

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neupopeg 6 mg solution injectable.

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 :

Excipients ayant un effet notoire : sorbitol E420, acétate de sodium (voir rubrique 4.4)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Solution injectable limpide, incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Une dose de 6 mg (en une seringue unique préremplie) de Neupopeg est recommandée pour chaque cycle de chimiothérapie, en administration sous-cutanée environ 24 heures après la fin de la chimiothérapie cytotoxique.

En raison de données d'efficacité et de tolérance insuffisantes, Neupopeg n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au pegfilgrastim, au filgrastim, aux protéines dérivées d'*E. coli* ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

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 de Neupopeg n'ont pas été établis dans les leucémies aiguës myéloïdes ; par conséquent Neupopeg 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 de Neupopeg n'ont pas été étudiées chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique, de leucémie myéloïde chronique ou de Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM) secondaire ; par conséquent, Neupopeg 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 leucémie aiguë myéloïde.

La tolérance et l'efficacité de Neupopeg 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 de Neupopeg n'ont pas été étudiées chez les patients recevant une chimiothérapie à haute dose.

Après administration de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSFs), de rares cas d'effets indésirables pulmonaires ont été rapportés ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), en particulier, des pneumonies interstitielles. Les risques peuvent être majorés chez les patients ayant des antécédents récents d'infiltration pulmonaire ou de pneumonie.

L'apparition de signes pulmonaires, tels que toux, fièvre et dyspnée, associés à des signes radiologiques d'infiltration pulmonaire avec détérioration de la fonction respiratoire et augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles peuvent être des signes préliminaires d'un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (ARDS). Dans de telles circonstances, Neupopeg doit être arrêté après avis du médecin et un traitement approprié doit être institué.

Après administration de pegfilgrastim, des cas fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et généralement asymptomatiques de splénomégalie ainsi que de très rares cas ($< 1/10000$) de rupture splénique pouvant entraîner une issue fatale ont été observés. 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.

Un traitement par Neupopeg 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.

Neupopeg ne doit pas être utilisé pour augmenter les doses de chimiothérapie cytotoxique au-delà des schémas posologiques établis.

Des crises drépanocytaires ont été associées à une utilisation de pegfilgrastim chez des patients atteints d'anémie falciforme. Par conséquent, Neupopeg doit être administré avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme et une surveillance étroite des paramètres cliniques et biologiques doit être instituée. Il faut être attentif au lien éventuel entre Neupopeg et la survenue d'une splénomégalie ou d'un accident veino-occlusif.

Un nombre de leucocytes égal ou supérieur à $100 \times 10^9/l$ a été observé chez moins de 1% des sujets recevant Neupopeg. 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 Neupopeg.

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

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

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.

En raison de la présence de sorbitol, Neupopeg ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose.

Neupopeg contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 6 mg. Il est donc pratiquement exempt de sodium.

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

Neupopeg doit être administré environ 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 études cliniques, Neupopeg a été administré 14 jours avant la chimiothérapie, sans risque particulier. L'utilisation concomitante de Neupopeg et d'un agent de chimiothérapie n'a pas été évaluée chez les patients. Dans les modèles animaux, l'administration concomitante de Neupopeg 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 Neupopeg 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 études cliniques n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Neupopeg et d'autres médicaments.

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'existe aucune donnée disponible 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 risque potentiel n'est pas connu dans l'espèce humaine.

Neupopeg ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

En l'absence de données cliniques chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Neupopeg chez la femme qui allaite.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Lors d'études cliniques randomisées chez des patients atteints de tumeurs malignes et traités par une chimiothérapie cytotoxique suivie de Neupopeg, la plupart des effets indésirables observés ont été attribués à la pathologie maligne sous-jacente ou à la chimiothérapie cytotoxique.

L'effet indésirable très fréquent, le plus souvent rapporté, lié à l'administration du produit à l'étude, a été la douleur osseuse. 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 de type allergique, incluant anaphylaxie, rash cutané, urticaire, angio-œdème, dyspnée, hypotension, réactions au site d'injection, érythème et bouffées vaso-motrices apparaissant au cours de l'administration initiale ou de la poursuite du traitement ont été rapportées avec Neupopeg. Dans certains cas, la réadministration du produit a entraîné la réapparition des symptômes, suggérant ainsi une relation de cause à effet. Si une réaction allergique grave survient, un traitement approprié devra être administré, associé à un suivi étroit du patient pendant plusieurs jours. Le pegfilgrastim doit être définitivement arrêté chez les patients présentant une réaction allergique grave.

Des augmentations réversibles, légères à modérées des concentrations d'acide urique et de phosphatases alcalines, sans signes cliniques associés, ont été fréquentes ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; des augmentations réversibles, légères à modérées de la concentration de lactate-déshydrogénase, sans signes cliniques associés, ont été très fréquentes ($\geq 1/10$) chez des patients recevant Neupopeg à la suite d'une chimiothérapie cytotoxique. Des nausées ont été observées chez des volontaires sains et chez des patients recevant une chimiothérapie.

Après administration de pegfilgrastim, des cas fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et généralement asymptomatiques d'augmentation du volume de la rate ainsi que de très rares cas de rupture splénique pouvant entraîner une issue fatale ont été observés (voir rubrique 4.4). Les autres effets indésirables fréquemment rapportés ont été : douleurs, douleur au site d'injection, douleur thoracique (non cardiaque), céphalées, arthralgie, myalgie, rachialgie, douleur des membres, douleur osseuse et cervicalgie.

De rares cas ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) d'effets indésirables pulmonaires incluant pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire, infiltration et fibrose pulmonaires, ont été rapportés. Certains de ces cas ont entraîné une insuffisance respiratoire ou un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (ARDS) pouvant entraîner une issue fatale (voir rubrique 4.4).

