir à une élévation du nombre des neutrophiles. De ce fait, la réponse au traitement peut être diminuée chez les patients ayant une réduction des précurseurs des neutrophiles (par exemple chez les patients traités par une radiothérapie étendue ou une chimiothérapie prolongée ou avec une infiltration de moelle osseuse par la tumeur). Des cas de réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) ainsi que des décès ont été rapportés chez des patients ayant reçu du G-CSF suite à une greffe allogénique de moelle (voir rubrique 5.1). L'augmentation de l'activité hématopoïétique de la moelle osseuse en réponse à un traitement par facteurs de croissance a été associée à des variations transitoires observables de la scintigraphie osseuse. Celles-ci doivent être prises en compte lors de l'interprétation des résultats de la scintigraphie osseuse. <u>Précautions particulières chez les patients bénéficiant d'une collection de cellules souches</u> <i>Mobilisation</i> Il n'y a pas de comparaison prospective randomisée des deux méthodes de collection recommandées (filgrastim seul ou en association avec une chimiothérapie myélosuppressive) chez les mêmes populations de patients. Le degré de variation des taux de cellules CD34⁺ entre les patients et entre les dosages rend difficile la comparaison directe entre les études. Il est donc difficile de recommander la méthode idéale. Le choix de la méthode de mobilisation doit prendre en compte l'objectif thérapeutique global pour chaque patient. <i>Avec exposition préalable aux agents cytotoxiques</i>

Libellé de l'AMM au 15/09/2008	Nouveau libellé du RCP (modifications approuvées le 21/02/2011, 24/10/2012, 19/07/2013 et 30/10/2013)
Les patients ayant reçu au préalable une chimiothérapie intensive très myélosuppressive, peuvent ne pas présenter une mobilisation suffisante des CSP pour obtenir le rendement recommandé (cellules CD34⁺ ≥ 2.0 x 10⁶ /kg) ou l'accélération de la normalisation du taux de plaquettes. Certains agents cytotoxiques sont particulièrement toxiques pour les cellules souches progénitrices et peuvent diminuer leur mobilisation. Des agents tels que le melphalan, la carmustine (BCNU) et le carboplatine peuvent réduire le rendement en cellules souches s'ils sont administrés pendant de longues périodes avant l'initiation de la mobilisation. Si une greffe de cellules souches est envisagée, il est souhaitable de prévoir précocement une procédure de mobilisation de ces cellules dans le schéma thérapeutique du patient. Une attention particulière doit être apportée chez ces patients sur le nombre de cellules souches recueillies avant l'administration de chimiothérapie à haute dose. Si des rendements insuffisants sont constatés, selon les critères définis ci-dessus, d'autres schémas de traitement ne nécessitant pas de support en cellules souches doivent être envisagés. <i>Estimation des rendements en cellules souches</i> Il convient d'attacher une attention particulière à la méthode de quantification utilisée pour l'estimation du taux de cellules souches collectées chez les patients traités par le filgrastim. Les résultats de la quantification des cellules CD34⁺ par cytométrie de flux varient suivant la méthode utilisée et donc, les recommandations de taux basées sur des études d'autres laboratoires doivent donc être interprétées avec prudence. L'analyse statistique montre qu'il existe une relation complexe mais continue entre le nombre de CD34⁺ réinjectés et la rapidité de la récupération plaquettaire après chimiothérapie à haute dose. La recommandation d'un rendement minimum de cellules CD34⁺ de 2,0 x 10⁶/kg est basée sur l'expérience publiée dans la littérature, démontrant une reconstitution hématologique correcte. Il semble que des rendements en CD34⁺ supérieurs à cette norme soient liés à une récupération plus rapide, et des rendements inférieurs à une récupération plus lente. <u>Précautions particulières chez les donneurs sains en vue d'une mobilisation de cellules souches progénitrices</u> La mobilisation des CSP est sans bénéfice direct pour les donneurs sains et doit être envisagée uniquement dans le cadre de la transplantation allogénique de cellules souches. La mobilisation de CSP ne peut être envisagée que chez les donneurs qui répondent aux critères cliniques et biologiques retenus pour le don de cellules souches. Une attention particulière doit être apportée pour les valeurs hématologiques et les maladies infectieuses. L'innocuité et l'efficacité de filgrastim n'ont pas été évaluées chez les donneurs sains	Les patients ayant reçu au préalable une chimiothérapie intensive très myélosuppressive, peuvent ne pas présenter une mobilisation suffisante des CSP pour obtenir le rendement recommandé (cellules CD34⁺ ≥ 2.0 x 10⁶ /kg) ou l'accélération de la normalisation du taux de plaquettes. Certains agents cytotoxiques sont particulièrement toxiques pour les cellules souches progénitrices et peuvent diminuer leur mobilisation. Des agents tels que le melphalan, la carmustine (BCNU) et le carboplatine peuvent réduire le rendement en cellules souches s'ils sont administrés pendant de longues périodes avant l'initiation de la mobilisation. Si une greffe de cellules souches est envisagée, il est souhaitable de prévoir précocement une procédure de mobilisation de ces cellules dans le schéma thérapeutique du patient. Une attention particulière doit être apportée chez ces patients sur le nombre de cellules souches recueillies avant l'administration de chimiothérapie à haute dose. Si des rendements insuffisants sont constatés, selon les critères définis ci-dessus, d'autres schémas de traitement ne nécessitant pas de support en cellules souches doivent être envisagés. <i>Estimation des rendements en cellules souches</i> Il convient d'attacher une attention particulière à la méthode de quantification utilisée pour l'estimation du taux de cellules souches collectées chez les patients traités par le filgrastim. Les résultats de la quantification des cellules CD34⁺ par cytométrie de flux varient suivant la méthode utilisée et donc, les recommandations de taux basées sur des études d'autres laboratoires doivent donc être interprétées avec prudence. L'analyse statistique montre qu'il existe une relation complexe mais continue entre le nombre de CD34⁺ réinjectés et la rapidité de la récupération plaquettaire après chimiothérapie à haute dose. La recommandation d'un rendement minimum de cellules CD34⁺ de 2,0 x 10⁶/kg est basée sur l'expérience publiée dans la littérature, démontrant une reconstitution hématologique correcte. Il semble que des rendements en CD34⁺ supérieurs à cette norme soient liés à une récupération plus rapide, et des rendements inférieurs à une récupération plus lente. <u>Précautions particulières chez les donneurs sains en vue d'une mobilisation de cellules souches progénitrices</u> La mobilisation des CSP est sans bénéfice direct pour les donneurs sains et doit être envisagée uniquement dans le cadre de la transplantation allogénique de cellules souches. La mobilisation de CSP ne peut être envisagée que chez les donneurs qui répondent aux critères cliniques et biologiques retenus pour le don de cellules souches. Une attention particulière doit être apportée pour les valeurs hématologiques et les maladies infectieuses. La sécurité et l'efficacité de filgrastim n'ont pas été évaluées chez les donneurs sains âgés de moins de 16 ans ou de plus de 60 ans.

