

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Biograstim 30 MUI/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution injectable ou pour perfusion contient 60 millions d'unités internationales [MUI] de filgrastim (600 µg/mL).

Chaque seringue préremplie contient 30 MUI (300 µg) de filgrastim dans 0,5 mL de solution injectable ou pour perfusion.

Le filgrastim (facteur recombinant humain stimulant des colonies de granulocytes) est produit par la technique de l'ADN recombinant, sur *Escherichia coli* K802.

Excipient à effet notoire

chaque mL de solution contient 50 mg de sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable ou pour perfusion

Solution limpide et incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Biograstim 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 Biograstim sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant recevant une chimiothérapie cytotoxique.

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

L'administration à long terme de Biograstim 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.

Biograstim 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

Particularités

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.

Après chimiothérapie cytotoxique

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.

Après chimiothérapie myéloablatrice suivie de greffe de moelle osseuse

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 :

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	

Mobilisation de CSP dans le sang circulant chez les patients traités par chimiothérapie myélosuppressive ou myéloablatrice suivie d'une autogreffe de ces cellules souches progénitrices.

La dose de 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 cytophérèse : 1 ou 2 cytophères aux jours 5 et 6 sont souvent suffisantes. Dans d'autres circonstances, des cytophères supplémentaires peuvent être nécessaires. La dose de filgrastim doit être maintenue jusqu'à la dernière cytophère.

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 cytophère 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 cytophère est en général suffisante pour les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie intensive. Dans les autres cas, il est recommandé de procéder à des cytophères supplémentaires.

Mobilisation de CSP dans le sang circulant chez les donneurs sains en vue d'une greffe allogénique de cellules souches progénitrices

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 cytophères doivent être commencées au jour 5 et poursuivies jusqu'au jour 6 si nécessaire, afin de collecter une quantité de 4 x 10⁶ cellules CD34⁺ / kg de poids corporel du receveur.

Chez les patients souffrant de neutropénie chronique sévère (NCS)

Neutropénie congénitale

La dose initiale recommandée est de 1,2 MUI (12 µg)/kg/jour par voie sous-cutanée en dose unique ou en doses fractionnées.

Neutropénie idiopathique ou cyclique

La dose initiale recommandée est de 0,5 MUI (5 µg)/kg/jour par voie sous-cutanée en dose unique ou en doses fractionnées.

Ajustement des doses

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 $\leq 2,4$ 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.

Chez les patients infectés par le virus VIH

Correction de la neutropénie

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 $> 2,0 \times 10^9/\text{L}$). 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.

Maintien d'un taux normal de polynucléaires neutrophiles

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 $2 \times 10^9/\text{L}$. 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 $> 2 \times 10^9/\text{L}$, 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 $> 2 \times 10^9/\text{L}$.

Populations particulières

Patients âgés

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.

Patients avec une insuffisance rénale ou hépatique

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.

Utilisation pédiatrique en cancérologie et dans la NCS

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

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

Mises en garde

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).

Précautions chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë

Croissance de cellules malignes

Le facteur stimulant des colonies de granulocytes peut promouvoir la croissance des cellules myéloïdes *in vitro* et des effets similaires ont pu être observés sur certaines cellules non myéloïdes *in vitro*.

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.

La sécurité et l'efficacité de l'administration de filgrastim n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une LAM *de novo*, âgés de moins de 55 ans et ayant une cytogénétique favorable [t(8;21) ; t(15;17) ; et inv(16)].

Autres précautions

Il est souhaitable d'effectuer une surveillance de la densité osseuse chez les malades ayant un terrain ostéoporotique, et dont le traitement par 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).

Précautions particulières chez les patients cancéreux

Leucocytose

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 ($3 \mu g$)/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 $70 \times 10^9/L$.

Risques associés à la chimiothérapie intensive

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 surveiller régulièrement le nombre des plaquettes et l'hématocrite. Il faut être particulièrement attentif lors de l'administration d'une chimiothérapie connue pour être thrombopéniante.

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.

Autres précautions spéciales

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 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.

Précautions particulières chez les patients bénéficiant d'une collection de cellules souches

Mobilisation

Il n'y a pas de comparaison prospective randomisée des deux méthodes de collection recommandées (filgrastim seul ou en association avec une chimiothérapie myélosuppressive) chez les mêmes populations de patients. Le degré de variation des taux de cellules CD34⁺ entre les patients et entre les dosages rend difficile la comparaison directe entre les études. Il est donc difficile de recommander la méthode idéale. Le choix de la méthode de mobilisation doit prendre en compte l'objectif thérapeutique global pour chaque patient.

Avec exposition préalable aux agents cytotoxiques

Les patients ayant reçu au préalable une chimiothérapie intensive très myélosuppressive, peuvent ne pas présenter une mobilisation suffisante des CSP pour obtenir le rendement recommandé (cellules CD34⁺ $\geq 2,0 \times 10^6$ /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.

Estimation des rendements en cellules souches

Il convient d'attacher une attention particulière à la méthode de quantification utilisée pour l'estimation du taux de cellules souches collectées chez les patients traités par 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 $2,0 \times 10^6/\text{kg}$ est basée sur l'expérience publiée dans la littérature, démontrant une reconstitution hématologique correcte. Il semble que des rendements en CD34⁺ supérieurs à cette norme soient liés à une récupération plus rapide, et des rendements inférieurs à une récupération plus lente.

Précautions particulières chez les donneurs sains en vue d'une mobilisation de cellules souches progénitrices

La mobilisation des CSP est sans bénéfice direct pour les donneurs sains et doit être envisagée uniquement dans le cadre de la transplantation allogénique de cellules souches.

La mobilisation de CSP ne peut être envisagée que chez les donneurs qui répondent aux critères cliniques et biologiques retenus pour le don de cellules souches. 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.

Une thrombopénie transitoire (numération plaquettaire $< 100 \times 10^9/\text{L}$), consécutive à l'administration de filgrastim et aux cytophèreses, a été observée chez 35 % des sujets étudiés. Parmi ces sujets, deux cas rapportés de numération plaquettaire $< 50 \times 10^9/\text{L}$ ont été rapportés et attribués à la procédure de cytophèrese.

Si plus d'une cytophèrese est nécessaire, une attention particulière doit être apportée chez les donneurs dont la numération plaquettaire est $< 100 \times 10^9/\text{L}$ avant la cytophèrese ; en général celle-ci ne doit pas être effectuée si la numération plaquettaire $< 75 \times 10^9/\text{L}$.

La cytophèrese 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 $70 \times 10^9/\text{L}$.

Les donneurs ayant reçu du G-CSF pour la mobilisation des CSP doivent être suivis jusqu'à ce que les paramètres hématologiques soient redevenus normaux.

Des modifications 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 cytophèreses 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.

Précautions particulières chez les receveurs de CSP allogéniques obtenues après mobilisation par le filgrastim

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 GvHD, en comparaison avec la greffe de moelle osseuse.

Précautions particulières chez les patients atteints de NCS

Numération sanguine

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 thrombocytopenie, c'est-à-dire plaquettes régulièrement $< 100\ 000/\text{mm}^3$.

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.

Transformation en leucémie ou en syndrome myélodysplasique

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

Il a été observé de rares cas (environ 3 %) de syndrome myélodysplasique (SMD) ou de leucémie chez des patients atteints de 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).

Autres précautions

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 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 événement.

La sécurité et l'efficacité chez le nouveau-né et chez les patients atteints de neutropénie auto-immune n'ont pas été établies.

Précautions particulières chez les patients infectés par le virus VIH

Numération sanguine

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) / 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.

Risques liés à l'administration de doses plus élevées de médicaments myélosuppresseurs

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).

Myélosuppression due aux infections opportunistes et aux affections malignes

Des infections opportunistes comme celles à *Mycobacterium avium* ou des affections malignes comme le lymphome, touchant la moelle osseuse, peuvent également provoquer une neutropénie. Chez les patients porteurs d'une atteinte médullaire infectieuse ou maligne, il est indiqué de traiter spécifiquement la pathologie sous-jacente, en plus de l'administration de 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.

Précautions particulières chez les patients atteints d'une anémie falciforme

Des crises drépanocytaires, ayant entraîné une issue fatale dans certains cas, ont été rapportées lors de l'utilisation de 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.

Excipients

Biograstim 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

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 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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 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

Le filgrastim a une influence mineure ou modérée 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

Résumé du profil de sécurité

Dans les études cliniques, 541 patients atteints de cancer et 188 volontaires sains ont reçus du Biograstim. Le profil de sécurité de Biograstim 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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) 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 : $\geq 1/10$

Fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$

Peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Rare : $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Très rare : $< 1/10\ 000$

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

Chez les patients atteints de cancer

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 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).

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 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.

Des cas de pseudogoutte ont été rapportés chez des patients atteints de cancer et traités par le filgrastim.

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).

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).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Très fréquent	Élévation des Phosphatases Alcalines, élévation du taux de LDH, élévation de l'uricémie
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	Céphalées
<i>Affections vasculaires</i>	Rare	Affections vasculaires
	Peu fréquent	Syndrome de fuite capillaire*
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Fréquent	Toux, maux de gorge
	Très rare	Infiltrations pulmonaires
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Très fréquent	Nausées/Vomissements
	Fréquent	Constipation, anorexie, diarrhée, mucite
<i>Affections hépatobiliaires</i>	Très fréquent	Élévation des Gamma-GT
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Fréquent	Alopécie, rash cutané
	Très rare	Syndrome de Sweet, vascularites cutanées
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Très fréquent	Douleurs thoraciques, douleurs osseuses
	Très rare	Poussées de polyarthrite rhumatoïde
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Très rare	Troubles urinaires
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fréquent	Fatigue, faiblesse généralisée
	Peu fréquent	Douleurs non spécifiées
	Très rare	Réaction allergique

* Voir la sous-section « Description de certains effets indésirables particuliers » dans la rubrique 4.8

Mobilisation de cellules souches progénitrices chez les donneurs sains

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été des douleurs osseuses transitoires légères à modérées. Une hyperleucocytose (leucocytes $> 50 \times 10^9/L$) a été observée chez 41 % des donneurs et une thrombopénie transitoire (numération plaquettaire $< 100 \times 10^9/L$) a été observée chez 35 % des donneurs consécutivement à l'administration de filgrastim et aux cytophères.

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).

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).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Très fréquent	Hyperleucocytose, thrombopénie
	Peu fréquent	Troubles spléniques
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Fréquent	Élévation des Phosphatases Alcalines, élévation du taux de LDH
	Peu fréquent	Élévation des SGOT, hyperuricémie
<i>Affections du système nerveux</i>	Très fréquent	Céphalées
<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		

Chez les patients atteints de NCS

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.

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Très fréquent	Anémie, splénomégalie
	Fréquent	Thrombopénie
	Peu fréquent	Troubles spléniques
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Très fréquent	Diminution de la glycémie, élévation des Phosphatases Alcalines, élévation du taux de LDH, hyperuricémie
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	Céphalées
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Très fréquent	Épistaxis
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Fréquent	Diarrhée
<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 musculo-squelettiques et systémiques</i>	Très fréquent	Douleurs osseuses
	Fréquent	Ostéoporose
<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.

