



**Nivestim 30 MU/0,5 ml, solution injectable/pour perfusion**  
**Nivestim 48 MU/0,5 ml, solution injectable/pour perfusion**

Filgrastim

Date : 01/2025. Version : 0.11

Marché de référence : Union Européenne

Tunisie

**Mentions Légales Longues**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nivestim 30 MU/0,5 ml, solution injectable/pour perfusion  
Nivestim 48 MU/0,5 ml, solution injectable/pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Nivestim 30 MU/0,5 ml, solution injectable/pour perfusion

Chaque ml de solution injectable ou pour perfusion contient 60 millions d'unités [MU] (600 microgrammes [mcg]) de filgrastim\*.

Chaque seringue préremplie contient 30 millions d'unités (MU) (300 microgrammes [mcg]) de filgrastim dans 0,5 ml (0,6 mg/ml).

### Nivestim 48 MU/0,5 ml, solution injectable/pour perfusion

Chaque ml de solution injectable ou pour perfusion contient 96 millions d'unités [MU] (960 microgrammes [mcg]) de filgrastim\*.

Chaque seringue préremplie contient 48 millions d'unités (MU) (480 microgrammes [mcg]) de filgrastim dans 0,5 ml (0,96 mg/ml).

\* Facteur méthionylé recombinant stimulant les colonies de granulocytes [G-CSF] produit dans *Escherichia coli* (BL21) par la technique de l'ADN recombinant.

### Excipient à effet notoire :

Chaque ml de solution contient 50 mg de sorbitol (E420) (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion (injection/perfusion).  
Solution limpide et incolore.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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

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

Le filgrastim est indiqué dans la mobilisation des cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant.

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

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

## **4.2 Posologie et mode d'administration**

Un traitement par le filgrastim ne doit être administré qu'après avis d'un centre d'oncologie ayant l'expérience de l'utilisation des G-CSF et de l'hématologie, et disposant des équipements diagnostiques nécessaires. Les procédures de mobilisation et de cytophèrese 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 (5 mcg)/kg/jour. La première dose de filgrastim doit être administrée au plus tôt 24 heures après la fin de la chimiothérapie cytotoxique. Lors des essais cliniques randomisés, la dose utilisée était de 230 mcg/m<sup>2</sup>/j (4,0 à 8,4 mcg/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 traitement d'induction et de consolidation pour une leucémie aiguë myéloïde, la durée de traitement peut être significativement plus longue (jusqu'à 38 jours) selon le type, la dose et le schéma de chimiothérapie cytotoxique utilisés.

Chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique, une augmentation transitoire du nombre des neutrophiles est typiquement observée 1 ou 2 jours après le début du traitement par 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 de façon quotidienne, soit par injection sous-cutanée, soit par perfusion intraveineuse une fois dilué dans une solution de glucose à 5 %, pendant 30 minutes, (voir rubrique 6.6). La préférence doit être donnée à la voie sous-cutanée dans la plupart des cas. D'après les résultats d'une étude à dose unique, l'administration par voie intraveineuse semble réduire la durée de l'effet du filgrastim. La pertinence clinique de ces données après des administrations multiples n'est pas clairement établie. Le choix de la voie d'administration doit se faire en fonction du contexte clinique individuel.

### Chez les patients traités par une chimiothérapie myéloablatrice suivie d'une greffe de moelle osseuse

#### *Posologie*

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

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

Nombre de Polynucléaires Neutrophiles	Ajustement de la dose de filgrastim
> 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l pendant 3 jours consécutifs	Réduire à 0,5 MU (5 mcg)/kg/jour
Puis, si le nombre absolu de PNN > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l pendant 3 jours consécutifs supplémentaires	Arrêter le traitement par filgrastim
Pendant la période de traitement, si le nombre absolu de PNN redescend en dessous de 1,0 x 10 <sup>9</sup> /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 en perfusion intraveineuse de 30 minutes ou 24 heures ou en perfusion sous-cutanée continue sur 24 heures. En cas de perfusion, 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 chimiothérapie myélosuppressive ou myéloablatrice suivie d'une autogreffe de ces CSP

##### *Posologie*

La dose de filgrastim recommandée pour la mobilisation des cellules souches progénitrices, utilisé seul, est de 1,0 MU (10 mcg)/kg/jour pendant 5 à 7 jours consécutifs. Période de cytapphérèse : une ou deux cytapphérèses aux jours 5 et 6 sont souvent suffisantes. Dans d'autres circonstances, des cytapphérèses supplémentaires peuvent être nécessaires. La dose de filgrastim doit être maintenue jusqu'à la dernière cytapphérèse.

Pour la mobilisation des CSP après une chimiothérapie myélosuppressive, la dose de filgrastim recommandée est de 0,5 MU (5 mcg)/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 cytapphérèse doit être réalisée dans l'intervalle de temps où le nombre absolu de PNN est compris entre 0,5 x 10<sup>9</sup>/l et 5,0 x 10<sup>9</sup>/l. Une seule cytapphérèse est en général suffisante pour les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie intensive. Dans les autres cas, il est recommandé de procéder à des cytapphérèses supplémentaires.