Libellé de l'AMM au 15/09/2008	Nouveau libellé du RCP (modifications approuvées le 21/02/2011, 24/10/2012, 19/07/2013 et 30/10/2013)
âgés de moins de 16 ans ou de plus de 60 ans. Une thrombopénie transitoire (numération plaquettaire $< 100 \times 10^9/l$), consécutive à l'administration de filgrastim et aux cytophères, a été observée chez 35% des sujets étudiés. Parmi ces sujets, deux cas rapportés de numération plaquettaire $< 50 \times 10^9/l$ ont été rapportés et attribués à la procédure de cytophère. Si plus d'une cytophère est nécessaire, une attention particulière doit être apportée chez les donneurs dont la numération plaquettaire est $< 100 \times 10^9/l$ avant la cytophère ; en général celle-ci ne doit pas être effectuée si la numération plaquettaire est $< 75 \times 10^9/l$. La cytophère ne doit pas être effectuée chez les donneurs sous traitement anticoagulant ou reconnus comme présentant des anomalies de l'hémostase. L'administration de filgrastim doit être arrêtée ou la posologie diminuée si le nombre de leucocytes dépasse $70 \times 10^9/l$. Les donneurs ayant reçu du G-CSF pour la mobilisation des CSP doivent être suivis jusqu'à ce que les paramètres hématologiques soient redevenus normaux. Des modifications cytogéniques transitoires ont été observées chez les donneurs sains suite à l'utilisation de G-CSF. La signification de ces changements en termes de développement d'hémopathies malignes est inconnue. Au cours d'une période de surveillance allant jusqu'à 4 ans, aucune anomalie de l'hématopoïèse n'a été rapportée chez les donneurs sains. Un suivi à long terme des données de tolérance des donneurs est en cours. Néanmoins, le risque de développement d'un clone de cellules myéloïdes malignes ne peut être exclu. Il est recommandé que chaque don fasse l'objet d'un enregistrement et d'une surveillance systématiques par les centres de cytophères pendant au moins 10 ans afin d'assurer le suivi de la tolérance à long terme. Des cas fréquents mais généralement asymptomatiques d'une augmentation du volume de la rate ainsi que de très rares cas de rupture splénique ont été observés chez les donneurs sains et les patients après une administration de G-CSF. Certains cas de rupture splénique ont présenté une issue fatale. Par conséquent, une surveillance clinique du volume de la rate doit être instituée (par ex. examen clinique, échographie). Un diagnostic de rupture splénique devra être envisagé chez les donneurs sains et/ou chez les patients présentant une douleur au niveau de l'hypochondre gauche ou une douleur au sommet de l'épaule. <i>Précautions particulières chez les receveurs de CSP allogéniques obtenues après</i>	Une thrombopénie transitoire (numération plaquettaire $< 100 \times 10^9/L$), consécutive à l'administration de filgrastim et aux cytophères, a été observée chez 35 % des sujets étudiés. Parmi ces sujets, deux cas rapportés de numération plaquettaire $< 50 \times 10^9/L$ ont été rapportés et attribués à la procédure de cytophère. Si plus d'une cytophère est nécessaire, une attention particulière doit être apportée chez les donneurs dont la numération plaquettaire est $< 100 \times 10^9/L$ avant la cytophère ; en général celle-ci ne doit pas être effectuée si la numération plaquettaire est $< 75 \times 10^9/L$. La cytophère ne doit pas être effectuée chez les donneurs sous traitement anticoagulant ou reconnus comme présentant des anomalies de l'hémostase. L'administration de filgrastim doit être arrêtée ou la posologie diminuée si le nombre de leucocytes dépasse $70 \times 10^9/L$. Les donneurs ayant reçu du G-CSF pour la mobilisation des CSP doivent être suivis jusqu'à ce que les paramètres hématologiques soient redevenus normaux. Des modifications cytogéniques transitoires ont été observées chez les donneurs sains suite à l'utilisation de G-CSF. La signification de ces changements en termes de développement d'hémopathies malignes est inconnue. Un suivi à long terme des données de tolérance des donneurs est en cours. Néanmoins, le risque de développement d'un clone de cellules myéloïdes malignes ne peut être exclu. Il est recommandé que chaque don fasse l'objet d'un enregistrement et d'une surveillance systématiques par les centres de cytophères pendant au moins 10 ans afin d'assurer le suivi de la tolérance à long terme. Des cas fréquents mais généralement asymptomatiques d'une augmentation du volume de la rate ainsi que de très rares cas de rupture splénique ont été observés chez les donneurs sains et les patients après une administration de G-CSF. Certains cas de rupture splénique ont présenté une issue fatale. Par conséquent, une surveillance clinique du volume de la rate doit être instituée (par exemple examen clinique, échographie). Un diagnostic de rupture splénique devra être envisagé chez les donneurs sains et/ou chez les patients présentant une douleur au niveau de l'hypochondre gauche ou une douleur au sommet de l'épaule. Chez les donneurs sains, des effets indésirables pulmonaires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire, infiltration pulmonaire, dyspnée et hypoxie) ont été rapportés très rarement après la mise sur le marché. En cas d'effets indésirables pulmonaires suspectés ou confirmés, l'arrêt du traitement par le filgrastim doit être envisagé et des soins médicaux adaptés doivent être apportés. <i>Précautions particulières chez les receveurs de CSP allogéniques obtenues après</i>

Libellé de l'AMM au 15/09/2008	Nouveau libellé du RCP (modifications approuvées le 21/02/2011, 24/10/2012, 19/07/2013 et 30/10/2013)
<u><i>mobilisation par le filgrastim</i></u> Les données actuelles indiquent que les interactions immunologiques entre le greffon de CSP allogénique et le système immunitaire du receveur peuvent être associées à un risque accru et chronique de réaction du greffon contre l'hôte, en comparaison avec la greffe de moelle osseuse. <u><i>Précautions particulières chez les patients atteints de NCS</i></u> <i>Numération sanguine</i> La numération des plaquettes doit être surveillée de près, en particulier au cours des premières semaines de traitement par le filgrastim. Il faut envisager d'arrêter le traitement de façon intermittente ou de diminuer la dose de filgrastim chez les patients qui développent une thrombocytopénie, <u>i.e.</u> plaquettes régulièrement < 100.000/mm³. D'autres modifications de la numération sanguine peuvent apparaître, notamment anémie et augmentations transitoires des précurseurs myéloïdes, qui justifie une surveillance étroite de la numération sanguine. <i>Transformation en leucémie ou en syndrome myélodysplasique</i> Avant d'établir un diagnostic de neutropénie chronique sévère, il faut veiller particulièrement à distinguer cette affection d'autres dérèglements hématologiques comme l'aplasie médullaire, la myélodysplasie et la leucémie myéloïde. Une numération-formule sanguine avec numération plaquettaire ainsi qu'un myélogramme et un caryotype doivent être réalisés avant le traitement. Il a été observé de rares cas (environ 3 %) de syndrome myélodysplasique (SMD) ou de leucémie chez des patients atteints de NCS traités avec le filgrastim. Ces observations n'ont été faites que dans des cas de neutropénie congénitale. Cependant, SMD ou leucémie sont des complications naturelles de la maladie et la relation avec le traitement par le filgrastim est incertaine. Un sous-ensemble d'environ 12 % des patients dont la formule cytogénétique était initialement normale, ont développé des anomalies, dont la monosomie 7, au cours des évaluations de routine. Si des patients atteints de NCS développent des anomalies cytogénétiques, les risques et les bénéfices de la poursuite du filgrastim doivent être pesés avec soin ; le filgrastim devra être arrêté en cas de survenue d'un SMD ou de leucémie. On ignore encore si le traitement à long terme des patients atteints de NCS favorise l'apparition d'anomalie cytogénétique, de SMD ou de transformation leucémique. Il est recommandé de pratiquer un myélogramme et un caryotype chez les patients à intervalles réguliers (environ une fois par an). <i>Autres précautions</i> Les causes de neutropénie transitoire, telles que les infections virales doivent être écartées. La splénomégalie est un effet direct du traitement par le filgrastim. Chez 31% des	<u><i>mobilisation par le filgrastim</i></u> Les données actuelles indiquent que les interactions immunologiques entre le greffon de CSP allogénique et le système immunitaire du receveur peuvent être associées à un risque accru et chronique de réaction du greffon contre l'hôte, en comparaison avec la greffe de moelle osseuse. <u><i>Précautions particulières chez les patients atteints de NCS</i></u> <i>Numération sanguine</i> La numération des plaquettes doit être surveillée de près, en particulier au cours des premières semaines de traitement par le filgrastim. Il faut envisager d'arrêter le traitement de façon intermittente ou de diminuer la dose de filgrastim chez les patients qui développent une thrombocytopénie, c'est-à-dire plaquettes régulièrement < 100 000/mm³. D'autres modifications de la numération sanguine peuvent apparaître, notamment anémie et augmentations transitoires des précurseurs myéloïdes, qui justifie une surveillance étroite de la numération sanguine. <i>Transformation en leucémie ou en syndrome myélodysplasique</i> Avant d'établir un diagnostic de neutropénie chronique sévère, il faut veiller particulièrement à distinguer cette affection d'autres dérèglements hématologiques comme l'aplasie médullaire, la myélodysplasie et la leucémie myéloïde. Une numération-formule sanguine avec numération plaquettaire ainsi qu'un myélogramme et un caryotype doivent être réalisés avant le traitement. Il a été observé de rares cas (environ 3 %) de syndrome myélodysplasique (SMD) ou de leucémie chez des patients atteints de NCS traités avec le filgrastim. Ces observations n'ont été faites que dans des cas de neutropénie congénitale. Cependant, SMD ou leucémie sont des complications naturelles de la maladie et la relation avec le traitement par le filgrastim est incertaine. Un sous-ensemble d'environ 12 % des patients dont la formule cytogénétique était initialement normale, a développé des anomalies, dont la monosomie 7, au cours des évaluations de routine. Si des patients atteints de NCS développent des anomalies cytogénétiques, les risques et les bénéfices de la poursuite du filgrastim doivent être pesés avec soin ; le filgrastim devra être arrêté en cas de survenue d'un SMD ou de leucémie. On ignore encore si le traitement à long terme des patients atteints de NCS favorise l'apparition d'anomalie cytogénétique, de SMD ou de transformation leucémique. Il est recommandé de pratiquer un myélogramme et un caryotype chez les patients à intervalles réguliers (environ une fois par an). <i>Autres précautions</i> Les causes de neutropénie transitoire, telles que les infections virales doivent être écartées. La splénomégalie est un effet direct du traitement par le filgrastim. Chez 31 % des patients