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 ou sous aphérèse (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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 [Annexe V](#).

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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, facteurs de croissance, code ATC : L03AA02

Biograstim 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. Biograstim, 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 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 GvHD, 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 GvHD, 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 GvHD aiguë ou chronique ni sur la mortalité précoce liée au traitement.

Risque relatif (IC à 95 %) de GvHD et de mortalité liée au traitement avec le G-CSF après une greffe de moelle osseuse					
<i>Publication</i>	<i>Période d'étude</i>	<i>N</i>	<i>GvHD aiguë de degré II-IV</i>	<i>GvHD chronique</i>	<i>Mortalité liée au traitement</i>
Méta-analyse (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87 ; 1,33)	1,02 (0,82 ; 1,26)	0,70 (0,38 ; 1,31)
Etude européenne rétrospective (2004)	1992-2002 ^b	1789	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	2110	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 cytophèreses. 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 répllication virale VIH n'a été mise en évidence.

Comme pour d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques, le G-CSF a montré *in vitro* des propriétés stimulantes des cellules endothéliales humaines.

La sécurité et l'efficacité de Biograstim 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 Biograstim et le produit de référence au regard de la durée des neutropénies sévères et de l'incidence sur les neutropénies fébriles.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des études randomisées en simple-aveugle, à dose unique, croisée chez 196 volontaires sains ont montré que le profil pharmacocinétique de Biograstim était comparable à celui du produit de référence après administration sous-cutanée et intraveineuse.

Il a été démontré que l'élimination du filgrastim suit une cinétique de premier ordre après administration sous-cutanée et intraveineuse. La demi-vie d'élimination sérique est d'environ 3,5 heures avec une clairance moyenne de 0,6 mL/min/kg. La perfusion continue de filgrastim sur une durée allant jusqu'à 28 jours chez des malades traités par autogreffe de moelle n'entraîne pas d'accumulation de filgrastim, et ne modifie pas la demi-vie d'élimination. Il existe une corrélation linéaire positive entre la dose de filgrastim, administrée par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse, et la concentration sérique. Après administration sous-cutanée aux doses

recommandées, les concentrations sériques de filgrastim sont maintenues au-dessus de 10 ng/mL pendant 8 à 16 heures. Le volume de distribution est d'environ 150 mL/kg.

Chez les patients atteints de cancer, le profil pharmacocinétique de Biograstim était comparable à celui du produit de référence après administrations sous-cutanées uniques et répétées.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et de tolérance locale n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les données pré-cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée révèlent des effets pharmacologiques escomptés incluant une augmentation du taux de leucocytes, hyperplasie myéloïde, hémato-poïèse extramédullaire et une spénomégalie.

Aucun effet n'a été observé sur la fertilité des rats mâles et femelles ou sur la grossesse des rats. Les études chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Cependant, chez le lapin, l'administration de filgrastim a pu s'accompagner d'une augmentation du nombre d'avortements spontanés, mais aucune malformation n'a été observée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide acétique glacial
Hydroxyde de sodium
Sorbitol (E420)
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Biograstim ne doit pas être dilué dans des solutions salines.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Le filgrastim dilué peut s'adsorber sur les matériaux en verre ou en plastique sauf lorsqu'il est dilué comme mentionné en rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

Après dilution : La stabilité physico-chimique de la solution diluée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C a été démontrée. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation du produit sont sous la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre +2 °C et +8 °C, à moins que la reconstitution ait été effectuée sous conditions aseptiques validées et contrôlées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringues préremplies en verre de type I avec une aiguille en acier inoxydable attachée de manière permanente avec ou sans système de sécurité pour empêcher une blessure avec l'aiguille et une réutilisation..

Boîtes contenant 1, 5 ou 10 seringues préremplies de 0,5 mL de solution ou emballage multiple contenant 10 (2 boîtes de 5) seringues préremplies de 0,5 mL de solution.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Si nécessaire, Biograstim peut être dilué dans une solution de glucose à 50 mg/mL (5 %).

La concentration finale ne doit pas être inférieure à 0,2 MUI (2 µg) par mL.

Avant toute utilisation, la solution doit être contrôlée visuellement. Seules les solutions limpides et dépourvues de particules peuvent être utilisées.

Pour des patients traités par le filgrastim dilué à des concentrations inférieures à 1,5 MUI (15 µg) par mL, il faut ajouter de la sérum albumine humaine (SAH) afin d'obtenir une concentration finale de 2 mg /mL.

Exemple : Dans un volume d'injection final de 20 mL, il faut ajouter aux doses de filgrastim inférieures à 30 MUI (300 µg), 0,2 mL de sérum albumine humaine à 200 mg/mL (20 %).

Après dilution dans une solution de glucose à 50 mg/mL (5 %), Biograstim est compatible avec le verre et diverses matières plastiques, incluant le PVC, la polyoléfine (un copolymère de polypropylène et de polyéthylène) et le polypropylène.

Biograstim ne contient aucun conservateur. Du fait d'un risque possible de contamination microbienne, les seringues de Biograstim sont à usage unique.

Une exposition accidentelle à la congélation n'affecte pas la stabilité de Biograstim.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/450/001
EU/1/08/450/002
EU/1/08/450/003
EU/1/08/450/004
EU/1/08/450/009

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 septembre 2008

Date de dernier renouvellement : 25 juillet 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Biograstim 48 MUI/0,8 mL solution injectable ou pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution injectable ou pour perfusion contient 60 millions d'unités internationales [MUI] de filgrastim (600 µg/mL).

Chaque seringue préremplie contient 48 MUI (480 µg) de filgrastim dans 0,8 mL de solution injectable ou pour perfusion.

Le filgrastim (facteur recombinant humain stimulant des colonies de granulocytes) est produit par la technique de l'ADN recombinant, sur *Escherichia coli* K802.

Excipient à effet notoire

Chaque mL de solution contient 50 mg de sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable ou pour perfusion

Solution limpide et incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Biograstim 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 Biograstim sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant recevant une chimiothérapie cytotoxique.

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

L'administration à long terme de Biograstim 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.

Biograstim 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

Particularités

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.

Après chimiothérapie cytotoxique

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.

Après chimiothérapie myéloblastive suivie de greffe de moelle osseuse

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 :

Nombre de Polynucléaires 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 1,0 x 10 ⁹ /L, la dose de filgrastim devra être ré-augmentée selon le schéma thérapeutique décrit ci-dessus	

Mobilisation de CSP dans le sang circulant chez les patients traités par chimiothérapie myélosuppressive ou myéloablatrice suivie d'une autogreffe de ces cellules souches progénitrices.

La dose de 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 cytophérèse : 1 ou 2 cytophères aux jours 5 et 6 sont souvent suffisantes. Dans d'autres circonstances, des cytophères supplémentaires peuvent être nécessaires. La dose de filgrastim doit être maintenue jusqu'à la dernière cytophère.

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 cytophère 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 cytophère est en général suffisante pour les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie intensive. Dans les autres cas, il est recommandé de procéder à des cytophères supplémentaires.

Mobilisation de CSP dans le sang circulant chez les donneurs sains en vue d'une greffe allogénique de cellules souches progénitrices

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 cytophères doivent être commencées au jour 5 et poursuivies jusqu'au jour 6 si nécessaire, afin de collecter une quantité de 4 x 10⁶ cellules CD34⁺ / kg de poids corporel du receveur.

Chez les patients souffrant de neutropénie chronique sévère (NCS)

Neutropénie congénitale

La dose initiale recommandée est de 1,2 MUI (12 µg)/kg/jour par voie sous-cutanée en dose unique ou en doses fractionnées.

Neutropénie idiopathique ou cyclique

La dose initiale recommandée est de 0,5 MUI (5 µg)/kg/jour par voie sous-cutanée en dose unique ou en doses fractionnées.

Ajustement des doses

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 $\leq 2,4$ 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.

Chez les patients infectés par le virus VIH

Correction de la neutropénie

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 $> 2,0 \times 10^9/\text{L}$). 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.

Maintien d'un taux normal de polynucléaires neutrophiles

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 $2 \times 10^9/\text{L}$. 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 $> 2 \times 10^9/\text{L}$, 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 $> 2 \times 10^9/\text{L}$.

Populations particulières

Patients âgés

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.

Patients avec une insuffisance rénale ou hépatique

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.

Utilisation pédiatrique en cancérologie et dans la NCS

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

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

Mises en garde

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).

Précautions chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë

Croissance de cellules malignes

Le facteur stimulant des colonies de granulocytes peut promouvoir la croissance des cellules myéloïdes *in vitro* et des effets similaires ont pu être observés sur certaines cellules non myéloïdes *in vitro*.

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.

La sécurité et l'efficacité de l'administration de filgrastim n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une LAM *de novo*, âgés de moins de 55 ans et ayant une cytogénétique favorable [t(8;21) ; t(15;17) ; et inv(16)].

Autres précautions

Il est souhaitable d'effectuer une surveillance de la densité osseuse chez les malades ayant un terrain ostéoporotique, et dont le traitement par 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).

Précautions particulières chez les patients cancéreux

Leucocytose

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 ($3 \mu g$)/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 $70 \times 10^9/L$.

Risques associés à la chimiothérapie intensive

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 surveiller régulièrement le nombre des plaquettes et l'hématocrite. Il faut être particulièrement attentif lors de l'administration d'une chimiothérapie connue pour être thrombopéniante.

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.

Autres précautions spéciales

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 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.

Précautions particulières chez les patients bénéficiant d'une collection de cellules souches

Mobilisation

Il n'y a pas de comparaison prospective randomisée des deux méthodes de collection recommandées (filgrastim seul ou en association avec une chimiothérapie myélosuppressive) chez les mêmes populations de patients. Le degré de variation des taux de cellules CD34⁺ entre les patients et entre les dosages rend difficile la comparaison directe entre les études. Il est donc difficile de recommander la méthode idéale. Le choix de la méthode de mobilisation doit prendre en compte l'objectif thérapeutique global pour chaque patient.

Avec exposition préalable aux agents cytotoxiques

Les patients ayant reçu au préalable une chimiothérapie intensive très myélosuppressive, peuvent ne pas présenter une mobilisation suffisante des CSP pour obtenir le rendement recommandé (cellules CD34⁺ $\geq 2.0 \times 10^6$ /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.

Estimation des rendements en cellules souches

Il convient d'attacher une attention particulière à la méthode de quantification utilisée pour l'estimation du taux de cellules souches collectées chez les patients traités par 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 $2,0 \times 10^6/\text{kg}$ est basée sur l'expérience publiée dans la littérature, démontrant une reconstitution hématologique correcte. Il semble que des rendements en CD34⁺ supérieurs à cette norme soient liés à une récupération plus rapide, et des rendements inférieurs à une récupération plus lente.

Précautions particulières chez les donneurs sains en vue d'une mobilisation de cellules souches progénitrices

La mobilisation des CSP est sans bénéfice direct pour les donneurs sains et doit être envisagée uniquement dans le cadre de la transplantation allogénique de cellules souches.

