

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Grasustek 6 mg solution injectable en seringue préremplie

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 6 mg de pegfilgrastim\* dans 0,6 ml de solution injectable. La concentration exprimée en protéine pure est de 10 mg/ml\*\*.

\*Produit sur des cellules d'*Escherichia coli*, par la technique de l'ADN recombinant suivie d'une conjugaison au polyéthylène glycol (PEG).

\*\* La concentration est de 20 mg/ml lorsque la fraction PEG est prise en compte.

L'activité de ce médicament ne doit pas être comparée à celle d'autres protéines pégylées ou non pégylées de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

### Excipient(s) à effet notoire :

Chaque seringue préremplie contient 30 mg de sorbitol (E420) (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution injectable limpide, incolore.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients adultes traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par pegfilgrastim doit être instauré et supervisé par un spécialiste en oncologie et/ou en hématologie.

#### Posologie

Une dose de 6 mg (dans une seringue unique préremplie) de pegfilgrastim est recommandée pour chaque cycle de chimiothérapie, administrée au moins 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique.

#### Populations particulières

*Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients insuffisants rénaux, y compris ceux présentant une maladie rénale au stade terminal.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de pegfilgrastim chez les enfants n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

#### Mode d'administration

Grasustek est injecté par voie sous-cutanée. Les injections doivent être faites dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras.

### **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.

Un nombre limité de données cliniques suggère que l'effet de pegfilgrastim et de filgrastim sur le temps de récupération d'une neutropénie sévère est comparable chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) *de novo* (voir rubrique 5.1). Cependant, les effets à long terme du pegfilgrastim n'ont pas été établis dans les LAM ; par conséquent il doit être utilisé avec précaution dans cette population de patients.

Le facteur de stimulation des colonies de granulocytes peut favoriser la croissance des cellules myéloïdes *in vitro* et des effets similaires peuvent être observés sur certaines cellules non myéloïdes *in vitro*.

La sécurité et l'efficacité de pegfilgrastim n'ont pas été étudiées chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique, de leucémie myéloïde chronique ou de LAM secondaire ; par conséquent, il ne doit pas être utilisé chez ces patients. Il importe de bien différencier le diagnostic d'une transformation blastique d'une leucémie myéloïde chronique de celui d'une LAM.

La sécurité et l'efficacité de l'administration de pegfilgrastim n'ont pas été établies chez des patients âgés de moins de 55 ans, atteints de LAM *de novo* et présentant une anomalie cytogénétique t(15;17).

#### Généralités

La sécurité et l'efficacité de pegfilgrastim n'ont pas été étudiées chez les patients recevant une chimiothérapie à haute dose. Ce médicament ne doit pas être utilisé pour augmenter la dose de chimiothérapie cytotoxique au-delà des schémas posologiques établis.

#### Effets indésirables pulmonaires

Des effets indésirables pulmonaires, en particulier des pneumonies interstitielles, ont été rapportés après administration de G-CSF. Les patients ayant des antécédents récents d'infiltration pulmonaire ou de pneumonie peuvent présenter un risque plus élevé (voir rubrique 4.8).

L'apparition de signes pulmonaires, tels que toux, fièvre et dyspnée, associés à des signes radiologiques d'infiltration pulmonaire ainsi que la détérioration de la fonction respiratoire et l'augmentation du nombre de

neutrophiles peuvent être des signes préliminaires d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Dans de telles circonstances, pegfilgrastim doit être arrêté à la discrétion du médecin et un traitement approprié doit être instauré (voir rubrique 4.8).

#### 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 a été observé après l'administration de facteur de stimulation des colonies de granulocytes ; il est caractérisé par une hypotension, une hypoalbuminémie, des œdèmes et une hémococoncentration. Les patients présentant 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

Après administration de pegfilgrastim, des cas généralement asymptomatiques de splénomégalie, ainsi que des cas peu fréquents de rupture splénique, parfois fatals, ont été observés (voir rubrique 4.8). Par conséquent, le volume de la rate doit être surveillé attentivement (par ex. examen clinique, échographie). Un diagnostic de rupture splénique devra être envisagé chez les patients présentant une douleur dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou une douleur au sommet de l'épaule.

#### Thrombocytopénie et anémie

Un traitement par pegfilgrastim seul ne prévient pas la thrombocytopénie et l'anémie, en raison du maintien de la chimiothérapie myélosuppressive selon le schéma prévu. Une surveillance régulière de la numération plaquettaire et de l'hématocrite est recommandée. Des précautions particulières doivent être prises lors de l'administration d'une chimiothérapie, en monothérapie ou en association, connue pour être responsable de thrombopénies sévères.

#### Anémie falciforme

Des crises drépanocytaires ont été associées à l'utilisation de pegfilgrastim chez des patients porteurs d'un trait drépanocytaire ou atteints de drépanocytose (voir rubrique 4.8). Par conséquent, les médecins doivent faire preuve de prudence lors de la prescription de pegfilgrastim à des patients porteurs d'un trait drépanocytaire ou atteints de drépanocytose et une surveillance étroite des paramètres cliniques et biologiques doit être instituée. Il convient d'être attentif au lien éventuel entre ce médicament et la survenue d'une splénomégalie ou d'une crise vaso-occlusive.

#### Leucocytose

Une numération leucocytaire supérieure ou égale à  $100 \times 10^9/l$  a été observée chez moins de 1 % des patients recevant du pegfilgrastim. Aucun effet indésirable directement attribuable à ce degré de leucocytose n'a été rapporté. Une telle élévation des leucocytes est transitoire, habituellement observée 24 à 48 heures après l'administration et conforme aux effets pharmacodynamiques de ce médicament. De par les effets cliniques et le potentiel de leucocytose, une numération leucocytaire doit être réalisée à intervalles réguliers pendant le traitement. Si, après le nadir anticipé, la numération leucocytaire dépasse  $50 \times 10^9/l$ , ce médicament doit être arrêté immédiatement.

#### Hypersensibilité

Une hypersensibilité, incluant des réactions anaphylactiques, a été observée chez des patients traités par pegfilgrastim, au cours de l'administration initiale ou lors de la poursuite du traitement. Le traitement par pegfilgrastim doit être arrêté de façon définitive chez les patients présentant une hypersensibilité cliniquement significative. Pegfilgrastim ne doit pas être administré à des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au pegfilgrastim ou au filgrastim. Si une réaction allergique grave survient, un traitement approprié doit être administré et le patient devra être étroitement suivi pendant plusieurs jours.

### Syndrome de Stevens-Johnson

Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), pouvant engager le pronostic vital ou avoir une issue fatale, a été rapporté en association avec le traitement par pegfilgrastim avec une fréquence « rare ». Dans le cas de survenue d'un syndrome de Stevens-Johnson chez un patient traité par pegfilgrastim, ce dernier traitement ne doit en aucun cas être réintroduit.

### Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, un risque d'immunogénicité existe. Les taux de production d'anticorps contre le pegfilgrastim sont généralement bas. La présence d'anticorps liants est attendue comme avec toutes biothérapies ; cependant, ils n'ont jusqu'à présent pas été associés à une activité neutralisante.

### Aortite

Une aortite a été rapportée après l'administration de G-CSF à des sujets sains et des patients cancéreux. Les symptômes présentés étaient notamment les suivants : fièvre, douleurs abdominales, malaise, dorsalgie et augmentation des marqueurs inflammatoires (par ex. protéine C réactive et numération des globules blancs). Dans la plupart des cas, l'aortite a été diagnostiquée par scanner et un retour à la normale a généralement été observé après l'arrêt du G-CSF. Voir également la rubrique 4.8.

### Autres mises en garde

La sécurité et l'efficacité du pegfilgrastim pour la mobilisation de cellules souches progénitrices dans le sang circulant chez des patients ou des donneurs sains n'ont pas été suffisamment évaluées.

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

### Excipients

Ce médicament contient 30 mg de sorbitol par dose de 6 mg équivalant à 50 mg/ml.

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

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

En raison de la sensibilité potentielle des cellules myéloïdes à division rapide à une chimiothérapie cytotoxique, pegfilgrastim doit être administré au moins 24 heures après l'administration de cette chimiothérapie. Au cours des essais cliniques, le pegfilgrastim a été administré 14 jours avant la chimiothérapie, sans risque particulier. L'utilisation concomitante de pegfilgrastim et d'un agent de chimiothérapie n'a pas été évaluée chez les patients. Dans les modèles animaux, l'administration concomitante de pegfilgrastim et de 5-fluorouracile (5-FU) ou d'autres antimétabolites a montré une potentialisation de l'effet myélosuppresseur.