De rares cas ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) de thrombopénie et d'hyperleucocytose ont été rapportés.

De rares cas ($\geq 1/10,000$ à $< 1/1,000$) de syndrome de Sweet ont été rapportés, bien que certains cas puissent être reliés à la pathologie maligne hématologique sous-jacente.

De très rares cas ($< 1/10000$) de vascularites cutanées ont été rapportés chez les patients traités par Neupopeg. Le mécanisme de la vascularite chez les patients recevant Neupopeg n'est pas connu.

De très rares cas ($< 1/10000$) d'anomalies des tests de la fonction hépatique : augmentation des ALAT (alanine aminotransférase) ou des ASAT (aspartate aminotransférase), 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 isolés de crises drépanocytaires ont été rapportés chez des patients atteints d'anémie falciforme (voir rubrique 4.4).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage de Neupopeg n'a été rapporté chez l'Homme.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique: cytokines, code ATC : L03AA13

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 polyéthylène-glycol (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/m² 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 comparées à celles du groupe placebo (1% *versus* 17%, $p < 0,001$). L'incidence des hospitalisations et de l'utilisation des anti-infectieux en IV, 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%, $p < 0,001$).

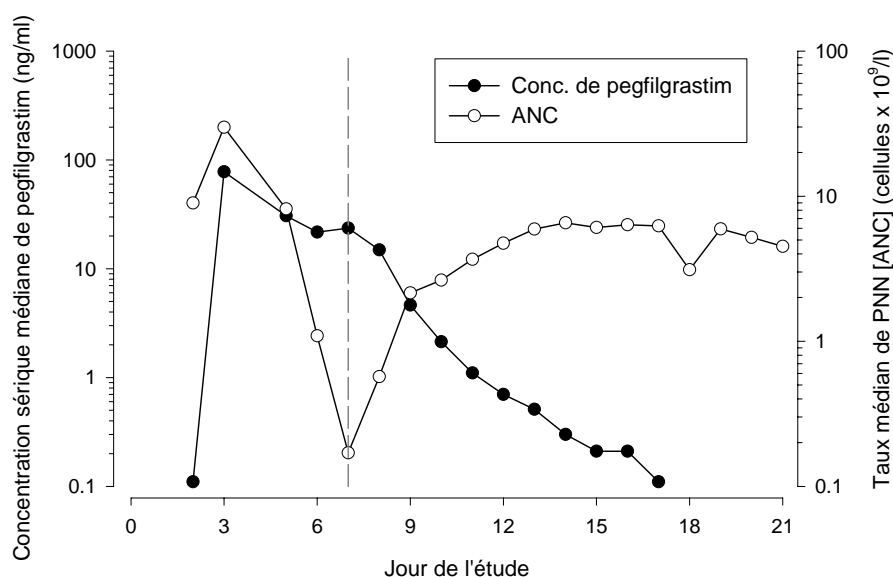
Une petite étude (n = 83) randomisée de phase II, en double aveugle, menée chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde *de novo* et traités par chimiothérapie, a comparé le pegfilgrastim (à la dose unique de 6 mg) au filgrastim, administrés lors de la chimiothérapie d'induction. Le temps

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

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 (PNN) (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.

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

5.3 Données de sécurité précliniques

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 faibles doses par voie sous-cutanée a entraîné chez la lapine une toxicité embryo-fœtale (perte embryonnaire). Dans les études effectuées chez le rat, le passage transplacentaire du pegfilgrastim a été mis en évidence. 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

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Neupopeg peut supporter d'être exposé à température ambiante (sans dépasser +30°C) pendant une période unique maximale de 72 heures. Si Neupopeg 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 Neupopeg.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,6 ml de solution injectable en seringue préremplie (verre de type I) munie d'un capuchon en caoutchouc et d'une aiguille en acier inoxydable. Boîte de une, avec ou sans plaquette thermoformée
Usage unique exclusivement.

Le capuchon de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex). Voir rubrique 4.4.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant administration, la solution Neupopeg 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.

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

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

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italie

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

EU/1/02/228/001-002

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

Date de première autorisation : 22 Août 2002
Date du dernier renouvellement : 16 Juillet 2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neupopeg 6 mg solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli 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 :

Excipients ayant un effet notoire : sorbitol E420, acétate de sodium (voir rubrique 4.4)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli (SureClick).

Solution injectable limpide, incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Une dose de 6 mg (en stylo unique prérempli) de Neupopeg (SureClick) est recommandée pour chaque cycle de chimiothérapie, en administration sous-cutanée environ 24 heures après la fin de la chimiothérapie cytotoxique.

En raison de données d'efficacité et de tolérance insuffisantes, Neupopeg n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au pegfilgrastim, au filgrastim, aux protéines dérivées d'*E. coli* ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

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 de Neupopeg n'ont pas été établis dans les leucémies aiguës myéloïdes ; par conséquent Neupopeg 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 de Neupopeg n'ont pas été étudiées chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique, de leucémie myéloïde chronique ou de Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM) secondaire ; par conséquent, Neupopeg 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 leucémie aiguë myéloïde.

La tolérance et l'efficacité de Neupopeg 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 de Neupopeg n'ont pas été étudiées chez les patients recevant une chimiothérapie à haute dose.

Après administration de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSFs), de rares cas d'effets indésirables pulmonaires ont été rapportés ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), en particulier, des pneumonies interstitielles. Les risques peuvent être majorés chez les patients ayant des antécédents récents d'infiltration pulmonaire ou de pneumonie.