La mobilisation de CSP ne peut être envisagée que chez les donneurs qui répondent aux critères cliniques et biologiques retenus pour le don de cellules souches. 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.

Une thrombopénie transitoire (numération plaquettaire $< 100 \times 10^9/\text{L}$), consécutive à l'administration de filgrastim et aux cytophèreses, a été observée chez 35 % des sujets étudiés. Parmi ces sujets, deux cas rapportés de numération plaquettaire $< 50 \times 10^9/\text{L}$ ont été rapportés et attribués à la procédure de cytophèrese.

Si plus d'une cytophèrese est nécessaire, une attention particulière doit être apportée chez les donneurs dont la numération plaquettaire est $< 100 \times 10^9/\text{L}$ avant la cytophèrese ; en général celle-ci ne doit pas être effectuée si la numération plaquettaire est $< 75 \times 10^9/\text{L}$.

La cytophèrese 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 $70 \times 10^9/\text{L}$.

Les donneurs ayant reçu du G-CSF pour la mobilisation des CSP doivent être suivis jusqu'à ce que les paramètres hématologiques soient redevenus normaux.

Des modifications 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 cytophèreses 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.

Précautions particulières chez les receveurs de CSP allogéniques obtenues après mobilisation par le filgrastim

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 GvHD, en comparaison avec la greffe de moelle osseuse.

Précautions particulières chez les patients atteints de NCS

Numération sanguine

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 $< 100\ 000/\text{mm}^3$.

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.

Transformation en leucémie ou en syndrome myélodysplasique

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

Il a été observé de rares cas (environ 3 %) de syndrome myélodysplasique (SMD) ou de leucémie chez des patients atteints de 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).

Autres précautions

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 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.

Précautions particulières chez les patients infectés par le virus VIH

Numération sanguine

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) / 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.

Risques liés à l'administration de doses plus élevées de médicaments myélosuppresseurs

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).

Myélosuppression due aux infections opportunistes et aux affections malignes

Des infections opportunistes comme celles à *Mycobacterium avium* ou des affections malignes comme le lymphome, touchant la moelle osseuse, peuvent également provoquer une neutropénie. Chez les patients porteurs d'une atteinte médullaire infectieuse ou maligne, il est indiqué de traiter spécifiquement la pathologie sous-jacente, en plus de l'administration de 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.

Précautions particulières chez les patients atteints d'une anémie falciforme

Des crises drépanocytaires, ayant entraîné une issue fatale dans certains cas, ont été rapportées lors de l'utilisation de 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.

Excipients

Biograstim 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

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 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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 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

Le filgrastim a une influence mineure ou modérée 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

Résumé du profil de sécurité

Dans les études cliniques, 541 patients atteints de cancer et 188 volontaires sains ont reçus du Biograstim. Le profil de sécurité de Biograstim 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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) 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 : $\geq 1/10$

Fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$

Peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Rare : $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\,000$

Très rare : $< 1/10\ 000$

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

Chez les patients atteints de cancer

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 (GammaGT) 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 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.

Des cas de pseudogoutte ont été rapportés chez des patients atteints de cancer et traités par filgrastim.

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).

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).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Très fréquent	Élévation des Phosphatases Alcalines, élévation du taux de LDH, élévation de l'uricémie
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	Céphalées
<i>Affections vasculaires</i>	Rare	Affections vasculaires
	Peu fréquent	Syndrome de fuite capillaire*
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Fréquent	Toux, maux de gorge
	Très rare	Infiltrations pulmonaires
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Très fréquent	Nausées/Vomissements
	Fréquent	Constipation, anorexie, diarrhée, mucite
<i>Affections hépatobiliaires</i>	Très fréquent	Élévation des Gamma-GT
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Fréquent	Alopécie, rash cutané
	Très rare	Syndrome de Sweet, vascularites cutanées
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Très fréquent	Douleurs thoraciques, douleurs osseuses
	Très rare	Poussées de polyarthrite rhumatoïde
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Très rare	Troubles urinaires
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fréquent	Fatigue, faiblesse généralisée
	Peu fréquent	Douleurs non spécifiées
	Très rare	Réaction allergique

* Voir la sous-section « Description de certains effets indésirables particuliers » dans la rubrique 4.8

Mobilisation de cellules souches progénitrices chez les donneurs sains

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été des douleurs osseuses transitoires légères à modérées. Une hyperleucocytose (leucocytes $> 50 \times 10^9/L$) a été observée chez 41 % des donneurs et une thrombopénie transitoire (numération plaquettaire $< 100 \times 10^9/L$) a été observée chez 35 % des donneurs consécutivement à l'administration de filgrastim et aux cytophères.

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).

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).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Très fréquent	Hyperleucocytose, thrombopénie
	Peu fréquent	Troubles spléniques
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Fréquent	Élévation des Phosphatases Alcalines, élévation du taux de LDH
	Peu fréquent	Élévation des SGOT, hyperuricémie
<i>Affections du système nerveux</i>	Très fréquent	Céphalées
<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		

Chez les patients atteints de NCS

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, alopecie, 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.

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Très fréquent	Anémie, splénomégalie
	Fréquent	Thrombopénie
	Peu fréquent	Troubles spléniques
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Très fréquent	Diminution de la glycémie, élévation des Phosphatases Alcalines, élévation du taux de LDH, hyperuricémie
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	Céphalées
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Très fréquent	Épistaxis
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Fréquent	Diarrhée
<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 musculo-squelettiques et systémiques</i>	Très fréquent	Douleurs osseuses
	Fréquent	Ostéoporose
<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.

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 ou sous aphérèse (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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 [Annexe V](#).

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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, facteurs de croissance, code ATC : L03AA02

Biograstim 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. Biograstim, 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 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 GvHD, 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 GvHD, 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 GvHD aiguë ou chronique ni sur la mortalité précoce liée au traitement.

Risque relatif (IC à 95 %) de GvHD et de mortalité liée au traitement avec le G-CSF après une greffe de moelle osseuse					
<i>Publication</i>	<i>Période d'étude</i>	<i>N</i>	<i>GvHD aiguë de degré II-IV</i>	<i>GvHD chronique</i>	<i>Mortalité liée au traitement</i>
Méta-analyse (2003)	1986-2001 ^a	1 198	1,08 (0,87 ; 1,33)	1,02 (0,82 ; 1,26)	0,70 (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)

^aL'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

^bL'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 cytophèreses. 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 répllication virale VIH n'a été mise en évidence.

Comme pour d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques, le G-CSF a montré *in vitro* des propriétés stimulantes des cellules endothéliales humaines.

La sécurité et l'efficacité de Biograstim 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 Biograstim et le produit de référence au regard de la durée des neutropénies sévères et de l'incidence sur les neutropénies fébriles.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des études randomisées en simple-aveugle, à dose unique, croisée chez 196 volontaires sains ont montré que le profil pharmacocinétique de Biograstim était comparable à celui du produit de référence après administration sous-cutanée et intraveineuse.

Il a été démontré que l'élimination du filgrastim suit une cinétique de premier ordre après administration sous-cutanée et intraveineuse. La demi-vie d'élimination sérique est d'environ 3,5 heures avec une clairance moyenne de 0,6 mL/min/kg. La perfusion continue de filgrastim sur une durée allant jusqu'à 28 jours chez des malades traités par autogreffe de moelle n'entraîne pas d'accumulation de filgrastim, et ne modifie pas la demi-vie d'élimination. Il existe une corrélation linéaire positive entre la dose de filgrastim, administrée par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse, et la concentration sérique. Après administration sous-cutanée aux doses

recommandées, les concentrations sériques de filgrastim sont maintenues au-dessus de 10 ng/mL pendant 8 à 16 heures. Le volume de distribution est d'environ 150 mL/kg.

Chez les patients atteints de cancer, le profil pharmacocinétique de Biograstim était comparable à celui du produit de référence après administrations sous-cutanées uniques et répétées.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et de tolérance locale n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les données pré-cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée révèlent des effets pharmacologiques escomptés incluant une augmentation du taux de leucocytes, hyperplasie myéloïde, hémato-poïèse extramédullaire et une spénomégalie.

Aucun effet n'a été observé sur la fertilité des rats mâles et femelles ou sur la grossesse des rats. Les études chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Cependant, chez le lapin, l'administration de filgrastim a pu s'accompagner d'une augmentation du nombre d'avortements spontanés, mais aucune malformation n'a été observée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide acétique glacial
Hydroxyde de sodium
Sorbitol (E420)
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Biograstim ne doit pas être dilué dans des solutions salines.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Le filgrastim dilué peut s'adsorber sur les matériaux en verre ou en plastique sauf lorsqu'il est dilué comme mentionné en rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

Après dilution : La stabilité physico-chimique de la solution diluée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C a été démontrée. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation du produit sont sous la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre +2 °C et +8 °C, à moins que la reconstitution ait été effectuée sous conditions aseptiques validées et contrôlées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringues préremplies en verre de type I avec une aiguille en acier inoxydable attachée de manière permanente avec ou sans système de sécurité pour empêcher une blessure avec l'aiguille et une réutilisation.

La boîte contient 1, 5 ou 10 seringues préremplies de 0,8 mL de solution ou emballage multiple contenant 10 (2 boîtes de 5) seringues préremplies de 0,8 mL de solution.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Si nécessaire, Biograstim peut être dilué dans une solution de glucose à 50 mg/mL (5 %).

La concentration finale ne doit pas être inférieure à 0,2 MUI (2 µg) par mL.

Avant toute utilisation, la solution doit être contrôlée visuellement. Seules les solutions limpides et dépourvues de particules peuvent être utilisées.

Pour des patients traités par le filgrastim dilué à des concentrations inférieures à 1,5 MUI (15 µg) par mL, il faut ajouter de la sérum albumine humaine (SAH) afin d'obtenir une concentration finale de 2 mg/mL.

Exemple : Dans un volume d'injection final de 20 mL, il faut ajouter aux doses de filgrastim inférieures à 30 MUI (300 µg), 0,2 mL de sérum albumine humaine à 200 mg/mL (20 %).

Après dilution dans une solution de glucose à 50 mg/mL (5 %), Biograstim est compatible avec le verre et diverses matières plastiques, incluant le PVC, la polyoléfine (un copolymère de polypropylène et de polyéthylène) et le polypropylène.

Biograstim ne contient aucun conservateur. Du fait d'un risque possible de contamination microbienne, les seringues de Biograstim sont à usage unique.

Une exposition accidentelle à la congélation n'affecte pas la stabilité de Biograstim.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/450/005
EU/1/08/450/006
EU/1/08/450/007
EU/1/08/450/008
EU/1/08/450/010

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 septembre 2008

Date de dernier renouvellement : 25 juillet 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant du principe actif d'origine biologique

SICOR Biotech UAB
Molėtų pl. 5
08409 Vilnius
Lituanie

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage extérieur

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Biograstim 30 MUI/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion

Filgrastim

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque seringue préremplie contient 30 millions d'unités internationales [MUI] (300 microgrammes) de filgrastim dans 0,5 mL (60 MUI /mL, 600 microgrammes/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: Hydroxyde de sodium, acide acétique glacial, sorbitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Lire la notice avant utilisation.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable ou pour perfusion

1 seringue préremplie de 0,5 mL

5 seringues préremplies de 0,5 mL

5 seringues préremplies de 0,5 mL avec système de sécurité

10 seringues préremplies de 0,5 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée et voie intraveineuse.