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

L'interaction potentielle avec le lithium, qui favorise également la libération des neutrophiles, n'a pas été spécifiquement étudiée. Aucun élément ne permet d'affirmer qu'une telle interaction serait nocive.

La sécurité et l'efficacité de Grasustek n'ont pas été évaluées chez les patients recevant une chimiothérapie associée à une myélosuppression retardée, par exemple les nitrosourées.

Des études spécifiques d'interactions ou de métabolisme n'ont pas été réalisées. Cependant, les essais cliniques n'ont pas mis en évidence d'interaction entre le pegfilgrastim et d'autres médicaments.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de pegfilgrastim chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Grasustek n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

##### Allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de pegfilgrastim/des 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 par Grasustek en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

##### Fertilité

Le pegfilgrastim n'a pas affecté la performance de reproduction ou la fertilité chez les rats mâles et femelles recevant des doses hebdomadaires cumulées environ 6 à 9 fois supérieures à la dose humaine recommandée (basée sur la surface corporelle) (voir rubrique 5.3).

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

Pegfilgrastim n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Synthèse du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus souvent rapportés ont été une douleur osseuse (très fréquent [ $\geq 1/10$ ]) et une douleur musculo-squelettique (fréquent). La douleur osseuse a en général été d'intensité légère à modérée, transitoire, et a pu être contrôlée chez la plupart des patients par l'administration d'antalgiques classiques.

Des réactions de type hypersensibilité, incluant éruption cutanée, urticaire, angio-œdème, dyspnée, érythème, bouffées vasomotrices et hypotension sont apparues au cours de l'administration initiale ou lors de la poursuite du traitement par pegfilgrastim (peu fréquent [ $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ]). Des réactions allergiques graves, incluant une anaphylaxie, peuvent apparaître chez les patients recevant pegfilgrastim (peu fréquent) (voir rubrique 4.4).

Un syndrome de fuite capillaire, pouvant engager le pronostic vital si le traitement n'est pas initié à temps, a été peu fréquemment rapporté ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) chez des patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie après l'administration de facteurs de stimulation des colonies de granulocytes ; voir rubrique 4.4 et rubrique « Description de certains effets indésirables » ci-dessous.

Une splénomégalie, en général asymptomatique, est peu fréquente.

Des cas peu fréquents de rupture splénique, dont certains fatals, ont été rapportés après administration de pegfilgrastim (voir rubrique 4.4).

Des cas peu fréquents d'effets indésirables pulmonaires incluant pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire, infiltration pulmonaire et fibrose pulmonaire, ont été rapportés. Exceptionnellement, ils ont entraîné une insuffisance respiratoire ou un SDRA pouvant être d'issue fatale (voir rubrique 4.4).

Des cas isolés de crises drépanocytaires ont été rapportés chez des patients porteurs d'un trait drépanocytaire ou atteints de drépanocytose (peu fréquent chez les patients atteints de drépanocytose) (voir rubrique 4.4).

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les données dans le tableau ci-dessous décrivent les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et de façon spontanée. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classes 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)	Très rare (<1/10 000)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		Thrombocytopénie <sup>1</sup> Leucocytose <sup>1</sup>	Crise drépanocytaire <sup>2</sup> Splénomégalie <sup>2</sup> Rupture splénique <sup>2</sup>		
<b>Affections du système immunitaire</b>			Réactions d'hypersensibilité Anaphylaxie		
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			Augmentation du taux d'acide urique		
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées <sup>1</sup>				
<b>Affections vasculaires</b>			Syndrome de fuite capillaire	Aortite	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			Syndrome de détresse respiratoire aiguë <sup>2</sup> Effets indésirables pulmonaires (pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire, infiltration et fibrose pulmonaires) Hémoptysie	Hémorragie pulmonaire	
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausées <sup>1</sup>				
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			Syndrome de Sweet (dermatose fébrile aiguë) <sup>1,2</sup> Vascularite cutanée <sup>1,2</sup>	Syndrome de Stevens-Johnson	
<b>Douleurs musculo-squelettiques et systémiques</b>	Douleur osseuse	Douleur musculo-squelettique (myalgie, arthralgie, douleur aux extrémités, dorsalgie,			

		douleur musculo-squelettique, cervicalgie)			
<b>Affection du rein et des voies urinaires</b>			Glomérulonéphrite <sup>2</sup>		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Douleur au site d'injection <sup>1</sup> Douleur thoracique non cardiaque	Réactions au site d'injection <sup>2</sup>		
<b>Investigations</b>			Élévations des taux de lactate déshydrogénase et des phosphatases alcalines <sup>1</sup> Élévations transitoires des taux d'ASAT et d'ALAT lors des tests de la fonction hépatique <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> Voir rubrique « Description de certains effets indésirables » ci-dessous.

<sup>2</sup> Cet effet indésirable a été identifié au cours de la surveillance après commercialisation du pegfilgrastim, mais n'a pas été observé lors des essais cliniques randomisés, contrôlés, sur le pegfilgrastim chez l'adulte. La catégorie de fréquence a été estimée par un calcul statistique basé sur 1 576 patients ayant reçu du pegfilgrastim dans neuf essais cliniques randomisés.

### Description de certains effets indésirables

Des cas peu fréquents de syndrome de Sweet ont été rapportés ; dans certains cas, une maladie hématologique maligne sous-jacente peut être mise en cause.

Des cas peu fréquents de vascularites cutanées ont été rapportés chez les patients traités par pegfilgrastim. Le mécanisme de la vascularite chez les patients sous pegfilgrastim n'est pas connu.

Des réactions au site d'injection, incluant érythème au site d'injection (peu fréquent) ainsi que des douleurs au site d'injection (fréquent) sont survenues au cours de l'administration initiale ou lors de la poursuite du traitement par pegfilgrastim.

Des cas fréquents de leucocytose (numération leucocytaire  $>100 \times 10^9/l$ ) ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Des augmentations réversibles, légères à modérées, des concentrations d'acide urique et de phosphatases alcalines, sans signes cliniques associés, ont été peu fréquentes ; des augmentations réversibles, légères à modérées, de la concentration de lactate-déshydrogénase, sans signes cliniques associés, ont été peu fréquentes chez des patients recevant du pegfilgrastim à la suite d'une chimiothérapie cytotoxique.

Des nausées et des céphalées ont été observées très fréquemment chez des patients recevant une chimiothérapie.

Des cas peu fréquents d'anomalies lors des tests de la fonction hépatique, à savoir augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT), ont été observés chez des patients recevant du pegfilgrastim après une chimiothérapie cytotoxique. Ces augmentations étaient transitoires et les valeurs sont revenues à la normale.

Des cas fréquents de thrombocytopénie ont été rapportés.

Des cas de syndrome de fuite capillaire ont été observés après commercialisation, avec l'utilisation de facteurs de stimulation des colonies de granulocytes. Ils sont généralement apparus chez des patients



présentant des pathologies malignes à un stade avancé ou une septicémie, recevant de multiples chimiothérapies ou sous aphérèse (voir rubrique 4.4).

#### Population pédiatrique

L'expérience chez l'enfant est limitée. Une fréquence plus élevée d'effets indésirables graves a été observée chez les jeunes enfants âgés de 0 à 5 ans (92 %) comparé aux enfants âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 21 ans respectivement (80 % et 67 %) et aux adultes. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été la douleur osseuse (voir rubriques 5.1 et 5.2).

#### 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**

Des doses uniques de 300 µg/kg ont été administrées par voie sous-cutanée à un nombre limité de volontaires sains et de patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules sans effets indésirables graves. Les événements indésirables étaient similaires à ceux observés chez des sujets recevant des doses inférieures de pegfilgrastim.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : immunostimulants, facteur de stimulation des colonies, code ATC : L03AA13.

