

**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

Pelgraz 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 suivi d'une conjugaison au polyéthylène glycol (PEG).

\*\*La concentration est de 20 mg/mL lorsque la fraction pegylée (PEG) est prise en compte.

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

### Excipients ayant un 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 en seringue préremplie.

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 Pelgraz doit être instauré et supervisé par un spécialiste en oncologie et/ou en hématologie.

### Posologie

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

### Populations particulières

Population pédiatrique

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

Patients insuffisants rénaux chroniques

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

#### Mode d'administration

Pelgraz doit être administré par voie sous-cutanée.

L'injection doit être administrée par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras.

Pour obtenir les instructions sur la manipulation du médicament avant l'administration, voir rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom commercial du médicament administré doit être clairement inscrit.

#### Leucémie aiguë myéloïde (LAM)

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 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 Pelgraz doit être utilisé avec précaution dans cette population de patients.

Le facteur de croissance de la lignée granulocytaire peut stimuler la croissance des cellules myéloïdes *in vitro* et des effets similaires ont pu être observés sur certaines cellules non myéloïdes *in vitro*.

La tolérance et l'efficacité du 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 tolérance et l'efficacité du pegfilgrastim n'ont pas été établies chez les patients de moins de 55 ans atteints de LAM *de novo* et présentant une cytogénétique t(15;17).

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

#### Effets indésirables pulmonaires

Après administration de G-CSF, des cas d'effets indésirables pulmonaires ont été rapportés, en particulier des pneumonies interstitielles. Les risques peuvent être majorés chez les patients ayant des antécédents récents d'infiltration pulmonaire ou de pneumonie (voir rubrique 4.8).

L'apparition de signes pulmonaires, tels que toux, fièvre et dyspnée, associés à des signes radiologiques d'infiltration pulmonaire avec détérioration de la fonction respiratoire et augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles peuvent être des signes préliminaires d'un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA). Dans de telles circonstances, le pegfilgrastim doit être arrêté après avis 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 croissance de la lignée granulocytaire et est caractérisé par une hypotension, une hypoalbuminémie, des œdèmes et une hémococoncentration. Les patients développant des symptômes du syndrome de fuite capillaire doivent être étroitement surveillés et recevoir un traitement symptomatique standard, qui peut inclure un recours à des soins intensifs (voir rubrique 4.8).

### Splénomégalie et rupture splénique

Après administration de pegfilgrastim, des cas généralement asymptomatiques de splénomégalie ainsi que des cas de rupture splénique pouvant entraîner une issue fatale 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 des patients présentant une douleur au niveau de l'hypochondre gauche ou une douleur au sommet de l'épaule.

### Thrombopénie et anémie

Un traitement par pegfilgrastim seul ne prévient pas la thrombopénie et l'anémie dues au maintien d'une chimiothérapie myélosuppressive aux doses et délais prévus. Une surveillance régulière du nombre de plaquettes et de l'hématocrite est recommandée. Une précaution particulière doit être prise lors de l'administration de médicaments de chimiothérapie, en monothérapie ou en association, connue pour être responsable de thrombopénies sévères.

### Anémie falciforme

Des crises drépanocytaires ont été associées à une utilisation de pegfilgrastim chez des patients porteurs sains de drépanocytose ou atteints d'anémie falciforme (voir rubrique 4.8). Par conséquent, le pegfilgrastim doit être prescrit avec précaution chez les patients porteurs sains de drépanocytose ou atteints d'anémie falciforme et une surveillance étroite des paramètres cliniques et biologiques doit être instituée. Il faut être attentif au lien éventuel entre ce médicament et la survenue d'une splénomégalie ou d'une crise vaso-occlusive.

### Hyperleucocytose

Un nombre de leucocytes égal ou supérieur à  $100 \times 10^9/L$  a été observé chez moins de 1 % des sujets recevant pegfilgrastim. Aucun effet indésirable directement attribuable à ce niveau de leucocytose n'a été rapporté. Une telle élévation de leucocytes est transitoire, spécifiquement 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 la date prévue du nadir, le nombre de leucocytes 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, lors du traitement initial ou des traitements suivants. Le traitement par pegfilgrastim doit être arrêté de façon définitive chez les patients présentant une hypersensibilité cliniquement significative. Ne pas administrer pegfilgrastim 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 attentivement suivi pendant plusieurs jours.

#### Immunogénicité

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

#### Aortite

Une aortite a été rapportée après administration de filgrastim ou de pegfilgrastim chez des sujets sains et des patients atteints d'un cancer. Les symptômes présentés comprenaient : fièvre, douleurs abdominales, malaise, douleurs dans le dos et élévation des marqueurs inflammatoires (par ex., protéine C-réactive et nombre de leucocytes). Dans la plupart des cas, l'aortite a été diagnostiquée par un examen TDM et a été généralement résolue après arrêt du filgrastim ou du pegfilgrastim. Voir aussi la rubrique 4.8.

#### Mobilisation des CSP

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

#### Autres précautions particulières

L'augmentation de l'activité hématopoïétique de la moelle osseuse en réponse à un traitement par facteurs de croissance a été associée à des variations transitoires observables de la scintigraphie osseuse. Celles-ci doivent être prises en compte lors de l'interprétation des résultats de la scintigraphie osseuse.

#### Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 50 mg de sorbitol dans chaque volume unitaire, ce qui équivaut à 30 mg par dose de 6 mg.