Pour usage unique.

Utiliser comme suit:

Cadre pour la dose prescrite

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser dans les 24 heures après dilution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/450/001 1 seringue préremplie
EU/1/08/450/002 5 seringues préremplies
EU/1/08/450/004 10 seringues préremplies
EU/1/08/450/009 5 seringues préremplies avec système de sécurité

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Biograstim 30 MUI/0,5 mL

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage extérieur

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Biograstim 48 MUI/0,8 mL solution injectable ou pour perfusion

Filgrastim

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque seringue préremplie contient 48 millions d'unités internationales [MUI] (480 microgrammes) de filgrastim dans 0,8 mL (60 MUI /mL, 600 microgrammes/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: Hydroxyde de sodium, acide acétique glacial, sorbitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Lire la notice avant utilisation.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable ou pour perfusion

1 seringue préremplie de 0,8 mL

5 seringues préremplies de 0,8 mL

5 seringues préremplies de 0,8 mL avec système de sécurité

10 seringues préremplies de 0,8 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée et voie intraveineuse.

Pour usage unique.

Utiliser comme suit:

Cadre pour la dose prescrite

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser dans les 24 heures après dilution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/450/005 1 seringue préremplie
EU/1/08/450/006 5 seringues préremplies
EU/1/08/450/008 10 seringues préremplies
EU/1/08/450/010 5 seringues préremplies avec système de sécurité

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Biograstim 48 MUI/0,8 mL

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Étiquette appliquée sur les emballages multiples avec la Blue Box

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Biograstim 30 MUI/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion

Filgrastim

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque seringue préremplie contient 30 millions d'unités internationales [MUI] (300 microgrammes) de filgrastim dans 0,5 mL (60 MUI/mL, 600 microgrammes/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: Hydroxyde de sodium, acide acétique glacial, sorbitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Lire la notice avant utilisation.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable ou pour perfusion

Emballage multiple : 10(2 emballages de 5) seringues préremplies de 0,5 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée et voie intraveineuse.

Pour usage unique.

Utiliser comme suit:

Cadre pour la dose prescrite

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser dans les 24 heures après dilution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/450/003 2 x 5 seringues préremplies

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Étiquette appliquée sur les emballages multiples avec la Blue Box

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Biograstim 48 MUI/0,8 mL solution injectable ou pour perfusion

Filgrastim

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque seringue préremplie contient 48 millions d'unités internationales [MUI] (480 microgrammes) de filgrastim dans 0,8 mL (60 MUI/mL, 600 microgrammes/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: Hydroxyde de sodium, acide acétique glacial, sorbitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Lire la notice avant utilisation.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable ou pour perfusion

Emballage multiple : 10 (2 emballages de 5) seringues préremplies de 0,8 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée et voie intraveineuse.

Pour usage unique.

Utiliser comme suit:

Cadre pour la dose prescrite

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser dans les 24 heures après dilution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/450/007 2 x 5 seringues préremplies

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE

Boîte d'emballage multiple – Sans la Blue Box

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Biograstim 30 MUI/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion

Filgrastim

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque seringue préremplie contient 30 millions d'unités internationales [MUI] (300 microgrammes) de filgrastim dans 0,5 mL (60 MUI/mL, 600 microgrammes/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: Hydroxyde de sodium, acide acétique glacial, sorbitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Lire la notice avant utilisation.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable ou pour perfusion

5 seringues préremplies de 0,5 mL. Composant d'un emballage multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée et voie intraveineuse.

Pour usage unique.

Utiliser comme suit:

Cadre pour la dose prescrite

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser dans les 24 heures après dilution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/450/003 2 x 5 seringues préremplies

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Biograstim 30 MUI/0,5 mL

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE

Boîte d'emballage multiple – Sans la Blue Box

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Biograstim 48 MUI/0,8 mL solution injectable ou pour perfusion

Filgrastim

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque seringue préremplie contient 48 millions d'unités internationales [MUI] (480 microgrammes) de filgrastim dans 0,8 mL (60 MUI/mL, 600 microgrammes/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: Hydroxyde de sodium, acide acétique glacial, sorbitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Lire la notice avant utilisation.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable ou pour perfusion

5 seringues préremplies de 0,8 mL. Composant d'un emballage multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée et voie intraveineuse.

Pour usage unique.

Utiliser comme suit:

Cadre pour la dose prescrite

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser dans les 24 heures après dilution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/450/007 2 x 5 seringues préremplies

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Biograstim 48 MUI/0,8 mL

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Seringue préremplie

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Biograstim 30 MUI/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion

Filgrastim

SC

IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 mL

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Seringue préremplie

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Biograstim 48 MUI/0,8 mL solution injectable ou pour perfusion

Filgrastim

SC

IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,8 mL

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : information de l'utilisateur

Biograstim 30 MUI/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion Biograstim 48 MUI/0,8 mL solution injectable ou pour perfusion

Filgrastim

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Biograstim et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Biograstim
3. Comment utiliser Biograstim
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Biograstim
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Informations pour l'auto-injection
8. Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé

1. Qu'est-ce que Biograstim et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Biograstim

Biograstim contient la substance active filgrastim. Le filgrastim est une protéine produite par biotechnologie sur une bactérie appelée *Escherichia coli*. Il appartient à un groupe de protéines appelé cytokines et est très similaire à une protéine naturelle (facteur de croissance de la lignée granulocytaire [G-CSF]) produite par votre propre corps. Le filgrastim stimule la moelle osseuse (le tissu où les nouvelles cellules sanguines sont faites) pour produire plus de cellules sanguines, en particulier certains types de globules blancs. Les globules blancs sont très importants car ils aident votre organisme à combattre les infections.

Dans quel cas Biograstim est-il utilisé

Votre médecin vous a prescrit Biograstim pour aider votre corps à fabriquer plus de globules blancs. Votre médecin vous dira pour quelle raison vous êtes traité par Biograstim. Biograstim est utilisé dans différents cas, qui sont :

- chimiothérapie ;
- greffe de moelle osseuse ;
- neutropénie chronique sévère (faible nombre de globules blancs) ;
- neutropénie chez les patients infectés par le VIH ;
- mobilisation de cellules souches dans le sang circulant (pour un don de cellules souches).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Biograstim ?

N'utilisez jamais Biograstim

- si vous êtes allergique au filgrastim ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Biograstim

- si vous tousssez, si vous avez de la fièvre ou présentez des difficultés respiratoires. Ceci peut être la conséquence d'une affection pulmonaire (voir rubrique 4. « Quels sont les effets indésirables éventuels »)
- si vous êtes atteint d'anémie falciforme (une maladie héréditaire caractérisée par des globules rouges en forme de faucille).
- si vous souffrez d'une douleur sur le flanc gauche sous les côtes ou à l'épaule. Ceci peut être la conséquence d'une affection de la rate (voir rubrique 4. « Quels sont les effets indésirables éventuels »).
- si vous êtes atteint d'une maladie du sang particulière (par ex., syndrome de Kostmann, syndrome myélodysplasique, différents types de leucémie).
- si vous avez de l'ostéoporose. Votre médecin pourra être amené à vérifier votre densité osseuse régulièrement.
- si vous souffrez d'une autre pathologie quelle qu'elle soit, notamment si vous pensez avoir une infection.

Prévenez votre médecin ou infirmier/ère que vous être traité par Biograstim si vous devez passer une imagerie osseuse.

Pendant votre traitement par Biograstim, vous aurez besoin de tests sanguins réguliers pour compter le nombre de neutrophiles et autres globules blancs dans votre sang. Ceci permettra à votre médecin de se rendre compte de l'action du traitement et de la nécessité de le poursuivre.

Autres médicaments et Biograstim

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

N'utilisez pas Biograstim dans les 24 heures précédant ou suivant votre chimiothérapie.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Biograstim n'a pas été testé chez la femme enceinte. Par conséquent, votre médecin peut décider de ne pas vous prescrire ce médicament.

On ne sait pas si le filgrastim est excrété dans le lait maternel. C'est pourquoi votre médecin peut décider de ne pas vous prescrire ce médicament si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous ressentez de la fatigue, ne conduisez pas de véhicule ou n'utilisez pas d'outils ou de machines.

Biograstim contient du sorbitol et du sodium

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre 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 ».

3. Comment utiliser Biograstim ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est...

La quantité de Biograstim dont vous avez besoin dépendra de la pathologie pour laquelle vous prenez Biograstim et de votre poids. Votre docteur vous dira quand arrêter d'utiliser Biograstim. Il est tout à fait normal d'avoir un certain nombre de traitements Biograstim.

Biograstim et chimiothérapie

La dose habituelle est de 0,5 million d'unités internationales (MUI) par kilogramme de poids chaque jour. Par exemple, si vous pesez 60 kg votre dose journalière sera de 30 millions d'unités internationales (MUI). Vous devez normalement recevoir la première injection de Biograstim au plus tôt 24 heures après la fin de votre chimiothérapie. Votre traitement durera généralement environ 14 jours. Cependant, dans quelques types de maladie, une durée de traitement plus longue jusqu'à environ un mois peut être nécessaire.

Biograstim et greffe de moelle osseuse

La dose habituelle est de 1 million d'unités internationales (MUI) par kilogramme de poids chaque jour. Par exemple, si vous pesez 60 kg votre dose journalière sera de 60 millions d'unités internationales (MUI). Vous devez normalement recevoir la première injection de Biograstim au plus tôt 24 heures après la fin de la chimiothérapie cytotoxique mais dans les 24 heures suivant la greffe de moelle osseuse. Votre médecin vous prescrira des analyses sanguines journalières pour voir comment vous répondez au traitement et trouver la meilleure posologie pour vous. Le traitement sera arrêté lorsque les globules blancs de votre sang auront atteint un certain nombre.

Biograstim et neutropénie chronique sévère

La dose habituelle est de 0,5 million à 1,2 millions d'unités internationales (MUI) par kilogramme de poids chaque jour en dose unique ou en doses fractionnées. Votre médecin vous prescrira des analyses sanguines pour vous dire comment vous répondez au traitement et trouver la meilleure posologie pour vous. La neutropénie nécessite un traitement par Biograstim à long terme.

Biograstim et neutropénie chez les patients infectés par le VIH

La dose habituelle est de 0,1 million à 0,4 million d'unités internationales (MUI) par kilogramme de poids chaque jour. Votre médecin vous prescrira des analyses sanguines à intervalles réguliers pour voir comment vous répondez au traitement. Dès que le nombre de globules blancs dans le sang sera revenu à la normale, la fréquence d'administration pourra être réduite à moins d'une fois par jour. Votre médecin continuera à vous prescrire des analyses sanguines régulières et vous recommandera la meilleure posologie. Un traitement à long terme par Biograstim peut être nécessaire pour maintenir un nombre normal de globules blancs dans votre sang.