Grasustek 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 facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) humain est une glycoprotéine qui régule la production et la libération des neutrophiles à partir de la moelle osseuse. Le pegfilgrastim est une forme conjuguée covalente de G-CSF humain recombinant (r-metHuG-CSF) attaché à une seule molécule de polyéthylène-glycol (PEG) de 20 kd. Le pegfilgrastim est une forme à durée prolongée de filgrastim, en raison d'une diminution de la clairance rénale. Le pegfilgrastim et le filgrastim présentent un mécanisme d'action identique, entraînant une augmentation marquée, dans les 24 heures, du nombre de neutrophiles circulants, ainsi qu'une augmentation mineure des monocytes et/ou des lymphocytes. Comme pour le filgrastim, les neutrophiles produits en réponse au pegfilgrastim possèdent des fonctions normales ou augmentées, tel que démontré par les tests de chimiotactisme et de phagocytose. Comme pour d'autres facteurs de croissance hématopoïétique, le G-CSF a montré *in vitro* des propriétés stimulantes des cellules endothéliales humaines. Le G-CSF peut favoriser la croissance des cellules myéloïdes, dont celle des cellules malignes, *in vitro* et des effets similaires ont pu être observés sur certaines cellules non myéloïdes *in vitro*.

Dans deux études pivots randomisées, en double aveugle, chez des patientes atteints d'un cancer du sein à haut risque de stade II-IV, traitées par une chimiothérapie myélosuppressive associant doxorubicine et docétaxel, l'administration de pegfilgrastim, à une dose unique une fois par cycle, a entraîné la réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence de la neutropénie fébrile de façon similaire à celle observée après l'administration quotidienne de filgrastim (soit une moyenne de 11 administrations quotidiennes). En l'absence de facteurs de croissance, une neutropénie de grade 4 d'une durée moyenne de 5 à 7 jours et une incidence de 30 à 40 % de la neutropénie fébrile ont été décrites avec ce protocole. Dans une étude (n = 157) avec une dose unique de 6 mg de pegfilgrastim, la durée moyenne de la neutropénie de grade 4 pour le groupe pegfilgrastim a été de 1,8 jour comparée à 1,6 jour pour le groupe filgrastim (différence de 0,23 jour ;

IC à 95 % de -0,15 à 0,63). Sur l'ensemble de l'étude, le taux de neutropénie fébrile a été de 13 % pour les patientes traitées par pegfilgrastim comparé à 20 % pour les patientes traitées par filgrastim (différence de 7 % ; IC à 95 % de 19 % à 5 %). Dans une seconde étude (n = 310) avec une dose ajustée au poids du patient (100 µg/kg), la durée moyenne de la neutropénie de grade 4 pour le groupe pegfilgrastim a été de 1,7 jours comparée à 1,8 jours pour le groupe filgrastim (différence de 0,03 jour ; IC à 95 % de 0,36 à 0,30).

Le taux global de neutropénie fébrile a été de 9 % chez les patientes traitées par pegfilgrastim et de 18 % chez celles traitées par filgrastim (différence de 9 % ; IC à 95 % de -16,8 % à -1,1 %).

Dans une étude contrôlée contre placebo, en double aveugle, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, l'effet du pegfilgrastim sur l'incidence de la neutropénie fébrile a été évalué après administration d'un protocole de chimiothérapie associé à un taux de neutropénie fébrile de 10 à 20 % (docétaxel 100 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines pendant 4 cycles). Neuf cent vingt-huit patientes ont été randomisées afin de recevoir soit une dose unique de pegfilgrastim, soit le placebo, environ 24 heures (jour 2) après la chimiothérapie dans chaque cycle. L'incidence de la neutropénie fébrile a été plus faible chez les patientes du groupe pegfilgrastim par rapport à celles du groupe placebo (1 % contre 17 %, p <0,001). L'incidence des hospitalisations et de l'utilisation d'anti-infectieux par voie intraveineuse associées à un diagnostic clinique de neutropénie fébrile a été plus faible pour le groupe pegfilgrastim comparé au groupe placebo (1 % contre 14 %, p <0,001 ; et 2 % contre 10 %, p <0,001).

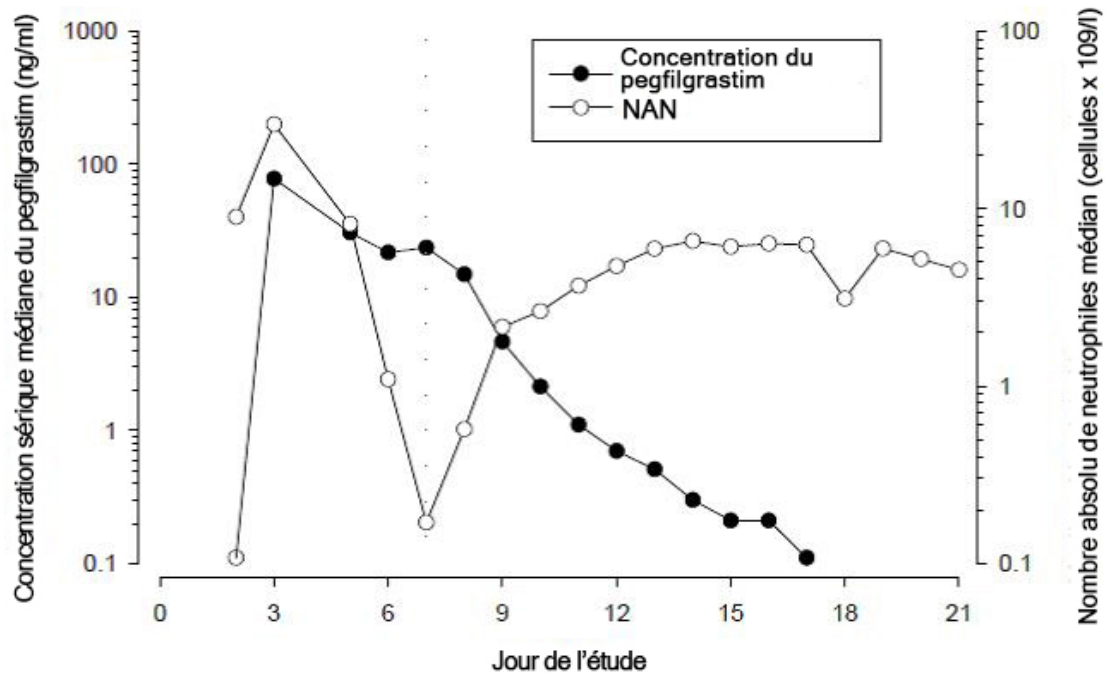
Une petite étude (n = 83) randomisée de phase II, en double aveugle, menée chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde *de novo* et traités par chimiothérapie, a comparé le pegfilgrastim (à la dose unique de 6 mg) au filgrastim, administrés lors de la chimiothérapie d'induction. Le délai médian de récupération d'une neutropénie sévère a été estimé à 22 jours dans les deux groupes de traitement. L'effet à long terme n'a pas été étudié (voir rubrique 4.4).

Dans une étude de phase II (n = 37) multicentrique, randomisée, en ouvert, chez des enfants présentant un sarcome et ayant reçu une dose de pegfilgrastim de 100 µg/kg après un premier cycle de chimiothérapie associant vincristine, doxorubicine et cyclophosphamide (VAdriaC/IE), la durée de la neutropénie sévère (neutrophiles <0,5 x 10<sup>9</sup>) était plus longue chez les jeunes enfants âgés de 0 à 5 ans (8,9 jours) comparé aux enfants âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 21 ans (6 jours et 3,7 jours, respectivement) et aux adultes. De plus, une incidence plus élevée de la neutropénie fébrile a été observée chez les jeunes enfants âgés de 0 à 5 ans (75 %), comparé aux enfants âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 21 ans (70 % et 33 %, respectivement) et aux adultes (voir rubriques 4.8 et 5.2).

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Après une administration sous-cutanée unique de pegfilgrastim, le pic de concentration sérique apparaît entre 16 et 120 heures après l'injection et les concentrations sériques se maintiennent pendant la période de neutropénie qui suit la chimiothérapie myélosuppressive. L'élimination de pegfilgrastim n'est pas linéaire en fonction de la dose ; la clairance sérique de pegfilgrastim diminue lorsque les doses augmentent. Le pegfilgrastim semble être éliminé principalement par la clairance neutrophile-dépendante qui est saturée à des doses plus élevées. La clairance étant autorégulée, la concentration sérique de pegfilgrastim diminue rapidement dès le début de la récupération en neutrophiles (voir figure 1).

