

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Filgrastim HEXAL 30 MU/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie.
Filgrastim HEXAL 48 MU/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Filgrastim HEXAL 30 MU/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie

Chaque mL de solution contient 60 millions d'unités (MU) (correspondant à 600 microgrammes [μg]) de filgrastim*.

Chaque seringue préremplie contient 30 MU (correspondant à 300 μg) de filgrastim dans 0,5 mL.

Filgrastim HEXAL 48 MU/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie

Chaque mL de solution contient 96 millions d'unités (MU) (correspondant à 960 microgrammes [μg]) de filgrastim*.

Chaque seringue préremplie contient 48 MU (correspondant à 480 μg) de filgrastim dans 0,5 mL.

* facteur méthionylé recombinant humain stimulant des colonies de granulocytes (G-CSF), produit dans *E. coli* par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire

Chaque mL de solution contient 50 mg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie (injection ou perfusion)

Solution limpide, incolore à légèrement jaunâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour un cancer (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques) et réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie d'une greffe de moelle osseuse et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée.

L'innocuité et l'efficacité du filgrastim sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant recevant une chimiothérapie cytotoxique.

- Mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant.
- L'administration à long terme de filgrastim est indiquée chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénie sévère congénitale, cyclique ou idiopathique avec un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) $\leq 0,5 \times 10^9/\text{L}$ 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.
- Traitement des neutropénies persistantes (PNN $\leq 1,0 \times 10^9/\text{L}$) chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé, afin de réduire le risque d'infection bactérienne quand les autres options de prise en charge de la neutropénie sont inadéquates.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par filgrastim ne doit être administré qu'après avis d'un centre d'oncologie ayant l'expérience de l'utilisation des G-CSF et de l'hématologie, et disposant des équipements diagnostiques nécessaires. Les procédures de mobilisation et de cytophérèse doivent être mises en œuvre en collaboration avec un centre d'onco-hématologie disposant de l'expérience adéquate, et capable de surveiller correctement le rendement en cellules souches.

Après chimiothérapie cytotoxique

Posologie

La dose recommandée de filgrastim est de 0,5 MU/kg/jour (5 µg/kg/jour). La première injection de filgrastim doit être effectuée au minimum 24 heures après la fin de la chimiothérapie cytotoxique. Lors des essais cliniques randomisés, la dose utilisée était de 230 µg/m²/jour (soit 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 attendu 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 la leucémie lymphoïde, la durée nécessaire de traitement par filgrastim pour satisfaire ces critères peut aller jusqu'à 14 jours. Après un traitement d'induction et de consolidation pour une leucémie aiguë myéloïde, la durée de traitement peut être significativement plus longue (jusqu'à 38 jours) selon le type, la dose et le schéma de chimiothérapie cytotoxique utilisés.

Chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique, une augmentation transitoire du nombre des neutrophiles est typiquement observée 1 ou 2 jour(s) après le début du traitement par filgrastim. Cependant, pour obtenir une réponse thérapeutique durable, il faut continuer le traitement par 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.

Mode d'administration

Le filgrastim peut être administré quotidiennement par injection sous-cutanée ou en perfusion intraveineuse, dilué dans une solution de glucose à 5 %, sur une durée de 30 minutes (voir rubrique 6.6). La préférence doit être donnée à la voie sous-cutanée dans la majorité des cas. D'après les résultats d'une étude en dose unique, l'administration par voie intraveineuse semble réduire la durée des effets du filgrastim. La significativité clinique de ces données après administrations multiples n'est pas clairement établie. Le choix de la voie d'administration doit être fait au cas par cas.

Après chimiothérapie myéloablatrice suivie d'une greffe de moelle osseuse

Posologie

La dose initiale recommandée de filgrastim est de 1,0 MU/kg/jour (10 µg/kg/jour). La première dose de filgrastim devra être administrée au minimum 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique et au minimum 24 heures après la transfusion de moelle osseuse.

Une fois le nadir du nombre des neutrophiles dépassé, la dose quotidienne de filgrastim devra être adaptée en fonction de la réponse des neutrophiles, comme suit :

Nombre de neutrophiles	Ajustement de la dose de filgrastim
> 1,0 x 10 ⁹ /L pendant 3 jours consécutifs	Réduire à 0,5 MU/kg/jour (5 µg/kg/jour)
Puis, si PNN > 1,0 x 10 ⁹ /L pendant 3 jours consécutifs supplémentaires	Arrêter le traitement par 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	
PNN = polynucléaires neutrophiles	

Mode d'administration

Le filgrastim peut être administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes ou 24 heures ou par perfusion sous-cutanée continue de 24 heures. Le filgrastim doit être dilué dans 20 mL de solution de glucose à 5 % (voir rubrique 6.6).

Pour la mobilisation des CSP chez les patients traités par thérapie myélosuppressive ou myéloablative suivie d'une autogreffe de CSP

Posologie

La dose de filgrastim recommandée pour la mobilisation des CSP, utilisé seul, est de 1,0 MU/kg/jour (10 µg/kg/jour) pendant 5 à 7 jours consécutifs. Période de cytophérèse : 1 ou 2 cytophérèse(s) 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.

Pour la mobilisation des CSP après une chimiothérapie myélosuppressive, la dose de filgrastim recommandée est de 0,5 MU/kg/jour (5 µg/kg/jour) à partir du premier 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.

Mode d'administration

Filgrastim pour la mobilisation des CSP, utilisé seul :

Le filgrastim peut être administré par perfusion continue sous-cutanée de 24 heures ou par injection sous-cutanée. En cas de perfusion, le filgrastim doit être dilué dans 20 mL de solution de glucose à 5 % (voir rubrique 6.6).

Filgrastim pour la mobilisation des CSP après une chimiothérapie myélosuppressive :

Le filgrastim doit être administré par injection sous-cutanée.

Pour la mobilisation des CSP chez des donneurs sains en vue d'une greffe allogénique des cellules souches progénitrices

Posologie

Pour la mobilisation des CSP chez les donneurs sains, le filgrastim doit être administré à la dose de 1,0 MU/kg/jour (10 µg/kg/jour) 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.

Mode d'administration

Le filgrastim doit être administré par injection sous-cutanée.

Chez les patients souffrant de neutropénie chronique sévère (NCS)

Posologie

Neutropénie congénitale :

La dose initiale recommandée est de 1,2 MU/kg/jour (12 µg/kg/jour) en dose unique ou en doses fractionnées.

Neutropénie idiopathique ou cyclique :

La dose initiale recommandée est de 0,5 MU/kg/jour (5 µg/kg/jour) 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 le nombre des neutrophiles au-dessus de $1,5 \times 10^9/L$. Lorsque la réponse a été obtenue, la dose minimale efficace, nécessaire pour maintenir le taux de neutrophiles, doit être recherché.

L'administration quotidienne au long cours est nécessaire pour maintenir un taux de neutrophiles adéquat. Après 1 ou 2 semaine(s) 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 au cas par cas toutes les 1 à 2 semaine(s) pour maintenir le taux moyen de neutrophiles entre $1,5 \times 10^9/L$ et $10 \times 10^9/L$. 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 présentaient une réponse complète à des doses $\leq 24 \mu\text{g/kg/jour}$. La sécurité à long terme du filgrastim à des doses $> 24 \mu\text{g/kg/jour}$ chez les patients atteints de neutropénie chronique sévère (NCS) n'a pas été établie.

Mode d'administration

Neutropénie congénitale, idiopathique ou cyclique : le filgrastim doit être administré par injection sous-cutanée.

Chez les patients infectés par le VIH

Posologie

Pour la correction de la neutropénie :

La dose initiale recommandée de filgrastim est de 0,1 MU/kg/jour (1 µg/kg/jour) ; elle peut être augmentée par paliers jusqu'à un maximum de 0,4 MU/kg/jour (4 µg/kg/jour) pour obtenir et maintenir un taux normal et stable de polynucléaires neutrophiles (PNN $> 2,0 \times 10^9/L$). 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 MU/kg/jour (10 µg/kg/jour) pour corriger la neutropénie.

Pour le 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 recherché. Il est recommandé d'ajuster la dose initiale en administrant, un jour sur deux, 30 MU/jour (300 µg/jour). Selon la réponse du patient, un ajustement posologique supplémentaire pourra être nécessaire pour maintenir le taux moyen de polynucléaires neutrophiles à une valeur supérieure à $2,0 \times 10^9/L$. Lors des essais cliniques, des doses de 30 MU/jour (300 µg/jour), administrées 1 à 7 jours par semaine, ont été nécessaires pour maintenir un taux de PNN $> 2,0 \times 10^9/L$, 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 $> 2,0 \times 10^9/L$.

Mode d'administration

Correction de la neutropénie ou maintien d'un taux normal de polynucléaires neutrophiles : le filgrastim doit être administré par injection sous-cutanée.