Libellé de l'AMM au 15/09/2008	Nouveau libellé du RCP (modifications approuvées le 21/02/2011, 24/10/2012, 19/07/2013 et 30/10/2013)
patients étudiés, une splénomégalie palpable a été notée. Les augmentations de volume, mesurées par radiographie sont apparues de façon précoce lors du traitement par le filgrastim et ont évolué vers un plateau. La réduction de dose a permis un ralentissement ou un arrêt de l'évolution de la splénomégalie et chez 3% des patients, une splénectomie a été nécessaire. La taille de la rate doit être évaluée régulièrement. La palpation abdominale est une méthode suffisante pour rechercher une augmentation anormale du volume splénique. Hématurie et protéinurie peuvent survenir chez quelques patients. Des analyses d'urines doivent être effectuées régulièrement afin de suivre cet évènement. L'innocuité et l'efficacité chez le nouveau-né et chez les patients atteints de neutropénie auto-immune n'ont pas été établies. <i>Précautions particulières chez les patients infectés par le virus VIH</i> <i>Numération sanguine</i> Le taux de PNN doit être étroitement surveillé, en particulier au cours des premières semaines du traitement par le filgrastim. Certains patients peuvent répondre très rapidement au traitement, avec dès le début du traitement par le filgrastim une forte augmentation du taux de polynucléaires neutrophiles. Il est recommandé de surveiller de façon quotidienne le taux de PNN au cours des 2 ou 3 premiers jours du traitement par le filgrastim. Par la suite, il est recommandé de doser le taux des PNN au moins deux fois par semaine pendant les deux premières semaines et puis une fois par semaine ou une semaine sur deux, durant la poursuite du traitement. Au cours de l'administration intermittente des doses de 30 MUI (300 µg) de filgrastim, on peut observer des fluctuations importantes du taux des PNN. Afin de déterminer le nadir du taux de PNN du patient, il est recommandé de procéder à une numération des PNN, immédiatement avant l'administration par le filgrastim. <i>Risques liés à l'administration de doses plus élevées de médicaments myélosuppresseurs</i> Le filgrastim ne prévient pas la thrombopénie et l'anémie dues aux médicaments myélosuppresseurs. Du fait de la possibilité d'administrer des doses ou des associations plus importantes de médicaments avec un traitement par le filgrastim, les risques de thrombopénie et d'anémie peuvent être majorés. Une surveillance régulière de la numération sanguine est recommandée (voir ci-dessus). <i>Myélosuppression due aux infections opportunistes et aux affections malignes</i> Des infections opportunistes comme celles à <i>Mycobacterium avium</i> ou des affections malignes comme le lymphome, touchant la moelle osseuse, peuvent également provoquer une neutropénie. Chez les patients porteurs d'une atteinte médullaire infectieuse ou maligne, il est indiqué de traiter spécifiquement la pathologie sous-jacente, en plus de l'administration de	étudiés, une splénomégalie palpable a été notée. Les augmentations de volume, mesurées par radiographie sont apparues de façon précoce lors du traitement par le filgrastim et ont évolué vers un plateau. La réduction de dose a permis un ralentissement ou un arrêt de l'évolution de la splénomégalie et chez 3 % des patients, une splénectomie a été nécessaire. La taille de la rate doit être évaluée régulièrement. La palpation abdominale est une méthode suffisante pour rechercher une augmentation anormale du volume splénique. Hématurie et protéinurie peuvent survenir chez quelques patients. Des analyses d'urines doivent être effectuées régulièrement afin de suivre cet évènement. La sécurité et l'efficacité chez le nouveau-né et chez les patients atteints de neutropénie auto-immune n'ont pas été établies. <i>Précautions particulières chez les patients infectés par le virus VIH</i> <i>Numération sanguine</i> Le taux de PNN doit être étroitement surveillé, en particulier au cours des premières semaines du traitement par le filgrastim. Certains patients peuvent répondre très rapidement au traitement, avec dès le début du traitement par le filgrastim une forte augmentation du taux de polynucléaires neutrophiles. Il est recommandé de surveiller de façon quotidienne le taux de PNN au cours des 2 à 3 premiers jours du traitement par le filgrastim. Par la suite, il est recommandé de doser le taux des PNN au moins deux fois par semaine pendant les deux premières semaines et puis une fois par semaine ou une semaine sur deux, durant la poursuite du traitement. Au cours de l'administration intermittente des doses de 30 MUI (300 µg) 1 jour de filgrastim, on peut observer des fluctuations importantes du taux des PNN. Afin de déterminer le nadir du taux de PNN du patient, il est recommandé de procéder à une numération des PNN, immédiatement avant l'administration par le filgrastim. <i>Risques liés à l'administration de doses plus élevées de médicaments myélosuppresseurs</i> Le filgrastim ne prévient pas la thrombopénie et l'anémie dues aux médicaments myélosuppresseurs. Du fait de la possibilité d'administrer des doses ou des associations plus importantes de médicaments avec un traitement par le filgrastim, les risques de thrombopénie et d'anémie peuvent être majorés. Une surveillance régulière de la numération sanguine est recommandée (voir ci-dessus). <i>Myélosuppression due aux infections opportunistes et aux affections malignes</i> Des infections opportunistes comme celles à <i>Mycobacterium avium</i> ou des affections malignes comme le lymphome, touchant la moelle osseuse, peuvent également provoquer une neutropénie. Chez les patients porteurs d'une atteinte médullaire infectieuse ou maligne, il est indiqué de traiter spécifiquement la pathologie sous-jacente, en plus de l'administration de