##### *Mode d'administration*

Dose de filgrastim pour la mobilisation des CSP, utilisé seul :

Le filgrastim peut être administré en perfusion sous-cutanée continue sur 24 heures ou en 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).

Dose de filgrastim pour la mobilisation des CSP après une chimiothérapie myélosuppressive :

Le filgrastim doit être administré par injection sous-cutanée.

#### Pour la mobilisation des CSP dans le sang circulant chez les donneurs sains en vue d'une greffe allogénique de CSP

### *Posologie*

Pour la mobilisation des CSP chez les donneurs sains, le filgrastim doit être administré à la dose de 1,0 MU (10 mcg)/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  $4 \times 10^6$  cellules CD34<sup>+</sup>/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 (12 mcg)/kg/jour en dose unique ou en doses fractionnées.

*Neutropénie idiopathique ou cyclique* : la dose initiale recommandée est de 0,5 MU (5 mcg)/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 recherchée. L'administration quotidienne au long cours est nécessaire pour maintenir un taux de neutrophiles adéquat. Après une ou deux semaines de traitement, la dose initiale peut être doublée ou diminuée de moitié selon la réponse du patient. Par la suite, la dose doit être ajustée à chaque individu toutes les une à deux semaines pour maintenir le taux moyen de neutrophiles entre  $1,5 \times 10^9/l$  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 avaient une réponse complète à des doses  $\leq 24$  mcg/kg/jour. La tolérance à long terme de l'administration de filgrastim à des doses supérieures à 24 mcg/kg/jour chez des patients atteints de 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*

Correction de la neutropénie :

La dose initiale recommandée de filgrastim est de 0,1 MU (1 mcg)/kg/jour ; elle peut être augmentée par paliers jusqu'à un maximum de 0,4 MU (4 mcg)/kg/jour pour obtenir et maintenir un taux normal de polynucléaires neutrophiles (nombre absolu de 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 (moins de 10%), il a été nécessaire d'administrer des doses allant jusqu'à 1,0 MU (10 mcg)/kg/jour pour corriger la neutropénie.

Maintien d'un taux normal de polynucléaires neutrophiles :

Lorsque la correction de la neutropénie a été obtenue, la dose minimale efficace pour maintenir le taux de polynucléaires neutrophiles doit être recherchée. Il est recommandé d'ajuster la dose initiale en administrant, un jour sur deux, 30 MU (300 mcg)/jour. Selon la réponse du patient, un ajustement posologique pourra être nécessaire pour maintenir le nombre absolu de PNN à une valeur  $> 2,0 \times 10^9/l$ . Lors des essais cliniques, des doses de 30 MU (300 mcg)/jour, administrées 1 à 7 jours par semaine, ont été nécessaires pour maintenir un nombre absolu 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 nombre absolu 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.

#### Patients âgés

Les études cliniques du filgrastim ont inclus un nombre réduit de patients âgés mais aucune étude spécifique n'a été réalisée sur ce groupe. En conséquence, aucune recommandation posologique spécifique ne peut être faite.

#### Insuffisance rénale ou hépatique

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 dans la NCS et en cancérologie

Lors des essais cliniques, 65% des patients étudiés lors du programme d'essai NCS avaient moins de 18 ans. L'efficacité du traitement est apparue clairement pour ce groupe qui comportait essentiellement des patients atteints de neutropénie congénitale. Il n'est pas apparu de différence dans le profil de tolérance chez les enfants traités pour une NCS.

Les données issues des études cliniques effectuées en pédiatrie indiquent que la tolérance et l'efficacité du filgrastim sont comparables chez les adultes et les enfants recevant une chimiothérapie cytotoxique.

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**

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

#### Mises en garde spéciales et précautions concernant toutes les indications

#### *Hypersensibilité*

Une hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques, survenant lors du traitement initial ou des traitements suivants a été rapportée chez des patients traités par filgrastim. Le filgrastim doit être

arrêté de façon définitive chez les patients présentant une hypersensibilité cliniquement significative. Ne pas administrer de filgrastim à des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au filgrastim ou au pegfilgrastim.

#### *Effets indésirables pulmonaires*

Après l'administration de G-CSF, des effets indésirables pulmonaires ont été rapportés, en particulier des maladies pulmonaires interstitielles. Les risques peuvent être majorés chez les patients ayant des antécédents récents d'infiltration pulmonaire ou de pneumonie. L'apparition de signes pulmonaires, tels que toux, fièvre et dyspnée associés à des signes radiologiques d'infiltration pulmonaire avec détérioration de la fonction pulmonaire, peut être un signe préliminaire d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Le filgrastim doit être arrêté et un traitement approprié doit être initié.

#### *Glomérulonéphrite*

Une glomérulonéphrite a été rapportée chez les patients traités par filgrastim et pegfilgrastim. Généralement, les épisodes de glomérulonéphrite ont été résolus après une réduction de dose ou l'arrêt du traitement par filgrastim ou pegfilgrastim. Une surveillance des analyses d'urine est recommandée.