Personnes âgées

Les essais cliniques du filgrastim ont inclus un nombre réduit de patients âgés. Cependant, aucune étude spécifique n'ayant été réalisée dans cette population de patients, aucune recommandation concernant la posologie ne peut, en conséquence, être faite.

Insuffisance rénale

Les études du filgrastim chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère démontrent que les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique sont similaires à ceux observés chez les sujets normaux. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans ces conditions.

Utilisation pédiatrique en cancérologie et dans la neutropénie chronique sévère (NCS)

Soixante-cinq pour cent des patients étudiés dans le programme essai sur la NCS étaient âgés de moins de 18 ans. L'efficacité du traitement 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 patients pédiatriques traités pour une NCS.

Les données issues des études cliniques effectuées en pédiatrie indiquent que l'innocuité et l'efficacité du 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 une chimiothérapie cytotoxique myélosuppressive.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active 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 spéciales et précautions toutes indications confondues

Hypersensibilité

Des cas d'hypersensibilité, incluant des réactions anaphylactiques, survenus lors du traitement initial ou de traitements ultérieurs, ont été rapportés chez des patients traités par le filgrastim.

L'administration de Filgrastim HEXAL doit être définitivement arrêtée chez les patients présentant une hypersensibilité cliniquement significative. Ne pas administrer Filgrastim HEXAL chez des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au filgrastim ou au pegfilgrastim.

Effets indésirables pulmonaires

Après administration de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF), des effets indésirables pulmonaires ont été rapportés, en particulier des pneumopathies interstitielles diffuses.

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 aiguë (ARDS). Dans de telles circonstances, le filgrastim doit être arrêté et un traitement approprié doit être instauré.

Glomérulonéphrite

Des cas de glomérulonéphrite ont été signalés chez des patients recevant du filgrastim ou du pegfilgrastim. Généralement, ces cas de glomérulonéphrite se sont résolus après réduction de la dose ou arrêt du filgrastim ou du pegfilgrastim. Une surveillance au moyen d'analyses d'urine est recommandée.

Syndrome de fuite capillaire

Des cas de syndrome de fuite capillaire, pouvant engager le pronostic vital si le traitement n'est pas initié à temps, ont été rapportés suite à l'administration de facteur de croissance de la lignée granulocytaire. Ce syndrome se caractérise 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).

Splénomégalie et rupture splénique

Des cas généralement asymptomatiques de splénomégalie et des cas de rupture splénique ont été rapportés chez des patients et des donneurs sains suite à l'administration de filgrastim. Certains cas de rupture splénique ont été fatals. Par conséquent, une surveillance clinique du volume de la rate doit être instituée (par ex., examen clinique, échographie). Un diagnostic de rupture splénique devra être envisagé chez les donneurs sains et/ou chez les patients présentant une douleur au niveau de l'hypochondre gauche ou une douleur au sommet de l'épaule. Des réductions de la dose de filgrastim ont permis un ralentissement de l'évolution ou un arrêt de la splénomégalie chez les patients atteints de neutropénie chronique sévère et chez 3 % des patients, une splénectomie a été nécessaire.

Croissance de cellules malignes

Le G-CSF peut favoriser la croissance des cellules myéloïdes *in vitro* et des effets similaires peuvent être observés sur certaines cellules non myéloïdes *in vitro*.

Syndrome myélodysplasique ou leucémie myéloïde chronique

L'innocuité et l'efficacité de l'administration du filgrastim chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique ou de leucémie myéloïde chronique n'ont pas été établies. L'utilisation de filgrastim n'est pas indiquée dans ces pathologies. Il importe de bien différencier une transformation blastique de leucémie myéloïde chronique d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM).

Leucémie aiguë myéloïde

Les données de tolérance et d'efficacité disponibles étant limitées, le filgrastim doit être administré avec précaution chez les patients atteints de LAM secondaire. L'innocuité et l'efficacité 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)].

Thrombocytopénie

Une thrombocytopénie a été rapportée chez des patients recevant du filgrastim. La numération des plaquettes doit être étroitement surveillée, en particulier au cours des premières semaines de traitement par le filgrastim. Une interruption temporaire du traitement ou une diminution de la dose de filgrastim doivent être envisagées chez les patients avec neutropénie chronique sévère qui développent une thrombocytopénie (numération de plaquettes < 100 x10⁹/L).

Leucocytose

Une leucocytose supérieure ou égale à $100 \times 10^9/L$ a été observée chez moins de 5 % des sujets atteints de cancer recevant du filgrastim à des doses supérieures à 0,3 MU/kg/jour (3 µg/kg/jour). Aucun effet indésirable directement attribuable à ce niveau de leucocytose n'a été rapporté. Cependant, en raison des risques potentiels associés à une hyperleucocytose, une numération leucocytaire à intervalles réguliers devra être réalisée lors du traitement par le filgrastim. Si le nombre de leucocytes est supérieur à $50 \times 10^9/L$ après la date attendue du nadir, le filgrastim doit être arrêté immédiatement. Lorsqu'il est administré pour la mobilisation de CSP, le filgrastim doit être arrêté ou le dosage diminué si le nombre de leucocytes est supérieur à $70 \times 10^9/L$.

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque potentiel d'immunogénicité. Les taux de production d'anticorps anti-filgrastim sont généralement faibles. Des anticorps liants peuvent être présents, comme avec tous les médicaments biologiques ; cependant, jusqu'à présent ceux-ci n'ont pas été associés à une activité neutralisante.

Mises en garde spéciales et précautions associées aux comorbidités

Précautions spéciales chez les patients porteurs du trait drépanocytaire et atteints de drépanocytose

Des crises drépanocytaires, parfois fatales, ont été rapportées lors de l'utilisation de filgrastim chez des patients porteurs sains du trait drépanocytaire ou atteints d'anémie falciforme. Les médecins doivent être très prudents lorsqu'ils prescrivent du filgrastim à des patients porteurs sains du trait drépanocytaire ou atteints d'anémie falciforme.

Ostéoporose

Il est souhaitable d'assurer une surveillance de la densité osseuse chez les patients ayant un terrain ostéoporotique et dont le traitement continu par le filgrastim est prévu pour une durée supérieure à 6 mois.

Précautions particulières chez les patients atteints de cancer

Le filgrastim ne doit pas être utilisé pour augmenter les doses de chimiothérapie cytotoxique au-delà des dosages établis.

Risques associés à la chimiothérapie intensive

Une prudence particulière est requise lors du traitement de patients par chimiothérapie à doses élevées car les effets bénéfiques sur l'évolution tumorale n'ont pas été démontrés et une chimiothérapie intensive peut comporter des effets toxiques accrus, en particulier cardiaques, pulmonaires, neurologiques et dermatologiques (se référer aux informations de prescription concernant la chimiothérapie utilisée).

Effet de la chimiothérapie sur les érythrocytes et les thrombocytes

Le traitement par le filgrastim seul n'agit pas en soi sur la thrombocytopénie ni sur l'anémie dues à la chimiothérapie myélosuppressive. Du fait de l'administration possible de doses plus élevées de chimiothérapie (c'est-à-dire dose complète du schéma prescrit), les risques de thrombocytopénie et d'anémie peuvent être majorés. Il est recommandé de surveiller régulièrement la numération plaquettaire et l'hématocrite. Il faut être particulièrement attentif lors de l'administration d'agents de chimiothérapie, seuls ou associés, connus pour être thrombopéniants.

Il a été montré que l'utilisation de CSP mobilisées par le filgrastim réduit l'intensité et la durée de la thrombocytopénie liée à une chimiothérapie myélosuppressive ou myéloablative.

Autres précautions spéciales

Les effets du filgrastim chez les patients présentant une diminution significative 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 présentant une réduction des précurseurs des neutrophiles (par exemple, chez les patients traités par une radiothérapie étendue ou une chimiothérapie prolongée ou chez les patients présentant une infiltration médullaire de la tumeur).

Des troubles vasculaires, notamment des syndromes veino-occlusifs et des modifications des volumes hydriques, ont été rapportés de façon occasionnelle chez des patients recevant une chimiothérapie à haute dose suivie d'une transplantation.

Des cas de réaction du greffon contre l'hôte (GvH), dont certains d'issue fatale, ont été observés chez des patients recevant le G-CSF après une greffe allogénique de moelle osseuse (voir rubriques 4.8 et 5.1).

L'augmentation de l'activité hématopoïétique de la moelle osseuse en réponse à un traitement par facteur de croissance a été associée à des anomalies transitoires à la scintigraphie osseuse. Ceci doit être pris en compte lors de l'interprétation des résultats de la scintigraphie osseuse.

Une aortite a été signalée après administration de G-CSF chez des sujets sains et des patients atteints d'un cancer. Les symptômes ressentis comprenaient: fièvre, douleurs abdominales, malaise, maux de dos et augmentation des marqueurs inflammatoires (p. ex. protéine C-réactive et nombre de globules blancs). Dans la plupart des cas, l'aortite a été diagnostiquée par un examen TDM et a été résolue après l'arrêt du traitement par G-CSF. Voir également rubrique 4.8.