**Figure 1. Profil de concentration sérique médiane du pegfilgrastim et nombre absolu de neutrophiles (NAN) après une injection unique de 6 mg chez des patients traités par chimiothérapie**



En raison du mécanisme de la clairance neutrophile-dépendante, la pharmacocinétique du pegfilgrastim ne devrait pas être modifiée par une insuffisance rénale ou hépatique. Dans une étude à dose unique en ouvert (n = 31), l'insuffisance rénale à différents stades, y compris au stade terminal, n'a pas eu d'impact sur la pharmacocinétique du pegfilgrastim.

#### Patients âgés

Des données limitées montrent que les paramètres pharmacocinétiques du pegfilgrastim chez les patients âgés (>65 ans) sont similaires à ceux observés chez les adultes.

#### Population pédiatrique

La pharmacocinétique du pegfilgrastim a été étudiée chez 37 enfants atteints d'un sarcome et ayant reçu une dose de pegfilgrastim de 100 µg/kg après la fin d'une chimiothérapie (VAdriaC/IE). Les plus jeunes enfants (0 à 5 ans) ont présenté une exposition moyenne au pegfilgrastim (ASC) (± écart-type) (47,9 ± 22,5 µg.h/ml) plus élevée que les enfants âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 21 ans (22,0 ± 13,1 µg.h/ml et 29,3 ± 23,2 µg.h/ml respectivement) (voir rubrique 5.1). À l'exception du groupe d'enfants les plus jeunes (0-5 ans), l'ASC moyenne chez les enfants semble similaire à celle des adultes présentant un cancer du sein à haut risque de stade II-IV et ayant reçu 100 µg/kg de pegfilgrastim après la fin d'une chimiothérapie par doxorubicine/docétaxel (voir rubriques 4.8 et 5.1).

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée ont révélé les effets pharmacologiques attendus, telles qu'une augmentation du nombre de leucocytes, une hyperplasie myéloïde de la moelle osseuse, une hématopoïèse extramédullaire et une splénomégalie.

Aucun effet indésirable pour la progéniture n'a été observé chez les rates ayant reçu du pegfilgrastim par voie sous-cutanée pendant la gestation. Toutefois, le pegfilgrastim administré à des doses cumulées correspondant à approximativement 4 fois la dose recommandée chez l'homme a entraîné chez les lapines gestantes une toxicité embryofœtale (perte embryonnaire) qui n'a été pas observée lorsqu'elles étaient

exposées à la dose recommandée chez l'homme. Au cours des études chez le rat, le passage transplacentaire du pegfilgrastim a été mis en évidence. Les études chez le rat ont indiqué que les performances de reproduction, la fertilité, le cycle ovarien, la durée pré-coïtale, et la survie intra-utérine n'ont pas été affectés par l'administration sous-cutanée de pegfilgrastim. La signification clinique de ces résultats pour l'Homme n'est pas connue.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Acétate de sodium\*  
Sorbitol (E420)  
Polysorbate 20  
Eau pour préparations injectables

\*L'acétate de sodium est obtenu par réaction entre l'acide acétique glacial et l'hydroxyde de sodium.

### **6.2. Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, particulièrement avec les solutions de chlorure de sodium.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

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

Grasustek peut supporter d'être exposé à température ambiante (sans dépasser 30 °C) pendant une période unique maximale de 72 heures. Si Grasustek est laissé à température ambiante pendant plus de 72 heures, il doit être éliminé.

Ne pas congeler. Une exposition accidentelle à des températures de congélation pendant une période unique de moins de 24 heures n'a pas d'impact négatif sur la stabilité de Grasustek.

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Seringue préremplie (verre de type I) munie d'un capuchon en caoutchouc (butyle) et d'une aiguille en acier inoxydable avec système automatique de protection de l'aiguille. L'aiguille dispose d'une protection d'aiguille à la fois rigide et flexible.

Chaque seringue préremplie contient 6 mg de pegfilgrastim dans 0,6 ml de solution injectable.

Présentation sous forme d'une seringue préremplie munie d'une protection d'aiguille automatique (0,6 ml) et fournie dans un kit d'administration contenant une seringue.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Avant administration, la solution de Grasustek doit être inspectée visuellement pour vérifier l'absence de particules. Seule une solution limpide et incolore peut être injectée.

Une agitation excessive peut provoquer la formation d'agrégats de pegfilgrastim et rendre la solution biologiquement inactive.

Laisser la seringue préremplie atteindre la température ambiante avant de procéder à l'injection.

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**

Juta Pharma GmbH,  
Gutenbergstr. 13,  
24941 Flensburg,  
Allemagne

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

EU/1/19/1375/001

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

Date de première autorisation: 20 juin 2019

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

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

## **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

USV Private Limited  
Plot No. D-115, TTC Industrial Area,  
Shirvane, Navi Mumbai - 400706,  
Maharashtra,  
Inde

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

Juta Pharma GmbH  
Gutenbergstr. 13  
24941 Flensburg,  
Allemagne

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

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

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs 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 réalise 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 réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**



## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON D'EMBALLAGE DE LA SERINGUE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMÉE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Grasustek 6 mg solution injectable en seringue préremplie  
pegfilgrastim

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque seringue préremplie contient 6 mg de pegfilgrastim dans 0,6 ml (10 mg/ml) de solution injectable.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : sorbitol (E420), polysorbate 20, acétate de sodium, eau pour préparations injectables. Lire la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en seringue préremplie.

1 seringue préremplie avec protection d'aiguille automatique (0,6 ml).

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Réservé à un usage unique.  
Lire la notice avant utilisation.

**Important** : lire la notice avant de manipuler la seringue préremplie.  
Voie sous-cutanée.

**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**

Ne pas agiter de façon excessive.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le conditionnement primaire 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**

Juta Pharma GmbH,  
Gutenbergstr. 13,  
24941 Flensburg,  
Allemagne

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

EU/1/19/1375/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Grasustek 6 mg

**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 PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTE AVEC SERINGUE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Grasustek 6 mg solution injectable en seringue préremplie  
pegfilgrastim

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Juta Pharma GmbH

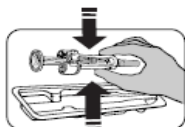
**3. DATE DE PÉREPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**



**Important** : lire la notice avant de manipuler la seringue préremplie.

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

**ÉTIQUETTE DE SERINGUE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMÉE**

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

Grasustek 6 mg  
pegfilgrastim  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

0,6 ml

**6. AUTRE**

Juta Pharma GmbH

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Grasustek 6 mg solution injectable en seringue préremplie pegfilgrastim

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**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 Grasustek et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Grasustek
3. Comment utiliser Grasustek
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Grasustek
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Grasustek et dans quel cas est-il utilisé

Grasustek est destiné aux adultes à partir de 18 ans.

Grasustek contient comme substance active du pegfilgrastim. Le pegfilgrastim est une protéine produite par biotechnologie à partir de bactéries appelées *E. coli*. Il appartient au groupe des protéines appelées cytokines, et est très proche d'une protéine naturelle (le facteur de stimulation des colonies de granulocytes) produite par l'organisme.

Grasustek est utilisé pour réduire la durée des neutropénies (nombre faible de globules blancs dans le sang) et l'apparition des neutropénies fébriles (nombre faible de globules blancs associé dans le sang, accompagné de fièvre) qui peuvent découler d'une chimiothérapie cytotoxique (médicaments qui détruisent rapidement des cellules en croissance). Les globules blancs sont importants car ils aident l'organisme à combattre les infections. Ces globules blancs sont très sensibles aux effets de la chimiothérapie qui peut en diminuer le nombre dans l'organisme. Si les globules blancs diminuent jusqu'à un taux faible, ils peuvent ne pas être assez nombreux dans l'organisme pour combattre les bactéries et le risque d'infection peut ainsi augmenter.