#### *Syndrome de fuite capillaire*

Un syndrome de fuite capillaire, pouvant engager le pronostic vital si le traitement est retardé, a été rapporté après l'administration de facteur stimulant les colonies de granulocytes et est caractérisé par une hypotension, une hypoalbuminémie, un œdème et une hémococoncentration. Les patients développant des symptômes de 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 les patients et les donneurs sains après une administration de filgrastim. Certains cas de rupture splénique ont été d'issue fatale. Par conséquent, une surveillance 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. Il a été noté qu'une réduction de dose de filgrastim ralentissait ou stoppait la progression de l'hypertrophie splénique chez les patients présentant une neutropénie chronique sévère et qu'une splénectomie a été nécessaire chez 3 % des patients.

#### *Croissance de cellules malignes*

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

#### *Syndrome myélodysplasique ou leucémie myéloïde chronique*

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

#### *Leucémie aiguë myéloïde*

En raison des données de tolérance et d'efficacité limitées, le filgrastim doit être administré avec précaution chez les patients atteints de LAM secondaire. La tolérance et l'efficacité du 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*

Des cas de thrombocytopénie ont été rapportés 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. Il faut envisager d'interrompre temporairement le traitement ou de diminuer la dose de filgrastim chez les patients présentant une neutropénie chronique sévère qui développent une thrombocytopénie (nombre de plaquettes  $< 100 \times 10^9/l$ ).

### *Leucocytose*

Une leucocytose supérieure ou égale à  $100 \times 10^9/l$  a été observée chez moins de 5% des patients atteints de cancer recevant des doses de filgrastim supérieures à 0,3 MU (3 mcg)/kg/jour. Aucun effet indésirable directement attribuable à ce niveau de leucocytose n'a été rapporté. Cependant, en raison des risques potentiels associés à une hyperleucocytose, il est souhaitable de réaliser une numération leucocytaire à intervalles réguliers lors du traitement par filgrastim. Si le nombre de leucocytes dépasse  $50 \times 10^9/l$  après la date attendue du nadir, le filgrastim doit être arrêté immédiatement. En cas d'administration en vue d'une mobilisation des CSP périphériques, le traitement par le filgrastim doit être arrêté ou la posologie diminuée si le taux de leucocytes dépasse  $70 \times 10^9/l$ .

### *Immunogénicité*

Comme avec toutes les autres 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, ils n'ont pas été associés à une activité neutralisante.

### *Aortite*

Des cas d'aortite ont été rapportés après administration de G-CSF chez des sujets sains et des patients atteints d'un cancer. Les symptômes ressentis comprenaient : fièvre, douleurs abdominales, malaise, douleurs dorsales 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 tomodensitométrie (TDM) et a été généralement résolue après l'arrêt du traitement par G-CSF (voir rubrique 4.8).

### Mises en garde spéciales et précautions associées aux comorbidités

#### *Précautions particulières en cas de trait drépanocytaire et d'anémie falciforme*

Des crises drépanocytaires, dans certains cas d'issue fatale, ont été rapportées lors de l'utilisation de filgrastim chez des patients porteurs sains du trait drépanocytaire ou atteints d'anémie falciforme. Le médecin doit faire preuve de prudence lors de la prescription de filgrastim chez les patients porteurs sains du trait drépanocytaire ou atteints d'anémie falciforme.

#### *Ostéoporose*

Une surveillance de la densité osseuse peut être indiquée chez les patients ayant un terrain ostéoporotique, et dont le traitement 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 posologies établies.

### *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 à l'information 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 thrombocytopenie 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 thrombocytopenie et d'anémie peuvent être majorés. Il est recommandé de surveiller régulièrement le nombre des plaquettes et l'hématocrite. Il faut être particulièrement attentif lors de l'administration d'agents de chimiothérapie, seuls ou associés, connus pour être thrombopénisants.

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

### *Syndrome myélodysplasique et leucémie aiguë myéloïde chez les patients atteints de cancer du sein et du poumon*

Dans le cadre d'étude observationnelle post-autorisation, le pegfilgrastim, une forme alternative de G-CSF, combiné à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie a été associé à l'apparition de cas de syndrome myélodysplasique (SMD) et de leucémie aiguë myéloïde (LAM) chez les patients atteints de cancer du sein et du poumon. Il n'a pas été observé d'association similaire entre le filgrastim et des cas de SMD/LAM. Néanmoins, les patients atteints de cancer du sein et du poumon doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme de SMD/LAM.

### *Autres précautions particulières*

Les effets du filgrastim chez les patients ayant 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 ayant 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).

Occasionnellement, des troubles vasculaires ont été rapportés, parmi lesquels des syndromes veino-occlusifs et des modifications des volumes hydriques, chez les patients recevant une chimiothérapie à haute dose suivie d'une greffe.

Des cas de réaction du greffon contre l'hôte (RGCH), avec dans certains cas une 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. Celles-ci doivent être prises en compte lors de l'interprétation des résultats de la scintigraphie osseuse.