Précautions particulières chez les patients envisageant une mobilisation de CSP

Mobilisation

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

Exposition préalable à des agents cytotoxiques

Les patients ayant reçu au préalable une chimiothérapie intensive très myélosuppressive peuvent ne pas présenter une mobilisation des CSP suffisante pour obtenir le rendement recommandé ($\geq 2,0 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg) ou l'accélération de la normalisation du taux des plaquettes.

Certains agents cytotoxiques sont particulièrement toxiques pour les cellules souches progénitrices et peuvent diminuer leur mobilisation. Des agents tels que le melphalan, la carmustine (BCNU) et le carboplatine peuvent réduire le rendement en cellules souches s'ils sont administrés pendant de longues périodes avant l'initiation de la mobilisation. Néanmoins, l'administration de melphalan, carboplatine ou BCNU, associée à celle du filgrastim, s'est montrée efficace pour la mobilisation des cellules souches. Si une greffe de CSP 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 portée au nombre de cellules souches recueillies avant l'administration de la chimiothérapie à haute dose chez ces patients. 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 méthodologie utilisée. Les recommandations quantitatives basées sur les études d'autres laboratoires doivent 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 la chimiothérapie à haute dose.

La recommandation d'un rendement minimum de cellules CD34⁺ $\geq 2,0 \times 10^6/\text{kg}$ est basée sur l'expérience publiée dans la littérature, démontrant une reconstitution hématologique correcte. Il semble que des rendements en CD34⁺ supérieurs soient liés à une récupération plus rapide, et des rendements inférieurs à une récupération plus lente.

Précautions particulières chez les donneurs sains envisageant une mobilisation de cellules souches progénitrices

La mobilisation des CSP n'apporte aucun bénéfice direct aux donneurs sains et doit être envisagée uniquement dans le cadre de la transplantation allogénique de cellules souches.

La mobilisation des 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 aux valeurs hématologiques et aux maladies infectieuses.

L'innocuité et l'efficacité du filgrastim n'ont pas été évaluées chez les donneurs sains âgés de moins de 16 ans ou de plus de 60 ans.

Une thrombocytémie 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 attribués à la procédure de cytophèrese.

Si plus d'une cytophèrese est nécessaire, une attention particulière doit être portée aux 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 présentant des anomalies connues de l'hémostase.

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 anomalies cytogénétiques transitoires ont été observées chez les donneurs sains suite à l'utilisation de G-CSF. La signification de ces changements est inconnue. 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.

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 réaction du greffon contre l'hôte, en comparaison avec la greffe de moelle osseuse.

Précautions particulières chez les patients atteints de NCS

Le filgrastim ne doit pas être administré à des patients présentant une neutropénie congénitale sévère et développant une leucémie ou présentant des signes d'évolution leucémique.

Numération sanguine

D'autres modifications de la numération sanguine peuvent apparaître, notamment une anémie ou des augmentations transitoires des précurseurs myéloïdes. Une surveillance étroite de la numération sanguine est donc requise.

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'anémie 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.

De rares cas (environ 3 %) de syndromes myélodysplasiques (SMD) ou de leucémies ont été observés lors d'essais cliniques chez les patients atteints de neutropénie chronique sévère traités par le filgrastim. Ces observations n'ont été faites que dans les cas de neutropénie congénitale. Cependant, les SMD et leucémies sont des complications naturelles de la maladie et la relation avec le traitement par 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. On ignore encore si le traitement à long terme des patients atteints de neutropénie chronique sévère favorise l'apparition d'anomalies cytogénétiques, d'un SMD ou d'une 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 particulières

Les causes de neutropénie transitoire, telles que les infections virales, doivent être écartées.

Les hématuries ont été fréquentes et des protéinuries sont survenues chez quelques patients. Des analyses d'urine doivent être effectuées régulièrement afin de déceler ces effets.

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

Précautions particulières chez les patients infectés par le VIH

Numération sanguine

La numération des polynucléaires neutrophiles (PNN) doit être étroitement surveillée, en particulier au cours des premières semaines du traitement par le filgrastim. Certains patients peuvent répondre très rapidement au traitement, avec dès le début une forte augmentation du taux de polynucléaires neutrophiles. Il est recommandé de surveiller le taux de PNN quotidiennement 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, 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 MU/jour (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 du filgrastim.

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

Le filgrastim ne prévient pas la thrombocytopénie et l'anémie dues aux médicaments myélosuppresseurs. Du fait de la possibilité d'administrer des doses ou des associations plus importantes de ces médicaments avec un traitement par le filgrastim, les risques de thrombocytopénie 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

Les infections opportunistes comme celles à *Mycobacterium avium* ou les 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 du filgrastim sur la neutropénie due à une infection ou à une affection maligne envahissant la moelle osseuse n'ont pas été déterminés avec précision.

Excipients

Filgrastim HEXAL contient du sorbitol (E420). Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas recevoir ce médicament, sauf en cas d'extrême nécessité.

Les bébés et les jeunes enfants (moins de 2 ans) peuvent ne pas avoir reçu de diagnostic d'intolérance héréditaire au fructose (IHF). Les médicaments contenant du fructose/sorbitol administrés par voie intraveineuse peuvent engager le pronostic vital et doivent être contre-indiqués dans cette population, sauf en cas de nécessité clinique absolue et en l'absence d'alternatives disponibles.

L'historique détaillé des symptômes d'IHF doit être recueilli pour chaque patient avant de prescrire ce médicament.

Afin d'améliorer la traçabilité des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSFs), le nom commercial du produit administré doit être clairement précisé dans le dossier du patient.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'innocuité et l'efficacité de l'administration de filgrastim et d'une chimiothérapie myélosuppressive cytotoxique n'ont pas été formellement établies. L'utilisation du 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.

Le lithium favorisant 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 ou il existe des données limitées sur l'utilisation du filgrastim chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Une augmentation du nombre d'avortements spontanés a été observée chez le lapin à des doses plusieurs fois supérieures à l'exposition clinique et en présence de toxicité maternelle (voir rubrique 5.3). Il a été rapporté dans la littérature des cas de passage transplacentaire du filgrastim chez des femmes enceintes.

Filgrastim HEXAL n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du filgrastim/métabolites dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Filgrastim HEXAL en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Le filgrastim n'a pas affecté les performances de reproduction, ni la fertilité chez les rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le filgrastim peut avoir un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses peuvent survenir après l'administration de filgrastim (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus sévères pouvant survenir au cours d'un traitement par filgrastim incluent : réaction anaphylactique, effets indésirables pulmonaires graves (y compris pneumonie interstitielle et SDRA), syndrome de fuite capillaire, splénomégalie sévère/rupture splénique, transformation en syndrome myélodysplasique ou en leucémie chez les patients atteints de NCS, GvH chez les patients ayant reçu une greffe allogénique de moelle osseuse ou une greffe de cellules souches progénitrices, ou crise drépanocytaire chez les patients atteints de drépanocytose.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont fièvre, douleurs musculo-squelettiques (qui comprend douleurs osseuses, dorsalgies, arthralgies, myalgies, douleurs dans les extrémités, douleurs musculo-squelettiques, douleurs thoraciques musculo-squelettiques, douleurs dans le cou), anémie, vomissements et nausées. Au cours des essais cliniques chez les patients atteints de cancer, les douleurs musculo-squelettiques ont été légères ou modérées chez 10 % des patients et sévères chez 3 % des patients.

b. Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les données des tableaux ci-dessous décrivent les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques ou ayant fait l'objet d'une notification spontanée. Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité, au sein de chaque groupe de fréquence.