Votre médecin vous a prescrit Grasustek pour stimuler votre moelle osseuse (partie de l'os qui produit les cellules du sang) afin de produire plus de globules blancs qui aident l'organisme à lutter contre les infections.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Grasustek

##### N'utilisez jamais Grasustek

- si vous êtes allergique au pegfilgrastim, au filgrastim, aux protéines dérivées des *E. coli* 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 Grasustek :

- si vous présentez une réaction allergique, incluant faiblesse, chute de tension, difficultés respiratoires, gonflement du visage (anaphylaxie), rougeur et bouffées de chaleur, éruption cutanée et démangeaisons de certaines zones de la peau ;
- si vous présentez une toux, de la fièvre et des difficultés respiratoires. Cela peut être le signe d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ;
- si vous présentez l'un ou une association des effets secondaires suivants :
  - gonflement ou bouffissure susceptible d'être associé à une diminution de la fréquence d'urination, des difficultés respiratoires, gonflement abdominal et ballonnement, et sensation de fatigue générale. Ceux-ci peuvent être les symptômes d'une affection appelée « syndrome de fuite capillaire » qui provoque une fuite de sang des petits vaisseaux sanguins dans le corps (voir rubrique 4) ;
- si vous ressentez une douleur abdominale supérieure gauche ou une douleur au sommet de l'épaule. Cela peut révéler un problème au niveau de la rate (splénomégalie) ;
- si vous avez eu récemment une infection pulmonaire grave (pneumonie), du liquide dans les poumons (œdème pulmonaire), une inflammation des poumons (pneumopathie interstitielle) ou une radiographie pulmonaire anormale (infiltration pulmonaire) ;
- si vous avez connaissance d'une modification de votre numération sanguine (par exemple une augmentation du nombre de globules blancs ou une anémie) ou une diminution du nombre de plaquettes sanguines, ce qui réduit la capacité du sang à coaguler (thrombopénie). Votre médecin peut vouloir vous surveiller plus étroitement ;
- si vous présentez une anémie falciforme (drépanocytose). Votre médecin peut vouloir vous surveiller plus étroitement ;
- si vous présentez des signes soudains d'allergie tels qu'éruption cutanée, urticaire ou démangeaisons, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps, essoufflement, respiration sifflante ou difficulté à respirer. Ceux-ci pourraient être les signes d'une réaction allergique sévère.
- Une inflammation de l'aorte (le gros vaisseau sanguin qui transporte le sang du cœur vers le corps) a été rapportée dans de rares cas chez des patients cancéreux et des donneurs sains. Les symptômes sont notamment les suivants : fièvre, douleurs abdominales, malaise, mal de dos et augmentation des marqueurs de l'inflammation. Informez votre médecin si vous présentez ces symptômes.

Votre médecin vous demandera d'effectuer des analyses de sang et d'urine régulièrement car Grasustek peut endommager les minuscules filtres situés à l'intérieur de vos reins (glomérulonéphrite).

Des réactions cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportées lors de l'utilisation de Grasustek. En présence de l'un des symptômes décrits à la rubrique 4, il est impératif d'arrêter le traitement par Grasustek et de consulter immédiatement un médecin.

Parlez à votre médecin de vos risques de développer un cancer du sang. Si vous développez ou êtes susceptible de développer un cancer du sang, vous ne devriez pas utiliser Grasustek, sauf indication contraire de votre médecin.

### **Perte de réponse au pegfilgrastim**

Si vous présentez une perte de réponse ou une incapacité à maintenir une réponse au traitement par pegfilgrastim, votre médecin en recherchera les raisons, notamment si vous avez développé des anticorps neutralisant l'activité de pegfilgrastim.

### **Autres médicaments et Grasustek**



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

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Grasustek n'a pas été étudié chez la femme enceinte. Il est important de signaler à votre médecin si vous :

- êtes enceinte ou allaitez,
- pensez être enceinte ou
- prévoyez d'avoir un enfant.

Informez votre médecin si vous débutez une grossesse pendant le traitement par Grasustek.

Sauf indication contraire de votre médecin, vous devez arrêter d'allaiter si vous utilisez Grasustek.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Grasustek n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **Grasustek contient du sorbitol (E420) et du sodium**

Ce médicament contient 30 mg de sorbitol par dose de 6 mg équivalant à 50 mg/ml.

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

## **3. Comment utiliser Grasustek**

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. La dose recommandée est d'une injection de 6 mg par voie sous-cutanée (injection sous la peau) à l'aide d'une seringue préremplie, administrée au moins 24 heures après votre dernière dose de chimiothérapie à la fin de chaque cycle de chimiothérapie.

### **Comment s'auto-injecter Grasustek**

Votre médecin peut estimer préférable que vous pratiquiez vous-même les injections de Grasustek. Votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment procéder. N'essayez pas de vous faire une injection sans avoir reçu de formation.

Pour plus d'informations concernant l'auto-injection de Grasustek, veuillez lire la rubrique correspondante à la fin de cette notice.

Ne pas agiter la seringue de Grasustek de façon excessive car cela pourrait altérer l'action du médicament.

### **Si vous avez pris plus de Grasustek que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de Grasustek que vous n'auriez dû, contactez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

### **Si vous oubliez une injection de Grasustek**

Si vous avez oublié une injection de Grasustek, contactez votre médecin pour discuter du moment de la prochaine injection.

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 si vous présentez l'un ou une association des effets secondaires suivants :

- gonflement ou boursoufflement susceptible d'être associé à une diminution de la fréquence d'urination, difficultés respiratoires, gonflement abdominal et ballonnement, et sensation de fatigue générale. Ces symptômes apparaissent généralement de façon rapide.

Ceux-ci peuvent être les symptômes d'une affection peu fréquente (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) appelée « syndrome de fuite capillaire » qui provoque une fuite de sang des petits vaisseaux sanguins dans le corps et nécessite une prise en charge médicale urgente.

##### **Effets indésirables très fréquents** (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- Douleur osseuse. Votre médecin vous indiquera ce que vous pouvez prendre pour soulager la douleur osseuse.
- Nausées et maux de tête.

##### **Effets indésirables fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Douleur au site d'injection.
- Douleurs générales et dans les articulations et les muscles.
- Certaines modifications sanguines peuvent se produire ; celles-ci seront détectées lors d'analyses sanguines de routine. Votre nombre de globules blancs peut augmenter pendant une courte durée. Votre nombre de plaquettes peut diminuer et entraîner des ecchymoses.

##### **Effets indésirables peu fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Réactions de type allergique incluant rougeur et bouffées de chaleur, éruption cutanée et boursoufflements de la peau qui démangent.
- Réactions allergiques graves, incluant une anaphylaxie (faiblesse, chute de tension, difficultés respiratoires, gonflement du visage).
- Augmentation du volume de la rate.
- Rupture de la rate. Certains cas de rupture de la rate ont entraîné le décès. Il est important de contacter immédiatement votre médecin en cas de douleur dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou en cas de douleur à l'épaule gauche, car ces signes peuvent révéler un problème au niveau de la rate.
- Problèmes respiratoires. En cas de toux, de fièvre et de difficulté respiratoire, veuillez en informer votre médecin.
- Un syndrome de Sweet (lésions douloureuses avec plaques violacées au niveau des membres et parfois du visage et du cou avec de la fièvre) a été observé mais d'autres facteurs peuvent être mis en cause.
- Vascularite cutanée (inflammation des vaisseaux sanguins de la peau).
- Atteinte des minuscules filtres situés à l'intérieur de vos reins (glomérulonéphrite).
- Rougeur au site d'injection.
- Crachement de sang (hémoptysie)

##### **Effets indésirables rares** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- Inflammation de l'aorte (le gros vaisseau sanguin qui transporte le cœur du cœur vers le corps), voir rubrique 2.
- Saignement des poumons (hémorragie pulmonaire)
- Syndrome de Stevens-Johnson, sous la forme de taches rougeâtres en cible ou sous forme de taches circulaires présentant souvent des cloques en leur centre, situées sur le tronc, ou encore sous forme de desquamation de la peau et d'ulcérations de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des

yeux, et qui peut être précédé de fièvre ou de symptômes s'apparentant à ceux de la grippe. Si l'un de ces symptômes apparaît, il convient de cesser d'utiliser Grasustek et de consulter immédiatement un médecin. Voir également rubrique 2.

### **Déclaration des effets secondaires**

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

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Grasustek**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage 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).

Vous pouvez sortir Grasustek du réfrigérateur et le laisser à température ambiante (sans dépasser 30 °C) pendant une durée maximale de 3 jours. Si une seringue a été sortie du réfrigérateur et est restée à température ambiante (sans dépasser 30 °C), elle doit être utilisée dans les 3 jours ou éliminée.