Biograstim et mobilisation de cellules souches dans le sang circulant

Si vous êtes donneur de cellules souches pour vous même, la dose habituelle est de 0,5 million à 1 million d'unités internationales (MUI) par kilogramme de poids chaque jour. Le traitement par Biograstim durera jusqu'à 2 semaines et plus longtemps dans des cas exceptionnels. Votre médecin contrôlera votre sang pour déterminer le meilleur moment pour collecter les cellules souches.

Si vous êtes donneur de cellules souches pour une autre personne, la dose habituelle est de 1 million d'unités internationales (MUI) par kilogramme de poids chaque jour. Le traitement par Biograstim durera 4 à 5 jours.

Mode d'administration

Ce médicament est administré par injection, soit par perfusion intraveineuse (IV) (goutte-à-goutte), soit par injection sous-cutanée (SC) (dans le tissu juste sous la peau). Si vous recevez ce médicament par injection sous-cutanée, votre médecin peut vous suggérer d'apprendre comment pratiquer vous-même les injections. Votre médecin ou votre infirmière vous donnera les instructions sur la façon de le faire. N'essayez pas de faire l'injection avant que votre médecin ou votre infirmier(e) ne vous ait montré comment faire. Certaines des informations dont vous avez besoin sont données à la fin de cette notice, mais le traitement approprié de votre maladie exige une coopération proche et constante avec votre médecin.

Si vous avez utilisé plus de Biograstim que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Biograstim que vous n'auriez dû, contactez dès que possible votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez d'utiliser Biograstim

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Biograstim

Demandez l'avis de votre médecin avant d'arrêter l'utilisation de Biograstim.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables importants

- Des réactions allergiques, incluant rash cutané, gonflement et démangeaison de la peau et graves réactions allergiques avec faiblesse, chute de tension, difficultés respiratoires et gonflement du visage ont été rapportées. Vous devez arrêter l'injection de Biograstim si vous pensez avoir une réaction de ce type et contacter votre médecin immédiatement.
- Une augmentation du volume de la rate ainsi que des cas de rupture de la rate ont été rapportés. Certains cas de rupture de la rate ont eu une issue fatale. Il est important de contacter immédiatement votre médecin en cas de ***douleur au flanc gauche*** ou en cas de ***douleur à l'épaule gauche*** car ceci peut révéler un problème au niveau de la rate.
- Une toux, de la fièvre et une respiration difficile ou douloureuse peuvent être les signes d'effets indésirables pulmonaires graves, tels que pneumonie et syndrome de détresse respiratoire, qui peuvent avoir une issue fatale. Si vous avez de la fièvre ou l'un de ces symptômes, il est important que vous contactiez votre médecin immédiatement.
- Il est important de contacter immédiatement votre médecin si vous ressentez un ou plusieurs des effets indésirables ci-dessous :
boursoufflement ou gonflement, qui peuvent être associés à une mauvaise circulation de l'eau, difficultés respiratoires, gonflement abdominal et ballonnement, et sensation de fatigue générale. Ces symptômes apparaissent généralement de façon rapide.
Ceux-ci peuvent être les symptômes d'une affection peu fréquente (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) appelée « syndrome de fuite capillaire » qui provoque une fuite du sang des petits vaisseaux sanguins dans votre corps et nécessite une prise en charge médicale urgente.
- Si vous avez une anémie falciforme, parlez-en à votre médecin avant de commencer à prendre Biograstim. Des crises drépanocytaires ont été rapportées chez des patients atteints d'anémie falciforme ayant pris du filgrastim.
- Un effet indésirable très fréquent du filgrastim (pouvant toucher plus de 1 patient sur 10) est la douleur osseuse et musculaire. Demandez à votre médecin quel médicament prendre pour soulager cette douleur.

Vous pouvez avoir les effets secondaires supplémentaires suivants :

Chez les patients atteints de cancer :

Très fréquent (peut toucher plus de 1 patient sur 10) :

- taux élevé de certaines enzymes du foie ou du sang ; taux élevé d'acide urique dans le sang ;
- sensation de maladie ; vomissements ;
- douleurs thoraciques.

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- mal de tête ;
- toux ; mal de gorge ;
- constipation ; diarrhées ; perte d'appétit; mucite, inflammation douloureuse et ulcération des membranes muqueuses de l'appareil digestif) ;
- perte de cheveux ; rash ;
- fatigue ; faiblesse généralisée.

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- douleurs non spécifiées.

Rare (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- perturbations vasculaires (pouvant causer des douleurs, des rougeurs et un gonflement des membres).

Très rare (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000) :

- apparition de lésions douloureuses avec plaques violacées sur les membres , parfois sur la face et le cou avec de la fièvre (syndrome de Sweet) ; inflammation des vaisseaux sanguins, souvent accompagnée de rash cutané ;
- dégradation des affections rhumatismales ;
- douleurs ou difficultés à uriner.

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles) :

- rejet de la moelle osseuse greffée ;
- faible pression artérielle transitoire ;
- douleurs et gonflement des articulations semblables à la goutte.

Chez les donneurs sains de cellules souches

Très fréquent (peut toucher plus de 1 patient sur 10) :

- augmentation des leucocytes ; réduction des plaquettes sanguines, augmentant le risque de saignement ou de contusion ;
- mal de tête.

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- taux élevé de certaines enzymes du sang.

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- taux élevé de certaines enzymes du foie ; taux élevé d'acide urique dans le sang ;
- dégradation des affections rhumatismales.

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles) :

- toux; fièvre et respiration difficile ou toux accompagnée de crachats de sang.

Chez les patients atteints de neutropénie chronique sévère

Très fréquent (peut toucher plus de 1 patient sur 10) :

- réduction des globules rouges pouvant entraîner une pâleur de la peau et une faiblesse ou une difficulté respiratoire ;
- faible taux de glucose dans le sang ; taux élevé de certaines enzymes du sang ; taux élevé d'acide urique dans le sang ;
- saignement de nez.

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- réduction des plaquettes sanguines, augmentant le risque de saignement ou de contusion ;
- mal de tête ;
- diarrhées ;
- augmentation du volume du foie ;
- perte de cheveux ; inflammation des vaisseaux sanguins, souvent accompagnée de rash cutané ; douleurs au point d'injection ; rash ;
- perte du calcium des os ; douleurs articulaires.

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- sang dans les urines ; protéines dans les urines.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Biograstim

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et la seringue préremplie après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution est trouble ou contient des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Biograstim

- La substance active est le filgrastim. Chaque mL de solution injectable ou pour perfusion contient 60 millions d'unités internationales [MUI] (600 microgrammes) de filgrastim.
Biograstim 30 MUI/0,5 mL : Chaque seringue préremplie contient 30 millions d'unités internationales [MUI] (300 microgrammes) de filgrastim dans 0,5 mL de solution.
Biograstim 48 MUI/0,8 mL : Chaque seringue préremplie contient 48 millions d'unités internationales [MUI] (480 microgrammes) de filgrastim dans 0,8 mL de solution.
- Les autres composants sont : Hydroxyde de sodium, acide acétique glacial, sorbitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Biograstim et contenu de l'emballage extérieur

Biograstim est une solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie avec ou sans dispositif de sécurité. Biograstim est une solution limpide et incolore. Chaque seringue préremplie contient soit 0,5 mL, soit 0,8 mL de solution.

Biograstim est proposé en boîtes de 1, 5 ou 10 seringues préremplies ou en emballage multiple de 10 seringues préremplies (2 boîtes de 5). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

AbZ-Pharma GmbH

Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

Fabricant
Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

7. Informations pour l'auto-injection

Ce paragraphe présente les instructions permettant de vous administrer vous-même une injection de Biograstim. Il est important de ne pas essayer de pratiquer l'injection avant que votre médecin ou votre infirmier(e) ne vous ait montré comment faire. Si vous avez des doutes sur la façon d'injection ou si vous avez des questions, demandez conseil à votre médecin ou votre infirmier(e).

Il est important que vous jetiez les seringues usagées dans une boîte protégeant des piqûres.

Comment s'injecter Biograstim ?

Vous allez vous injecter le produit dans la région située juste sous la peau. Il s'agit d'une injection sous-cutanée. Les injections doivent être pratiquées à peu près au même moment de la journée.

Matériel nécessaire pour l'injection

Pour vous administrer une injection sous-cutanée, vous aurez besoin:

- d'une seringue préremplie de Biograstim ;
- des tampons imbibés d'alcool ou équivalents ;
- d'une boîte protégeant des piqûres (boîte en plastique fournie par l'hôpital ou la pharmacie) dans laquelle vous pouvez jeter en toute sécurité les seringues usagées.

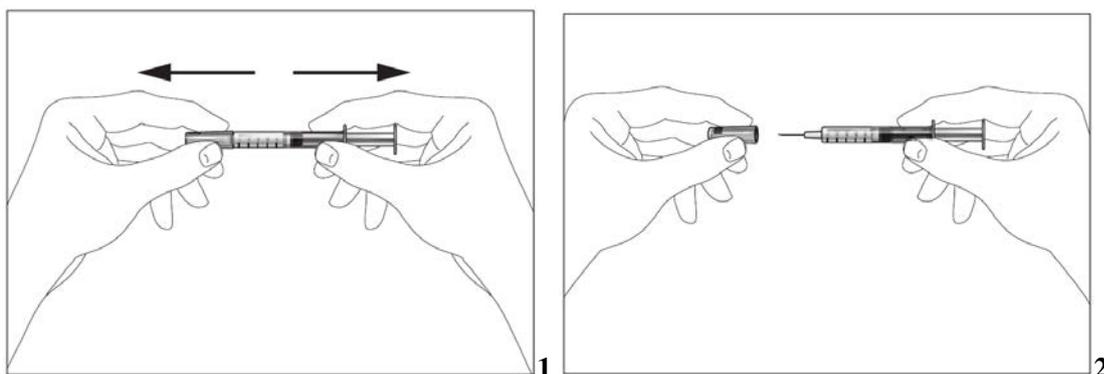
Que dois-je faire avant de m'administrer une injection sous-cutanée de Biograstim ?

1. Essayer de pratiquer l'injection à peu près à la même heure tous les jours.
2. Sortir la seringue préremplie de Biograstim du réfrigérateur.
3. Vérifier la date de péremption sur l'étiquette de la seringue préremplie (EXP). Ne pas utiliser si le dernier jour du mois indiqué est dépassé.
4. Vérifier l'apparence de Biograstim. Le liquide doit être limpide et incolore. En présence de particules dans le liquide, il ne faut pas l'utiliser.
5. Pour une injection plus confortable, laisser la seringue préremplie 30 minutes pour que la solution atteigne la température ambiante ou réchauffer la seringue préremplie doucement dans votre main pendant quelques minutes. Ne pas réchauffer Biograstim d'une autre façon (par exemple, ne pas le mettre dans le four à micro-ondes ou dans l'eau chaude).
6. **Ne pas** enlever le capuchon de la seringue avant que vous ne soyez prêt à injecter.
7. **Se laver les mains soigneusement.**
8. S'installer dans un endroit confortable et bien éclairé et disposer le matériel nécessaire à portée de main (la seringue préremplie de Biograstim, les tampons imbibés d'alcool et la boîte de récupération de la seringue).