Libellé de l'AMM au 15/09/2008	Nouveau libellé du RCP (modifications approuvées le 21/02/2011, 24/10/2012, 19/07/2013 et 30/10/2013)
filgrastim pour le traitement de la neutropénie. Les effets de filgrastim sur la neutropénie due à une infection ou à une affection maligne envahissant la moelle osseuse n'ont pas été déterminés avec précision. <u>Précautions particulières chez les patients atteints d'une anémie falciforme</u> Des crises drépanocytaires, ayant entraîné une issue fatale dans certains cas, ont été rapportées lors de l'utilisation de filgrastim chez des sujets atteints d'anémie falciforme. Chez ces patients, l'avis du médecin, après une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque, est nécessaire avant l'utilisation de filgrastim. <u>Excipients</u> Ratiograstim/Tevagrastim contient du sorbitol. Les patients ayant une maladie héréditaire rare d'intolérance au fructose ne doivent pas utiliser ce médicament.	filgrastim pour le traitement de la neutropénie. Les effets de filgrastim sur la neutropénie due à une infection ou à une affection maligne envahissant la moelle osseuse n'ont pas été déterminés avec précision. <u>Précautions particulières chez les patients atteints d'une anémie falciforme</u> Des crises drépanocytaires, ayant entraîné une issue fatale dans certains cas, ont été rapportées lors de l'utilisation de filgrastim chez des sujets atteints d'anémie falciforme. Chez ces patients, l'avis du médecin, après une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque, est nécessaire avant l'utilisation de filgrastim. <u>Excipients</u> Ratiograstim/Tevagrastim contient du sorbitol. Les patients présentant une maladie héréditaire rare d'intolérance au fructose ne doivent pas être traités par ce médicament. Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par seringue préremplie, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
Non modifié L'innocuité et l'efficacité de l'administration de filgrastim et d'une chimiothérapie myélosuppressive cytotoxique n'ont pas été formellement établies. L'utilisation de filgrastim n'est pas recommandée dans la période de 24 heures précédant ou suivant une chimiothérapie myélosuppressive cytotoxique, en raison de la sensibilité des cellules myéloïdes à division rapide à cette chimiothérapie. En cas de traitement concomitant par le filgrastim et le 5-Fluorouracile, des données préliminaires observées chez un petit nombre de patients indiquent une augmentation possible de la sévérité de la neutropénie. Les possibles interactions avec d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques et avec les cytokines n'ont pas été étudiées au cours des essais cliniques. Sachant que le lithium favorise le relargage des neutrophiles, il est possible qu'il potentialise l'effet de filgrastim. Bien que cette association n'ait pas été spécifiquement étudiée, aucun effet indésirable dû à cette interaction n'a été mis en évidence.	Non modifié La sécurité et l'efficacité de l'administration de filgrastim et d'une chimiothérapie myélosuppressive cytotoxique n'ont pas été formellement établies. L'utilisation de filgrastim n'est pas recommandée dans la période de 24 heures précédant ou suivant une chimiothérapie myélosuppressive cytotoxique, en raison de la sensibilité des cellules myéloïdes à division rapide à cette chimiothérapie. En cas de traitement concomitant par le filgrastim et le 5-Fluorouracile, des données préliminaires observées chez un petit nombre de patients indiquent une augmentation possible de la sévérité de la neutropénie. Les possibles interactions avec d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques et avec les cytokines n'ont pas été étudiées au cours des essais cliniques. Sachant que le lithium favorise le relargage des neutrophiles, il est possible qu'il potentialise l'effet de filgrastim. Bien que cette association n'ait pas été spécifiquement étudiée, aucun effet indésirable dû à cette interaction n'a été mis en évidence.
4.6. Grossesse et allaitement	4.6. Fertilité, grossesse et allaitement
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de filgrastim chez la femme enceinte. Il a été rapporté dans la littérature des cas de passage transplacentaire de filgrastim chez des femmes enceintes. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque	<u>Grossesse</u> Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de filgrastim chez la femme enceinte. Il a été rapporté dans la littérature des cas de passage transplacentaire de filgrastim chez des femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque

Libellé de l'AMM au 15/09/2008	Nouveau libellé du RCP (modifications approuvées le 21/02/2011, 24/10/2012, 19/07/2013 et 30/10/2013)
potentiel en clinique n'est pas connu. Le filgrastim ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. On ne sait pas si le filgrastim est excrété dans le lait humain. L'excrétion du filgrastim dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. La décision de continuer/arrêter l'allaitement ou le traitement par le filgrastim doit être estimée en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement par le filgrastim pour la femme.	potentiel en clinique n'est pas connu. Le filgrastim ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. Allaitement On ne sait pas si le filgrastim est excrété dans le lait maternel. L'excrétion du filgrastim dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. Une décision doit être prise soit de continuer/interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec le filgrastim en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.
4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
Le filgrastim a un effet mineur ou modéré sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si le patient ressent de la fatigue, la précaution est recommandée lors de la conduite des véhicules et l'utilisation des machines.	Le filgrastim a un effet mineur ou modéré sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si le patient ressent de la fatigue, la précaution est recommandée lors de la conduite des véhicules et l'utilisation des machines.
4.8. Effets indésirables	4.8. Effets indésirables
Dans les études cliniques, 541 patients atteints de cancer et 188 volontaires sains ont reçus du Ratiograstim/Tevagrastim. Le profil de sécurité de Ratiograstim/Tevagrastim observé dans ces études cliniques correspondait à celui du produit de référence utilisé dans ces études. Sur la base d'informations publiées, les effets indésirables suivants et leur fréquence ont été observés lors d'un traitement par le filgrastim. L'évaluation d'effets indésirables est basée sur les données de fréquence suivantes : Très fréquent: ≥1/10 Fréquent: ≥1/100, <1/10 Peu fréquent: ≥1/1 000, <1/100 Rare: ≥1/10 000, <1/1 000 Très rare: <1/10 000 Inconnu: Ne peut pas être estimé au regard des données disponibles	Résumé du profil de sécurité Dans les études cliniques, 541 patients atteints de cancer et 188 volontaires sains ont reçus du Ratiograstim/Tevagrastim. Le profil de sécurité de Ratiograstim/Tevagrastim observé dans ces études cliniques correspondait à celui du produit de référence utilisé dans ces études. Un syndrome de fuite capillaire, pouvant engager le pronostic vital si le traitement n'est pas initié à temps, a été peu fréquemment observé (≥ 1/1 000, < 1/100) chez des patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie et chez des donneurs sains soumis à la mobilisation de cellules souches progénitrices dans le sang circulant après l'administration de G-CSFs ; voir rubrique 4.4 et sous-section « Description de certains effets indésirables particuliers » de la rubrique 4.8. Sur la base d'informations publiées, les effets indésirables suivants et leur fréquence ont été observés lors d'un traitement par le filgrastim. L'évaluation d'effets indésirables est basée sur les données de fréquence suivantes : Très fréquent : ≥ 1/10 Fréquent : ≥ 1/100, < 1/10 Peu fréquent : ≥ 1/1 000, < 1/100 Rare : ≥ 1/10 000, < 1/1 000 Très rare : < 1/10 000 Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Libellé de l'AMM au 15/09/2008	Nouveau libellé du RCP (modifications approuvées le 21/02/2011, 24/10/2012, 19/07/2013 et 30/10/2013)
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante. <u>Chez les patients atteints de cancer</u> Dans les études cliniques, les effets indésirables attribuables au filgrastim et rencontrés le plus fréquemment lors des traitements aux doses recommandées sont : douleurs osseuses, légères à modérées chez 10% des patients et sévères chez 3% des patients. Elles sont habituellement contrôlées par l'administration d'antalgiques standards. Des troubles urinaires à type de dysurie légère à modérée ont également été rapportés moins fréquemment. Dans les essais cliniques randomisés contre placebo, le filgrastim n'a pas augmenté l'incidence des effets indésirables associés à la chimiothérapie. Les effets indésirables rapportés à la même fréquence chez les patients traités par filgrastim-chimiothérapie et chez ceux traités par placebo-chimiothérapie sont: nausées et vomissements, alopecie, diarrhée, asthénie, anorexie, mucite, céphalées, toux, rash cutané, douleurs thoraciques, faiblesse généralisée, maux de gorge, constipation et douleurs non spécifiées. Des modifications biologiques légères ou modérées, dose-dépendantes et réversibles à l'arrêt du traitement incluant une élévation des taux de lactico-déshydrogénase (LDH), des phosphatases alcalines, de l'uricémie et des gamma-glutamyl transférase (Gamma-GT) ont été observées lors d'un traitement par le filgrastim aux doses recommandées chez environ respectivement 50%, 35%, 25% et 10% des patients. Une baisse transitoire de la pression artérielle, ne nécessitant aucun traitement spécifique, a été rapportée dans de rares cas. Occasionnellement, des perturbations vasculaires ont été rapportées, incluant des syndromes veino-occlusifs et des modifications des volumes hydriques chez les patients recevant une chimiothérapie intensive suivie d'autogreffe de moelle. La relation de causalité avec le filgrastim n'a pas été établie. De très rares cas de vascularites cutanées ont été rapportés chez les patients traités avec le filgrastim. Le mécanisme des vascularites chez les malades traités par le filgrastim n'est pas connu. La survenue de syndrome de Sweet (dermatose fébrile aiguë) a rarement été rapportée. Cependant, un pourcentage significatif des malades étant atteints de leucémie,	Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante. <u>Chez les patients atteints de cancer</u> Dans les études cliniques, les effets indésirables attribuables au filgrastim et rencontrés le plus fréquemment lors des traitements aux doses recommandées sont : douleurs osseuses, légères à modérées chez 10 % des patients et sévères chez 3 % des patients. Elles sont habituellement contrôlées par l'administration d'antalgiques standards. Des troubles urinaires à type de dysurie légère à modérée ont également été rapportés moins fréquemment. Dans les essais cliniques randomisés contre placebo, le filgrastim n'a pas augmenté l'incidence des effets indésirables associés à la chimiothérapie. Les effets indésirables rapportés à la même fréquence chez les patients traités par filgrastim-chimiothérapie et chez ceux traités par placebo-chimiothérapie sont: nausées et vomissements, alopecie, diarrhée, asthénie, anorexie, mucite, céphalées, toux, rash cutané, douleurs thoraciques, faiblesse généralisée, maux de gorge, constipation et douleurs non spécifiées. Des modifications biologiques légères ou modérées, dose-dépendantes et réversibles à l'arrêt du traitement incluant une élévation des taux de lactico-déshydrogénase (LDH), des phosphatases alcalines, de l'uricémie et des gamma-glutamyl transférase (Gamma-GT) ont été observées lors d'un traitement par le filgrastim aux doses recommandées chez environ respectivement 50 %, 35 %, 25 % et 10 % des patients. Une baisse transitoire de la pression artérielle, ne nécessitant aucun traitement spécifique, a été rapportée dans de rares cas. Des cas de réaction du greffon contre l'hôte ainsi que des décès ont été rapportés chez des patients ayant reçu du G-CSF suite à une greffe allogénique de moelle (voir rubrique 5.1). Occasionnellement, des perturbations vasculaires ont été rapportées, incluant des syndromes veino-occlusifs et des modifications des volumes hydriques chez les patients recevant une chimiothérapie intensive suivie d'autogreffe de moelle. La relation de causalité avec le filgrastim n'a pas été établie. De très rares cas de vascularites cutanées ont été rapportés chez les patients traités avec le filgrastim. Le mécanisme des vascularites chez les malades traités par le filgrastim n'est pas connu. La survenue de syndrome de Sweet (dermatose fébrile aiguë) a rarement été rapportée. Cependant, un pourcentage significatif des malades étant atteints de leucémie, pathologie