Ne pas congeler. Il est possible d'utiliser Grasustek s'il a été congelé accidentellement une seule fois pendant moins de 24 heures.

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout 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 Grasustek**

- La substance active est le pegfilgrastim. Chaque seringue préremplie contient 6 mg de pegfilgrastim dans 0,6 ml de solution.
- Les autres composants sont : acétate de sodium, sorbitol (E420), polysorbate 20 et eau pour préparations injectables (voir rubrique 2).

### **Comment se présente Grasustek et contenu de l'emballage extérieur**

Grasustek est une solution injectable limpide et incolore en seringue préremplie (6 mg/0,6 ml).

Chaque boîte contient 1 seringue préremplie en verre munie d'une aiguille en acier inoxydable et d'un capuchon. Les seringues sont fournies avec une protection d'aiguille automatique.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Juta Pharma GmbH,  
Gutenbergstr. 13,  
24941 Flensburg,

Allemagne

**Fabricant**

Juta Pharma GmbH,  
Gutenbergstr. 13,  
24941 Flensburg,  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**Ελλάδα**

RAFARM A.E.B.E  
Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, Ελλάδα  
τηλ 210 6776550-1

**България**

Алвоген Фарма България ЕООД  
бул. България 86А, ет. 1, София 1680, България  
+359 2 441 7136

**Hrvatska**

Alvogen d.o.o.  
Av. V. Holjevca 40 , 10000 Zagreb, Hrvatska  
Tel:+385 1 6641 830

**Ísland**

Alvogen ehf.  
Sæmundargötu 15-19, 101 Reykjavík, Ísland  
Tel: +354 522 2900

**Magyarország**

Aramis Pharma Kft  
1095 Mester u. 28 Budapest Hungary  
Tel:+36-1-299-1051

**Polska**

Alvogen Pharma Sp. Z o.o.  
Ul Kniaźnina 4a lok 7  
01-607 Warsaw, Poland.  
Tel: + 48 22 460 92 00

**România**

Alvogen Romania SRL  
44B, Theodor Pallady Blvd.  
3rd district, 032266  
Bucharest, Romania  
Tel: +40 21 318 0377

**Österreich**

Vertrieb  
G.L.Pharma GmbH  
Schlossplatz 1, 8502 Lannach,  
Osterreich  
Tel: +43 3136 82577

**Česká republika**

EGIS Praha, spol. s r.o.,  
Praha1-Staré Město,Ovocný trh 1096/8, PSČ 11000  
Tel: +420 227 129 111

**Slovenská republika**

EGIS Slovakia spol. s r.o.,  
Prievozská 4D, 821 09 Bratislava  
Tel: +421 2 32409422

**Eesti**

Apteegikaubanduse Hulgimüük OÜ (Auxilia  
Pharma)  
Karamelli 6, 11317 Tallinn  
Tel: +372 605 0005

**Deutschland**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel, Deutschland  
Tel: +49 4103 / 8006-777

**Italia**

medac Pharma S.r.l.  
Via Viggiano 90, 00178 Rome  
Italien  
Tel: +39 06 51 59 121

**France**

medac SAS  
23 rue Pierre Gilles de Gennes  
69007 Lyon  
Frankreich  
Tel: +33 4 37 66 14 70

**Suomi/Finland**

medac GmbH  
Hirsalantie 11  
02420 Jorvas  
Finland  
Tel: +358 10 420 4000

**Sverige, Danmark, Norge**

medac GmbH  
Malmöhusvägen 1  
211 18 Malmö  
Schweden  
Tel: +46 0340 64 54 70

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

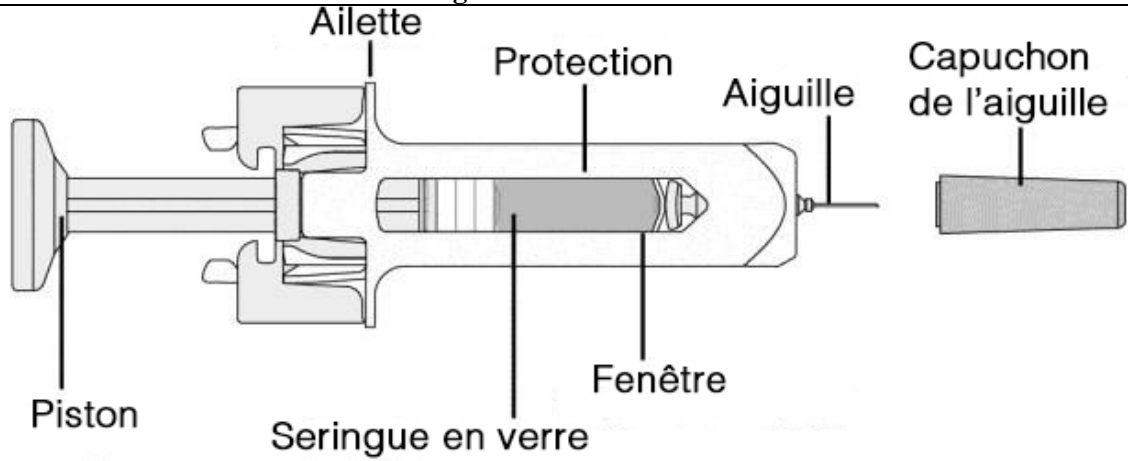
**Autres sources d'informations**

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

**Mode d'emploi :**

**Guide des différentes pièces**

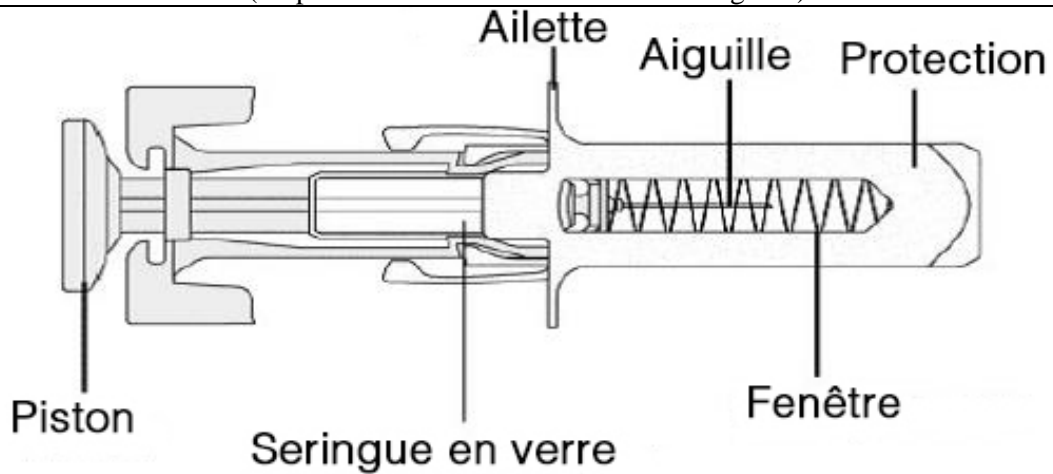
**Seringue avant l'administration**

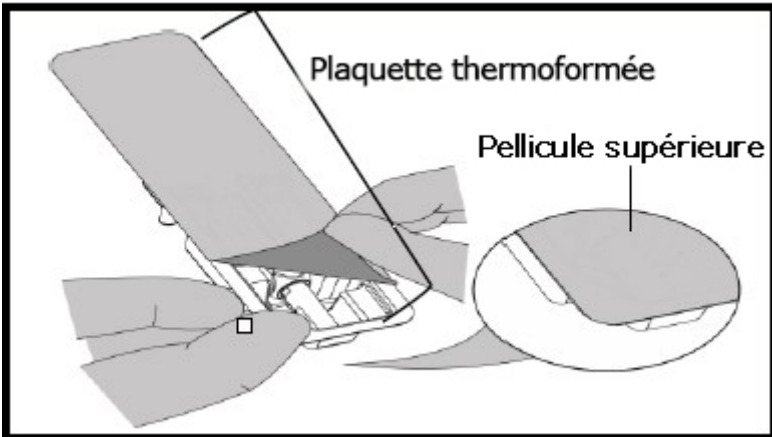


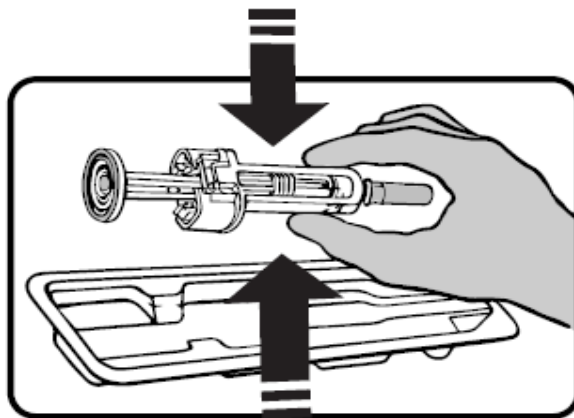
**Attention :** éviter le contact avec le piston et l'aiguille pendant la préparation de la seringue. Le dispositif de sécurité est normalement activé par la pression du piston sur la seringue