Pelgraz contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 6 mg, c'est-à-dire qu'il peut être considéré « sans sodium ».

Tous les patients

Le capuchon de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex), susceptible d'entraîner des réactions allergiques.

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

Le pegfilgrastim doit être administré au moins 24 heures après l'administration d'une chimiothérapie cytotoxique, en raison de la sensibilité potentielle des cellules myéloïdes à division rapide à cette chimiothérapie. Au cours des essais cliniques, du pegfilgrastim a été administré 14 jours avant la chimiothérapie, sans risque particulier. L'utilisation concomitante de Pelgraz et d'un médicament de chimiothérapie n'a pas été évaluée chez les patients. Dans les modèles animaux, l'administration concomitante de pegfilgrastim et du 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 hématopoïétiques 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 l'existence d'un effet indésirable dû à cette interaction.

La tolérance et l'efficacité de Pelgraz n'ont pas été évaluées chez les patients recevant une chimiothérapie entraînant une myélosuppression retardée, par exemple les nitrosourées.

Des études spécifiques d'interactions médicamenteuses 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 ou peu de données portant sur l'utilisation du pegfilgrastim chez la femme enceinte. Les études animales ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le pegfilgrastim n'est pas recommandé chez la femme enceinte, ni chez la femme en âge de procréer et n'utilisant pas de contraception.

##### Allaitement

Les données concernant l'excrétion de pegfilgrastim et de ses métabolites dans le lait maternel sont insuffisantes, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. La décision d'arrêter l'allaitement ou d'interrompre le traitement par pegfilgrastim doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement maternel pour le nouveau-né/nourrisson et du bénéfice du traitement par pegfilgrastim pour la mère.

##### Fertilité

Le pegfilgrastim n'a pas affecté la qualité de reproduction ou la fertilité chez les rats mâles et femelles recevant des doses hebdomadaires cumulées environ 6 à 9 fois supérieures à la posologie humaine recommandée (basée sur l'aire de 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 qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus souvent rapportés ont été la douleur osseuse (très fréquent  $\geq 1/10$ ) et la douleur musculo-squelettique (fréquent  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ). La douleur osseuse a été en général d'intensité légère à modérée, transitoire et a pu être contrôlée chez la plupart des patients par l'administration d'antalgiques classiques.

Des réactions d'hypersensibilité, incluant rash cutané, urticaire, angio-œdème, dyspnée, érythème, bouffées vaso-motrices et hypotension sont apparues au cours de l'administration initiale ou de la poursuite du traitement par pegfilgrastim (peu fréquent  $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ). 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 ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) chez des patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie après l'administration de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire ; 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 certaines pouvant être d'issue fatale ont été observés après administration de pegfilgrastim (voir rubrique 4.4).

Des cas peu fréquents d'effets indésirables pulmonaires incluant pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire, infiltration et fibrose pulmonaires, ont été rapportés. Peu fréquemment 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 sains de drépanocytose ou atteints d'anémie falciforme (peu fréquent chez les patients atteints d'anémie falciforme) (voir rubrique 4.4).

#### Tableau 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 niveau de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables				
	Très fréquent ( $\geq 1/10$ )	Fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Peu Fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )	Rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )	Très rare ( $< 1/10\ 000$ )
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		Thrombopénie <sup>1</sup> Hyperleucocytose <sup>1</sup>	Crises drépanocytaires <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 des concentrations d'acide urique		
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées <sup>1</sup>				
<b>Affections vasculaires</b>			Syndrome de fuite capillaire <sup>1</sup>	Aortite	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte <sup>2</sup> ; Effets indésirables pulmonaires (pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire, infiltration et fibrose pulmonaires) ; Hémoptysie	Hémorragie pulmonaire	

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)	Très rare (< 1/10 000)
Affections gastro-intestinales	Nausées <sup>1</sup>				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Syndrome de Sweet (dermatose fébrile aiguë) <sup>1,2</sup> ; Vascularite cutanée <sup>1,2</sup>		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur osseuse	Douleur musculo-squelettique (myalgie, arthralgie, douleur aux extrémités, douleur dorsale, douleur musculo-squelettique, cervicalgie)			
Affections du rein et des voies urinaires			Glomérulonéphrite <sup>2</sup>		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleur au site d'injection <sup>1</sup> Douleur thoracique non cardiaque	Réaction au site d'injection <sup>2</sup>		
Investigations			Augmentation des concentrations de lactate-déshydrogénase et de phosphatases alcalines <sup>1</sup> ; Anomalie des tests de la fonction hépatique avec augmentation transitoire des ALAT ou des ASAT <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, mais n'a pas été observé lors des essais cliniques randomisés, contrôlés 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 la pathologie maligne hématologique 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 recevant 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 d'hyperleucocytose (leucocytes  $> 100 \times 10^9/L$ ) 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 des tests de la fonction hépatique : augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT), ont été observés chez les patients ayant reçu du pegfilgrastim après chimiothérapie cytotoxique. Ces augmentations étaient transitoires et les valeurs sont revenues à la normale.

Des cas fréquents de thrombopénie ont été rapportés.

Des cas de syndrome de fuite capillaire ont été observés après commercialisation des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire. Ils sont généralement apparus chez des patients ayant des pathologies malignes à un stade avancé, une septicémie, recevant de multiples médicaments de chimiothérapie ou sous aphérèse (voir rubrique 4.4).