Libellé de l'AMM au 15/09/2008			Nouveau libellé du RCP (modifications approuvées le 21/02/2011, 24/10/2012, 19/07/2013 et 30/10/2013)		
pathologie connue pour être associée au syndrome de Sweet, une relation causale avec le filgrastim n'a pas été établie.			connue pour être associée au syndrome de Sweet, une relation causale avec le filgrastim n'a pas été établie.		
Quelques cas de poussées de polyarthrite rhumatoïde ont été observés.			Quelques cas de poussées de polyarthrite rhumatoïde ont été observés.		
De rares cas d'effets indésirables pulmonaires incluant pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire et infiltration pulmonaire ont été rapportés, entraînant dans certains de ces cas, une insuffisance respiratoire ou un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (ARDS) pouvant entraîner une issue fatale (voir rubrique 4.4).			Des cas de pseudogoutte ont été rapportés chez des patients atteints de cancer et traités par le filgrastim.		
Réactions allergiques : des réactions de type allergique, incluant anaphylaxie, rash cutané, urticaire, angio-œdème, dyspnée et hypotension, survenant lors de l'administration initiale ou de la poursuite du traitement ont été rapportées chez les patients traités par le filgrastim. En général, les cas rapportés ont été plus fréquents après une administration par voie intraveineuse. Dans certains cas, la réadministration du produit a entraîné la réapparition des symptômes, suggérant ainsi une relation de cause à effet. Le traitement par le filgrastim doit être définitivement arrêté chez les patients présentant une réaction allergique grave.			De rares cas d'effets indésirables pulmonaires incluant pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire et infiltration pulmonaire ont été rapportés, entraînant dans certains de ces cas, une insuffisance respiratoire ou un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (ARDS) pouvant entraîner une issue fatale (voir rubrique 4.4).		
Des cas isolés de crises drépanocytaires ont été rapportés chez des patients atteints d'anémie falciforme (voir rubrique 4.4).			Réactions allergiques : des réactions de type allergique, incluant anaphylaxie, rash cutané, urticaire, angio-œdème, dyspnée et hypotension, survenant lors de l'administration initiale ou de la poursuite du traitement ont été rapportées chez les patients traités par le filgrastim. En général, les cas rapportés ont été plus fréquents après une administration par voie intraveineuse. Dans certains cas, la réadministration du produit a entraîné la réapparition des symptômes, suggérant ainsi une relation de cause à effet. Le traitement par le filgrastim doit être définitivement arrêté chez les patients présentant une réaction allergique grave.		
Des cas isolés de crises drépanocytaires ont été rapportés chez des patients atteints d'anémie falciforme (voir rubrique 4.4).			Des cas isolés de crises drépanocytaires ont été rapportés chez des patients atteints d'anémie falciforme (voir rubrique 4.4).		
Système organe classe	Fréquence	Effets indésirables	Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Elévation des Phosphatases Alcalines, élévation du taux de LDH, élévation de l'uricémie	Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Elévation des Phosphatases Alcalines, élévation du taux de LDH, élévation de l'uricémie
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées	Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
Affections vasculaires	Rare	Affections vasculaires	Affections vasculaires	Rare	Affections vasculaires
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Toux, maux de gorge	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Syndrome de fuite capillaire*
	Très rare	Infiltrations pulmonaires		Fréquent	Toux, maux de gorge
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées/Vomissements	Affections gastro-intestinales	Très rare	Infiltrations pulmonaires
	Fréquent	Constipation, anorexie, diarrhée, mucite		Très fréquent	Nausées/Vomissements
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Elévation des Gamma-GT	Affections hépatobiliaires	Fréquent	Constipation, anorexie, diarrhée, mucite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Alopécie, rash cutané		Très fréquent	Elévation des Gamma-GT
	Très rare	Syndrome de Sweet, vascularites cutanées	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Alopécie, rash cutané
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleurs thoraciques, douleurs osseuses		Très rare	Syndrome de Sweet, vascularites cutanées
	Très rare	Poussées de polyarthrite rhumatoïde	Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleurs thoraciques, douleurs osseuses
				Très rare	Poussées de polyarthrite