L'apparition de signes pulmonaires, tels que toux, fièvre et dyspnée, associés à des signes radiologiques d'infiltration pulmonaire avec détérioration de la fonction respiratoire et augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles peuvent être des signes préliminaires d'un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (ARDS). Dans de telles circonstances, Neupopeg doit être arrêté après avis du médecin et un traitement approprié doit être institué.

Après administration de pegfilgrastim, des cas fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et généralement asymptomatiques de splénomégalie ainsi que de très rares cas ($< 1/10000$) de rupture splénique pouvant entraîner une issue fatale ont été observés. 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.

Un traitement par Neupopeg 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.

Neupopeg ne doit pas être utilisé pour augmenter les doses de chimiothérapie cytotoxique au-delà des schémas posologiques établis.

Des crises drépanocytaires ont été associées à une utilisation de pegfilgrastim chez des patients atteints d'anémie falciforme. Par conséquent, Neupopeg doit être administré avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme et une surveillance étroite des paramètres cliniques et biologiques doit être instituée. Il faut être attentif au lien éventuel entre Neupopeg et la survenue d'une splénomégalie ou d'un accident veino-occlusif.

Un nombre de leucocytes égal ou supérieur à $100 \times 10^9/l$ a été observé chez moins de 1% des sujets recevant Neupopeg. 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 Neupopeg.

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

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

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.

En raison de la présence de sorbitol, Neupopeg ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose.

Neupopeg contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 6 mg. Il est donc pratiquement exempt de sodium.

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

Neupopeg doit être administré environ 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 études cliniques, Neupopeg a été administré 14 jours avant la chimiothérapie, sans risque particulier. L'utilisation concomitante de Neupopeg et d'un agent de chimiothérapie n'a pas été évaluée chez les patients. Dans les modèles animaux, l'administration concomitante de Neupopeg 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 Neupopeg 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 études cliniques n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Neupopeg et d'autres médicaments.

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'existe aucune donnée disponible 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 risque potentiel n'est pas connu dans l'espèce humaine.

Neupopeg ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

En l'absence de données cliniques chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Neupopeg chez la femme qui allaite.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Lors d'études cliniques randomisées chez des patients atteints de tumeurs malignes et traités par une chimiothérapie cytotoxique suivie de Neupopeg, la plupart des effets indésirables observés ont été attribués à la pathologie maligne sous-jacente ou à la chimiothérapie cytotoxique.

L'effet indésirable très fréquent, le plus souvent rapporté, lié à l'administration du produit à l'étude, a été la douleur osseuse. 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 de type allergique, incluant anaphylaxie, rash cutané, urticaire, angio-œdème, dyspnée, hypotension, réactions au site d'injection, érythème et bouffées vaso-motrices apparaissant au cours de l'administration initiale ou de la poursuite du traitement ont été rapportées avec Neupopeg. Dans certains cas, la réadministration du produit a entraîné la réapparition des symptômes, suggérant ainsi une relation de cause à effet. Si une réaction allergique grave survient, un traitement approprié devra être administré, associé à un suivi étroit du patient pendant plusieurs jours. Le pegfilgrastim doit être définitivement arrêté chez les patients présentant une réaction allergique grave.

Des augmentations réversibles, légères à modérées des concentrations d'acide urique et de phosphatases alcalines, sans signes cliniques associés, ont été fréquentes ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; des augmentations réversibles, légères à modérées de la concentration de lactate-déshydrogénase, sans signes cliniques associés, ont été très fréquentes ($\geq 1/10$) chez des patients recevant Neupopeg à la suite d'une chimiothérapie cytotoxique. Des nausées ont été observées chez des volontaires sains et chez des patients recevant une chimiothérapie.

Après administration de pegfilgrastim, des cas fréquents ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) et généralement asymptomatiques d'augmentation du volume de la rate ainsi que de très rares cas de rupture splénique pouvant entraîner une issue fatale ont été observés (voir rubrique 4.4). Les autres effets indésirables fréquemment rapportés ont été : douleurs, douleur au site d'injection, douleur thoracique (non cardiaque), céphalées, arthralgie, myalgie, rachialgie, douleur des membres, douleur osseuse et cervicalgie.

De rares cas ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) d'effets indésirables pulmonaires incluant pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire, infiltration et fibrose pulmonaires, ont été rapportés. Certains de ces cas ont entraîné une insuffisance respiratoire ou un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (ARDS) pouvant entraîner une issue fatale (voir rubrique 4.4).

De rares cas ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) de thrombopénie et d'hyperleucocytose ont été rapportés.

De rares cas ($\geq 1/10,000$ à $< 1/1,000$) de syndrome de Sweet ont été rapportés, bien que certains cas puissent être reliés à la pathologie maligne hématologique sous-jacente.

De très rares cas ($< 1/10000$) de vascularites cutanées ont été rapportés chez les patients traités par Neupopeg. Le mécanisme de la vascularite chez les patients recevant Neupopeg n'est pas connu.

De très rares cas ($< 1/10000$) d'anomalies des tests de la fonction hépatique : augmentation des ALAT (alanine aminotransférase) ou des ASAT (aspartate aminotransférase), 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 isolés de crises drépanocytaires ont été rapportés chez des patients atteints d'anémie falciforme (voir rubrique 4.4).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage de Neupopeg n'a été rapporté chez l'Homme.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique: cytokines, code ATC : L03AA13

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 polyéthylène-glycol (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/m² 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 comparées à celles du groupe placebo (1% *versus* 17%, $p < 0,001$). L'incidence des hospitalisations et de l'utilisation des anti-infectieux en IV, 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%, $p < 0,001$).