### Population pédiatrique

L'expérience chez l'enfant est limitée. Il a été observé une fréquence plus élevée d'effets indésirables graves 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 était 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 microgrammes/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 effets indésirables étaient similaires à ceux 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

Pelgraz 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 Granulocyte-Colony Stimulating Factor humain (facteur de croissance de la lignée granulocytaire, G-CSF) est une glycoprotéine qui régule la production et la libération des polynucléaires 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 molécule de PEG de 20 kd. Le pegfilgrastim est une forme à durée prolongée de filgrastim, par 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 polynucléaires 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 activées démontrées par les tests de chimiotactisme et de phagocytose. Comme pour d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques, le G-CSF a montré *in vitro* des propriétés stimulantes des cellules endothéliales humaines. Le G-CSF peut promouvoir 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 atteintes 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 la posologie d'une injection 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 administration quotidienne de filgrastim (avec une durée médiane d'administration de 11 jours). 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 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 microgrammes/kg), la durée moyenne de la neutropénie de grade 4 pour le groupe pegfilgrastim a été de 1,7 jour comparée à 1,8 jour 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 de 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 chaque cycle de chimiothérapie. L'incidence de la neutropénie fébrile a été plus faible chez les patientes du groupe pegfilgrastim comparés à celles du groupe placebo (1 % *versus* 17 %, p < 0,001). L'incidence des hospitalisations et de l'utilisation des anti-infectieux en intraveineuse, associées à un diagnostic clinique de neutropénie fébrile, a été plus faible pour le groupe pegfilgrastim comparé au groupe placebo (1 % *versus* 14 %, p < 0,001 ; et 2 % *versus* 10 %, p < 0,001).

Une petite étude (n = 83) randomisée de phase II, en double aveugle, menée chez des patients atteints de LAM *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 temps médian de récupération

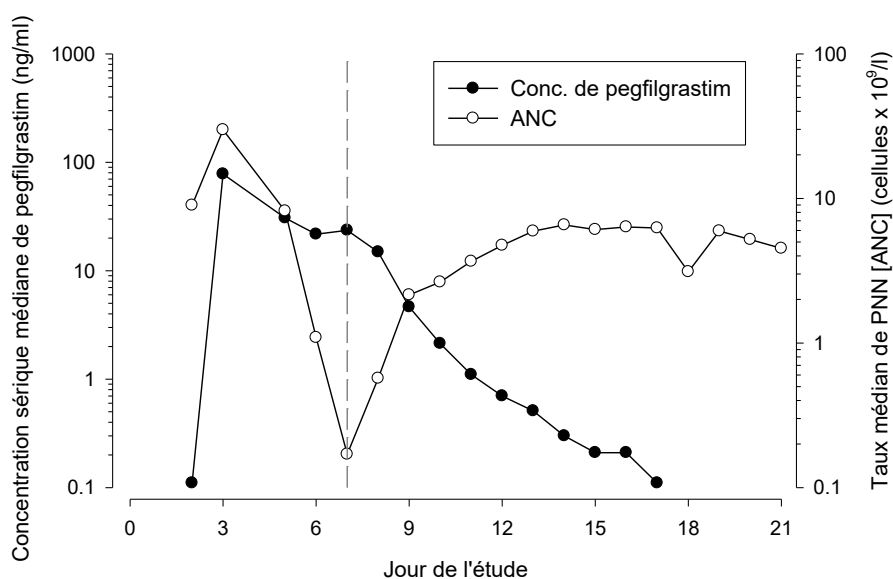
d'une neutropénie sévère a été estimée à 22 jours dans les deux groupes traités. L'effet à long terme n'a pas été étudié (voir rubrique 4.4).

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 microgrammes/kg après un premier cycle de chimiothérapie associant vincristine, doxorubicine et cyclophosphamide (VAdriaC/IE), la durée de la neutropénie sévère (neutrophiles <  $0,5 \times 10^9$ ) 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 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 s'éliminer 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 polynucléaires neutrophiles (voir figure 1).

**Figure 1. Concentration sérique médiane de pegfilgrastim et taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) 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 en ouvert après une injection unique (n = 31), l'insuffisance rénale à différents stades, y compris la maladie rénale à un stade avancé, n'a pas eu d'impact sur la pharmacocinétique du pegfilgrastim.

### Personnes âgées

Des données limitées montrent que les paramètres pharmacocinétiques du pegfilgrastim ne sont pas modifiés chez les sujets âgés (> 65 ans).

### 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 microgrammes/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) ( $\pm$  écart-type) ( $47,9 \pm 22,5$  microgrammes·hr/mL) plus élevée que les enfants âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 21 ans ( $22,0 \pm 13,1$  microgrammes·hr/mL et  $29,3 \pm 23,2$  microgrammes·hr/mL respectivement) (voir rubrique 5.1). A 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 microgrammes/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 d'études précliniques conventionnelles portant sur la toxicité à doses répétées ont mis en évidence 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 n'a été observé dans la progéniture de la rate ayant reçu du pegfilgrastim par voie sous-cutanée pendant la gestation ; par ailleurs, 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 embryo-fœtale (perte embryonnaire), qui n'a été pas observée lorsqu'elles étaient exposées à la dose recommandée chez l'Homme. Dans les études effectuées chez le rat, le passage transplacentaire du pegfilgrastim a été mis en évidence. Les études chez les rats indiquent que la performance 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 du pegfilgrastim. Les conséquences de ces observations ne sont pas connues chez l'Homme.