Libellé de l'AMM au 15/09/2008			Nouveau libellé du RCP (modifications approuvées le 21/02/2011, 24/10/2012, 19/07/2013 et 30/10/2013)		
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Très rare	Troubles urinaires			rhumatoïde
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fréquent	Fatigue, faiblesse généralisée	<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Très rare	Troubles urinaires
	Peu fréquent	Douleurs non spécifiées	<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fréquent	Fatigue, faiblesse généralisée
	Très rare	Réaction allergique		Peu fréquent	Douleurs non spécifiées
				Très rare	Réaction allergique
			* Voir la sous-section « Description de certains effets indésirables particuliers » dans la rubrique 4.8		
<u>Mobilisation de cellules souches progénitrices chez les donneurs sains</u> L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été des douleurs osseuses transitoires légères à modérées. Une hyperleucocytose (leucocytes > 50 x 10⁹/l) a été observée chez 41% des donneurs et une thrombopénie transitoire (numération plaquettaire < 100 x 10⁹/l) a été observée chez 35% des donneurs consécutivement à l'administration de filgrastim et aux cytophèreses. Une élévation transitoire mineure des phosphatases alcalines, LDH, SGOT et de l'acide urique a été rapportée chez les donneurs sains recevant du filgrastim, ceci sans conséquence clinique. Une exacerbation de la polyarthrite rhumatoïde a été très rarement observée. Une exacerbation de la polyarthrite rhumatoïde a été très rarement observée. Des symptômes à type de réaction allergique sévère ont été très rarement rapportés. Des maux de tête, ayant pu être attribués au filgrastim, ont été rapportés lors d'études chez les donneurs de CSP. Après l'administration de G-CSFs chez les donneurs sains et chez les patients, des cas fréquents mais généralement asymptomatiques d'une augmentation du volume de la rate ainsi que de très rares cas de rupture splénique ont été observés (voir rubrique 4.4).			<u>Mobilisation de cellules souches progénitrices chez les donneurs sains</u> L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été des douleurs osseuses transitoires légères à modérées. Une hyperleucocytose (leucocytes > 50 x 10⁹/L) a été observée chez 41 % des donneurs et une thrombopénie transitoire (numération plaquettaire < 100 x 10⁹/L) a été observée chez 35 % des donneurs consécutivement à l'administration de filgrastim et aux cytophèreses. Une élévation transitoire mineure des phosphatases alcalines, LDH, SGOT et de l'acide urique a été rapportée chez les donneurs sains recevant du filgrastim, ceci sans conséquence clinique. Une exacerbation de la polyarthrite rhumatoïde a été très rarement observée. Une exacerbation de la polyarthrite rhumatoïde a été très rarement observée. Des symptômes à type de réaction allergique sévère ont été très rarement rapportés. Des maux de tête, ayant pu être attribués au filgrastim, ont été rapportés lors d'études chez les donneurs de CSP. Après l'administration de G-CSFs chez les donneurs sains et chez les patients, des cas fréquents mais généralement asymptomatiques d'une augmentation du volume de la rate ainsi que de très rares cas de rupture splénique ont été observés (voir rubrique 4.4).		
Système organe classe	Fréquence	Effets indésirables	Chez les donneurs sains, des effets indésirables pulmonaires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire, infiltration pulmonaire, dyspnée et hypoxie) ont été rapportés après la mise sur le marché (voir rubrique 4.4).		
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Très fréquent	Hyperleucocytose, thrombopénie	Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	Peu fréquent	Troubles spléniques	<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Très fréquent	Hyperleucocytose, thrombopénie
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Fréquent	Élévation des Phosphatases Alcalines, élévation du taux de LDH		Peu fréquent	Troubles spléniques
	Peu fréquent	Élévation des SGOT, hyperuricémie	<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Fréquent	Élévation des Phosphatases Alcalines, élévation du taux de LDH
<i>Affections du système nerveux</i>	Très fréquent	Céphalées			

Libellé de l'AMM au 15/09/2008			Nouveau libellé du RCP (modifications approuvées le 21/02/2011, 24/10/2012, 19/07/2013 et 30/10/2013)		
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Très fréquent	Douleurs osseuses		Peu fréquent	Élévation des SGOT, hyperuricémie
	Peu fréquent	Poussées de polyarthrite rhumatoïde	<i>Affections du système nerveux</i>	Très fréquent	Céphalées
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Peu fréquent	Réactions allergiques sévères	<i>Affections vasculaires</i>	Peu fréquent	Syndrome de fuite capillaire*
			<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Très fréquent	Douleurs osseuses
				Peu fréquent	Poussées de polyarthrite rhumatoïde
			<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Peu fréquent	Réactions allergiques sévères
			* Voir la sous-section « Description de certains effets indésirables particuliers » dans la rubrique 4.8		
<u>Chez les patients atteints de NCS</u> Des effets indésirables liés au traitement par le filgrastim chez les patients atteints de NCS ont été rapportés, leur fréquence tend à diminuer avec le temps pour certains. Les effets indésirables les plus fréquemment observés attribuables au filgrastim ont été des douleurs osseuses et ostéo-articulaires. Les autres effets indésirables observés comprennent notamment la splénomégalie qui peut être évolutive dans une minorité de cas et une thrombocytopénie. Céphalées et diarrhées sont des effets apparaissant rapidement après le début du traitement par le filgrastim et ont été rapportées chez moins de 10% des patients. Anémie et épistaxis ont aussi été rapportées. Des augmentations transitoires de l'uricémie, de la LDH et des phosphatases alcalines ne s'accompagnant pas de symptômes cliniques ont été observées. Une diminution modérée et transitoire de la glycémie a été aussi observée. Les effets indésirables qui pourraient être liés au traitement par le filgrastim et observés chez moins de 2% des patients atteints de NCS sont : réaction au point d'injection, céphalées, hépatomégalie, arthralgie, alopécie, ostéoporose et rash cutané. Lors de traitements au long cours, des vascularites cutanées ont été rapportées chez 2% des patients atteints de NCS. Il y a eu quelques cas de protéinurie/hématurie.			<u>Chez les patients atteints de NCS</u> Des effets indésirables liés au traitement par le filgrastim chez les patients atteints de NCS ont été rapportés, leur fréquence tend à diminuer avec le temps pour certains. Les effets indésirables les plus fréquemment observés attribuables au filgrastim ont été des douleurs osseuses et ostéo-articulaires. Les autres effets indésirables observés comprennent notamment la splénomégalie qui peut être évolutive dans une minorité de cas et une thrombocytopénie. Céphalées et diarrhées sont des effets apparaissant rapidement après le début du traitement par le filgrastim et ont été rapportées chez moins de 10 % des patients. Anémie et épistaxis ont aussi été rapportées. Des augmentations transitoires de l'uricémie, de la LDH et des phosphatases alcalines ne s'accompagnant pas de symptômes cliniques ont été observées. Une diminution modérée et transitoire de la glycémie a été aussi observée. Les effets indésirables qui pourraient être liés au traitement par le filgrastim et observés chez moins de 2 % des patients atteints de NCS sont : réaction au point d'injection, céphalées, hépatomégalie, arthralgie, alopécie, ostéoporose et rash cutané. Lors de traitements au long cours, des vascularites cutanées ont été rapportées chez 2 % des patients atteints de NCS. Il y a eu quelques cas de protéinurie/hématurie.		
Système organe classe	Fréquence	Effets indésirables	Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Très fréquent	Anémie, splénomégalie	<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Très fréquent	Anémie, splénomégalie
	Fréquent	Thrombopénie		Fréquent	Thrombopénie
	Peu fréquent	Troubles spléniques		Peu fréquent	Troubles spléniques
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Très fréquent	Diminution de la glycémie, élévation des Phosphatases	<i>Troubles du métabolisme et de</i>	Très fréquent	Diminution de la glycémie,

Libellé de l'AMM au 15/09/2008			Nouveau libellé du RCP (modifications approuvées le 21/02/2011, 24/10/2012, 19/07/2013 et 30/10/2013)		
		Alcalines, élévation du taux de LDH, hyperuricémie	<i>la nutrition</i>		élévation des Phosphatases Alcalines, élévation du taux de LDH, hyperuricémie
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	Céphalées	<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	Céphalées
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Très fréquent	Epistaxis	<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Très fréquent	Épistaxis
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Fréquent	Diarrhée	<i>Affections gastro-intestinales</i>	Fréquent	Diarrhée
<i>Affections hépatobiliaires</i>	Fréquent	Hépatomégalie	<i>Affections hépatobiliaires</i>	Fréquent	Hépatomégalie
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Fréquent	Alopécie, vascularite cutanée, réaction au point d'injection, rash	<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Fréquent	Alopécie, vascularite cutanée, réaction au point d'injection, rash
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Très fréquent	Douleurs osseuses	<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Très fréquent	Douleurs osseuses
	Fréquent	Ostéoporose		Fréquent	Ostéoporose
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Peu fréquent	Hématurie, protéinurie	<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Peu fréquent	Hématurie, protéinurie

Chez les patients infectés par le virus VIH

Au cours des essais cliniques, les seuls effets indésirables potentiellement imputables à l'administration de filgrastim ont été des douleurs ostéoarticulaires, avec de façon prédominante des douleurs osseuses légères à modérées et des myalgies. L'incidence de ces effets a été similaire à celle rapportée pour les patients atteints de cancer.