Classification système-organe MedDRA	Effets indésirables				
	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100)	Rare (≥1/10 000, <1/1 000)	Très rare (<1/10 000)
Infections et infestations		Sepsis Bronchite Infection des voies respiratoires supérieures Infection des voies urinaires			
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie Anémie ^c	Splénomégalie ^a Diminution du taux d'hémoglobine ^c	Leucocytose ^a	Rupture splénique ^a Anémie falciforme avec crise	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité Hypersensibilité au médicament ^a Réaction du greffon contre l'hôte ^b	Réaction anaphylactique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit ^c Élévation du taux sanguin de lactate déshydrogénase	Hyperuricémie Élévation de l'uricémie	Diminution de la glycémie Pseudogoutte ^a (chondrocalcinose à dépôts de cristaux de pyrophosphate) Modifications des volumes hydriques	
Affections psychiatriques		Insomnie			

Classification système-organe MedDRA	Effets indésirables				
	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100)	Rare (≥1/10 000, <1/1 000)	Très rare (<1/10 000)
Affections du système nerveux	Céphalées ^a	Sensations vertigineuses Hypoesthésie Paresthésie			
Affections vasculaires		Hypertension Hypotension	Syndrome veino-occlusif ^{pd}	Aortite Syndrome de fuite capillaire ^a	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Hémoptysie Dyspnée Toux ^a Douleur oropharyngée ^{a, c} Épistaxis	Syndrome de détresse respiratoire aiguë ^a Insuffisance respiratoire ^a Œdème pulmonaire ^a Hémorragie pulmonaire Pneumonie interstitielle ^a Infiltrations pulmonaires ^a Hypoxie		
Affections gastro-intestinales	Diarrhées ^{a, e} Vomissements ^{a, e} Nausées ^a	Douleur buccale Constipation ^c			
Affections hépatobiliaires		Hépatomégalie Élévation du taux sanguin de phosphatases alcalines	Élévation de l'aspartate aminotransférase Élévation de la gamma-glutamyltransférase		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie ^a	Éruption cutanée ^a Érythème	Éruption maculopapulaire	Vascularite cutanée Syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique)	

Classification système-organe MedDRA	Effets indésirables				
	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100)	Rare (≥1/10 000, <1/1 000)	Très rare (<1/10 000)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur musculo-squelettique ^c	Spasmes musculaires	Ostéoporose	Diminution de la densité osseuse Exacerbation de la polyarthrite rhumatoïde	
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie Hématurie	Protéinurie	Glomérulo-néphrite Anomalie urinaire	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ^a Inflammation des muqueuses ^a Pyrexie	Douleur thoracique ^a Douleur ^a Asthénie ^a Malaise ^c Œdème périphérique ^c	Réaction au site d'injection		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Réaction à la transfusion ^e			

^a Voir rubrique c (Description de certains effets indésirables)

^b Des cas de RGCH et des issues fatales ont été rapportés chez des patients suite à une greffe allogénique de moelle osseuse (voir rubrique c).

^c Comprend des douleurs osseuses, des dorsalgies, des arthralgies, des myalgies, des douleurs dans les extrémités, des douleurs musculo-squelettiques, des douleurs thoraciques musculo-squelettiques, des douleurs dans le cou

^d Des cas ont été rapportés au cours de la surveillance après commercialisation chez des patients ayant reçu une greffe de moelle osseuse ou traités en vue de la mobilisation des CSP

^e Effets indésirables ayant une incidence plus élevée chez les patients recevant du filgrastim que chez ceux prenant le placebo, et associés aux séquelles de l'affection maligne sous-jacente ou de la chimiothérapie cytotoxique

c. Description de certains effets indésirables particuliers

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, incluant anaphylaxie, éruption cutanée, urticaire, angio-œdème, dyspnée et hypotension, survenues lors du traitement initial ou d'un traitement ultérieur, ont été rapportées dans le cadre des études cliniques et de la pharmacovigilance. Globalement, ces réactions ont été signalées plus fréquemment à la suite d'une administration IV. Dans certains cas, les symptômes sont réapparues lors d'une nouvelle exposition au produit, ce qui suggère un lien de causalité. L'administration de filgrastim doit être définitivement arrêtée chez les patients connaissant une réaction allergique grave.

Effets indésirables pulmonaires

Dans le cadre des études cliniques et au cours de la surveillance après commercialisation, des effets indésirables pulmonaires, incluant des pneumopathies interstitielles, des œdèmes pulmonaires et des infiltrations pulmonaires, ont été rapportés ; dans certains cas, ces effets ont évolué vers une insuffisance respiratoire ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) pouvant avoir une issue fatale (voir rubrique 4.4).

Splénomégalie et rupture splénique

Des cas de splénomégalie et de rupture splénique ont été observés à la suite de l'administration de filgrastim. Certains cas de rupture splénique ont été fatals (voir rubrique 4.4).

Syndrome de fuite capillaire

Des cas de syndrome de fuite capillaire ont été rapportés lors de l'utilisation des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire. Les cas rapportés concernaient généralement des patients atteints de pathologies malignes à un stade avancé, de sepsis, recevant de multiples chimiothérapies ou sous aphérèse (voir rubrique 4.4).

Vascularite cutanée

Des cas de vascularite cutanée ont été signalés chez des patients traités par le filgrastim. Le mécanisme de la vascularite chez les patients recevant du filgrastim n'est pas connu. Lors du traitement au long cours, une vascularite cutanée a été rapportée chez 2 % des patients atteints de NCS.

Leucocytose

Une leucocytose (leucocytes $> 50 \times 10^9/L$) a été rapportée chez 41 % des donneurs sains et une thrombocytopénie transitoire (plaquettes $< 100 \times 10^9/L$) a été rapportée chez 35 % des donneurs à la suite de l'administration du filgrastim et de la cytophérèse (voir rubrique 4.4).

Syndrome de Sweet

Des cas de syndromes de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique) ont été rapportés chez des patients traités par le filgrastim.

Pseudogoutte (chondrocalcinose à dépôts de cristaux de pyrophosphate)

Des cas de pseudogoutte (chondrocalcinose à dépôts de cristaux de pyrophosphate) ont été rapportés chez des patients atteints de cancer traités par le filgrastim.

Réaction du greffon contre l'hôte (GvH)

Des cas de GvH et des issues fatales ont été rapportés chez des patients recevant le G-CSF après une greffe allogénique de moelle osseuse (voir rubriques 4.4 et 5.1).

d. Population pédiatrique

Les données des études cliniques chez les patients pédiatriques indiquent que la sécurité et l'efficacité du filgrastim sont similaires chez les adultes et les enfants recevant une chimiothérapie cytotoxique, ce qui suggère que la pharmacocinétique du filgrastim ne présente pas de différences en fonction de l'âge. Le seul effet indésirable régulièrement rapporté a été les douleurs musculo-squelettiques, ce qui ne diffère pas de l'expérience acquise chez la population adulte.

Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour permettre d'évaluer davantage l'utilisation du filgrastim chez les sujets pédiatriques.

e. Autres populations particulières

Utilisation en gériatrie

Aucune différence globale de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre les sujets âgés de plus de 65 ans et les adultes plus jeunes (> 18 ans) recevant une chimiothérapie cytotoxique et l'expérience clinique n'a révélé aucune différence de réponse au traitement entre les patients âgés et les patients adultes plus jeunes. Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour permettre d'évaluer l'utilisation du filgrastim chez les sujets gériatriques dans les autres indications approuvées du filgrastim.

Patients pédiatriques atteints de NCS

Des cas de diminution de la densité osseuse et d'ostéoporose ont été rapportés chez des patients pédiatriques atteints de neutropénie chronique sévère ayant reçu un traitement chronique par le filgrastim.

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

Les effets d'un surdosage du filgrastim n'ont pas été établis. L'interruption du traitement par le filgrastim entraîne habituellement une réduction de 50 % des neutrophiles circulants en l'espace de 1 à 2 jour(s), et un retour à des taux normaux en 1 à 7 jour(s).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunostimulants, facteur de croissance leucocytaire, Code ATC : L03AA02

Filgrastim HEXAL 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. Filgrastim HEXAL, 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 neutropénie chronique sévère, le filgrastim peut aussi induire une faible augmentation du nombre des éosinophiles et des basophiles circulants par rapport aux valeurs initiales. Certains de ces patients présentent déjà une éosinophilie ou une basophilie avant le traitement. Aux posologies recommandées, l'augmentation du taux de polynucléaires neutrophiles est dose-dépendante. Les neutrophiles produits en réponse au filgrastim possèdent des fonctions normales ou activées, comme le démontrent les tests de chimiotactisme et de phagocytose. Après arrêt du traitement par le filgrastim, le nombre de polynucléaires neutrophiles circulants diminue de 50 % en 1 à 2 jour(s) et se normalise dans un délai de 1 à 7 jour(s).

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 la durée des

neutropénies fébriles, de l'utilisation d'antibiotiques et de l'hospitalisation après une chimiothérapie d'induction pour une leucémie aiguë myéloïde ou après une chimiothérapie myélosuppressive suivie d'une greffe de moelle. L'incidence de la fièvre et des infections documentées n'a pas été réduite dans ces contextes. La durée de la fièvre n'a pas été réduite chez les patients sous chimiothérapie myélosuppressive suivie d'une greffe de moelle.

L'administration du filgrastim soit utilisé seul, soit après une chimiothérapie entraîne un passage de cellules souches progénitrices 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.

Chez les receveurs de CSP allogéniques obtenues après mobilisation par le filgrastim, la reconstitution hématologique est significativement plus rapide que chez les patients recevant une greffe de moelle osseuse allogénique avec, un délai significativement plus court de récupération plaquettaire non soutenue par transfusion plaquettaire.