## **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**

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

Pelgraz peut supporter d'être exposé à température ambiante (sans dépasser 25 °C  $\pm$  2 °C) pendant une période unique maximale de 72 heures. Si Pelgraz est laissé à température ambiante pendant plus de 72 heures, il doit être éliminé.

Ne pas congeler. Une congélation accidentelle pendant une période unique de moins de 24 heures n'affecte pas la stabilité de Pelgraz.

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'une aiguille pour injection en acier inoxydable fixée de façon permanente, avec protège-aiguille.

Le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (voir rubrique 4.4).

Chaque seringue préremplie contient 0,6 mL de solution injectable. Boîte contenant une seringue préremplie avec un tampon imbibé d'alcool, conditionnés sous emballage blister.

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

Avant utilisation, la solution de Pelgraz doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence l'absence de particules. Seule une solution limpide et incolore peut être injectée.

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

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

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

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

### **Élimination**

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

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

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow, Middlesex HA1 4HF  
Royaume Uni

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

EU/1/18/1313/001

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

Date de première autorisation : 21 septembre 2018

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

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Intas Pharmaceuticals Limited  
Plot no 423 / P/A  
Sarkhej Bavla Highway  
Village Moraiya, Taluka Sanand,  
Ahmedabad – 382213  
Gujarat  
INDE  
Royaume Uni

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319 Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex  
HA1 4HF  
Royaume Uni

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Pologne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

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

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

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

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

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quarter, 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 les 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**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
1 seringue préremplie + 1 tampon d'alcool

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

Voie sous-cutanée.  
Lire la notice avant utilisation.

**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**

A conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.  
Conserver la seringue 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**

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow, Middlesex HA1 4HF  
Royaume Uni

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

EU/1/18/1313/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

pelgraz 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 :

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

**ETIQUETTE DES SERINGUES**

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

Pelgraz 6 mg solution injectable en seringue préremplie  
pegfilgrastim  
Voie sous-cutanée

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

6 mg

**6. AUTRE**

Accord

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

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

#### 1. Qu'est-ce que Pelgraz et dans quels cas est-il utilisé ?

Pelgraz contient comme substance active du pegfilgrastim. Le pegfilgrastim est une protéine produite par biotechnologie à partir d'une bactérie appelée *E. coli*. Il appartient au groupe des protéines appelées cytokines, et est très proche d'une protéine naturelle (le facteur de croissance de la lignée granulocytaire) produite par notre organisme.

Pelgraz 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 à de la fièvre) qui peuvent être dues à l'utilisation d'une chimiothérapie cytotoxique (médicaments qui détruisent rapidement des cellules en croissance). Les globules blancs sont importants car ils aident votre 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 pourrait augmenter.

Votre médecin vous a prescrit Pelgraz 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 Pelgraz ?

##### N'utilisez jamais Pelgraz

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



## **Avertissements et précautions**

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

- si vous présentez une réaction de type allergique, incluant faiblesse, chute de tension, difficultés respiratoires, gonflement du visage (anaphylaxie), rougeur et bouffées vasomotrices, éruption cutanée et démangeaisons de certaines zones de la peau.
- si vous présentez une allergie au latex. Le capuchon de la seringue préremplie contient un dérivé du latex pouvant entraîner des réactions allergiques graves.
- 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 un des effets suivants ou une association des effets secondaires suivants :
  - boursoufflement ou gonflement, qui peuvent être associés à une diminution de la fréquence mictionnelle, 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 votre corps. Voir rubrique 4.
- si vous ressentez une douleur abdominale supérieure gauche ou douleur à la pointe 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 radio pulmonaire par rayon x anormale (infiltration pulmonaire).
- si vous avez connaissance d'une modification de votre numération des cellules sanguines (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 surveiller plus étroitement votre état.
- si vous avez des signes soudains d'allergie tels que éruption cutanée, urticaire ou démangeaison, 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.

Votre médecin vérifiera votre sang et vos urines régulièrement car Pelgraz peut endommager les minuscules filtres situés à l'intérieur de vos reins (glomérulonéphrite).

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

Une inflammation de l'aorte (le gros vaisseau sanguin qui transporte le sang du cœur vers le reste du corps) a été signalée dans de rares cas chez des patients atteints d'un cancer et chez des donneurs sains. Les symptômes peuvent comprendre : fièvre, maux de ventre, douleurs dans le dos, et élévation des marqueurs de l'inflammation (par ex., le taux de protéine C-réactive et le nombre de globules blancs). Informez votre médecin si vous présentez ces symptômes.

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

Si vous ressentez 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.

### **Enfants et adolescents**

La sécurité et l'efficacité de Pelgraz n'ont pas été établies à ce jour chez les enfants. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

## **Autres médicaments et Pelgraz**

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

## **Grossesse et allaitement**

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament. Pelgraz n'a pas été étudié chez la femme enceinte. Il est important de signaler à votre médecin si vous :

- êtes enceinte ;
- soupçonnez d'être enceinte ; ou
- prévoyez d'avoir un enfant.

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

Sauf indication contraire de votre médecin, vous devez arrêter l'allaitement si vous utilisez Pelgraz.

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

Pelgraz n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

## **Pelgraz contient du sorbitol (E420) et de l'acétate de sodium**

Ce médicament contient 50 mg de sorbitol dans chaque volume unitaire, ce qui équivaut à 30 mg par dose de 6 mg. Ce médicament ne doit donc pas être utilisé chez les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 6 mg, c'est-à-dire qu'il peut être considéré comme « sans sodium ».