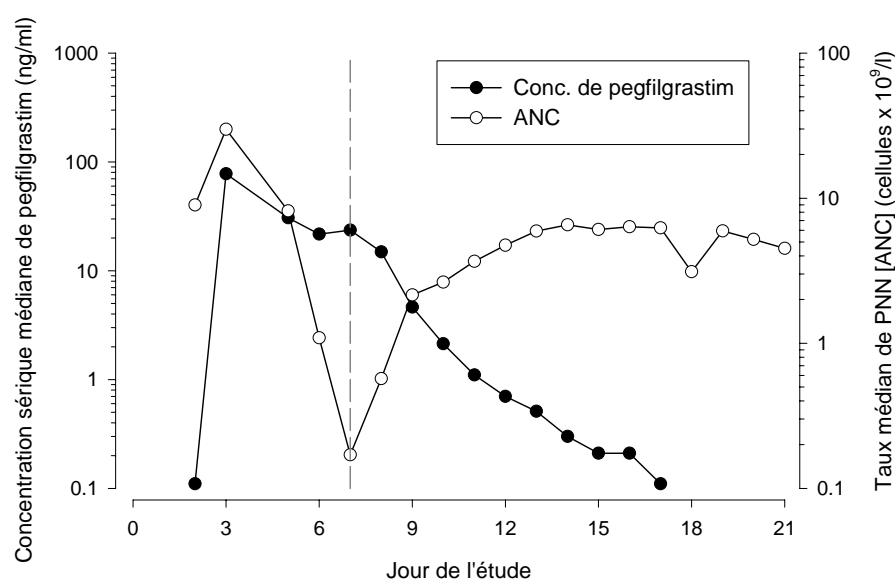
Une petite étude (n = 83) randomisée de phase II, en double aveugle, menée chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde *de novo* et traités par chimiothérapie, a comparé le pegfilgrastim (à la dose unique de 6 mg) au filgrastim, administrés lors de la chimiothérapie d'induction. Le temps

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

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

5.3 Données de sécurité précliniques

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 faibles doses par voie sous-cutanée a entraîné chez la lapine une toxicité embryo-fœtale (perte embryonnaire). Dans les études effectuées chez le rat, le passage transplacentaire du pegfilgrastim a été mis en évidence. 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

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Neupopeg peut supporter d'être exposé à température ambiante (sans dépasser +30°C) pendant une période unique maximale de 72 heures. Si Neupopeg 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 Neupopeg.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La seringue située à l'intérieur du stylo est en verre de type I munie d'un capuchon en caoutchouc et d'une aiguille en acier inoxydable : elle contient 0,6 ml de solution injectable. Boîte de un. Pour usage unique exclusivement

Le capuchon de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex). Voir rubrique 4.4.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

L'emballage contient une notice avec les instructions complètes d'utilisation et de manipulation.

Avant administration, la solution Neupopeg doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence l'absence de particules. Seule une solution limpide et incolore peut être injectée. Chaque stylo ne doit être utilisé qu'une seule fois.

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

Laisser le stylo prérempli atteindre la température ambiante avant l'injection.

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

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

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italie

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

EU/1/02/228/003

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

Date de première autorisation : 22 Août 2002
Date du dernier renouvellement : 16 Juillet 2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET
TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA
LIBÉRATION DES LOTS**

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

Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks
CA 91320
USA

Amgen Manufacturing Limited
P.O Box 4060
Road 31 km. 24.6
Juncos
Puerto Rico 00777-4060
USA

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Amgen Europe BV
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Pays-Bas

B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

**• CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION
IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**• CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET
EFFICACE DU MÉDICAMENT**

Non applicable.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neupopeg 6 mg solution injectable
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.

Excipients ayant un effet notoire : sorbitol (E420), acétate de sodium.

Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie à usage unique (0,6 ml)
Boîte de 1.

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 PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue 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 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**

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italie

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

EU/1/02/228/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

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

Neupopeg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES
PLAQUETTE THERMOFORMÉE AVEC SERINGUE**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neupopeg 6 mg solution injectable
Pegfilgrastim

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

Dompé Biotec S.p.A.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP.:

4. NUMÉRO DE LOT

Lot:

5. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
ÉTIQUETTE DES SERINGUES SOUS PLAQUETTE THERMOFORMÉE**

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

Neupopeg 6 mg
Pegfilgrastim
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP.:

4. NUMÉRO DE LOT

Lot:

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,6 ml

6. AUTRE

Dompé Biotec S.p.A.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
CARTON D'EMBALLAGE DE LA SERINGUE SANS PLAQUETTE THERMOFORMÉE**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neupopeg 6 mg solution injectable
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.

Excipients ayant un effet notoire : sorbitol (E420), acétate de sodium.

Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie à usage unique (0,6 ml).
Boîte de 1.

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 PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue 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 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**

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italie

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

EU/1/02/228/002

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

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

Neupopeg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
ÉTIQUETTE DES SERINGUES SANS PLAQUETTE THERMOFORMÉE**

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

Neupopeg 6 mg solution injectable
Pegfilgrastim
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP.:

4. NUMÉRO DE LOT

Lot:

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,6 ml

6. AUTRE

Dompé Biotec S.p.A.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR CARTON D'EMBALLAGE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neupopeg 6 mg solution injectable en stylo prérempli
Pegfilgrastim

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

Chaque stylo prérempli 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.

Excipients ayant un effet notoire : sorbitol (E420), acétate de sodium.

Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli à usage unique (0,6 ml)
Boîte de 1.