### Précautions particulières chez les patients bénéficiant d'une mobilisation des CSP

#### *Mobilisation*

Il n'y a pas de comparaison prospective randomisée des deux méthodes de mobilisation recommandées (le filgrastim seul ou en association avec une chimiothérapie myélosuppressive) chez les mêmes populations de patients. Le degré de variation des taux de cellules CD34<sup>+</sup> entre les patients et entre les

dosages rend difficile la comparaison directe entre les études. Il est donc difficile de recommander la méthode idéale. Le choix de la méthode doit prendre en compte l'objectif thérapeutique global pour chaque patient.

#### *Avec exposition préalable aux agents cytotoxiques*

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

Certains agents cytotoxiques sont particulièrement toxiques pour les cellules souches progénitrices et peuvent diminuer leur mobilisation. Des agents tels que le melphalan, la carmustine (BCNU) et le carboplatine peuvent réduire le rendement en cellules souches s'ils sont administrés pendant de longues périodes avant l'initiation de la mobilisation. Néanmoins, l'administration de ces produits 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 apportée chez ces patients sur le nombre de cellules souches recueillies avant l'administration de chimiothérapie à haute dose. Si des rendements insuffisants sont constatés, selon les critères définis ci-dessus, d'autres schémas de traitement ne nécessitant pas de support en cellules souches doivent être envisagés.

#### *Estimation des rendements en cellules souches*

Il convient d'attacher une attention particulière à la méthode de quantification utilisée pour l'estimation du taux de cellules souches collectées chez les patients traités par filgrastim. Les résultats de la quantification des cellules CD34<sup>+</sup> par cytométrie de flux varient suivant la méthode utilisée. Les recommandations de taux basées sur des études d'autres laboratoires doivent donc être interprétées avec prudence.

L'analyse statistique montre qu'il existe une relation complexe mais continue entre le nombre de cellules CD34<sup>+</sup> réinjectées et la rapidité de la récupération plaquettaire après chimiothérapie à haute dose.

La recommandation de rendements minimum de cellules CD34<sup>+</sup> ≥ 2 x 10<sup>6</sup>/kg est basée sur l'expérience publiée dans la littérature, démontrant une reconstitution hématologique correcte. Il semble que des rendements en CD34<sup>+</sup> supérieurs à cette norme soient liés à une récupération plus rapide, et des rendements inférieurs à une récupération plus lente.

#### Précautions particulières chez les donneurs sains en vue d'une mobilisation de CSP

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

La mobilisation de CSP ne peut être envisagée que chez les donneurs qui répondent aux critères cliniques et biologiques retenus pour le don de cellules souches, avec une attention particulière pour les valeurs hématologiques et les maladies infectieuses.

La tolérance 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 thrombocytopénie transitoire (numération plaquettaire < 100 x 10<sup>9</sup>/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 x 10<sup>9</sup>/l ont été attribués à la procédure de cytophèrese.

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

La cytophèrese ne doit pas être effectuée chez les donneurs sous traitement anticoagulant ou reconnus comme présentant des anomalies 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.

#### *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 RGCH, 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 NCS, il faut veiller particulièrement à distinguer cette affection d'autres dérèglements hématologiques comme l'anémie aplastique, 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 des essais cliniques chez des patients atteints de NCS traités par filgrastim. Ces observations n'ont été faites que dans les cas de neutropénie congénitale. Cependant, les SMD et les 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 NCS favorise l'apparition d'anomalies cytogénétiques, de 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.

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

La tolérance 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*

Le nombre absolu de PNN doit être étroitement surveillé, en particulier au cours des premières semaines du traitement par le filgrastim. Certains patients peuvent répondre très rapidement au traitement, avec dès le début une forte augmentation du taux de polynucléaires neutrophiles. Il est recommandé de surveiller le nombre absolu 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 mcg/jour) de filgrastim, on peut observer des fluctuations importantes du nombre absolu de PNN. Afin de déterminer le nadir du nombre absolu 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.

### Tous les patients

Nivestim contient du sorbitol (E420). Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas recevoir ce médicament, sauf en cas de nécessité uniquement.

Les bébés et les jeunes enfants (moins de 2 ans) peuvent ne pas avoir fait l'objet d'un diagnostic d'intolérance héréditaire au fructose (IHF). Les médicaments (contenant du sorbitol/fructose) administrés par voie intraveineuse peuvent mettre la vie du patient en danger et doivent être contre-indiqués dans cette population, sauf nécessité clinique impérieuse et en l'absence de solution alternative.

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

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 0,6 mg/ml ou de 0,96 mg/ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

La tolérance et l'efficacité du filgrastim administré le même jour qu'une chimiothérapie cytotoxique myélosuppressive 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, en raison de la sensibilité des cellules myéloïdes à division rapide à cette chimiothérapie. En cas de traitement concomitant par le filgrastim et le 5-fluorouracile, des données

préliminaires observées chez un petit nombre de patients indiquent une augmentation possible de la sévérité de la neutropénie.

Les possibles interactions avec d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques et avec les cytokines n'ont pas été étudiées au cours des essais cliniques.

Sachant que le lithium favorise le relargage des polynucléaires neutrophiles, il est possible qu'il potentialise l'effet du 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 ou peu de données portant sur l'utilisation du filgrastim chez la femme enceinte. Les études animales ont montré une toxicité sur la reproduction. Une augmentation de l'incidence des pertes embryonnaires a été observée chez le lapin à une exposition nettement supérieure 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.