## **3. Comment utiliser Pelgraz ?**

Pelgraz est destiné aux adultes à partir de 18 ans.

Respectez toujours la posologie exacte indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien. La dose recommandée est d'une injection de 6 mg par voie sous-cutanée (injection sous la peau), administrée à l'aide d'une seringue préremplie, au moins 24 heures après votre dernière dose de chimiothérapie à la fin de chacun des cycles.

Ne pas agiter Pelgraz de façon excessive, cela pourrait altérer son activité.

## **Comment s'auto-administrer Pelgraz**

Votre médecin peut estimer préférable que vous pratiquiez vous-même les injections de Pelgraz. Votre médecin ou l'infirmier/ère vous montreront comment procéder. N'essayez pas de vous faire une injection avant d'avoir reçu une formation spéciale de la part de votre médecin ou de votre infirmier/ère.

Les instructions concernant l'auto-administration de Pelgraz sont présentées ci-dessous. Toutefois le traitement approprié de votre maladie nécessite une coopération étroite et constante avec votre médecin.

En cas de doute concernant l'auto-administration, veuillez demander de l'aide à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

## **Comment s'injecter Pelgraz ?**

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

### **Matériel nécessaire pour l'injection**

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

- d'une seringue préremplie de Pelgraz ;
- de tampons imbibés d'alcool.

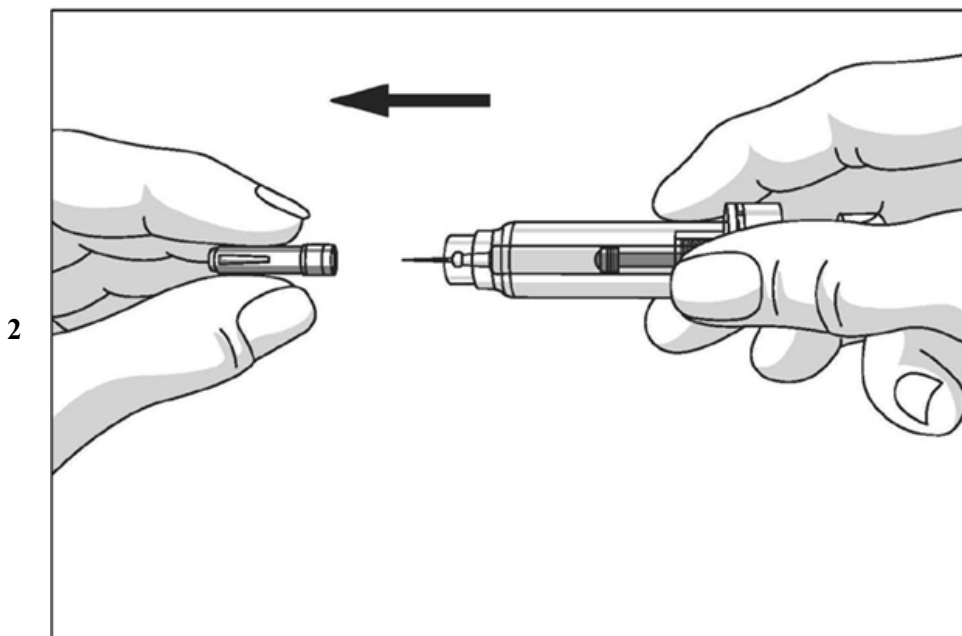
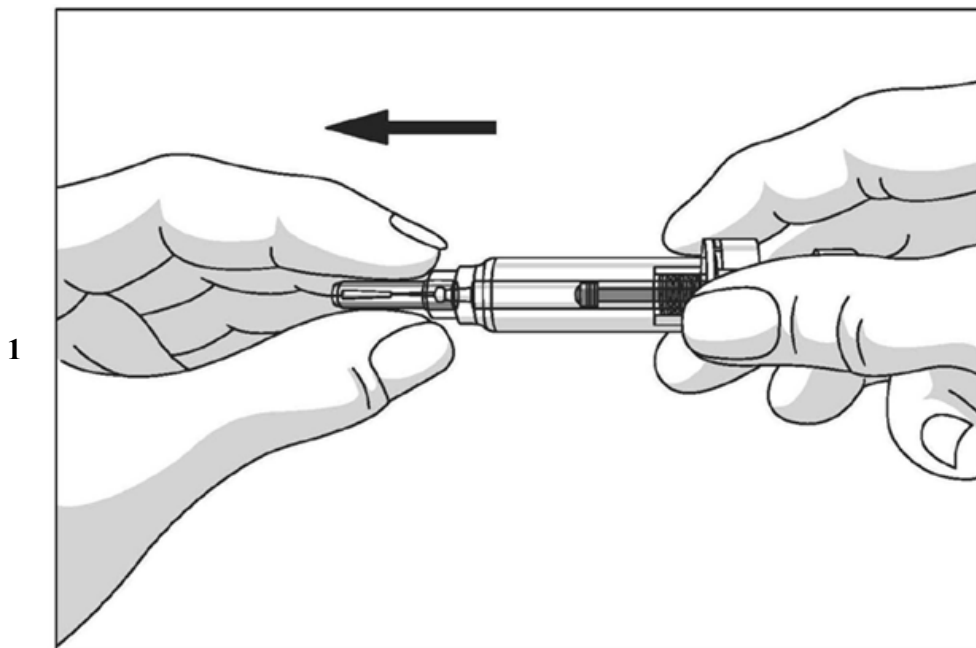
### **Que dois-je faire avant de m'administrer une injection sous-cutanée de Pelgraz ?**