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 PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS
--

Tenir hors de la portée et de la vue 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 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**

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italie

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

EU/1/02/228/003

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

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

Neupopeg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
ÉTIQUETTE DU STYLO PREREMPLI**

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

Neupopeg 6 mg solution injectable
Pegfilgrastim
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP.:

4. NUMÉRO DE LOT

Lot:

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,6 ml

6. AUTRE

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Neupopeg 6 mg solution injectable en seringue préremplie Pegfilgrastim

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Dans cette notice

1. Qu'est-ce que Neupopeg et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Neupopeg
3. Comment utiliser Neupopeg
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Neupopeg
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE NEUPOPEG ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Neupopeg 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 Neupopeg 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 A CONNAITRE AVANT D'UTILISER NEUPOPEG

N'utilisez jamais Neupopeg :

- si vous êtes allergique au pegfilgrastim, au filgrastim, aux protéines dérivées d'*E. coli* ou à l'un des autres composants contenus dans Neupopeg.

Précautions particulières avec Neupopeg :

Prévenez votre médecin :

- si vous toussiez, si vous avez de la fièvre ou présentez des difficultés à respirer ;

- si vous êtes atteint d'anémie falciforme ;
- si vous souffrez d'une douleur sur le flanc gauche sous les côtes ou d'une douleur au sommet de l'épaule ;
- si vous présentez une allergie au latex. Le capuchon de la seringue préremplie contient un dérivé du latex pouvant entraîner des réactions allergiques graves.

Utilisation d'autres médicaments

Veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

Grossesse et Allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament. Neupogeg 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
- envisagez d'être enceinte.

L'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par Neupogeg.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'effet de Neupogeg sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines n'est pas connu.

Informations importantes concernant certains composants de Neupogeg

Neupogeg contient du sorbitol (un certain type de sucre). Si vous présentez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre Neupogeg. Neupogeg est pratiquement exempt de sodium.

3. COMMENT UTILISER NEUPOGEG

Neupogeg 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 habituelle est une injection de 6 mg par voie sous-cutanée (injection sous la peau) avec une seringue préremplie, administrée environ 24 heures après votre dernière dose de chimiothérapie à la fin de chacun des cycles.

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

Comment s'auto-administrer Neupogeg

Votre médecin peut estimer préférable que vous pratiquiez vous-même les injections de Neupogeg. Votre médecin ou l'infirmière vous montreront comment procéder. N'essayez pas de vous faire une injection sans avoir reçu de formation.

Pour plus d'informations concernant l'auto-administration de Neupogeg, veuillez lire le paragraphe à la fin de cette notice.

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

Si vous avez pris plus de Neupopeg que nécessaire, contactez votre médecin, l'infirmière ou le pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Neupopeg

Si vous oubliez une injection de Neupopeg, contactez votre médecin pour discuter de la date de la prochaine injection.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Neupopeg est susceptible d'entraîner des effets indésirables, bien qu'ils ne concernent pas tous les patients traités.

L'effet indésirable le plus fréquent (susceptible de survenir chez plus de 1 patient sur 10) est la douleur osseuse. Votre médecin vous précisera comment soulager cette douleur.

Les autres effets indésirables fréquents (susceptible de survenir chez moins de 1 patient sur 10) sont une douleur et une rougeur au site d'injection, des maux de tête, des douleurs d'ordre général et des douleurs au niveau des articulations, des muscles, du thorax, des membres, du cou ou du dos. La nausée est un effet indésirable peu fréquent (susceptible de survenir chez moins de 1 patient sur 100).

Dans de rares cas (susceptible de survenir chez moins de 1 patient sur 1000), des réactions de type allergique à Neupopeg, incluant rougeur et bouffées vaso-motrices, rash cutané, démangeaisons, anaphylaxie (faiblesse, chute de tension, difficultés respiratoires, gonflement du visage), ont été rapportées.

Une augmentation du volume de la rate ainsi que de très rares cas de rupture de la rate (susceptible de survenir chez moins de 1 patient sur 10000) ont été rapportés après utilisation de Neupopeg. 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.

De rares cas (susceptible de survenir chez moins de 1 patient sur 1000) de problèmes respiratoires ont été signalés après administration de G-CSF. En cas de toux, de fièvre ou de difficulté respiratoire, veuillez en informer votre médecin.

Certaines modifications sanguines peuvent se produire ; celles-ci seront détectées lors d'exams sanguins de routine. Le nombre de plaquettes peut diminuer et entraîner des ecchymoses. Le nombre de globules blancs peut augmenter pendant une courte durée.

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 rarement observé (susceptible de survenir chez moins de 1 patient sur 1000) mais d'autres facteurs peuvent être mis en cause.

De très rares cas (susceptible de survenir chez moins de 1 patient sur 10000) de vascularites cutanées (inflammation des vaisseaux sanguins de la peau) ont été observés chez les patients recevant Neupopeg.

Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER NEUPOPEG

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

Ne pas utiliser Neupopeg après la date de péremption mentionnée sur la boîte et l'étiquette de la seringue (EXP). La date de péremption correspond au dernier jour du mois.

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

Vous pouvez sortir Neupopeg du réfrigérateur et le laisser à température ambiante (sans dépasser +30°C) pendant une durée maximale de trois jours. Dès qu'une seringue est 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 Neupopeg 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.

Ne pas utiliser Neupopeg si vous constatez que la solution est trouble ou contient des particules.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Neupopeg

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

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.

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

Neupopeg est une solution injectable en seringue préremplie (6 mg/0,6 ml). Chaque boîte contient une seringue préremplie. Les seringues sont fournies avec ou sans plaquette thermoformée. La solution est limpide, incolore.

Fabricant :

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italie

Informations supplémentaires

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le :

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

Instructions pour l'injection de la seringue préremplie de Neupopeg

Ce paragraphe présente les instructions permettant de vous administrer vous-même une injection de Neupopeg. Il est important de ne pas essayer de pratiquer l'injection avant que votre médecin, infirmière ou pharmacien ne vous aient montré comment faire. Si vous avez des questions sur les modalités d'injection, demandez de l'aide auprès de votre médecin, infirmière ou pharmacien.

Comment s'injecter ou se faire injecter la seringue préremplie de Neupopeg ?