Chez moins de 3% des patients, une splénomégalie a été attribuée au filgrastim. Dans tous les cas rapportés, elle était légère ou modérée à l'examen clinique et d'évolution favorable ; aucun patient n'a présenté d'hypersplénomégalie ou n'a subi une splénectomie. On observe fréquemment une splénomégalie chez les patients infectés par le virus VIH, et à des degrés divers, chez la plupart des patients atteints du SIDA, la relation avec le traitement par le filgrastim n'est par conséquent pas clairement établie.

Système organe classe	Fréquence	Effets indésirables
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Fréquent	Troubles spléniques
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Très fréquent	Douleurs osseuses

Chez les patients infectés par le virus VIH

Au cours des essais cliniques, les seuls effets indésirables potentiellement imputables à l'administration de filgrastim ont été des douleurs ostéoarticulaires, avec de façon prédominante des douleurs osseuses légères à modérées et des myalgies. L'incidence de ces effets a été similaire à celle rapportée pour les patients atteints de cancer.

Chez moins de 3 % des patients, une splénomégalie a été attribuée au filgrastim. Dans tous les cas rapportés, elle était légère ou modérée à l'examen clinique et d'évolution favorable ; aucun patient n'a présenté d'hypersplénomégalie ou n'a subi une splénectomie. On observe fréquemment une splénomégalie chez les patients infectés par le virus VIH, et à des degrés divers, chez la plupart des patients atteints du SIDA, la relation avec le traitement par le filgrastim n'est par conséquent pas clairement établie.

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Fréquent	Troubles spléniques
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Très fréquent	Douleurs osseuses

Description de certains effets indésirables particuliers

Des cas de syndrome de fuite capillaire ont été observés après commercialisation des G-CSF. Ils sont généralement apparus chez des patients ayant des pathologies malignes à un stade avancé, une septicémie, recevant de multiples chimiothérapies

Libellé de l'AMM au 15/09/2008	Nouveau libellé du RCP (modifications approuvées le 21/02/2011, 24/10/2012, 19/07/2013 et 30/10/2013)
	ou sous aphérèse (voir rubrique 4.4). <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir <u>Annexe V</u>.
4.9. Surdosage	4.9. Surdosage
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. L'arrêt du traitement par le filgrastim est suivi habituellement d'une chute de 50% des polynucléaires neutrophiles circulants en 1 à 2 jours et d'une normalisation de leur taux en 1 à 7 jours.	Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. L'arrêt du traitement par le filgrastim est suivi habituellement d'une chute de 50% des polynucléaires neutrophiles circulants en 1 à 2 jours et d'une normalisation de leur taux en 1 à 7 jours.
5. Propriétés pharmacologiques	5. Propriétés pharmacologiques
5.1. Propriétés pharmacodynamiques	5.1. Propriétés pharmacodynamiques
Classe pharmacothérapeutique: facteur de croissance, code ATC: L03AA02 Le G-CSF est une glycoprotéine qui régule la production et la libération des polynucléaires neutrophiles fonctionnels à partir de la moelle osseuse. Ratiograstim/Tevagrastim, contenant du r-metHuG-CSF (filgrastim), entraîne une augmentation marquée du nombre des polynucléaires neutrophiles circulants et une augmentation mineure des monocytes en 24 heures. Chez certains patients atteints de NCS, le filgrastim peut aussi induire une faible augmentation du nombre des éosinophiles et des basophiles circulants par rapport aux valeurs initiales ; certains de ces patients présentent déjà une éosinophilie ou une basophilie avant le traitement. Aux posologies recommandées, l'augmentation du taux de polynucléaires neutrophiles est dose-dépendante. Les neutrophiles produits en réponse au filgrastim possèdent des fonctions normales ou activées comme le démontrent les tests de chimiotactisme et de phagocytose. Après arrêt du traitement par le filgrastim, le nombre de polynucléaires neutrophiles circulants diminue de 50% en 1 à 2 jours et se normalise dans un délai de 1 à 7 jours. L'utilisation du filgrastim chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique entraîne	Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, facteurs de croissance, code ATC : L03AA02 Ratiograstim/Tevagrastim est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu. Le G-CSF est une glycoprotéine qui régule la production et la libération des polynucléaires neutrophiles fonctionnels à partir de la moelle osseuse. Ratiograstim/Tevagrastim, contenant du r-metHuG-CSF (filgrastim), entraîne une augmentation marquée du nombre des polynucléaires neutrophiles circulants et une augmentation mineure des monocytes en 24 heures. Chez certains patients atteints de NCS, le filgrastim peut aussi induire une faible augmentation du nombre des éosinophiles et des basophiles circulants par rapport aux valeurs initiales ; certains de ces patients présentent déjà une éosinophilie ou une basophilie avant le traitement. Aux posologies recommandées, l'augmentation du taux de polynucléaires neutrophiles est dose-dépendante. Les neutrophiles produits en réponse au filgrastim possèdent des fonctions normales ou activées comme le démontrent les tests de chimiotactisme et de phagocytose. Après arrêt du traitement par le filgrastim, le nombre de polynucléaires neutrophiles circulants diminue de 50 % en 1 à 2 jours et se normalise dans un délai de 1 à 7 jours. L'utilisation du filgrastim chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique entraîne