1. Sortir la seringue préremplie du réfrigérateur.
2. Ne pas retirer le capuchon de l'aiguille de la seringue avant d'être prêt(e) à pratiquer l'injection.
3. Vérifier la date de péremption sur l'étiquette de la seringue préremplie (EXP). Ne pas utiliser si le dernier jour du mois est dépassé ou si la seringue a été laissée hors du réfrigérateur pendant plus de 72 heures ou si elle a autrement expiré.
4. Vérifier l'apparence de Pelgraz. Le produit doit être limpide et incolore. En présence de particules dans le liquide, il ne faut pas l'utiliser.
5. Pour une injection plus confortable, laisser la seringue préremplie 30 minutes pour que la solution atteigne la température ambiante ou réchauffer la seringue préremplie doucement dans votre main pendant quelques minutes. Ne pas réchauffer Pelgraz d'une autre façon (par exemple, ne pas le mettre dans le four à micro-onde ou dans de l'eau chaude).
6. Se laver les mains soigneusement.
7. S'installer dans un endroit confortable et bien éclairé et disposer le matériel nécessaire à portée de main (la seringue préremplie et les tampons imbibés d'alcool).

### **Comment préparer l'injection de Pelgraz ?**

Avant d'injecter Pelgraz, vous devez suivre les instructions suivantes :

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



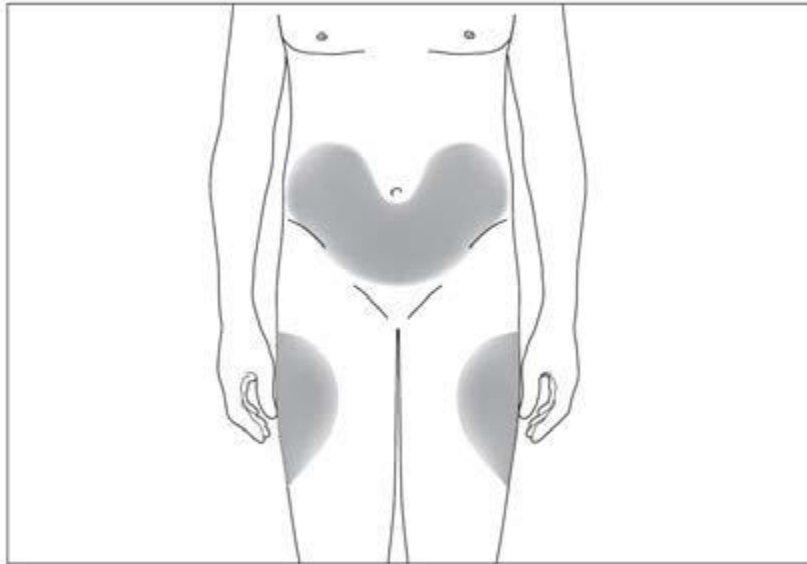
2. Vous pouvez observer la présence d'une petite bulle d'air dans la seringue préremplie. Vous n'avez pas besoin d'évacuer cette bulle avant l'injection. L'injection sous-cutanée de cette solution contenant une bulle d'air ne présente pas de risque.
3. La seringue préremplie est maintenant prête à l'emploi.

### Où faut-il faire l'injection ?

Les sites d'injection les plus appropriés sont :

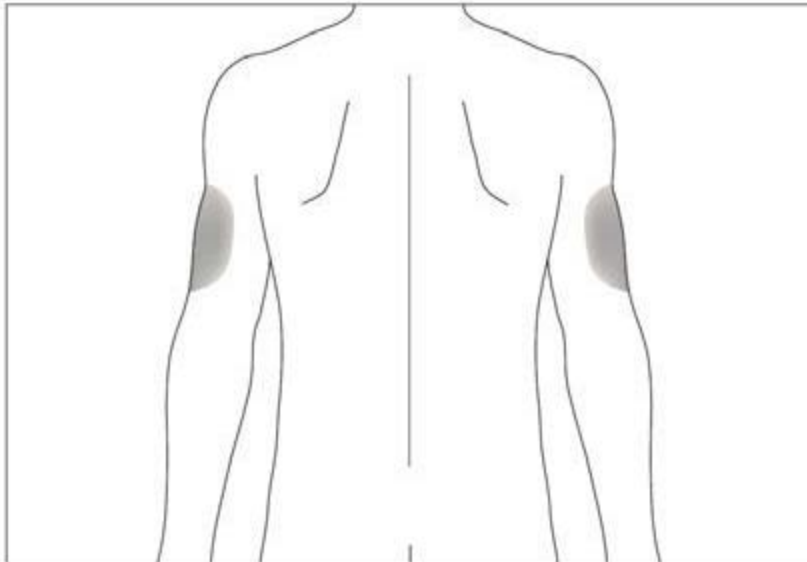
- le haut des cuisses ; et
- l'abdomen, sauf la région autour du nombril (voie schéma 3).