Une étude rétrospective européenne évaluant l'utilisation de G-CSF à la suite d'une greffe de moelle osseuse allogénique chez des patients atteints de leucémie aiguë a indiqué un risque accru de GvH, de mortalité associée au traitement (MAT), ainsi que de mortalité, lorsque le G-CSF était administré. Une étude internationale rétrospective distincte chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde et de leucémie chronique myéloïde n'a montré aucun effet sur le risque de GvH, MAT et mortalité. Une méta-analyse d'études portant sur des allogreffes, incluant les résultats de 9 études prospectives randomisées, 8 études rétrospectives et 1 étude cas-témoins, n'a détecté aucun effet sur le risque de GvH aiguë, de GvH chronique ou de mortalité précoce associée au traitement.

Risque Relatif (IC à 95 %) de GvH et de MAT à la suite d'un traitement par G-CSF après greffe de moelle osseuse					
Publication	Période de l'étude	n	GvH de grade aigu II - IV	GvH chronique	MAT
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)
Étude 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)
Étude internationale rétrospective (2006)	1995 - 2000 ^b	2 110	1,11 (0,86–1,42)	1,10 (0,86–1,39)	1,26 (0,95–1,67)

^a L'analyse comprend des études impliquant des greffes de moelle osseuse au cours de cette période ; dans certaines études, du GM-CSF a été utilisé.

^b L'analyse comprend des patients ayant reçu une greffe de moelle osseuse au cours de cette période.

Utilisation du filgrastim pour la mobilisation des CSP chez les donneurs sains en vue d'une allogreffe de CSP

Chez les donneurs sains, la dose de 1 MU/kg/jour (10 µg/kg/jour) administrée par voie sous-cutanée pendant 4 à 5 jours consécutifs permet de collecter chez la majorité des donneurs une quantité supérieure ou égale à 4×10^6 cellules CD34⁺ / kg de poids corporel du receveur après deux cytophérèses.

L'utilisation du filgrastim chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénie chronique sévère (neutropénie congénitale sévère, neutropénie cyclique et neutropénie idiopathique) induit une augmentation prolongée du chiffre absolu des neutrophiles dans la circulation périphérique et une réduction du risque infectieux et de ses conséquences.

L'utilisation du filgrastim chez les patients infectés par le 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 VIH ayant reçu du filgrastim, aucune augmentation de la réplication virale du VIH n'a été mise en évidence.

Comme les autres facteurs de croissance hématopoïétiques, le G-CSF a montré *in vitro* des propriétés de stimulation des cellules endothéliales humaines.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des études croisées randomisées, en double aveugle, à dose unique ou multiple, menées chez 204 volontaires sains ont montré que le profil pharmacocinétique de Filgrastim HEXAL est comparable à celui du produit de référence après administration par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

Absorption

L'administration sous-cutanée d'une dose unique de 0,5 MU/kg (5 µg/kg) a conduit à une concentration sérique maximale (C_{max}) après une t_{max} de $4,5 \pm 0,9$ heures (moyenne \pm écart type).

Distribution

Le volume de distribution dans le sang est d'environ 150 mL/kg. Suite à l'administration sous-cutanée des doses recommandées, la concentration sérique s'est maintenue au-dessus de 10 ng/mL pendant 8 à 16 heures. Il existe une corrélation linéaire positive entre la dose et la concentration sérique du filgrastim, que le produit soit administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Élimination

La demi-vie d'élimination sérique médiane ($t_{1/2}$) du filgrastim après administration sous-cutanée de doses uniques a été comprise entre 2,7 heures (1,0 MU/kg, 10 µg/kg) et 5,7 heures (0,25 MU/kg, 2,5 µg/kg) et a atteint 8,5 à 14 heures respectivement après 7 jours de traitement.

Après administration de filgrastim en perfusion continue pendant une durée allant jusqu'à 28 jours, chez des patients en phase de récupération suite à une greffe de moelle osseuse autologue, aucun signe d'accumulation du médicament n'a été observé et les demi-vies d'élimination ont été comparables.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le filgrastim a été étudié lors d'études de toxicité à dose répétée allant jusqu'à un an ; elles ont révélé des changements attribuables aux actions pharmacologiques attendues, incluant augmentation des leucocytes, hyperplasie myéloïde de la moelle osseuse, granulopoïèse extramédullaire et splénomégalie. Ces modifications étaient réversibles après l'arrêt du traitement.

Les effets du filgrastim sur le développement prénatal ont été étudiés chez le rat et le lapin. L'administration par voie intraveineuse (80 µg/kg/jour) de filgrastim à des lapins pendant la période d'organogenèse a été toxique pour la mère, augmente les avortements spontanés, les pertes post-implantatoires et diminue la taille moyenne d'une portée vivante ainsi que le poids foetal.

Sur la base des données rapportées pour un produit similaire au filgrastim de référence, des résultats comparables ainsi qu'une augmentation des malformations fœtales ont été observés à une dose de 100 µg/kg/jour, une dose toxique pour la mère qui correspondait à une exposition systémique d'environ 50 à 90 fois les expositions observées chez les patients traités avec la dose clinique de 5 µg/kg/jour. La dose à laquelle ont été observés des effets indésirables de toxicité embryo-fœtale dans cette étude était de 10 µg/kg/jour, ce qui correspondait à une exposition systémique d'environ 3 à 5 fois les expositions observées chez les patients traités avec la dose clinique.

Chez les rates enceintes, aucune toxicité pour le fœtus, ni pour la mère n'a été observée à des doses allant jusqu'à 575 µg/kg/jour. La progéniture des rats ayant reçu du filgrastim lors des périodes périnatales et d'allaitement a montré un retard de différenciation externe et un retard de croissance (≥ 20 µg/kg/jour) ainsi qu'une légère diminution du taux de survie (100 µg/kg/jour).

Il n'a pas été observé d'effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles avec le filgrastim.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide de glutamine
Sorbitol (E420)
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Filgrastim HEXAL ne doit pas être dilué dans une solution saline.

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 s'il est dilué dans une solution de glucose 50 mg/mL (5%) (voir rubrique 6.6).

6.3 Durée de conservation

36 mois

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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pendant sa durée de vie et pour l'usage ambulatoire, le patient peut sortir le produit du réfrigérateur et le conserver à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) durant une période unique pouvant aller jusqu'à 72 heures. À l'issue de cette période, le produit ne doit plus être remis au réfrigérateur et doit être jeté.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie (verre de type I) avec une aiguille d'injection (acier inoxydable), munie ou non d'un dispositif de sécurité, contenant 0,5 mL de solution.

Boîtes de 1, 3, 5 ou 10 seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. Seules les solutions limpides sans particules doivent être utilisées.

Une exposition accidentelle à la congélation n'affecte pas la stabilité du filgrastim.

Filgrastim HEXAL ne contient aucun conservateur. Du fait du risque de contamination microbienne, les seringues préremplies de Filgrastim HEXAL sont exclusivement à usage unique.

Dilution préalable à l'administration (optionnelle)

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

Une dilution à une concentration finale < 0,2 MU/mL (2 µg/mL) n'est jamais recommandée.

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

Exemple : dans un volume final de 20 mL, toutes les doses de filgrastim inférieures à 30 MU (300 µg) doivent être administrées avec 0,2 mL d'albumine humaine sérique à 200 mg/mL (20 %) Ph. Eur.

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

Utilisation de la seringue préremplie munie d'un protège aiguille de sécurité

Le protège aiguille de sécurité couvre l'aiguille après l'injection pour prévenir toute blessure par l'aiguille. Cela n'affecte pas le fonctionnement normal de la seringue. Appuyer doucement et régulièrement sur le piston jusqu'à ce que la dose entière ait été administrée et qu'il ne soit plus possible d'appuyer sur le piston. En maintenant une certaine pression sur le piston, retirer l'aiguille du patient. Le protège aiguille de sécurité couvrira l'aiguille dès que le piston sera relâché.

Utilisation de la seringue préremplie sans protège aiguille de sécurité

Administrer la dose selon le protocole standard.

Élimination

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

HEXAL AG
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Allemagne

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

Filgrastim HEXAL 30 MU/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie

EU/1/08/496/001

EU/1/08/496/002

EU/1/08/496/003

EU/1/08/496/004

EU/1/08/496/009

EU/1/08/496/010

EU/1/08/496/011

EU/1/08/496/012

Filgrastim HEXAL 48 MU/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie

EU/1/08/496/005

EU/1/08/496/006

EU/1/08/496/007

EU/1/08/496/008

EU/1/08/496/013

EU/1/08/496/014

EU/1/08/496/015

EU/1/08/496/016

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

Date de première autorisation : 6 février 2009

Date de dernier renouvellement : 13 novembre 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

<{MM/AAAA}>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) 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(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Autriche

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Autriche

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)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont 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 ses actualisations publiées 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 de pharmacovigilance 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.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR – SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Filgrastim HEXAL 30 MU/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie

Filgrastim

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque seringue préremplie contient 30 millions d'unités (correspondant à 300 microgrammes) de filgrastim dans 0,5 mL (60 MU/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acétate de glutamine, polysorbate 80, eau pour préparations injectables et sorbitol (E420). Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie.