Comment préparer l'injection de Biograstim ?

Avant d'injecter Biograstim vous devez suivre les instructions suivantes:

1. Prendre la seringue et retirer avec précaution le capuchon de l'aiguille sans le tourner. Tirer dans l'axe comme indiqué sur les schémas 1 et 2. Ne pas toucher l'aiguille et ne pas pousser le piston.

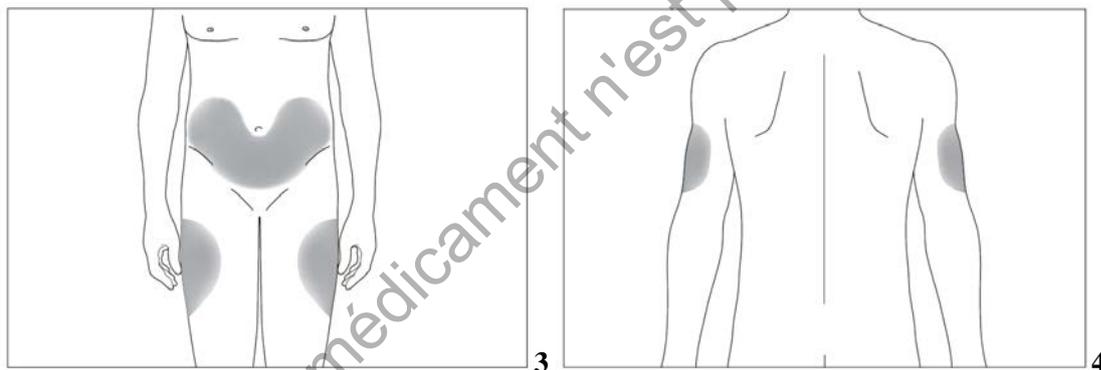


2. Vous pourrez observer la présence d'une petite bulle d'air dans la seringue préremplie. Si des bulles d'air sont présentes, tapotez doucement la seringue avec vos doigts jusqu'à ce que les bulles d'air atteignent le haut de la seringue. En tenant la seringue à la verticale vers le haut, expulser tout l'air de la seringue en poussant progressivement le piston.
3. La seringue a une barre graduée. Poussez le piston jusqu'au nombre (mL) de la seringue correspondant à la dose de Biograstim que votre médecin vous a prescrite.
4. Vérifier à nouveau que la dose de Biograstim dans la seringue est correcte.
5. La seringue préremplie est maintenant prête à l'emploi.

Où faut-il faire l'injection?

Les sites d'injection les plus appropriés sont:

- le haut des cuisses; et
- l'abdomen, sauf la région autour du nombril (voir schéma 3).

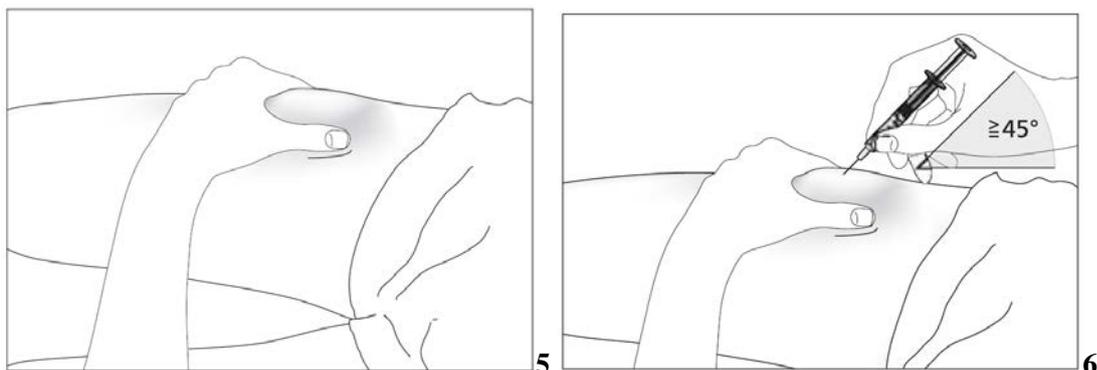


Si quelqu'un d'autre pratique l'injection, il peut également la faire sur la partie arrière de vos bras (voir schéma 4).

Il est préférable de changer de site d'injection tous les jours afin d'éviter le risque d'endolorissement d'un site.

Comment se pratique l'injection ?

1. Désinfecter la peau à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool et pincer délicatement la peau entre le pouce et l'index (voir schéma 5).
2. Introduire complètement l'aiguille dans la peau comme vous l'a montré votre médecin ou votre infirmier(e) (voir schéma 6).
3. Tirer légèrement sur le piston pour vérifier qu'aucun vaisseau n'a été atteint. Si du sang apparaît dans la seringue, retirer l'aiguille et l'introduire ailleurs.
4. Injecter le liquide doucement et régulièrement, en maintenant la peau pincée.
5. Injecter uniquement la dose prescrite par votre médecin.
6. Lorsque le liquide a été injecté, retirer l'aiguille et relâcher la peau.
7. N'utiliser une seringue que pour une seule injection. Ne pas utiliser de Biograstim restant dans une seringue.



Ne pas oublier

Si vous avez des difficultés, n'hésitez pas à demander aide et conseil à votre médecin ou à votre infirmier(e).

Élimination des seringues usagées

- Ne pas remettre le capuchon sur les aiguilles usagées.
- Placer les seringues usagées dans la boîte de récupération et tenir le container hors de la vue et de la portée des enfants.
- Se débarrasser de la boîte de récupération comme indiqué par votre médecin, votre infirmier(e) ou votre pharmacien.
- Ne jamais jeter les seringues avec les ordures ménagères.

8. Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé

Biograstim ne contient aucun conservateur. Du fait d'un risque possible de contamination microbienne, les seringues de Biograstim sont à usage unique.

Une exposition accidentelle à la congélation n'affecte pas la stabilité de Biograstim.

Biograstim ne doit pas être dilué dans des solutions salines. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés ci-dessous. Le filgrastim dilué peut s'adsorber sur les matériaux en verre ou en plastique sauf dilué comme mentionné ci-dessous.

Si nécessaire, Biograstim peut être dilué dans une solution de glucose à 50 mg/mL (5 %). La concentration finale ne doit pas être inférieure à 0,2 MUI (2 µg) par mL. Avant toute utilisation, la solution doit être contrôlée visuellement. Seules les solutions claires et dépourvues de particules peuvent être utilisées. Pour des patients traités par le filgrastim dilué à des concentrations inférieures à 1,5 MUI (15 µg) par mL, il faut ajouter du sérum albumine humaine (SAH) afin d'obtenir une concentration finale de 2 mg/mL. Exemple : Dans un volume d'injection final de 20 mL, il faut ajouter aux doses de filgrastim inférieures à 30 MUI (300 µg), 0,2 mL de sérum albumine humaine à 200 mg/mL (20 %). Après dilution dans une solution de glucose à 50 mg/mL (5 %), Biograstim est compatible avec le verre et diverses matières plastiques, incluant le PVC, la polyoléfine (un copolymère de polypropylène et de polyéthylène) et le polypropylène.

Après dilution : La stabilité physico-chimique de la solution diluée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C a été démontrée. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation du produit sont sous la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre +2 °C et +8 °C, à moins que la reconstitution ait été effectuée sous conditions aseptiques validées et contrôlées.

Notice : information de l'utilisateur

Biograstim 30 MUI/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion Biograstim 48 MUI/0,8 mL solution injectable ou pour perfusion

Filgrastim

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Biograstim et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Biograstim
3. Comment utiliser Biograstim
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Biograstim
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Informations pour l'auto-injection
8. Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé

1. Qu'est-ce que Biograstim et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Biograstim

Biograstim contient la substance active filgrastim. Le filgrastim est une protéine produite par biotechnologie sur une bactérie appelée *Escherichia coli*. Il appartient à un groupe de protéines appelé cytokines et est très similaire à une protéine naturelle (facteur de croissance de la lignée granulocytaire [G-CSF]) produite par votre propre corps. Le filgrastim stimule la moelle osseuse (le tissu où les nouvelles cellules sanguines sont faites) pour produire plus de cellules sanguines, en particulier certains types de globules blancs. Les globules blancs sont très importants car ils aident votre organisme à combattre les infections.

Dans quel cas Biograstim est-il utilisé

Votre médecin vous a prescrit Biograstim pour aider votre corps à fabriquer plus de globules blancs. Votre médecin vous dira pour quelle raison vous êtes traité par Biograstim. Biograstim est utilisé dans différents cas, qui sont :

- chimiothérapie ;
- greffe de moelle osseuse ;
- neutropénie chronique sévère (faible nombre de globules blancs) ;
- neutropénie chez les patients infectés par le VIH ;
- mobilisation de cellules souches dans le sang circulant (pour un don de cellules souches).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Biograstim ?

N'utilisez jamais Biograstim

- si vous êtes allergique au filgrastim ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Biograstim

- si vous tousssez, si vous avez de la fièvre ou présentez des difficultés respiratoires. Ceci peut être la conséquence d'une affection pulmonaire (voir rubrique 4. « Quels sont les effets indésirables éventuels »).
- si vous êtes atteint d'anémie falciforme (une maladie héréditaire caractérisée par des globules rouges en forme de faucille).
- si vous souffrez d'une douleur sur le flanc gauche sous les côtes ou à l'épaule. Ceci peut être la conséquence d'une affection de la rate (voir rubrique 4. « Quels sont les effets indésirables éventuels »).
- si vous êtes atteint d'une maladie du sang particulière (par ex., syndrome de Kostmann, syndrome myélodysplasique, différents types de leucémie).
- si vous avez de l'ostéoporose. Votre médecin pourra être amené à vérifier votre densité osseuse régulièrement.
- si vous souffrez d'une autre pathologie quelle qu'elle soit, notamment si vous pensez avoir une infection.

Prévenez votre médecin ou infirmier/ère que vous être traité par Biograstim si vous devez passer une imagerie osseuse.

Pendant votre traitement par Biograstim, vous aurez besoin de tests sanguins réguliers pour compter le nombre de neutrophiles et autres globules blancs dans votre sang. Ceci permettra à votre médecin de se rendre compte de l'action du traitement et de la nécessité de le poursuivre.

Autres médicaments et Biograstim

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

N'utilisez pas Biograstim dans les 24 heures précédant ou suivant votre chimiothérapie.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Biograstim n'a pas été testé chez la femme enceinte. Par conséquent, votre médecin peut décider de ne pas vous prescrire ce médicament.

On ne sait pas si le filgrastim est excrété dans le lait maternel. C'est pourquoi votre médecin peut décider de ne pas vous prescrire ce médicament si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous ressentez de la fatigue, ne conduisez pas de véhicule ou n'utilisez pas d'outils ou de machines.

Biograstim contient du sorbitol et du sodium

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre 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 ».