Libellé de l'AMM au 15/09/2008	Nouveau libellé du RCP (modifications approuvées le 21/02/2011, 24/10/2012, 19/07/2013 et 30/10/2013)																		
une réduction significative de l'incidence, de la sévérité et de la durée tant de la neutropénie que des épisodes fébriles associés. Le traitement par le filgrastim réduit significativement les durées des neutropénies fébriles, de l'utilisation d'antibiotiques et de l'hospitalisation, après chimiothérapie d'induction pour une leucémie aiguë myéloïde ou après chimiothérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle. L'incidence des fièvres et infections documentées n'a pas été réduite dans ces conditions. La durée de la fièvre n'a pas été réduite chez les patients sous chimiothérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle. L'utilisation du filgrastim soit isolément, soit après une chimiothérapie entraîne un passage de cellules souches progénitrices de la moelle vers le sang circulant périphérique. Ces CSP autologues peuvent être recueillies par cytophérèse et réinjectées après une cure de chimiothérapie à forte dose, avec ou sans greffe de moelle osseuse associée. L'injection de CSP accélère l'hématopoïèse en réduisant le risque de complications hémorragiques et le besoin de transfusion plaquettaire. Les receveurs de CSP allogéniques, obtenues après mobilisation par le filgrastim, ont une reconstitution hématologique significativement plus rapide avec, un délai significativement plus court de récupération plaquettaire, non soutenue par transfusion plaquettaire, comparé à ceux recevant une greffe de moelle allogénique.	une réduction significative de l'incidence, de la sévérité et de la durée tant de la neutropénie que des épisodes fébriles associés. Le traitement par le filgrastim réduit significativement les durées des neutropénies fébriles, de l'utilisation d'antibiotiques et de l'hospitalisation, après chimiothérapie d'induction pour une leucémie aiguë myéloïde ou après chimiothérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle. L'incidence des fièvres et infections documentées n'a pas été réduite dans ces conditions. La durée de la fièvre n'a pas été réduite chez les patients sous chimiothérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle. L'utilisation du filgrastim soit isolément, soit après une chimiothérapie entraîne un passage de cellules souches progénitrices de la moelle vers le sang circulant périphérique. Ces CSP autologues peuvent être recueillies par cytophérèse et réinjectées après une cure de chimiothérapie à forte dose, avec ou sans greffe de moelle osseuse associée. L'injection de CSP accélère l'hématopoïèse en réduisant le risque de complications hémorragiques et le besoin de transfusion plaquettaire. Les receveurs de CSP allogéniques, obtenues après mobilisation par le filgrastim, ont une reconstitution hématologique significativement plus rapide avec, un délai significativement plus court de récupération plaquettaire, non soutenue par transfusion plaquettaire, comparé à ceux recevant une greffe de moelle allogénique. Une étude européenne rétrospective évaluant l'utilisation du G-CSF après une greffe allogénique de moelle osseuse chez des patients atteints de leucémies aiguës a suggéré une augmentation du risque de réaction du greffon contre l'hôte, de mortalité (liée au traitement et non liée) lors de l'administration du G-CSF. Dans une autre étude internationale rétrospective menée sur des patients atteints de leucémie myéloïde chronique et aiguë, aucun effet sur le risque de réaction du greffon contre l'hôte, de mortalité liée au traitement et non liée n'a été observé. Une méta-analyse d'études sur les greffes allogéniques, incluant les résultats de 9 essais prospectifs randomisés, 8 études rétrospectives et 1 étude cas-témoin, n'a pas détecté d'effet sur les risques de réaction aiguë ou chronique du greffon contre l'hôte ni sur la mortalité précoce liée au traitement. <table><tr><th colspan="6">Risque relatif (IC à 95 %) de réaction du greffon contre l'hôte et de mortalité liée au traitement avec le G-CSF après une greffe de moelle osseuse</th></tr><tr><th>Publication</th><th>Période d'étude</th><th>N</th><th>Réaction aiguë du greffon contre l'hôte de degré II-IV</th><th>Réaction chronique du greffon contre l'hôte</th><th>Mortalité liée au traitement</th></tr><tr><td>Méta-analyse</td><td>1986-2001^a</td><td>1 198</td><td>1,08</td><td>1,02</td><td>0,70</td></tr></table>	Risque relatif (IC à 95 %) de réaction du greffon contre l'hôte et de mortalité liée au traitement avec le G-CSF après une greffe de moelle osseuse						Publication	Période d'étude	N	Réaction aiguë du greffon contre l'hôte de degré II-IV	Réaction chronique du greffon contre l'hôte	Mortalité liée au traitement	Méta-analyse	1986-2001^a	1 198	1,08	1,02	0,70
Risque relatif (IC à 95 %) de réaction du greffon contre l'hôte et de mortalité liée au traitement avec le G-CSF après une greffe de moelle osseuse																			
Publication	Période d'étude	N	Réaction aiguë du greffon contre l'hôte de degré II-IV	Réaction chronique du greffon contre l'hôte	Mortalité liée au traitement														
Méta-analyse	1986-2001^a	1 198	1,08	1,02	0,70														

Libellé de l'AMM au 15/09/2008	Nouveau libellé du RCP (modifications approuvées le 21/02/2011, 24/10/2012, 19/07/2013 et 30/10/2013)					
L'utilisation du filgrastim pour la mobilisation de CSP dans le sang circulant chez les donneurs sains en vue d'une allogreffe de CSP permet de collecter chez la majorité des donneurs une quantité supérieure ou égale à 4×10^6 cellules CD34⁺ / kg de poids corporel du receveur après deux cytophères. Chez les donneurs sains, la dose de 10 µg/kg/jour est administrée par voie sous-cutanée pendant 4 à 5 jours consécutifs. L'utilisation du filgrastim chez des patients, enfants ou adultes, atteints de NCS (neutropénie congénitale sévère, neutropénie cyclique et neutropénie idiopathique) induit une augmentation prolongée du chiffre absolu des neutrophiles dans la circulation périphérique et une réduction du risque infectieux et de ses conséquences. L'utilisation du filgrastim chez des patients infectés par le virus VIH maintient un taux normal de polynucléaires neutrophiles rendant possible l'administration, aux doses prévues, des médicaments antiviraux et/ou autres médicaments myélosuppresseurs. Chez les patients infectés par le virus VIH ayant reçu du filgrastim, aucune augmentation de la réplication virale VIH n'a été mise en évidence. Comme pour d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques, le G-CSF a montré <i>in vitro</i> des propriétés stimulantes des cellules endothéliales humaines. L'innocuité et l'efficacité de Ratiograstim/Tevagrastim ont été déterminées dans des études contrôlées, randomisées de phase III dans le cancer du sein, le cancer du poumon et le lymphome non hodgkinien. Aucune différence significative n'est apparue entre Ratiograstim/Tevagrastim et le produit de référence au regard de la durée des neutropénies sévères et de l'incidence sur les neutropénies fébriles.	(2003)			(0,87 ; 1,33)	(0,82 ; 1,26)	(0,38 ; 1,31)
	Etude européenne rétrospective (2004)	1992-2002 ^b	1 789	1,33 (1,08 ; 1,64)	1,29 (1,02 ; 1,61)	1,73 (1,30 ; 2,32)
	Etude internationale rétrospective (2006)	1995-2000 ^b	2 110	1,11 (0,86 ; 1,42)	1,10 (0,86 ; 1,39)	1,26 (0,95 ; 1,67)
	^a L'analyse inclut des études au cours desquelles les patients ont reçu une greffe de moelle osseuse ; le GM-CSF (facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages) était utilisé dans certaines études.					
	^b L'analyse inclut des patients qui ont reçu une greffe de moelle osseuse au cours de cette période					
	L'utilisation du filgrastim pour la mobilisation de CSP dans le sang circulant chez les donneurs sains en vue d'une allogreffe de CSP permet de collecter chez la majorité des donneurs une quantité supérieure ou égale à 4×10^6 cellules CD34⁺ / kg de poids corporel du receveur après deux cytophères. Chez les donneurs sains, la dose de 10 µg/kg/jour est administrée par voie sous-cutanée pendant 4 à 5 jours consécutifs. L'utilisation du filgrastim chez des patients, enfants ou adultes, atteints de NCS (neutropénie congénitale sévère, neutropénie cyclique et neutropénie idiopathique) induit une augmentation prolongée du chiffre absolu des neutrophiles dans la circulation périphérique et une réduction du risque infectieux et de ses conséquences. L'utilisation du filgrastim chez des patients infectés par le virus VIH maintient un taux normal de polynucléaires neutrophiles rendant possible l'administration, aux doses prévues, des médicaments antiviraux et/ou autres médicaments myélosuppresseurs. Chez les patients infectés par le virus VIH ayant reçu du filgrastim, aucune augmentation de la réplication virale VIH n'a été mise en évidence. Comme pour d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques, le G-CSF a montré <i>in vitro</i> des propriétés stimulantes des cellules endothéliales humaines. La sécurité et l'efficacité de Ratiograstim/Tevagrastim ont été déterminées dans des études contrôlées, randomisées de phase III dans le cancer du sein, le cancer du poumon et le lymphome non hodgkinien. Aucune différence significative n'est apparue entre Ratiograstim/Tevagrastim et le produit de référence au regard de la durée des neutropénies sévères et de l'incidence sur les neutropénies fébriles.					