Le filgrastim n'est pas recommandé pendant la grossesse.

##### Allaitement

Il n'existe pas de données sur le passage du filgrastim/de ses métabolites dans le lait maternel humain. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre le traitement par le filgrastim doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement maternel pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

##### Fertilité

Le filgrastim n'a pas eu d'effet sur les performances de reproduction ou la fertilité des rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3).

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

Nivestim peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses peuvent survenir après l'administration du filgrastim (voir rubrique 4.8).

#### **4.8 Effets indésirables**

##### **a. Résumé du profil de sécurité**

Les effets indésirables les plus graves pouvant survenir au cours du traitement par filgrastim sont les suivants : réaction anaphylactique, événements indésirables pulmonaires graves (y compris pneumonie interstitielle et SDRA), syndrome de fuite capillaire, splénomégalie/rupture splénique sévère, transformation en syndrome myélodysplasique ou leucémie chez les patients atteints de NCS, RGCH chez les patients bénéficiant d'une greffe allogénique de moelle osseuse ou d'une greffe de cellules souches progénitrices périphériques et crise drépanocytaire chez les patients atteints d'anémie falciforme.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la fièvre, les douleurs musculo-squelettiques (qui comprennent des douleurs osseuses, des dorsalgies, des arthralgies, des myalgies, des extrémités douloureuses, des douleurs musculo-squelettiques, des douleurs thoraciques musculo-squelettiques, des cervicalgies), l'anémie, les vomissements et les nausées. Dans les études cliniques

conduites chez les patients atteints de cancer, les douleurs musculo-squelettiques ont été légères à modérées chez 10% des patients et sévères chez 3% des patients.

b. Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les données du tableau 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.

Classe de systèmes d'organes 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)
<b>Infections et infestations</b>		Sepsis Bronchite Infection des voies aériennes supérieures Infection des voies urinaires		
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Thrombocytopénie Anémie <sup>c</sup>	Splénomégalie <sup>a</sup> Hémoglobine diminuée <sup>c</sup>	Leucocytose <sup>a</sup>	Rupture splénique <sup>a</sup> Crise drépanocytaire Hématopoïèse extramédullaire
<b>Affections du système immunitaire</b>			Hypersensibilité Hypersensibilité au médicament <sup>a</sup> Réaction du greffon contre l'hôte <sup>b</sup>	Réaction anaphylactique
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Appétit diminué <sup>c</sup> Élévation du taux sanguin de lactate déshydrogénase	Hyperuricémie Élévation de l'acide urique dans le sang	Diminution de la glycémie Pseudogoutte <sup>a</sup> (Chondrocalcinose et pyrophosphate) Modifications des volumes hydriques
<b>Affections psychiatriques</b>		Insomnie		
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées <sup>a</sup>	Sensations vertigineuses Hypoesthésie Paresthésie		
<b>Affections vasculaires</b>		Hypertension Hypotension	Syndrome veino-occlusif <sup>d</sup>	Syndrome de fuite capillaire <sup>a</sup> Aortite

Classe de systèmes d'organes 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)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Hémoptysie Dyspnée Toux <sup>a</sup> Douleur oropharyngée <sup>a,c</sup> Épistaxis	Syndrome de détresse respiratoire aiguë <sup>a</sup> Insuffisance respiratoire <sup>a</sup> Œdème pulmonaire <sup>a</sup> Hémorragie pulmonaire Pneumopathie interstitielle <sup>a</sup> Infiltration pulmonaire <sup>a</sup> Hypoxie	
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Diarrhées <sup>a,e</sup> Vomissements <sup>a,e</sup> Nausées <sup>a</sup>	Douleur buccale Constipation <sup>e</sup>		
<b>Affections hépatobiliaires</b>		Hépatomégalie Élévation du taux sanguin de phosphatases alcalines	Élévation de l'aspartate aminotransférase Élévation de la gamma-glutamyl-transférase	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Alopécie <sup>a</sup>	Rash <sup>a</sup> Érythème	Rash maculopapuleux	Vascularite cutanée <sup>a</sup> Syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique)
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Douleurs musculo-squelettiques <sup>c</sup>	Spasmes musculaires	Ostéoporose	Densité osseuse diminuée Aggravation de la polyarthrite rhumatoïde
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		Dysurie Hématurie	Protéinurie	Glomérulo-néphrite Urine anormale
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fatigue <sup>a</sup> Inflammation des muqueuses <sup>a</sup> Fièvre	Douleurs thoraciques <sup>a</sup> Douleur <sup>a</sup> Asthénie <sup>a</sup> Malaise <sup>e</sup> Œdème périphérique <sup>e</sup>	Réaction au site d'injection	
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>		Réaction à la transfusion <sup>e</sup>		

<sup>a</sup> Voir rubrique c (Description d'effets indésirables sélectionnés).