**Seringue après l'administration**

(La protection est activée et recouvre l'aiguille)



<b>Important</b>	
<b>Avant d'utiliser une seringue préremplie de Grasustek munie d'une protection d'aiguille automatique, veuillez lire les informations importantes suivantes :</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il est important de ne pas essayer de pratiquer vous-même l'injection avant que votre médecin ou un professionnel de santé ne vous ait montré comment faire.</li> <li>• Grasustek est administré sous forme d'injection dans les tissus situés juste sous la peau (injection sous-cutanée).</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>✗ <b>Ne pas</b> enlever le capuchon d'aiguille gris de la seringue préremplie avant d'être prêt pour l'injection.</li> <li>✗ <b>Ne pas</b> utiliser la seringue préremplie si elle est tombée sur une surface dure. Dans ce cas, utilisez une seringue préremplie neuve et appelez votre médecin ou professionnel de santé.</li> <li>✗ <b>Ne pas</b> tenter d'activer la seringue préremplie avant l'injection.</li> <li>✗ <b>Ne pas</b> tenter de retirer la protection d'aiguille transparente de la seringue préremplie.</li> <li>✗ <b>Ne pas</b> tenter de retirer l'étiquette détachable sur le barillet de la seringue préremplie avant d'effectuer l'injection.</li> </ul>	
Appelez votre médecin ou professionnel de santé si vous avez des questions.	
<b>Étape 1 : préparation générale</b>	
A.	Sortez la barquette de la seringue préremplie de l'emballage et rassemblez les fournitures nécessaires à l'injection : lingettes alcoolisées, tampon de coton ou compresse de gaze, un pansement adhésif et un collecteur d'aiguilles (non fourni).
<p>Pour une injection plus confortable, laissez la seringue préremplie à température ambiante pendant 30 minutes environ. Lavez-vous les mains soigneusement à l'eau et au savon.</p> <p>Placez la seringue préremplie neuve et les autres fournitures sur un plan de travail propre et bien éclairé.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✗ <b>Ne pas</b> tenter de réchauffer la seringue en utilisant comme source de chaleur de l'eau chaude ou le four à micro-ondes.</li> <li>✗ <b>Ne pas</b> laisser la seringue préremplie exposée à la lumière directe du soleil.</li> <li>✗ <b>Ne pas</b> agiter la seringue préremplie.</li> </ul> <p><b>Tenir les seringues préremplies hors de la vue et de la portée des enfants.</b></p>	
B.	Mise en garde/précaution : vérifiez que l'intérieur de la boîte ne contient pas de fragments ou de liquide. Dans le doute, N'OUVREZ PAS cette boîte et prenez une autre boîte Ouvrez la plaquette thermoformée en détachant complètement la pellicule supérieure, comme illustré.
	
C.	Mise en garde/précaution : NE PAS soulever le produit en le tenant par le piston ou la protection d'aiguille. <b>Sortez la seringue préremplie de la plaquette comme indiqué.</b>



D. **Inspectez l'aspect du médicament à travers la fenêtre de la seringue préremplie.**

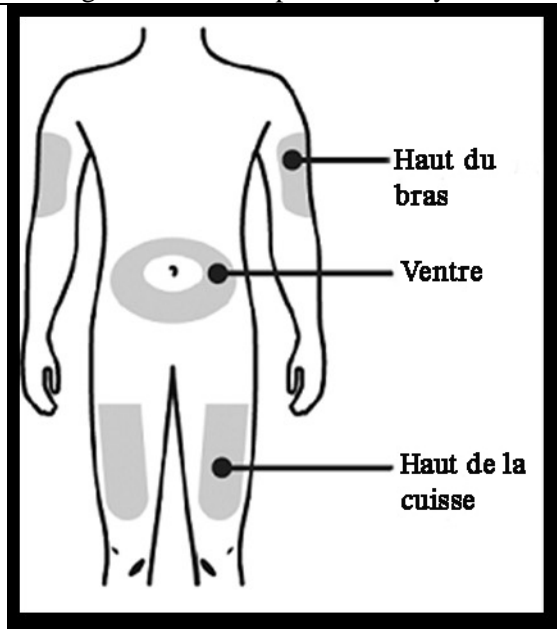
✘ **Ne pas** utiliser la seringue préremplie dans les cas suivants :

- La solution est trouble ou contient des particules. Le liquide doit être limpide et incolore.
- Une partie du dispositif apparaît fissurée ou cassée.
- Le capuchon gris de l'aiguille est absent ou n'est pas correctement fixé.
- La date de péremption imprimée sur l'étiquette a dépassé le dernier jour du mois indiqué.

Dans tous les cas, appelez votre médecin ou un professionnel de santé.

### Étape 2 : préparation de l'injection

A. **Lavez-vous les mains soigneusement. Préparez et nettoyez votre site d'injection.**



Sites d'injection possibles :

- Partie supérieure de la cuisse
- Ventre, à l'exception d'une zone de 5 cm de diamètre autour du nombril.
- Partie extérieure du haut du bras (uniquement si l'injection est effectuée par une personne autre que vous).

Nettoyez le site d'injection avec une lingette alcoolisée. Laissez sécher la peau.

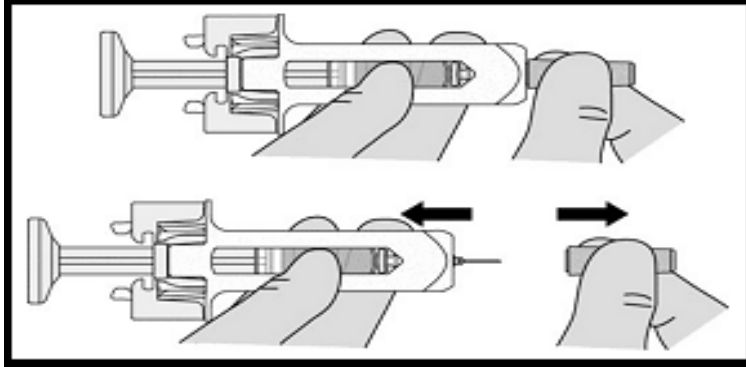
✘ **Ne pas** toucher le site d'injection avant l'injection.



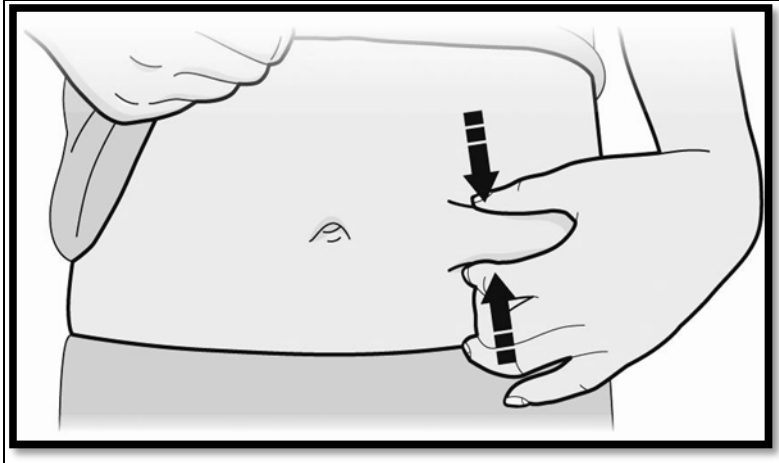


**Ne pas** injecter dans des zones où la peau est sensible, contusionnée, rouge ou dure. Évitez de pratiquer l'injection dans des zones présentant des cicatrices ou des vergetures.