1 seringue préremplie avec aiguille sans protège aiguille de sécurité
3 seringues préremplies avec aiguille sans protège aiguille de sécurité
5 seringues préremplies avec aiguille sans protège aiguille de sécurité
10 seringues préremplies avec aiguille sans protège aiguille de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour usage unique. Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée ou intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE 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
Après dilution, utiliser dans les 24 heures.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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**

HEXAL AG
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Allemagne

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

EU/1/08/496/009
EU/1/08/496/010
EU/1/08/496/011
EU/1/08/496/012

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Filgrastim HEXAL 30 MU/0,5 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR – SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Filgrastim HEXAL 48 MU/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie

Filgrastim

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque seringue préremplie contient 48 millions d'unités (correspondant à 480 microgrammes) de filgrastim dans 0,5 mL (96 MU/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acétate de glutamine, polysorbate 80, eau pour préparations injectables et sorbitol (E420). Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie.

1 seringue préremplie avec aiguille sans protège aiguille de sécurité
3 seringues préremplies avec aiguille sans protège aiguille de sécurité
5 seringues préremplies avec aiguille sans protège aiguille de sécurité
10 seringues préremplies avec aiguille sans protège aiguille de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour usage unique. Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée ou intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE 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
Après dilution, utiliser dans les 24 heures.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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**

HEXAL AG
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Allemagne

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

EU/1/08/496/013
EU/1/08/496/014
EU/1/08/496/015
EU/1/08/496/016

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Filgrastim HEXAL 48 MU/0,5 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR – SERINGUE PRÉREMPLIE AVEC AIGUILLE MUNIE D'UN DISPOSITIF DE SÉCURITÉ****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Filgrastim HEXAL 30 MU/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie

Filgrastim

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque seringue préremplie contient 30 millions d'unités (correspondant à 300 microgrammes) de filgrastim dans 0,5 mL (60 MU/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acétate de glutamine, polysorbate 80, eau pour préparations injectables et sorbitol (E420). Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie.

1 seringue préremplie avec une aiguille munie d'un protège aiguille de sécurité
3 seringues préremplies avec une aiguille munie d'un protège aiguille de sécurité
5 seringues préremplies avec une aiguille munie d'un protège aiguille de sécurité
10 seringues préremplies avec une aiguille munie d'un protège aiguille de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour usage unique. Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée ou intraveineuse.

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

Après dilution, utiliser dans les 24 heures.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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**

HEXAL AG
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Allemagne

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

EU/1/08/496/001
EU/1/08/496/002
EU/1/08/496/003
EU/1/08/496/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Filgrastim HEXAL 30 MU/0,5 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR – SERINGUE PRÉREMPLIE AVEC AIGUILLE MUNIE D'UN DISPOSITIF DE SÉCURITÉ****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Filgrastim HEXAL 48 MU/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie

Filgrastim

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque seringue préremplie contient 48 millions d'unités (correspondant à 480 microgrammes) de filgrastim dans 0,5 mL (96 MU/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acétate de glutamine, polysorbate 80, eau pour préparations injectables et sorbitol (E420). Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie.

1 seringue préremplie avec une aiguille munie d'un protège aiguille de sécurité
3 seringues préremplies avec une aiguille munie d'un protège aiguille de sécurité
5 seringues préremplies avec une aiguille munie d'un protège aiguille de sécurité
10 seringues préremplies avec une aiguille munie d'un protège aiguille de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour usage unique. Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée ou intraveineuse.

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

Après dilution, utiliser dans les 24 heures.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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**

HEXAL AG
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Allemagne

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

EU/1/08/496/005
EU/1/08/496/006
EU/1/08/496/007
EU/1/08/496/008

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Filgrastim HEXAL 48 MU/0,5 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

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

**SERINGUE PRÉREMPLIE / SERINGUE PRÉREMPLIE AVEC AIGUILLE MUNIE D'UN
DISPOSITIF DE SÉCURITÉ**

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

Filgrastim HEXAL 30 MU/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

6. AUTRES

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

**SERINGUE PRÉREMPLIE / SERINGUE PRÉREMPLIE AVEC AIGUILLE MUNIE D'UN
DISPOSITIF DE SÉCURITÉ**

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

Filgrastim HEXAL 48 MU/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

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Filgrastim HEXAL 30 MU/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie
Filgrastim HEXAL 48 MU/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie
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 Filgrastim HEXAL et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Filgrastim HEXAL
3. Comment utiliser Filgrastim HEXAL
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Filgrastim HEXAL
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Filgrastim HEXAL et dans quel cas est-il utilisé

Filgrastim HEXAL est un facteur de croissance des globules blancs (facteur de croissance de la lignée granulocytaire) et appartient à une famille de protéines appelées cytokines. Les facteurs de croissance sont des protéines naturellement produites dans l'organisme mais qui peuvent également être fabriquées par biotechnologie pour être utilisées comme médicaments. Filgrastim HEXAL agit en incitant la moelle osseuse à produire plus de globules blancs.

La réduction du nombre de globules blancs (neutropénie) peut survenir pour plusieurs raisons et diminue la capacité de l'organisme à lutter contre les infections. Filgrastim HEXAL stimule la moelle osseuse pour qu'elle produise rapidement de nouveaux globules blancs.

Filgrastim HEXAL peut être utilisé :

- pour augmenter le nombre de globules blancs à la suite d'une chimiothérapie afin d'aider à prévenir les infections ;
- pour augmenter le nombre de globules blancs à la suite d'une greffe de moelle osseuse afin d'aider à prévenir les infections ;
- avant une chimiothérapie à haute dose afin de pousser la moelle osseuse à produire plus de cellules souches, qui pourront être prélevées et réinjectées après le traitement. Ces cellules pourront être prélevées à partir de votre sang ou de celui d'un donneur. Les cellules souches retourneront ensuite dans la moelle osseuse et produiront ainsi de nouvelles cellules sanguines ;
- pour augmenter le nombre de globules blancs si vous souffrez de neutropénie chronique sévère, afin d'aider à prévenir les infections ;
- chez les patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé, afin d'aider à réduire le risque d'infections.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Filgrastim HEXAL

N'utilisez jamais Filgrastim HEXAL

- 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 Filgrastim HEXAL.

Prévenez votre médecin avant de commencer le traitement **si vous avez** :

- une ostéoporose (maladie osseuse) ;
- une anémie falciforme car Filgrastim HEXAL peut provoquer une crise drépanocytaire.

Prévenez immédiatement votre médecin au cours de votre traitement par Filgrastim HEXAL si vous :

- ressentez une douleur en haut à gauche de votre ventre (douleur abdominale), une douleur du côté gauche sous la cage thoracique ou une douleur à l'extrémité de l'épaule gauche (il pourrait s'agir des symptômes d'une hypertrophie de la rate [splénomégalie] ou éventuellement d'une rupture de la rate) ;
- remarquez des saignements ou des ecchymoses inhabituels (il pourrait s'agir des symptômes d'une diminution du nombre de plaquettes sanguines [thrombocytopénie] réduisant la capacité du sang à coaguler) ;
- présentez des signes soudains d'allergie comme une éruption cutanée, des démangeaisons ou de l'urticaire sur la peau, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps, un essoufflement, une respiration sifflante ou des difficultés à respirer ; il pourrait s'agir de signes d'une réaction allergique grave (hypersensibilité) ;
- constatez un gonflement de votre visage ou de vos chevilles, la présence de sang dans vos urines ou une coloration brune de vos urines, ou si vous remarquez que vous urinez moins que d'habitude (glomérulonéphrite).

Une inflammation de l'aorte (le grand vaisseau sanguin qui achemine le sang du coeur dans le corps) a été signalée à une fréquence rare chez les patients atteints d'un cancer et les donneurs sains. Les symptômes peuvent comprendre: fièvre, douleurs abdominales, malaise, maux de dos et augmentation des marqueurs inflammatoires. Si vous ressentez ces symptômes, parlez-en à votre médecin.

Perte de réponse au filgrastim

Si vous ne répondez pas au traitement par filgrastim, ou si vous n'y répondez plus, votre médecin en cherchera les raisons, notamment si vous avez développé des anticorps qui neutralisent l'activité du filgrastim.

Votre médecin pourra juger nécessaire de vous surveiller étroitement ; voir la rubrique 4 de cette notice.

Si vous êtes atteint(e) de neutropénie chronique sévère, vous pourriez courir le risque de développer un cancer du sang (leucémie, syndrome myélodysplasique [SMD]). Parlez avec votre médecin des risques de développement de cancers du sang et des examens nécessaires. Si vous développez ou risquez de développer un cancer du sang, vous ne devez pas utiliser Filgrastim HEXAL sauf indication contraire de votre médecin.

Si vous êtes un donneur de cellules souches, vous devez être âgé(e) de 16 à 60 ans.

Faites attention avec les autres produits qui stimulent les globules blancs.