- <sup>b</sup> 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).
- <sup>c</sup> Comprend des douleurs osseuses, des dorsalgies, des arthralgies, des myalgies, des extrémités douloureuses, des douleurs musculo-squelettiques, des douleurs thoraciques musculo-squelettiques, des cervicalgies.
- <sup>d</sup> 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.
- <sup>e</sup> Effets indésirables plus fréquents chez les patients traités par filgrastim que chez les patients sous placebo et associés aux séquelles de la pathologie maligne sous-jacente ou la chimiothérapie cytotoxique.

c. Description d'effets indésirables sélectionnés

*Hypersensibilité*

Des réactions d'hypersensibilité, incluant anaphylaxie, rash, urticaire, œdème, dyspnée et hypotension survenant lors de l'administration initiale ou de la poursuite du traitement ont été rapportées dans le cadre des études cliniques et de la surveillance après commercialisation. En général, les cas rapportés ont été plus fréquents après une administration par voie IV. Dans certains cas, la réadministration du produit a entraîné la réapparition des symptômes, suggérant ainsi une relation de cause à effet. Le traitement par le filgrastim doit être définitivement arrêté chez les patients présentant une réaction allergique grave.

*Effets indésirables pulmonaires*

Dans le cadre des études cliniques et au cours de la surveillance après commercialisation, des effets indésirables pulmonaires incluant une pneumopathie interstitielle, un œdème pulmonaire et une infiltration pulmonaire ont été rapportés, évoluant parfois en insuffisance respiratoire ou en syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) pouvant être fatale (voir rubrique 4.4).

*Splénomégalie et rupture splénique*

Des cas de splénomégalie et de rupture splénique ont été rapportés après administration de filgrastim. Certains cas de rupture splénique ont présenté une issue fatale (voir rubrique 4.4).

*Syndrome de fuite capillaire*

Des cas de syndrome de fuite capillaire ont été signalés après utilisation des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire. Ces événements sont généralement apparus chez des patients ayant des pathologies malignes à un stade avancé, une septicémie, traités par de multiples chimiothérapies ou sous aphérèse (voir rubrique 4.4).

*Vascularite cutanée*

Des cas de vascularite cutanée ont été rapportés chez des patients traités par filgrastim. Le mécanisme des vascularites chez ces patients n'est pas connu. Au cours de l'utilisation à long terme, des vascularites cutanées ont été rapportées chez 2% des patients atteints de NCS.

*Leucocytose*

Une leucocytose (leucocytes > 50 x 10<sup>9</sup>/l) a été observée chez 41% des donneurs sains et une thrombocytopénie transitoire (plaquettes < 100 x 10<sup>9</sup>/l) a été observée chez 35% des donneurs consécutivement à l'administration de filgrastim et aux cytophèreses (voir rubrique 4.4).

*Syndrome de Sweet*

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

### *Pseudogoutte (chondrocalcinose pyrophosphate)*

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

### *RGCH*

Des cas de réaction du greffon contre l'hôte (RGCH) et des cas de décès chez des patients ayant reçu du G-CSF après une greffe allogénique de moelle osseuse ont été rapportés (voir rubriques 4.4 et 5.1).

#### d. Population pédiatrique

Les données fournies par les études cliniques effectuées en pédiatrie montrent que la sécurité d'emploi et l'efficacité du filgrastim sont comparables chez les adultes et les enfants recevant des chimiothérapies cytotoxiques, suggérant l'absence de différence liée à l'âge dans la pharmacocinétique du filgrastim. Le seul effet indésirable systématiquement rapporté a été les douleurs musculo-squelettiques, ce qui n'est pas différent de l'expérience dans la population adulte.

Les données sont insuffisantes pour évaluer davantage l'utilisation du filgrastim chez les enfants.

#### e. Autres populations particulières

##### *Population gériatrique*

Aucune différence globale de sécurité d'emploi ou d'efficacité n'a été observée entre les personnes âgées de plus de 65 ans et les adultes plus jeunes (> 18 ans) recevant des chimiothérapies cytotoxiques. L'expérience clinique n'a identifié aucune différence dans les réponses obtenues chez les patients âgés et les patients adultes plus jeunes. Les données sont insuffisantes pour évaluer l'utilisation du filgrastim chez les personnes âgées dans d'autres indications approuvées du filgrastim.

##### *En pédiatrie chez les patients atteints de NCS*

Des cas de diminution de la densité osseuse et d'ostéoporose ont été rapportés en pédiatrie chez des patients atteints de neutropénie chronique sévère et traités de façon 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 Centre National de Pharmacovigilance ou via l'unité de pharmacovigilance de Pfizer Pharmaceuticals Tunisie.

## **4.9 Surdosage**

Les effets d'un surdosage du filgrastim n'ont pas été établis.