3. Comment utiliser Biograstim ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est...

La quantité de Biograstim dont vous avez besoin dépendra de la pathologie pour laquelle vous prenez Biograstim et de votre poids. Votre docteur vous dira quand arrêter d'utiliser Biograstim. Il est tout à fait normal d'avoir un certain nombre de traitements Biograstim.

Biograstim et chimiothérapie

La dose habituelle est de 0,5 million d'unités internationales (MUI) par kilogramme de poids chaque jour. Par exemple, si vous pesez 60 kg votre dose journalière sera de 30 millions d'unités internationales (MUI). Vous devez normalement recevoir la première injection de Biograstim au plus tôt 24 heures après la fin de votre chimiothérapie. Votre traitement durera généralement environ 14 jours. Cependant, dans quelques types de maladie, une durée de traitement plus longue jusqu'à environ un mois peut être nécessaire.

Biograstim et greffe de moelle osseuse

La dose habituelle est de 1 million d'unités internationales (MUI) par kilogramme de poids chaque jour. Par exemple, si vous pesez 60 kg votre dose journalière sera de 60 millions d'unités internationales (MUI). Vous devez normalement recevoir la première injection de Biograstim au plus tôt 24 heures après la fin de la chimiothérapie cytotoxique mais dans les 24 heures suivant la greffe de moelle osseuse. Votre médecin vous prescrira des analyses sanguines journalières pour voir comment vous répondez au traitement et trouver la meilleure posologie pour vous. Le traitement sera arrêté lorsque les globules blancs de votre sang auront atteint un certain nombre.

Biograstim et neutropénie chronique sévère

La dose habituelle est de 0,5 million à 1,2 millions d'unités internationales (MUI) par kilogramme de poids chaque jour en dose unique ou en doses fractionnées. Votre médecin vous prescrira des analyses sanguines pour vous dire comment vous répondez au traitement et trouver la meilleure posologie pour vous. La neutropénie nécessite un traitement par Biograstim à long terme.

Biograstim et neutropénie chez les patients infectés par le VIH

La dose habituelle est de 0,1 million à 0,4 million d'unités internationales (MUI) par kilogramme de poids chaque jour. Votre médecin vous prescrira des analyses sanguines à intervalles réguliers pour voir comment vous répondez au traitement. Dès que le nombre de globules blancs dans le sang sera revenu à la normale, la fréquence d'administration pourra être réduite à moins d'une fois par jour. Votre médecin continuera à vous prescrire des analyses sanguines régulières et vous recommandera la meilleure posologie. Un traitement à long terme par Biograstim peut être nécessaire pour maintenir un nombre normal de globules blancs dans votre sang.

Biograstim et mobilisation de cellules souches dans le sang circulant

Si vous êtes donneur de cellules souches pour vous même, la dose habituelle est de 0,5 million à 1 million d'unités internationales (MUI) par kilogramme de poids chaque jour. Le traitement par Biograstim durera jusqu'à 2 semaines et plus longtemps dans des cas exceptionnels. Votre médecin contrôlera votre sang pour déterminer le meilleur moment pour collecter les cellules souches.

Si vous êtes donneur de cellules souches pour une autre personne, la dose habituelle est de 1 million d'unités internationales (MUI) par kilogramme de poids chaque jour. Le traitement par Biograstim durera 4 à 5 jours.

Mode d'administration

Ce médicament est administré par injection, soit par perfusion intraveineuse (IV) (goutte-à-goutte), soit par injection sous-cutanée (SC) (dans le tissu juste sous la peau). Si vous recevez ce médicament par injection sous-cutanée, votre médecin peut vous suggérer d'apprendre comment pratiquer vous-même les injections. Votre médecin ou votre infirmière vous donnera les instructions sur la façon de le faire. N'essayez pas de faire l'injection avant que votre médecin ou votre infirmier(e) ne vous ait montré comment faire. Certaines des informations dont vous avez besoin sont données à la fin de cette

notice, mais le traitement approprié de votre maladie exige une coopération proche et constante avec votre médecin.

Chaque seringue préremplie est pour un usage unique.

Si vous avez utilisé plus de Biograstim que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Biograstim que vous n'auriez dû, contactez dès que possible votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez d'utiliser Biograstim

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Biograstim

Demandez l'avis de votre médecin avant d'arrêter l'utilisation de Biograstim.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables importants

- Des réactions allergiques, incluant rash cutané, gonflement et démangeaison de la peau et graves réactions allergiques avec faiblesse, chute de tension, difficultés respiratoires et gonflement du visage ont été rapportées. Vous devez arrêter l'injection de Biograstim si vous pensez avoir une réaction de ce type et contacter votre médecin immédiatement.
- Une augmentation du volume de la rate ainsi que des cas de rupture de la rate ont été rapportés. Certains cas de rupture de la rate ont eu une issue fatale. Il est important de contacter immédiatement votre médecin en cas de **douleur au flanc gauche** ou en cas de **douleur à l'épaule gauche** car ceci peut révéler un problème au niveau de la rate.
- Une toux, de la fièvre et une respiration difficile ou douloureuse peuvent être les signes d'effets indésirables pulmonaires graves, tels que pneumonie et syndrome de détresse respiratoire, qui peuvent avoir une issue fatale. Si vous avez de la fièvre ou l'un de ces symptômes, il est important que vous contactiez votre médecin immédiatement.
- Il est important de contacter immédiatement votre médecin si vous ressentez un ou plusieurs des effets indésirables ci-dessous :
boursoufflure ou gonflement, qui peuvent être associés à une mauvaise circulation de l'eau, difficultés respiratoires, gonflement abdominal et ballonnement, et sensation de fatigue générale. Ces symptômes apparaissent généralement de façon rapide.
Ceux-ci peuvent être les symptômes d'une affection peu fréquente (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) appelée « syndrome de fuite capillaire » qui provoque une fuite du sang des petits vaisseaux sanguins dans votre corps et nécessite une prise en charge médicale urgente.
- Si vous avez une anémie falciforme, parlez-en à votre médecin avant de commencer à prendre Biograstim. Des crises drépanocytaires ont été rapportées chez des patients atteints d'anémie falciforme ayant pris du filgrastim.
- Un effet indésirable très fréquent du filgrastim (pouvant toucher plus de 1 patient sur 10) est la douleur osseuse et musculaire. Demandez à votre médecin quel médicament prendre pour soulager cette douleur.

Vous pouvez avoir les effets secondaires supplémentaires suivants :

Chez les patients atteints de cancer :

Très fréquent (peut toucher plus de 1 patient sur 10) :

- taux élevé de certaines enzymes du foie ou du sang ; taux élevé d'acide urique dans le sang ;
- sensation de maladie ; vomissements ;
- douleurs thoraciques.

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- mal de tête ;
- toux ; mal de gorge ;
- constipation ; diarrhées ; perte d'appétit ; mucite, inflammation douloureuse et ulcération des membranes muqueuses de l'appareil digestif ;
- perte de cheveux ; rash ;
- fatigue ; faiblesse généralisée.

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- douleurs non spécifiées.

Rare (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- perturbations vasculaires (pouvant causer des douleurs, des rougeurs et un gonflement des membres).

Très rare (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000) :

- apparition de lésions douloureuses avec plaques violacées sur les membres ; parfois sur la face et le cou avec de la fièvre (syndrome de Sweet) ; inflammation des vaisseaux sanguins, souvent accompagnée de rash cutané ;
- dégradation des affections rhumatismales ;
- douleurs ou difficultés à uriner.

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles) :

- rejet de la moelle osseuse greffée ;
- faible pression artérielle transitoire ;
- douleurs et gonflement des articulations semblables à la goutte.

Chez les donneurs sains de cellules souches

Très fréquent (peut toucher plus de 1 patient sur 10) :

- augmentation des leucocytes ; réduction des plaquettes sanguines, augmentant le risque de saignement ou de contusion ;
- mal de tête.

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- taux élevé de certaines enzymes du sang.

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- taux élevé de certaines enzymes du foie ; taux élevé d'acide urique dans le sang ;
- dégradation des affections rhumatismales.

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles) :

- toux ; fièvre et respiration difficile ou toux accompagnée de crachats de sang.

Chez les patients atteints de neutropénie chronique sévère

Très fréquent (peut toucher plus de 1 patient sur 10) :

- réduction des globules rouges pouvant entraîner une pâleur de la peau et une faiblesse ou une difficulté respiratoire ;
- faible taux de glucose dans le sang ; taux élevé de certaines enzymes du sang ; taux élevé d'acide urique dans le sang ;
- saignement de nez.

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- réduction des plaquettes sanguines, augmentant le risque de saignement ou de contusion ;
- mal de tête ;
- diarrhées ;
- augmentation du volume du foie ;
- perte de cheveux ; inflammation des vaisseaux sanguins, souvent accompagnée de rash cutané ; douleurs au point d'injection ; rash ;
- perte du calcium des os ; douleurs articulaires.

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- sang dans les urines ; protéines dans les urines.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Biograstim

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et la seringue préremplie après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution est trouble ou contient des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Biograstim

- La substance active est le filgrastim. Chaque mL de solution injectable ou pour perfusion contient 60 millions d'unités internationales [MUI] (600 microgrammes) de filgrastim.
Biograstim 30 MUI/0,5 mL : Chaque seringue préremplie contient 30 millions d'unités internationales [MUI] (300 microgrammes) de filgrastim dans 0,5 mL de solution.
Biograstim 48 MUI/0,8 mL : Chaque seringue préremplie contient 48 millions d'unités internationales [MUI] (480 microgrammes) de filgrastim dans 0,8 mL de solution.
- Les autres composants sont : Hydroxyde de sodium, acide acétique glacial, sorbitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

Qu'est ce que Biograstim et contenu de l'emballage extérieur

Biograstim est une solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie avec ou sans dispositif de sécurité. Biograstim est une solution limpide et incolore. Chaque seringue préremplie contient soit 0,5 mL, soit 0,8 mL de solution.

Biograstim est proposé en boîtes de 1, 5 ou 10 seringues préremplies ou en emballage multiple de 10 seringues préremplies (2 boîtes de 5). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

Fabricant

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

7. Informations pour l'auto-injection

Ce paragraphe présente les instructions permettant de vous administrer vous-même une injection de Biograstim. Il est important de ne pas essayer de pratiquer l'injection avant que votre médecin ou votre infirmier(e) ne vous ait montré comment faire. Si vous avez des doutes sur la façon d'injection ou si vous avez des questions, demandez conseil à votre médecin ou votre infirmier(e).

Comment s'injecter Biograstim ?

Vous allez vous injecter le produit dans la région située juste sous la peau. Il s'agit d'une injection sous-cutanée. Les injections doivent être pratiquées à peu près au même moment de la journée.