3



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

4

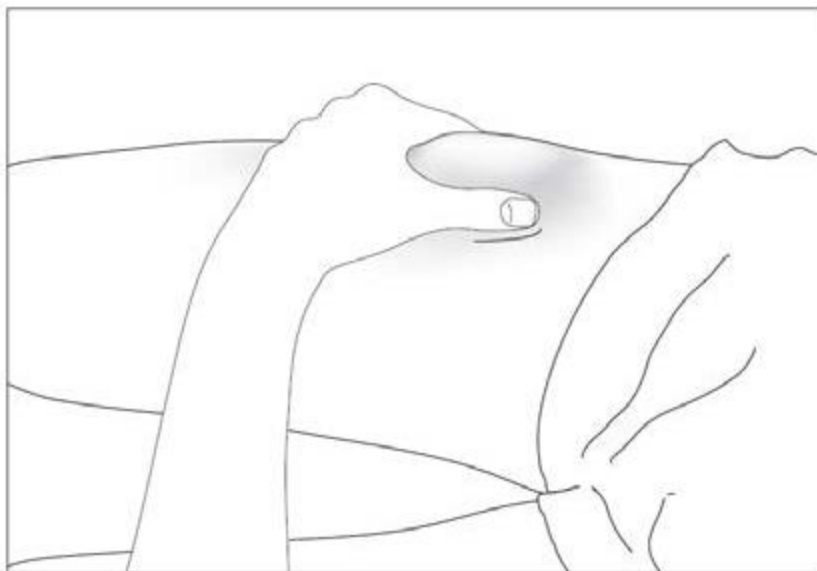


Il est préférable de changer de site d'injection tous les jours afin d'éviter le risque d'endolorissement d'un site.

### **Comment se pratique l'injection ?**

- a. Désinfecter le site d'injection à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool et pincer délicatement la peau entre le pouce et l'index (voir schéma 5).

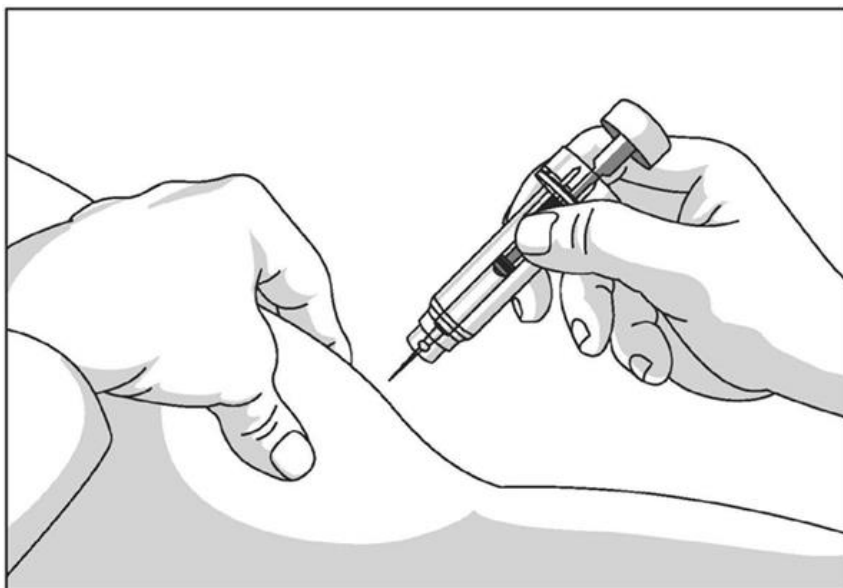
5



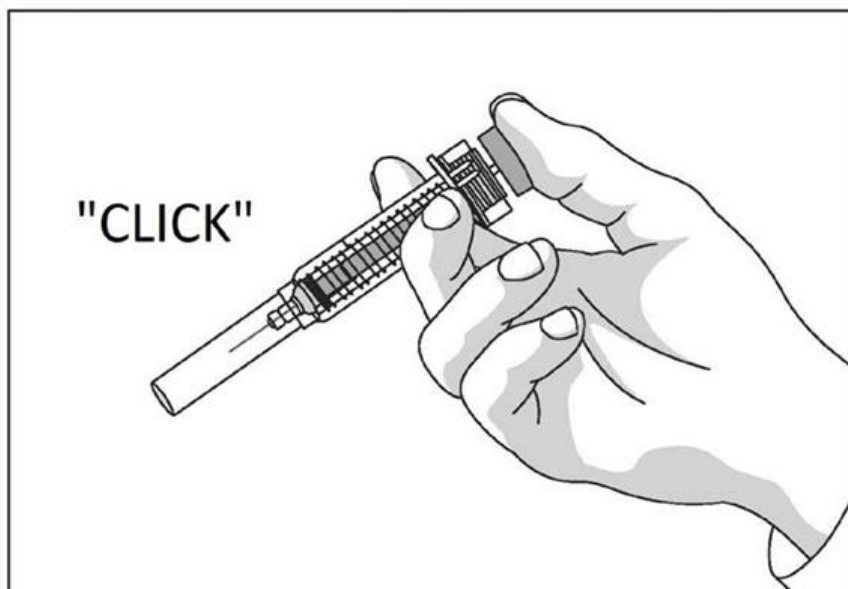
Seringue préremplie sans protège-aiguille de sécurité