Vous allez vous injecter le produit dans la région située juste sous la peau. Il s'agit d'une injection sous-cutanée.

Matériel nécessaire pour l'injection

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

- d'une seringue préremplie de Neupopeg ; et
- de tampons imbibés d'alcool ou équivalents.

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

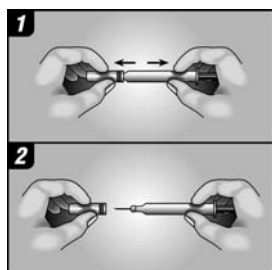
1. Sortez la seringue préremplie de Neupopeg du réfrigérateur.
2. Ne pas agiter la seringue préremplie.
3. **Ne pas** enlever le capuchon de la seringue avant d'être prêt pour l'injection
4. Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette de la seringue préremplie (EXP). Ne l'utilisez pas si le dernier jour du mois indiqué est dépassé.
5. Vérifiez l'apparence de Neupopeg. Le liquide doit être limpide et incolore. En présence de particules dans le liquide, il ne faut pas l'utiliser.
6. Pour une injection plus confortable, laissez la seringue préremplie 30 minutes pour que la solution atteigne la température ambiante ou réchauffez la seringue préremplie doucement dans votre main pendant quelques minutes. **Ne pas** réchauffer Neupopeg d'une autre façon (par exemple, ne pas le mettre dans le four à micro-onde ou dans l'eau chaude).

7. Lavez-vous les mains soigneusement.

8. Installez-vous dans un endroit confortable, bien éclairé, sur une surface propre et placez à portée de la main tout le matériel dont vous aurez besoin.

Comment préparer l'injection de Neupogeg ?

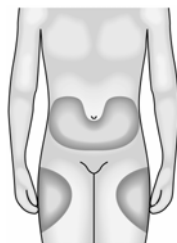
Avant d'injecter Neupogeg, vous devez suivre les instructions suivantes :



1. Prenez le corps de la seringue et retirez avec précaution le capuchon de l'aiguille sans le tourner. Tirez dans l'axe comme l'indiquent les photos 1 et 2. Ne touchez pas l'aiguille et ne poussez pas le piston.
2. Vous pourrez observer la présence d'une petite bulle d'air dans la seringue préremplie. Vous n'avez pas à évacuer cette bulle avant 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.

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

Comment se pratique l'injection ?

1. Désinfectez la peau à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool et pincez délicatement la peau entre le pouce et l'index.
2. Introduisez complètement l'aiguille dans la peau comme vous l'a montré votre médecin ou l'infirmière.
3. Tirez légèrement sur le piston pour vérifier qu'aucun vaisseau sanguin n'a été atteint. Si vous voyez du sang dans la seringue, retirez l'aiguille et introduisez-la ailleurs.
4. Injectez le liquide doucement et régulièrement en maintenant la peau pincée.
5. Lorsque le liquide a été injecté, retirez l'aiguille et relâchez la peau.
6. Si une goutte de sang apparaît au niveau du site d'injection, appliquez du coton ou de la gaze en exerçant une pression au niveau du point d'injection. Si nécessaire, recouvrez le site avec un pansement.
7. N'utilisez une seringue que pour une seule injection. N'utilisez pas de Neupogeg restant dans une seringue préremplie.

N'oubliez pas

Si vous rencontrez des difficultés, n'hésitez pas à demander aide et conseil à votre médecin ou à votre infirmière.

Que faire des seringues préremplies usagées ?

- Ne remettez pas le capuchon sur les aiguilles usagées.
- Placez les seringues usagées hors de la portée et de la vue des enfants.
- Les seringues usagées doivent être éliminées selon la réglementation en vigueur. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Neupopeg 6 mg solution injectable en stylo prérempli Pegfilgrastim

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Dans cette notice

1. Qu'est-ce que Neupopeg et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Neupopeg
3. Comment utiliser Neupopeg
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Neupopeg
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE NEUPOPEG ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Neupopeg 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 Neupopeg 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 A CONNAITRE AVANT D'UTILISER NEUPOPEG

N'utilisez jamais Neupopeg

- si vous êtes allergique au pegfilgrastim, au filgrastim, aux protéines dérivées d'*E. coli* ou à l'un des autres composants contenus dans Neupopeg.

Précautions particulières avec Neupopeg

Prévenez votre médecin :

- si vous toussiez, si vous avez de la fièvre ou présentez des difficultés à respirer ;

- si vous êtes atteint d'anémie falciforme ;
- si vous souffrez d'une douleur sur le flanc gauche sous les côtes ou d'une douleur au sommet de l'épaule ;
- si vous présentez une allergie au latex. Le capuchon de la seringue préremplie contient un dérivé du latex pouvant entraîner des réactions allergiques graves.

Utilisation d'autres médicaments

Veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

Grossesse et Allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament. Neupopeg 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
- envisagez d'être enceinte.

L'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par Neupopeg.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'effet de Neupopeg sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines n'est pas connu.

Informations importantes concernant certains composants de Neupopeg

Neupopeg contient du sorbitol (un certain type de sucre). Si vous présentez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre Neupopeg. Neupopeg est pratiquement exempt de sodium.

3. COMMENT UTILISER NEUPOPEG (SURECLICK)

Neupopeg 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 habituelle est une injection de 6 mg par voie sous-cutanée (injection sous la peau) avec un stylo prérempli, administrée environ 24 heures après votre dernière dose de chimiothérapie à la fin de chacun des cycles.

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

Comment s'auto-administrer Neupopeg

Votre médecin a estimé qu'il serait préférable que vous pratiquiez vous-même les injections de Neupopeg. Votre médecin ou l'infirmière vous montreront comment procéder. N'essayez pas de vous faire une injection sans avoir reçu de formation.