Matériel nécessaire pour l'injection

Pour vous administrer une injection sous-cutanée, vous aurez besoin:

- d'une seringue préremplie de Biograstim ;
- des tampons imbibés d'alcool ou équivalents ;

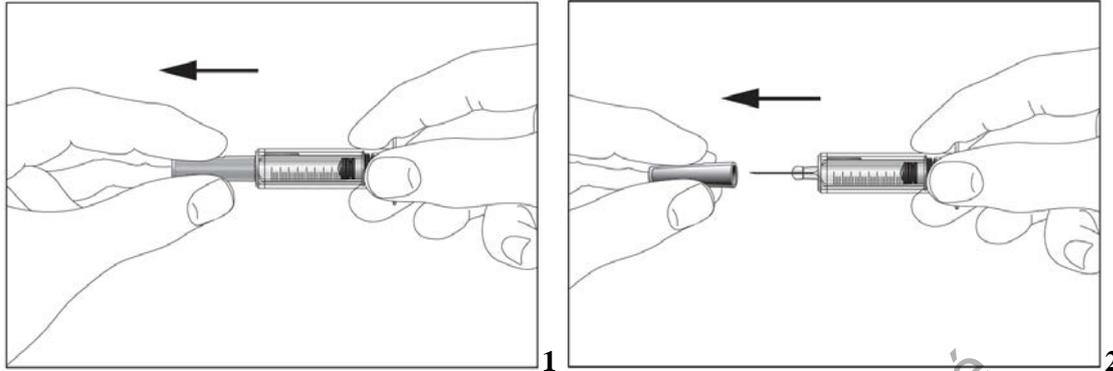
Que dois-je faire avant de m'administrer une injection sous-cutanée de Biograstim ?

1. Essayer de pratiquer l'injection à peu près à la même heure tous les jours.
2. Sortir la seringue préremplie de Biograstim du réfrigérateur.
3. Vérifier la date de péremption sur l'étiquette de la seringue préremplie (EXP). Ne pas utiliser si le dernier jour du mois indiqué est dépassé.
4. Vérifier l'apparence de Biograstim. Le liquide doit être limpide et incolore. En présence de particules dans le liquide, il ne faut pas l'utiliser.
5. Pour une injection plus confortable, laisser la seringue préremplie 30 minutes pour que la solution atteigne la température ambiante ou réchauffer la seringue préremplie doucement dans votre main pendant quelques minutes. Ne pas réchauffer Biograstim d'une autre façon (par exemple, ne pas le mettre dans le four à micro-ondes ou dans l'eau chaude).
6. **Ne pas** enlever le capuchon de la seringue avant que vous ne soyez prêt à injecter.
7. **Se laver les mains soigneusement.**
8. S'installer dans un endroit confortable et bien éclairé et disposer le matériel nécessaire à portée de main (la seringue préremplie de Biograstim et les tampons imbibés d'alcool).

Comment préparer l'injection de Biograstim ?

Avant d'injecter Biograstim vous devez suivre les instructions suivantes:

1. Prendre la seringue et retirer avec précaution le capuchon de l'aiguille sans le tourner. Tirer dans l'axe comme indiqué sur les schémas 1 et 2. Ne pas toucher l'aiguille et ne pas pousser le piston.

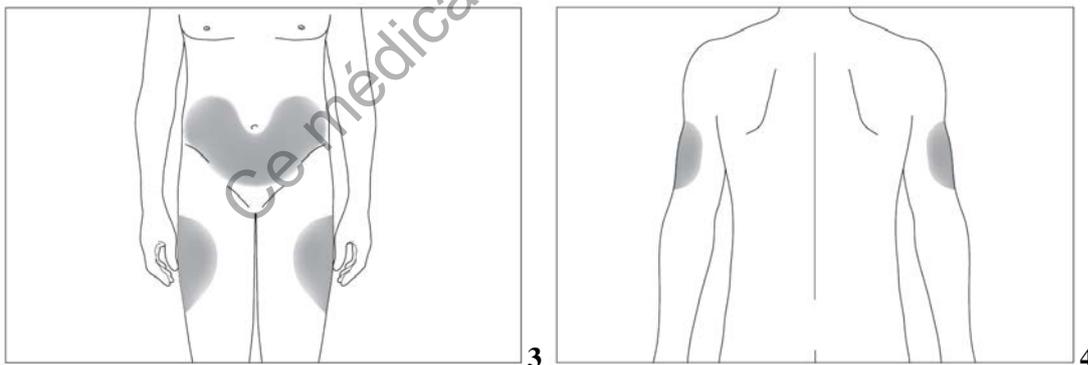


2. Vous pourrez observer la présence d'une petite bulle d'air dans la seringue préremplie. Si des bulles d'air sont présentes, tapotez doucement la seringue avec vos doigts jusqu'à ce que les bulles d'air atteignent le haut de la seringue. En tenant la seringue à la verticale vers le haut, expulser tout l'air de la seringue en poussant progressivement le piston.
3. La seringue a une barre graduée. Poussez le piston jusqu'au nombre (mL) de la seringue correspondant à la dose de Biograstim que votre médecin vous a prescrite.
4. Vérifier à nouveau que la dose de Biograstim dans la seringue est correcte.
5. La seringue préremplie est maintenant prête à l'emploi.

Où faut-il faire l'injection ?

Les sites d'injection les plus appropriés sont:

- le haut des cuisses; et
- l'abdomen, sauf la région autour du nombril (voir schéma 3).



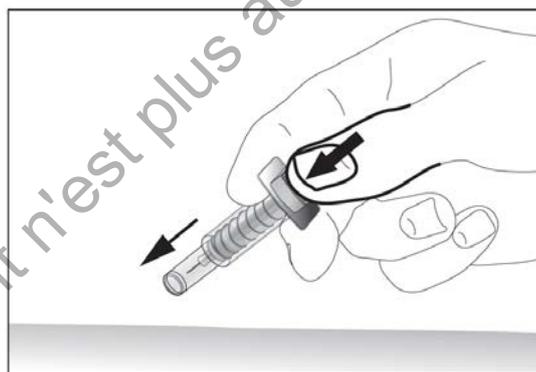
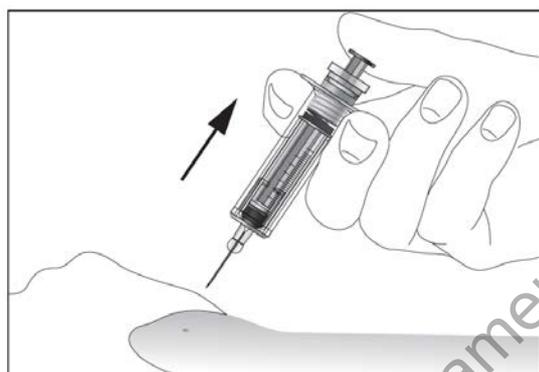
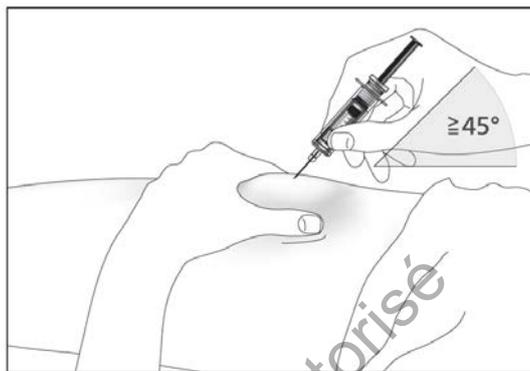
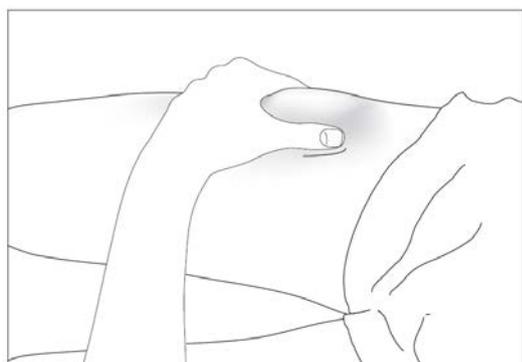
Si quelqu'un d'autre pratique l'injection, il peut également la faire sur la partie arrière de vos bras (voir schéma 4).

Il est préférable de changer de site d'injection tous les jours afin d'éviter le risque d'endolorissement d'un site.

Comment se pratique l'injection ?

1. Désinfecter la peau à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool et pincer délicatement la peau entre le pouce et l'index (voir schéma 5).
2. Introduire complètement l'aiguille dans la peau comme vous l'a montré votre médecin ou votre infirmier(e) (voir schéma 6).

3. Tirer légèrement sur le piston pour vérifier qu'aucun vaisseau n'a été atteint. Si du sang apparaît dans la seringue, retirer l'aiguille et l'introduire ailleurs.
4. Injecter le liquide doucement et régulièrement, en maintenant la peau pincée.
5. Injecter uniquement la dose prescrite par votre médecin.
6. Retirer la seringue du site d'injection en gardant votre doigt sur le piston (voir schéma 7). Orienter l'aiguille loin de vous et des autres et activer le système de sécurité en appuyant fermement sur le piston (voir schéma 8). Vous entendrez un « clic » qui confirmera l'activation du système de sécurité. L'aiguille sera recouverte par le manchon protecteur pour que vous ne puissiez pas vous piquer par inadvertance.



Ne pas oublier

Si vous avez des difficultés, n'hésitez pas à demander aide et conseil à votre médecin ou à votre infirmier(e).

Élimination des seringues usagées

- Le dispositif de sécurité empêche les blessures avec l'aiguille après utilisation, aucune précaution particulière d'élimination n'est donc requise. Jeter les seringues avec système de sécurité comme indiqué par votre médecin, infirmier(e) ou pharmacien.

8. Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé

Biograstim ne contient aucun conservateur. Du fait d'un risque possible de contamination microbienne, les seringues de Biograstim sont à usage unique.

Une exposition accidentelle à la congélation n'affecte pas la stabilité de Biograstim.

Biograstim ne doit pas être dilué dans des solutions salines. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés ci-dessous. Le filgrastim dilué peut s'adsorber sur les matériaux en verre ou en plastique sauf dilué comme mentionné ci-dessous.

Si nécessaire, Biograstim peut être dilué dans une solution de glucose à 50 mg/mL (5 %). La concentration finale ne doit pas être inférieure à 0,2 MUI (2 µg) par mL. Avant toute utilisation, la solution doit être contrôlée visuellement. Seules les solutions claires et dépourvues de particules peuvent être utilisées. Pour des patients traités par le filgrastim dilué à des concentrations inférieures à 1,5 MUI (15 µg) par mL, il faut ajouter du sérum albumine humaine (SAH) afin d'obtenir une concentration finale de 2 mg/mL. Exemple : Dans un volume d'injection final de 20 mL, il faut ajouter aux doses de filgrastim inférieures à 30 MUI (300 µg), 0,2 mL de sérum albumine humaine à 200 mg/mL (20 %). Après dilution dans une solution de glucose à 50 mg/mL (5 %), Biograstim est compatible avec le verre et diverses matières plastiques, incluant le PVC, la polyoléfine (un copolymère de polypropylène et de polyéthylène) et le polypropylène.

Après dilution : La stabilité physico-chimique de la solution diluée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C a été démontrée. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation du produit sont sous la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre +2 °C et +8 °C, à moins que la reconstitution ait été effectuée sous conditions aseptiques validées et contrôlées.

Ce médicament n'est plus autorisé