- b. Introduire l'aiguille à fond dans la peau comme votre médecin ou votre infirmier/ère vous l'a montré (voir schéma 6).
- c. Tirer légèrement sur le piston pour vérifier que vous n'avez pas perforé un vaisseau sanguin. Si vous voyez du sang dans la seringue, retirez l'aiguille et réintroduisez-la à un autre endroit.
- d. En maintenant toujours la peau pincée, pousser doucement et régulièrement le piston tout en appuyant les doigts sur les ailettes de la seringue, jusqu'à ce que la dose entière ait été administrée et qu'il ne soit plus possible d'appuyer sur le piston. Ne pas relâcher la pression sur le piston !
- e. Après avoir injecté le liquide, retirer l'aiguille tout en gardant la seringue au même angle et en maintenant la pression sur le piston, puis relâcher la peau. Le manchon protecteur va recouvrir automatiquement l'aiguille et vous entendrez un déclic sonore, confirmant l'activation du manchon protecteur (voir schéma 7). Le protège-aiguille ne sera pas activé pas tant que la totalité de la dose n'aura pas été injectée.

6



7



### **Ne pas oublier**

Si vous avez des difficultés, n'hésitez pas à demander aide et conseils à votre médecin ou à votre infirmier/-ère.

### **Élimination des seringues usagées**

Éliminer la seringue en suivant les instructions de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère.

### **Si vous avez utilisé plus de Pelgraz que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de Pelgraz que nécessaire, contactez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

### **Si vous oubliez d'injecter Pelgraz**

Si vous effectuez les injections vous-même et oubliez de vous faire une injection de Pelgraz, contactez votre médecin pour discuter de la date de la prochaine injection.

### **Si vous arrêtez d'utiliser Pelgraz**

Votre médecin vous dira quand arrêter d'utiliser Pelgraz. Il est tout à fait normal d'avoir un certain nombre de cycles de traitement avec Pelgraz.

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

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

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

Veillez contacter immédiatement votre médecin si vous ressentez un ou plusieurs des effets indésirables ci-dessous :

- boursoufflure ou gonflement, qui peuvent être associés à une mauvaise circulation de l'eau, difficultés respiratoires, gonflement abdominal et ballonnement, et sensation de fatigue générale. Ces symptômes apparaissent généralement de façon rapide.

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

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

- douleur osseuse. Votre médecin vous précisera comment 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.
- douleur d'ordre général et douleurs au niveau des articulations et des muscles.
- douleur dans la poitrine qui n'est pas causée par une maladie cardiaque ou par une crise cardiaque.
- certaines modifications sanguines peuvent se produire ; celles-ci seront détectées lors d'examen sanguins de routine. Le nombre de globules blancs peut augmenter pendant une courte durée. Le 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 vaso-motrices, rash cutané et démangeaisons.
- 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 splénique ont entraîné une issue fatale. Il est important de contacter immédiatement votre médecin en cas de douleur au flanc gauche ou en cas de douleur à l'épaule gauche. 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 des membres et parfois de la face 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.
- résultats anormaux aux analyses de sang (lactate déshydrogénase, acide urique et phosphatase alcaline).
- résultats anormaux aux analyses de sang évaluant la fonction hépatique (alanine aminotransférase et aspartate aminotransférase).
- toux avec crachat de sang (hémoptysie).

**Effets indésirables rares** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1000) :

- inflammation de l'aorte (le gros vaisseau sanguin qui transporte le sang du cœur vers le reste du corps), voir rubrique 2.
- saignement au niveau des poumons (hémorragie pulmonaire).

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de**



déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Pelgraz ?

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.

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

Pelgraz peut être exposé à la température ambiante (sans dépasser 25 °C ± 2 °C) pendant une période unique maximale de 72 heures. Si Pelgraz est laissé à température ambiante pendant plus de 72 heures, il faut l'éliminer. Pour toute question concernant la conservation, veuillez vous adresser à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

Ne pas congeler. Une exposition accidentelle à la congélation pendant une période unique de moins de 24 heures n'altère pas la stabilité de Pelgraz.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage 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 Pelgraz

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

### Comment se présente Pelgraz et contenu de l'emballage extérieur

Pelgraz est une solution limpide et incolore injectable en seringue préremplie munie d'une aiguille d'injection. Chaque seringue préremplie contient 0,6 mL de solution.

Pelgraz est disponible en conditionnements contenant 1 seringue préremplie, munie d'un protège-aiguille de sécurité préfixé sous emballage blister individuel et un tampon imbibé d'alcool.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow, Middlesex HA1 4HF  
Royaume Uni

#### Fabricant

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road

North Harrow, Middlesex HA1 4HF  
Royaume Uni

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Pologne

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / EL / FI / FR / HR / HU / IS / LT / LV / LX / MT / NL / NO /  
PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK  
Accord Healthcare Limited  
Tél. : +44 (0)208 863 1427

ES  
Accord Healthcare S.L.U.  
Tél. : +34 93 301 00 64

IT  
Accord Healthcare Limited  
Tél. : +39 02 94323700

**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 du médicament <http://www.ema.europa.eu/>

---

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

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

Ne pas congeler. Une exposition accidentelle à la congélation pendant une période pouvant aller jusqu'à 24 heures n'affecte pas la stabilité de Pelgraz. Si l'exposition a été supérieure à 24 heures, ou si le produit a été congelé à plusieurs reprises, il ne faut PAS utiliser Pelgraz.

Afin d'améliorer la traçabilité des facteurs de stimulation des colonies de granulocytes, le nom du produit (Pelgraz) et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.

Utiliser la seringue préremplie munie du protège-aiguille de sécurité.

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

### Élimination

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