- B.** Mise en garde/précaution : NE PAS tordre le capuchon de l'aiguille ni toucher l'aiguille ou le piston.  
Retirez le capuchon de l'aiguille en le tirant dans l'axe, comme indiqué, et manipulez la protection de manière à éviter de vous piquer ou de courber l'aiguille.



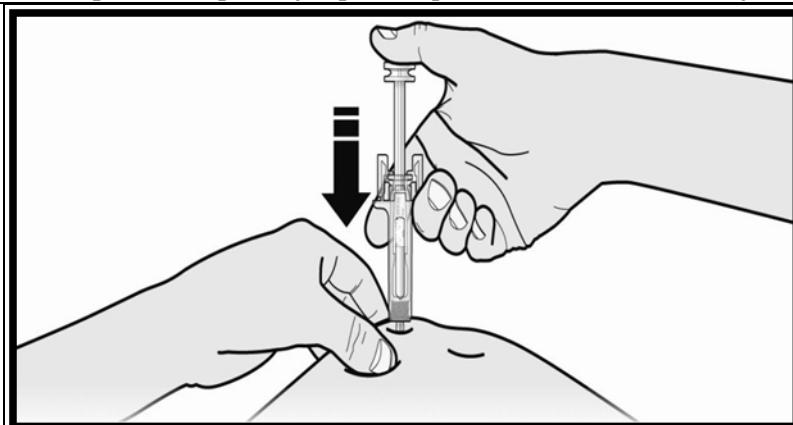
- C.** Pincez la peau du site d'injection pour créer une surface ferme.



Il est important de maintenir la peau pincée pendant l'injection.

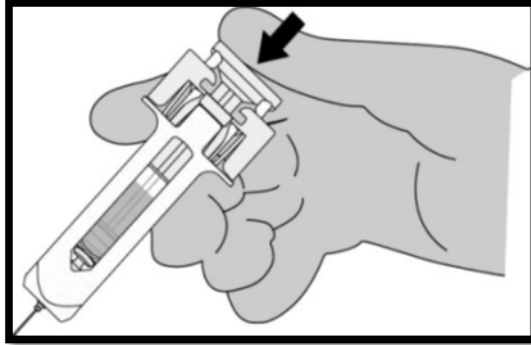
### Étape 3 : injection

- A.** INSÉRER l'aiguille dans la peau  
Poussez le piston en tenant la seringue par les ailettes.  
Continuez de pousser le piston jusqu'à ce que toute la solution soit injectée.

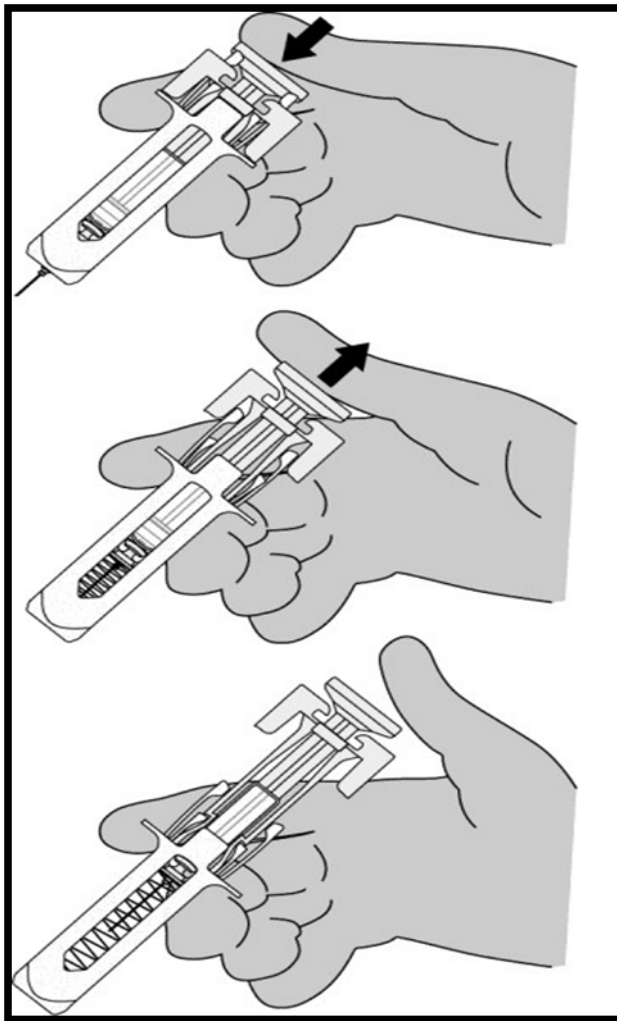


**X** Ne pas toucher le site d'injection avant l'injection.

**B.** La dose complète doit être administrée pour déclencher la protection de l'aiguille.



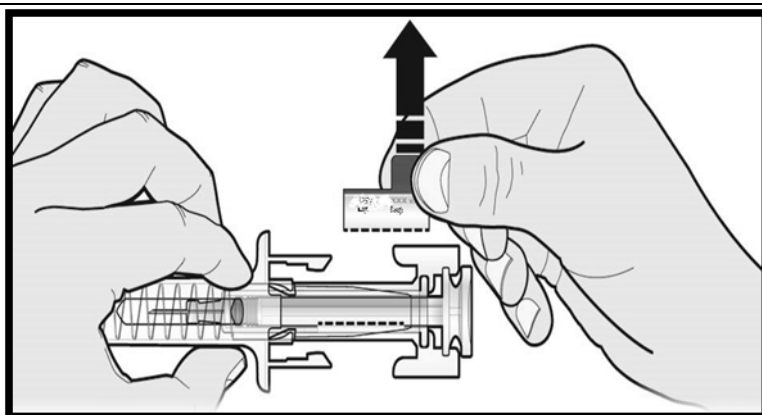
**C.** Lorsque la totalité de la solution a été injectée, vous avez plusieurs possibilités :  
-Retirez l'aiguille du site d'injection et relâchez le piston jusqu'à ce que le dispositif de protection recouvre complètement l'aiguille.  
-Relâcher le piston jusqu'à ce que l'aiguille soit couverte, puis retirer la seringue du site d'injection.



Mise en garde/précaution : si la protection d'aiguille n'est pas activée ou ne l'est que partiellement, jetez la seringue sans remettre la protection d'aiguille.

**Pour les professionnels de santé uniquement**

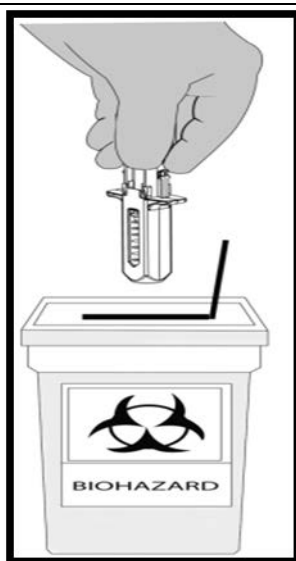
Le nom commercial du médicament doit être clairement inscrit dans le dossier du patient.



Tournez le piston pour déplacer l'étiquette de manière à pouvoir détacher l'étiquette de la seringue.

**Étape 4 : étape finale**

- A.** Éliminez immédiatement la seringue préremplie usagée dans un collecteur d'aiguilles ou en suivant les instructions données par votre professionnel de santé.



Les médicaments doivent être éliminés conformément aux réglementations locales en vigueur. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

Tenir la seringue et le collecteur d'aiguilles hors de la vue et de la portée des enfants.

- ✗ **Ne pas** réutiliser la seringue préremplie.
- ✗ **Ne pas** recycler les seringues préremplies ni les jeter dans les ordures ménagères.

- B.** Examinez le site d'injection.

Si vous remarquez une goutte de sang, compressez le site d'injection avec un tampon de coton ou une compresse de gaze. **Ne pas frotter** le site d'injection. Recouvrez d'un pansement adhésif, si nécessaire.

**ANNEX IV**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES  
AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le pegfilgrastim, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes:

Trois cas rapportés indiquent une relation de cause à effet entre le syndrome de Stevens-Johnson, effet indésirable dû au médicament, et le pegfilgrastim. Le nombre de cas est faible, cependant, en raison de la sévérité de l'effet indésirable dû au médicament, le PRAC recommande la mise à jour en conséquence des informations sur le produit.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au pegfilgrastim, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du pegfilgrastim demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.