Filgrastim HEXAL appartient à l'un des groupes de médicaments stimulant la production des globules blancs. Votre médecin doit veiller à systématiquement noter le nom exact du produit que vous utilisez.

Autres médicaments et Filgrastim HEXAL

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Filgrastim HEXAL n'a pas été testé chez la femme enceinte ou allaitante.

Filgrastim HEXAL n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Il est important de signaler à votre médecin si vous :

- êtes enceinte ou si vous allaitez,
- pensez que vous pourriez l'être ou
- envisagez d'avoir un bébé.

Si vous débutez une grossesse pendant votre traitement par Filgrastim HEXAL, vous devez en informer votre médecin.

Sauf si votre médecin vous y autorise, vous devez arrêter l'allaitement pendant votre traitement par Filgrastim HEXAL.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Filgrastim HEXAL pourrait avoir une influence mineure sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ce médicament peut provoquer des sensations vertigineuses. Il est conseillé d'attendre de voir comment vous réagissez au traitement par Filgrastim HEXAL avant de conduire des véhicules ou d'utiliser une machine.

Filgrastim HEXAL contient du sorbitol

Filgrastim HEXAL contient du sorbitol (E420).

Le sorbitol est une source de fructose. Si vous (ou votre enfant) présentez une intolérance héréditaire au fructose (IHF), une maladie génétique rare, vous (ou votre enfant) ne devez pas recevoir ce médicament. Les patients atteints d'IHF ne peuvent pas décomposer le fructose, et ne doivent pas recevoir ce médicament en raison de risque d'effets indésirables graves.

Vous devez informer votre médecin avant de recevoir ce médicament si vous (ou votre enfant) présentez une IHF ou si votre enfant ne peut plus prendre d'aliments ou de boissons sucrées du fait de nausées, de vomissements ou d'effets désagréables tels que des ballonnements, des crampes d'estomac ou la diarrhée.

3. Comment utiliser Filgrastim HEXAL

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

Comment Filgrastim HEXAL est-il administré et quelle quantité dois-je prendre ?

Filgrastim HEXAL est habituellement administré en une injection quotidienne dans le tissu situé juste sous la peau (injection sous-cutanée). Il peut également être administré en une injection quotidienne lente dans une veine (perfusion intraveineuse). La dose habituelle varie selon la maladie et le poids. Votre médecin vous indiquera quelle quantité de Filgrastim HEXAL vous devez prendre.

Patients recevant une greffe de moelle osseuse après une chimiothérapie :

Vous recevrez normalement votre première dose de Filgrastim HEXAL au moins 24 heures après votre chimiothérapie et au moins 24 heures après votre greffe de moelle osseuse.

Vous, ou les personnes qui s'occupent de vous, devez apprendre comment procéder à des injections sous-cutanées. Vous pourrez ainsi poursuivre votre traitement à la maison. Cependant, n'essayez pas de le faire vous-même tant que votre fournisseur de soins de santé ne vous y a pas correctement formé.

Pendant combien de temps devrai-je prendre Filgrastim HEXAL ?

Vous devrez prendre Filgrastim HEXAL jusqu'à ce que le nombre de vos globules blancs atteigne un niveau normal. Des analyses de sang seront régulièrement effectuées pour surveiller le nombre de globules blancs dans votre organisme. Votre médecin vous indiquera pendant combien de temps vous devrez prendre Filgrastim HEXAL.

Utilisation chez les enfants

Filgrastim HEXAL est utilisé pour traiter les enfants recevant une chimiothérapie ou souffrant d'une diminution sévère du nombre de globules blancs (neutropénie). La posologie utilisée chez l'enfant recevant une chimiothérapie est la même que chez l'adulte.

Si vous avez utilisé plus de Filgrastim HEXAL que vous n'auriez dû

N'augmentez pas les doses prescrites par votre médecin. Si vous pensez avoir reçu plus de Filgrastim HEXAL que vous n'auriez dû, contactez votre médecin dès que possible.

Si vous oubliez d'utiliser Filgrastim HEXAL

Si vous avez manqué une injection, ou que vous avez injecté une trop faible quantité, contactez votre médecin dès que possible. Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

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.

Veillez contacter immédiatement votre médecin pendant le traitement :

- en cas de réaction allergique se manifestant par une faiblesse, une chute de la pression artérielle, des difficultés respiratoires, un gonflement du visage (anaphylaxie), une éruption cutanée, une éruption avec démangeaisons (urticaire), un gonflement des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge (œdème de Quincke) et un essoufflement (dyspnée).
- en cas de toux, fièvre et difficultés respiratoires (dyspnée), car ceci pourrait être le signe d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).
- en cas de douleur en haut à gauche de votre ventre (douleur abdominale), de douleur du côté gauche sous la cage thoracique ou de douleur à l'extrémité de l'épaule gauche, car il pourrait y avoir un problème avec votre rate (hypertrophie de la rate [splénomégalie] ou rupture de la rate).
- si vous êtes traité(e) pour une neutropénie chronique sévère et que vous observez la présence de sang dans vos urines (hématurie). Votre médecin pourra vous faire effectuer régulièrement des analyses d'urine si vous connaissez cet effet indésirable ou si des protéines sont détectées dans vos urines (protéinurie).

- si vous ressentez un ou plusieurs des effets indésirables ci-dessous :
 - boursoufflement ou gonflement, pouvant être associés à une diminution de la fréquence d'envie d'uriner, des difficultés respiratoires, un gonflement ou ballonnement abdominal, ou une sensation de fatigue générale. Ces symptômes apparaissent généralement de façon brutale.

Ces effets indésirables peuvent être les symptômes d'une affection appelée « Syndrome de Fuite Capillaire », qui provoque une fuite sanguine dans votre corps depuis les petits vaisseaux et nécessite une prise en charge médicale urgente.

- si vous présentez une combinaison des symptômes suivants :
 - fièvre, ou frissons, ou sensation d'avoir très froid, rythme cardiaque élevé, confusion ou désorientation, souffle court, douleur ou inconfort extrême et peau moite ou en sueur.
 Il pourrait s'agir des symptômes d'une affection appelée « sepsis » (également appelée « empoisonnement du sang »), une infection grave entraînant une réponse inflammatoire de tout l'organisme, qui peut engager le pronostic vital et qui nécessite une prise en charge médicale urgente.
- si vous présentez un problème rénal (glomérulonéphrite). Ce problème rénal a été observé chez des patients qui recevaient du filgrastim. Contactez immédiatement votre médecin si vous constatez un gonflement de votre visage ou de vos chevilles, la présence de sang dans vos urines ou une coloration brune de vos urines, ou si vous remarquez que vous urinez moins que d'habitude.

L'utilisation du filgrastim est associée à un effet indésirable fréquent, les douleurs dans les muscles ou les os (douleurs musculo-squelettiques), lesquelles peuvent être soulagées en prenant des médicaments classiques contre la douleur (antalgiques). Chez les patients recevant une greffe de cellules souches ou de moelle osseuse, une réaction du greffon contre l'hôte (GvH) peut se produire. Il s'agit d'une réaction des cellules du donneur contre le patient recevant la greffe ; les signes et symptômes peuvent être notamment une éruption cutanée sur la paume des mains et la plante des pieds ainsi que des ulcérations et des plaies dans la bouche, l'intestin, le foie, la peau ou les yeux, les poumons, le vagin et les articulations. Chez les donneurs sains de cellules souches, il est très fréquent d'observer une augmentation du nombre des globules blancs (leucocytose) et une diminution des plaquettes, réduisant la capacité du sang à coaguler (thrombocytopénie) ; ces effets seront surveillés par votre médecin.

Effets indésirables très fréquents (peut toucher plus de 1 patient sur 10)

- diminution du nombre de plaquettes réduisant la capacité du sang à coaguler (thrombocytopénie)
- faible nombre de globules rouges (anémie)
- maux de tête
- diarrhées
- vomissements
- nausées
- chute ou amincissement inhabituels des cheveux (alopécie)
- fatigue
- douleur et gonflement de la paroi du tube digestif qui s'étend de la bouche à l'anus (inflammation des muqueuses)
- fièvre (pyrexie)

Effets indésirables fréquents (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 10)

- inflammation des poumons (bronchite)
- infection des voies respiratoires supérieures
- infection des voies urinaires
- diminution de l'appétit
- troubles du sommeil (insomnie)
- sensations vertigineuses
- diminution de la sensibilité, surtout au niveau de la peau (hypoesthésie)
- picotements ou engourdissement des mains ou des pieds (paresthésie)
- pression artérielle faible (hypotension)

- pression artérielle élevée (hypertension)
- toux
- toux avec sang dans les crachats (hémoptysie)
- douleur dans la bouche et la gorge (douleur oropharyngée)
- saignement de nez (épistaxis)
- constipation
- douleur buccale
- augmentation du volume du foie (hépatomégalie)
- éruption cutanée
- rougeur de la peau (érythème)
- spasme musculaire
- douleur lors de l'émission des urines (dysurie)
- douleur dans la poitrine
- douleur
- faiblesse généralisée (asthénie)
- sensation de malaise général
- gonflement des mains et des pieds (œdème périphérique)
- augmentation du taux sanguin de certaines enzymes
- modifications de la composition chimique du sang
- réaction transfusionnelle