L'arrêt du traitement par le filgrastim est suivi habituellement d'une chute de 50% des polynucléaires neutrophiles circulants en 1 à 2 jours et d'une normalisation de leur taux en 1 à 7 jours.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, facteur de croissance, Code ATC : L03AA02

Nivestim 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 humain est une glycoprotéine qui régule la production et la libération des polynucléaires neutrophiles fonctionnels à partir de la moelle osseuse. Nivestim, contenant du r-metHuG-CSF (filgrastim), entraîne une augmentation marquée du nombre des polynucléaires neutrophiles circulants et une augmentation mineure des monocytes dans les 24 heures. Chez certains patients atteints de NCS, le filgrastim peut aussi induire une faible augmentation du nombre des éosinophiles et des basophiles circulants par rapport aux valeurs initiales ; certains de ces patients peuvent déjà présenter une éosinophilie ou une basophilie avant le traitement. Aux posologies recommandées, l'augmentation du taux de polynucléaires neutrophiles est dose-dépendante. Les polynucléaires neutrophiles produits en réponse au filgrastim possèdent des fonctions normales ou activées, comme le démontrent les tests de chimiotactisme et de phagocytose. Après arrêt du traitement par le filgrastim, le nombre de polynucléaires neutrophiles circulants diminue de 50% en 1 à 2 jours et se normalise dans un délai de 1 à 7 jours.

L'utilisation du filgrastim chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique entraîne une réduction significative de l'incidence, de la sévérité et de la durée de la neutropénie et de la neutropénie fébrile. Le traitement par le filgrastim réduit significativement les durées des neutropénies fébriles, de l'utilisation d'antibiotiques et de l'hospitalisation, après chimiothérapie d'induction pour une leucémie aiguë myéloïde ou après chimiothérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle osseuse. L'incidence de la fièvre et des infections documentées n'a pas été réduite dans ces conditions. La durée de la fièvre n'a pas été réduite chez les patients sous chimiothérapie myélosuppressive suivie d'une greffe de moelle osseuse.

L'administration du filgrastim soit isolément, soit après une chimiothérapie entraîne un passage de cellules souches progénitrices de la moelle vers le sang circulant. Ces CSP autologues peuvent être recueillies par cytophérèse et réinjectées après une cure de chimiothérapie à forte dose, soit à la place, soit en association avec une greffe de moelle osseuse. La perfusion de CSP accélère l'hématopoïèse en réduisant le risque de complications hémorragiques et le besoin de transfusion plaquettaire.

Les receveurs de CSP allogéniques, obtenues après mobilisation par le filgrastim, ont une reconstitution hématologique significativement plus rapide conduisant à un délai significativement plus court de récupération plaquettaire, non soutenue par transfusion plaquettaire, comparé à ceux recevant une greffe de moelle osseuse allogénique.

Une étude rétrospective européenne évaluant l'utilisation de G-CSF après une greffe allogénique de moelle osseuse chez des patients atteints de leucémie aiguë a suggéré un risque accru de réaction du greffon contre l'hôte (RGCH), de mortalité associée au traitement (MAT) ainsi que de mortalité, lorsque le G-CSF était administré. Dans une autre étude internationale rétrospective, conduite chez des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë et de leucémie myéloïde chronique, aucun effet sur le risque de RGCH, MAT et mortalité n'a été observé. Une méta-analyse d'études portant sur des greffes allogéniques, 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 RGCH aiguë, de RGCH chronique ou de mortalité précoce associée au traitement.

<b>Risque relatif (IC à 95%) de RGCH et de MAT à la suite d'un traitement par G-CSF après greffe de moelle osseuse</b>					
<b>Publication</b>	<b>Période de l'étude</b>	<b>n</b>	<b>RGCH de grade aigu II - IV</b>	<b>RGCH chronique</b>	<b>MAT</b>
Méta-analyse (2003)	1986 - 2001 <sup>a</sup>	1198	1,08 (0,87-1,33)	1,02 (0,82-1,26)	0,70 (0,38-1,31)
Etude européenne rétrospective (2004)	1992 - 2002 <sup>b</sup>	1789	1,33 (1,08-1,64)	1,29 (1,02-1,61)	1,73 (1,30-2,32)

Etude internationale rétrospective (2006)	1995 - 2000 <sup>b</sup>	2110	1,11 (0,86–1,42)	1,10 (0,86–1,39)	1,26 (0,95–1,67)
---	--------------------------	------	---------------------	---------------------	---------------------

<sup>a</sup> L'analyse comprend des études impliquant des greffes de moelle osseuse au cours de cette période; dans certaines études, du GM-CSF était utilisé.

<sup>b</sup> L'analyse comprend les patients ayant reçu une greffe de moelle osseuse au cours de cette période.

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

Chez les donneurs sains, la dose de 10 mcg/kg/jour administrée par voie sous-cutanée pendant 4 à 5 jours consécutifs permet de collecter, chez la majorité des donneurs,  $\geq 4 \times 10^6$  cellules CD34<sup>+</sup>/kg de poids corporel du receveur après deux cytophèreses.

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

L'utilisation du filgrastim chez des patients infectés par le 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 du VIH n'a été mise en évidence.

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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Une étude croisée, randomisée, avec comparateur, à dose unique, en ouvert menée chez 46 volontaires sains a montré que le profil pharmacocinétique de Nivestim était comparable à celui du produit de référence après administration par voie sous-cutanée et intraveineuse. Une autre étude croisée, randomisée, avec comparateur, à doses multiples, en double aveugle menée chez 50 volontaires sains a montré que le profil pharmacocinétique de Nivestim était comparable à celui du produit de référence après administration par voie sous-cutanée.