Pour plus d'informations concernant l'auto-administration de Neupopeg, veuillez lire le paragraphe à la fin de cette notice.

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

Si vous avez pris plus de Neupopeg que nécessaire, contactez votre médecin, l'infirmière ou le pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Neupopeg

Si vous oubliez une injection de Neupopeg, contactez votre médecin pour discuter de la date de la prochaine injection.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Neupopeg est susceptible d'entraîner des effets indésirables, bien qu'ils ne concernent pas tous les patients traités.

L'effet indésirable le plus fréquent (susceptible de survenir chez plus de 1 patient sur 10) est la douleur osseuse. Votre médecin vous précisera comment soulager cette douleur.

Les autres effets indésirables fréquents (susceptibles de survenir chez moins de 1 patient sur 10) sont une douleur et une rougeur au site d'injection, des maux de tête, des douleurs d'ordre général et des douleurs au niveau des articulations, des muscles, du thorax, des membres, du cou ou du dos. La nausée est un effet indésirable peu fréquent (susceptible de survenir chez moins de 1 patient sur 100).

Dans de rares cas (susceptible de survenir chez moins de 1 patient sur 1000), des réactions de type allergique à Neupopeg, incluant rougeur et bouffées vaso-motrices, rash cutané, démangeaisons, anaphylaxie (faiblesse, chute de tension, difficultés respiratoires, gonflement du visage), ont été rapportées.

Une augmentation du volume de la rate ainsi que de très rares cas de rupture de la rate (susceptible de survenir chez moins de 1 patient sur 10000) ont été rapportés après utilisation de Neupopeg. 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.

De rares cas (susceptible de survenir chez moins de 1 patient sur 1000) de problèmes respiratoires ont été signalés après administration de G-CSF. En cas de toux, de fièvre ou de difficulté respiratoire, veuillez en informer votre médecin.

Certaines modifications sanguines peuvent se produire ; celles-ci seront détectées lors d'exams sanguins de routine. Le nombre de plaquettes peut diminuer et entraîner des ecchymoses. Le nombre de globules blancs peut augmenter pendant une courte durée.

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 rarement observé (susceptible de survenir chez moins de 1 patient sur 1000) mais d'autres facteurs peuvent être mis en cause.

De très rares cas (susceptible de survenir chez moins de 1 patient sur 10000) de vascularites cutanées (inflammation des vaisseaux sanguins de la peau) ont été observés chez les patients recevant Neupopeg.

Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER NEUPOPEG

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

Ne pas utiliser Neupopeg après la date de péremption mentionnée sur la boîte et l'étiquette du stylo (EXP). La date de péremption correspond au dernier jour du mois.

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

Vous pouvez sortir Neupopeg du réfrigérateur et le laisser à température ambiante (sans dépasser +30°C) pendant une durée maximale de trois jours. Dès qu'un stylo prérempli est sorti du réfrigérateur et laissé à température ambiante (sans dépasser +30°C), il doit être utilisé dans les 3 jours ou jeté.

Ne pas congeler. Il est possible d'utiliser Neupopeg 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.

Ne pas utiliser Neupopeg si vous constatez que la solution est trouble ou contient des particules.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Neupopeg

Neupopeg contient comme substance active pegfilgrastim. 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.

La substance active est le pegfilgrastim. Chaque stylo prérempli 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.

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

Neupopeg est une solution injectable en stylo prérempli (6 mg/0,6 ml).

Chaque boîte contient 1 stylo prérempli. La solution est limpide, incolore.

Fabricant :

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italie

Informations supplémentaires

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le :

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

Instructions pour l'injection du stylo prérempli de Neupopeg (SureClick)

Ce paragraphe présente les instructions permettant de vous administrer vous-même une injection de Neupopeg avec le stylo prérempli. Il est important de ne pas essayer de pratiquer l'injection avant que votre médecin, infirmière ou pharmacien ne vous aient montré comment faire. Si vous avez des questions sur les modalités d'injection, demandez de l'aide auprès de votre médecin, infirmière ou pharmacien.

Comment s'injecter ou se faire injecter le stylo prérempli de Neupopeg (SureClick)?

Vous allez vous injecter le produit dans la région située juste sous la peau. Il s'agit d'une injection sous-cutanée.

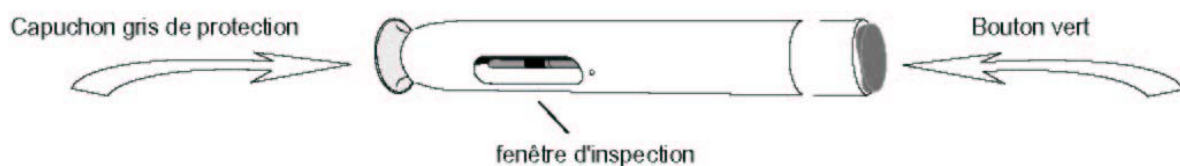
Matériel nécessaire pour l'injection

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

- d'un stylo prérempli de Neupopeg ; et
- de tampons imbibés d'alcool ou équivalents.

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

1. Sortez le stylo prérempli de Neupopeg du réfrigérateur.
2. Ne pas agiter le stylo prérempli.
3. **Ne pas** retirer le capuchon gris de protection du stylo prérempli avant d'être prêt pour l'injection.
4. Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette du stylo prérempli (EXP). Ne l'utilisez pas si le dernier jour du mois indiqué est dépassé.
5. Vérifiez l'apparence de Neupopeg à travers la fenêtre d'inspection du stylo prérempli. Le liquide doit être limpide et incolore. En présence de particules dans le liquide, il ne faut pas l'utiliser.
6. Pour une injection plus confortable, laissez à température ambiante pendant environ 30 minutes. **Ne pas** réchauffer Neupopeg d'une autre façon (par exemple, ne pas le mettre dans le four à micro-onde ou dans l'eau chaude).
7. **Lavez-vous les mains soigneusement.**
8. Installez-vous dans un endroit confortable, bien éclairé, sur une surface propre et placez à portée de la main tout le matériel dont vous aurez besoin.