Effets indésirables peu fréquents (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 100)

- augmentation du nombre de globules blancs (hyperleucocytose)
- réaction allergique (hypersensibilité)
- rejet de la moelle osseuse greffée (réaction du greffon contre l'hôte)
- élévations du taux sanguin d'acide urique, qui peut entraîner la goutte (hyperuricémie) (Élévation de l'uricémie)
- détérioration du foie provoquée par le blocage des petites veines situées dans le foie (syndrome veino-occlusif)
- poumons ne fonctionnant pas comme ils le devraient, entraînant un essoufflement (insuffisance respiratoire)
- gonflement et/ou présence de liquide dans les poumons (œdème pulmonaire)
- inflammation des poumons (pneumopathie interstitielle)
- radiographies anormales des poumons (infiltrations pulmonaires)
- saignement au niveau des poumons (hémorragie pulmonaire)
- absorption insuffisante d'oxygène dans les poumons (hypoxie)
- éruption cutanée bosselée (éruption maculopapulaire)
- maladie qui rend les os moins denses, plus faibles, plus fragiles et plus susceptibles de se fracturer (ostéoporose)
- réaction au site d'injection

Effets indésirables rares (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- douleur sévère dans les os, la poitrine, l'intestin ou les articulations (anémie falciforme avec crise)
- réaction allergique soudaine pouvant mettre la vie du patient en danger (réaction anaphylactique)
- douleurs et gonflements des articulations, similaires à la goutte (pseudogoutte)
- modification de la façon dont le corps régule les liquides qu'il contient, pouvant entraîner un gonflement (modifications des volumes hydriques)
- inflammation des vaisseaux sanguins dans la peau (vascularite cutanée)
- plaques violacées, en relief, douloureuses sur les membres et parfois sur le visage et le cou, accompagnées de fièvre (syndrome de Sweet)
- aggravation de la polyarthrite rhumatoïde
- modifications inhabituelles des urines

- diminution de la densité osseuse
- inflammation de l'aorte (le grand vaisseau sanguin qui achemine le sang du coeur dans le corps), voir rubrique 2.

Déclaration des effets secondaires

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. 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 Filgrastim HEXAL

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 la boîte et l'étiquette de la seringue après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Filgrastim HEXAL ne sera pas endommagé s'il est accidentellement congelé.

La seringue peut être sortie du réfrigérateur et gardée à température ambiante durant une période unique pouvant aller jusqu'à 72 heures (sans dépasser 25 °C). À l'issue de cette période, le produit ne doit plus être remis au réfrigérateur et doit être jeté.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez un changement de coloration, une apparence trouble ou la présence de particules ; le liquide doit être limpide et incolore, tirant légèrement sur le jaune. Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. 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 Filgrastim HEXAL

- La substance active est le filgrastim.
Filgrastim HEXAL 30 MU/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie : chaque seringue préremplie contient 30 MU de filgrastim dans 0,5 mL, ce qui correspond à 60 MU/mL.
Filgrastim HEXAL 48 MU/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie : chaque seringue préremplie contient 48 MU de filgrastim dans 0,5 mL, ce qui correspond à 96 MU/mL.
- Les autres composants sont : acétate de glutamine, sorbitol (E420), polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Filgrastim HEXAL et contenu de l'emballage extérieur

Filgrastim HEXAL est une solution pour injection ou pour perfusion en seringue préremplie, limpide, incolore à légèrement jaunâtre.

Filgrastim HEXAL est disponible par boîtes de 1, 3, 5 ou 10 seringues préremplies avec aiguille d'injection munie ou non d'un protège aiguille de sécurité.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

HEXAL AG
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Allemagne

Fabricant

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Autriche

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

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

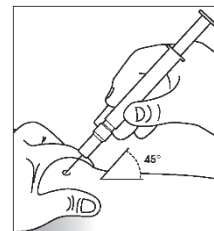
Instructions pour pratiquer soi-même les injections

Cette rubrique présente les instructions permettant de vous administrer vous-même une injection de Filgrastim HEXAL. **Il est important de ne pas essayer de pratiquer l'injection avant que votre médecin ou votre infirmier ne vous ait montré comment faire.** Filgrastim HEXAL est fourni avec une aiguille, munie ou non d'un dispositif de sécurité, dont l'utilisation vous sera montrée par votre médecin ou votre infirmier. Si vous n'êtes pas sûr(e) de pouvoir faire l'injection ou si vous avez des questions, demandez de l'aide auprès de votre médecin ou de votre infirmier/ère.

1. Lavez-vous les mains.
2. Sortez une seringue de l'emballage et retirez le capuchon protecteur de l'aiguille d'injection. Les seringues comportent des graduations qui permettent, si nécessaire, une utilisation partielle du contenu. Chaque graduation correspond à un volume de 0,1 mL. Si vous ne devez utiliser qu'une partie du contenu d'une seringue, éliminez la solution dont vous n'avez pas besoin avant l'injection.
3. Nettoyez la peau au niveau du site d'injection à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool.
4. Pincez la peau entre le pouce et l'index pour former un pli.
5. Insérez l'aiguille dans le pli de peau d'un mouvement sec et rapide. Injectez la solution de Filgrastim HEXAL comme vous l'a montré votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

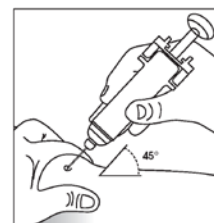
Seringue préremplie avec aiguille sans protège aiguille de sécurité

6. Tout en maintenant la peau pincée, appuyez doucement et régulièrement sur le piston.
7. Lorsque le liquide a été injecté, retirez l'aiguille et relâchez la peau.
8. Placez la seringue usagée dans le conteneur à déchets. N'utilisez chaque seringue que pour une seule injection.



Seringue préremplie avec aiguille munie d'un protège aiguille de sécurité

6. Tout en maintenant la peau pincée, appuyez doucement et régulièrement sur le piston jusqu'à ce que la dose entière ait été injectée et qu'il ne soit plus possible d'appuyer sur le piston. Ne relâchez pas la pression sur le piston !



7. Lorsque le liquide a été injecté, retirez l'aiguille tout en maintenant la pression sur le piston et relâchez la peau.
8. Relâchez le piston. Le protège aiguille de sécurité de l'aiguille se met rapidement en place pour couvrir l'aiguille.
9. Jetez tout produit inutilisé ou déchet. N'utilisez chaque seringue que pour une seule injection.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Avant toute utilisation, la solution doit être contrôlée visuellement. Seules les solutions limpides et dépourvues de particules peuvent être utilisées. Une exposition accidentelle à la congélation n'affecte pas la stabilité de Filgrastim HEXAL.

Filgrastim HEXAL ne contient aucun conservateur : du fait du risque de contamination microbienne, les seringues préremplies de Filgrastim HEXAL sont exclusivement à usage unique.

Dilution préalable à l'administration (optionnelle)

Si nécessaire, Filgrastim HEXAL peut être dilué dans une solution de glucose à 50 mg/mL (5 %). Filgrastim HEXAL ne doit pas être dilué avec des solutions salines.

En aucun cas la concentration finale ne doit être $< 0,2$ MU/mL ($2 \mu\text{g/mL}$).

Pour les patients traités par le filgrastim dilué à des concentrations $< 1,5$ MU/mL ($15 \mu\text{g/mL}$), il convient d'ajouter de l'albumine sérique humaine (SAH) afin d'obtenir une concentration finale de 2 mg/mL .

Exemple : pour un volume d'injection final de 20 mL, il faut ajouter aux doses de filgrastim inférieures à 30 MU ($300 \mu\text{g}$) 0,2 mL d'albumine sérique humaine Ph. Eur. à 200 mg/mL (20 %).

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

Après dilution : La stabilité physico-chimique de la solution diluée pour perfusion a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C . D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation du produit sont sous la seule responsabilité de l'utilisateur ; la durée de conservation ne doit 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.

Utilisation de la seringue préremplie munie d'un protège aiguille de sécurité

Le protège aiguille de sécurité de l'aiguille couvre l'aiguille après l'injection pour prévenir toute blessure. Le protège aiguille de sécurité n'affecte en rien le fonctionnement normal de la seringue. Appuyer doucement et régulièrement sur le piston jusqu'à ce que la dose entière ait été administrée et qu'il ne soit plus possible d'appuyer sur le piston. En maintenant une certaine pression sur le piston, retirer l'aiguille du patient. Le protège aiguille de sécurité couvrira l'aiguille dès que le piston sera relâché.

Utilisation de la seringue préremplie sans protège aiguille de sécurité

Administrer la dose selon le protocole standard.

Élimination

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