La clairance du filgrastim a permis de suivre les paramètres pharmacocinétiques de premier ordre après une administration par voie intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination sérique est d'environ 3,5 heures avec une clairance moyenne de 0,6 ml/min/kg. Après administration de filgrastim en perfusion continue pendant une durée pouvant aller 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. 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. 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. Le volume de distribution dans le sang est d'environ 150 ml/kg.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Le filgrastim a été testé dans des études de toxicité par administration répétée d'une durée allant jusqu'à 1 an. Elles ont révélé des changements attribuables aux effets pharmacologiques attendus, incluant une augmentation du nombre de leucocytes, une hyperplasie myéloïde de la moelle osseuse, une granulopoïèse extramédullaire et une splénomégalie. Tous ces changements ont été réversibles à l'arrêt du traitement.

Les effets du filgrastim sur le développement prénatal ont été étudiés chez le rat et le lapin. L'administration intraveineuse de filgrastim (80 mcg/kg/jour) à des lapins pendant la période d'organogenèse était toxique pour la femelle et a augmenté le nombre d'avortements spontanés et de pertes post-implantatoires. Une diminution de la taille moyenne des portées vivantes et du poids des fœtus a été observée.

Selon les données rapportées pour un autre filgrastim similaire au princeps, des résultats comparables ainsi qu'une augmentation des malformations fœtales ont été observées à 100 mcg/kg/jour, dose toxique pour la femelle correspondant à une exposition systémique d'environ 50-90 fois les expositions observées chez les patients traités avec la dose clinique de 5 mcg/kg/jour. Dans cette étude, la dose sans effet indésirable pour le développement embryon-fœtal était de 10 mcg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition systémique environ 3-5 fois supérieures aux expositions observées chez les patients traités avec la dose clinique.

Chez les rates gestantes, aucune toxicité maternelle ou fœtale n'a été observée à des doses allant jusqu'à 575 mcg/kg/jour. La progéniture de rats ayant reçu du filgrastim pendant les périodes périnatales et de lactation présentait un retard dans la différenciation externe et un retard de croissance ( $\geq 20$  mcg/kg/jour), et le taux de survie était légèrement réduit (100 mcg/kg/jour).

Le filgrastim n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

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

### **6.2 Incompatibilités**

Nivestim ne doit pas être dilué dans des solutions de chlorure de sodium.

Le filgrastim dilué peut s'adsorber sur les matériaux en verre ou en plastique sauf lorsqu'il est dilué dans une solution de glucose à 5% (voir rubrique 6.6).

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

### **6.3 Durée de conservation**

#### Seringue préremplie

30 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 une température comprise entre 2°C et 8°C, à moins que la dilution ait eu lieu dans des conditions aseptiques validées et contrôlées.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver et transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver les seringues préremplies dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Une exposition accidentelle à des températures de congélation, jusqu'à 24 heures, n'affecte pas la stabilité de Nivestim. Les seringues préremplies congelées peuvent être décongelées puis réfrigérées pour une utilisation future. Nivestim NE doit PAS être utilisé s'il a été exposé à des températures de congélation pendant plus de 24 heures ou s'il a été congelé plus d'une fois.

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 15 jours. A 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

Nivestim 30 MU/0,5 ml, solution injectable/pour perfusion, Nivestim 48 MU/0,5 ml, solution injectable/pour perfusion

Seringue préremplie (verre de type I) avec une aiguille d'injection (acier inoxydable), munie d'un dispositif de sécurité, contenant 0,5 ml de solution injectable/pour perfusion.

Chaque seringue préremplie est fixée à l'aide d'une aiguille fermée par un protège-aiguille contenant de l'époxyprène, un dérivé du latex de caoutchouc naturel qui peut entrer en contact avec l'aiguille.

Boîtes de 5 seringues préremplies.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination

Si nécessaire, le filgrastim peut être dilué dans une solution de glucose à 5%.

Une dilution à une concentration finale inférieure à 0,2 MU (2 mcg) par ml n'est en aucun cas recommandée.

Avant utilisation, la solution doit être inspectée visuellement. Seules les solutions limpides sans particules peuvent être utilisées.

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

Exemple : Pour un volume final d'injection de 20 ml, il faut ajouter aux doses de filgrastim inférieures à 30 MU (300 mcg) 0,2 ml d'une solution d'albumine humaine à 20% (Ph. Eur.).

Nivestim ne contient pas de conservateurs. Du fait du risque de contamination microbienne, les seringues de Nivestim sont à usage unique.

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

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

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

#### **8. NUMERO(S) D'ENREGISTREMENT EN TUNISIE**

Nivestim 30 MU/0,5 ml, solution injectable/pour perfusion : 8013172H

Nivestim 48 MU/0,5 ml, solution injectable/pour perfusion : 8013171H

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 17 Juin 2022

Date de dernier renouvellement :

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

15Octobre2024

#### **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

#### **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

#### **13. CONDITIONS DE DELIVRANCE**

Tableau A

Médicament soumis à prescription médicale.