Avant utilisation (avec capuchon gris de l'aiguille)



Avant utilisation (sans capuchon gris de l'aiguille)



Après utilisation (système de sécurité de l'aiguille verrouillé)

Où faut-il faire l'injection ?

Afin de réaliser l'injection correctement, le site d'injection choisi doit être ferme.

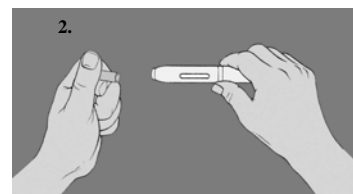
Les sites d'injection les plus appropriés sont le haut des cuisses et l'arrière des bras si l'injection est effectuée par une infirmière ou un proche (voir image 1)

L'abdomen peut être envisagé comme site d'injection lorsque le haut des cuisses ou l'arrière des bras est considéré inapproprié par un professionnel de santé



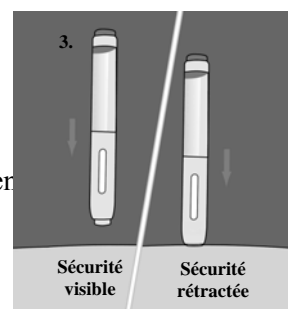
Comment se pratique l'injection sur le haut des cuisses ou l'arrière des bras

- Désinfectez la peau à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.
- Retirez le capuchon gris de protection (voir image 2).
- Le stylo prérempli possède une sécurité qui vous protège des piqûres ou de la perte accidentelle de médicament.



Information importante pour l'étape A

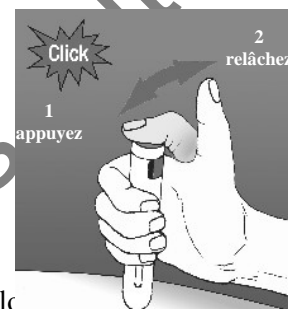
Appuyez fermement le stylo sur la peau afin que la sécurité se rétracte totalement



- A.** Placez le stylo prérempli à angle droit (90 degrés) sur le site d'injection et appuyez fermement sur la peau. **Maintenez la pression** (voir l'image ci-contre).



- B.** Tout en maintenant le stylo en place, (1) appuyez et (2) relâchez le bouton vert situé sur le dessus du stylo. Vous entendez un premier «click». **Ne retirez pas le stylo prérempli du site d'injection**



- C.** **Après le second «click »** (ou après avoir compté jusqu'à 15) retirez le stylo



Le système de protection de l'aiguille va recouvrir l'aiguille et se verrouiller. La fenêtre d'inspection est totalement verte, confirmant que l'injection a été effectuée

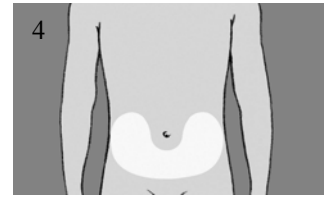
Si une goutte de sang apparaît au niveau du site d'injection, appliquez du coton ou de la gaze en exerçant une pression au niveau du point d'injection. Si nécessaire, recouvrez le site avec un pansement.

Pour chaque injection, n'utilisez qu'un seul stylo prérempli de Neupopeg.

Comment pratiquer l'injection sur l'abdomen

Important : technique du pincement

Le but de cette technique est de créer un site d'injection ferme. Choisissez un endroit situé à une distance d'environ 5 cm du nombril (voir image 4.).



Pincez **fermement** votre peau entre le pouce et les autres doigts créant ainsi un espace large d'environ 3 cm (deux fois la largeur de l'embout du stylo). Maintenez fermement pendant toute la durée de l'injection (voir image 5).



Information importante pour l'étape A

Appuyez fermement le stylo sur la peau afin que la sécurité se rétracte totalement (voir image 6)

Le stylo prérempli possède une sécurité qui vous protège des piqûres ou de la perte accidentelle de produit.



- A. Centrez le stylo prérempli sur la zone pincée à angle droit (90 degrés) et appuyez fermement sur la peau . **Maintenez la pression.**
- B. **Tout en maintenant fermement le pincement** (1) appuyez et (2) relâchez le bouton vert situé sur le dessus du stylo. Vous allez entendre un “click”. Ne retirez pas le stylo de son site d'injection
- C. **Après le second “click”** (ou après avoir compté jusqu'à 15) retirez le stylo du site d'injection

Si vous rencontrez des difficultés choisissez un site d'injection plus ferme.

Le système de protection de l'aiguille va recouvrir l'aiguille et se verrouiller. La fenêtre d'inspection est totalement verte, confirmant que l'injection a été effectuée

Si une goutte de sang apparaît au niveau du site d'injection, appliquez du coton ou de la gaze en exerçant une pression au niveau du point d'injection. Si nécessaire, recouvrez le site avec un pansement.

Pour chaque injection, n'utilisez qu'un seul stylo prérempli de Neupogeg.

N'oubliez pas

Si vous rencontrez des difficultés, n'hésitez pas à demander aide et conseil à votre médecin ou à votre infirmière.

Que faire des stylos préremplis usagés ?

- Etant donné la présence du système de protection, il n'est pas recommandé de remettre le capuchon de protection sur les stylos usagés
- Placez les stylos préremplis usagés hors de portée et de vue des enfants.
- Les stylos préremplis usagés doivent être jetés selon la réglementation en vigueur. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.