

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES 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. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ristempa 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.

Excipient(s) ayant un effet notoire :

Chaque seringue préremplie contient 30 mg de sorbitol (E420)

Chaque seringue préremplie contient moins de 1 mmol (23 mg) 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. DONNEES 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 Ristempa 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 Ristempa est recommandée pour chaque cycle de chimiothérapie, administrée au moins 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique.

Mode d'administration

Ristempa est administré par injection sous cutanée. L'injection doit être faite 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.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Ristempa chez les enfants n'ont pas été établies. Les données disponibles à ce jour sont présentées en rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune posologie ne peut être recommandée.

Patients insuffisants rénaux

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions 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 Ristempa n'ont pas été établis dans les leucémies aiguës myéloïdes ; par conséquent Ristempa 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 Ristempa 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, Ristempa 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 Ristempa 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 Ristempa 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 peu fréquents d'effets indésirables pulmonaires ont été rapportés ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), 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 aiguë (SDRA). Dans de telles circonstances, Ristempa 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 peu fréquents et généralement asymptomatiques de splénomégalie ainsi que des cas peu fréquents 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 Ristempa 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 d'une 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, Ristempa 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 Ristempa. 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 part 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 Ristempa, lors du traitement initial ou des traitements suivants. Le traitement par Ristempa doit être arrêté de façon définitive chez les patients présentant une hypersensibilité cliniquement significative. Ne pas administrer Ristempa 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. Les anticorps liant sont présents comme avec tous les produits biologiques ; cependant, jusqu'à présent ils n'ont pas été associés à une activité neutralisante.

La tolérance et l'efficacité de Ristempa pour la mobilisation de cellules souches progénitrices 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, Ristempa ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose.

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

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

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

Ristempa 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, Ristempa a été administré 14 jours avant la chimiothérapie, sans risque particulier. L'utilisation concomitante de Ristempa et d'un agent de chimiothérapie n'a pas été évaluée chez les patients. Dans les modèles animaux, l'administration concomitante de Ristempa 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 Ristempa 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 Ristempa 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). Ristempa n'est pas recommandé chez la femme enceinte, ni chez la femme en âge de procréer et n'utilisant pas de contraception.

Les femmes qui débutent une grossesse au cours du traitement par Ristempa doivent être incitées à s'inscrire dans le Programme de Surveillance des Grossesses d'Amgen. Les coordonnées figurent à la rubrique 6 de la notice.

Allaitement

Les données concernant l'excrétion de Ristempa 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 Ristempa doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement maternel pour le nouveau-né/nourrisson et du bénéfice du traitement par Ristempa pour la mère.

Les femmes qui allaitent au cours du traitement par Ristempa doivent être incitées à s'inscrire dans le Programme de Surveillance de l'Allaitement d'Amgen. Les coordonnées figurent à la rubrique 6 de la notice.

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

Ristempa 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). 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 Ristempa (peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$). Des réactions allergiques graves, incluant une anaphylaxie peuvent apparaître chez les patients recevant Ristempa (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 syndrome de détresse respiratoire aiguë (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 résumé 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 (≥ 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 hématologiques et du système lymphatique		Thrombopénie ¹ Hyperleucocytose ¹	Crises drépanocytaires ² ; Splénomégalie ² ; Rupture splénique ²		
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité ; Anaphylaxie		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Augmentation des concentrations d'acide urique		
Affections du système nerveux	Céphalées ¹				
Affections vasculaires			Syndrome de fuite capillaire ¹		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Syndrome de détresse respiratoire aiguë ² ; Effets indésirables pulmonaires (pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire, infiltration et fibrose pulmonaires)		
Affections gastro-intestinales	Nausées ¹				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Syndrome de Sweet (dermatose fébrile aiguë) ^{1,2} ; Vascularite cutanée ^{1,2}		

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 musculo-squelettiques et systémiques	Douleur osseuse	Douleur musculo-squelettique (myalgie, arthralgie, douleur aux extrémités, douleur dorsale, douleur musculo-squelettique, cervicalgie)			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleur au site d'injection ¹ Douleur thoracique non cardiaque	Réaction au site d'injection ²		
Investigations			Augmentation des concentrations de lactate-déshydrogénase et de phosphatases alcalines ³ ; Anomalie des tests de la fonction hépatique avec augmentation transitoire des ALAT ou des ASAT ¹		
Affections du rein et des voies urinaires			Glomérulonéphrite ²		

¹ Voir rubrique « Description de certains effets indésirables » ci-dessous.

² 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 1576 patients ayant reçu Ristempa 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 Ristempa. Le mécanisme de la vascularite chez les patients recevant Ristempa n'est pas connu.

Des réactions au site d'injection, incluant érythème au site d'injection (peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)) ainsi que des douleurs au site d'injection (fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)) sont survenues au cours de l'administration initiale ou lors de la poursuite du traitement par Ristempa.

Des cas fréquents (≥ 1/100 à < 1/10) d'hyperleucocytose (leucocytes > 100 x 10⁹/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 Ristempa 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 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 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 chimiothérapies 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 µg/kg ont été administrées par voie sous-cutanée à un nombre limité de volontaires sains et de patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules sans effets indésirables graves. Les événements indésirables étaient similaires à ceux des sujets recevant des doses inférieures de pegfilgrastim.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunostimulants, facteur de stimulation des colonies, 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 µg /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).

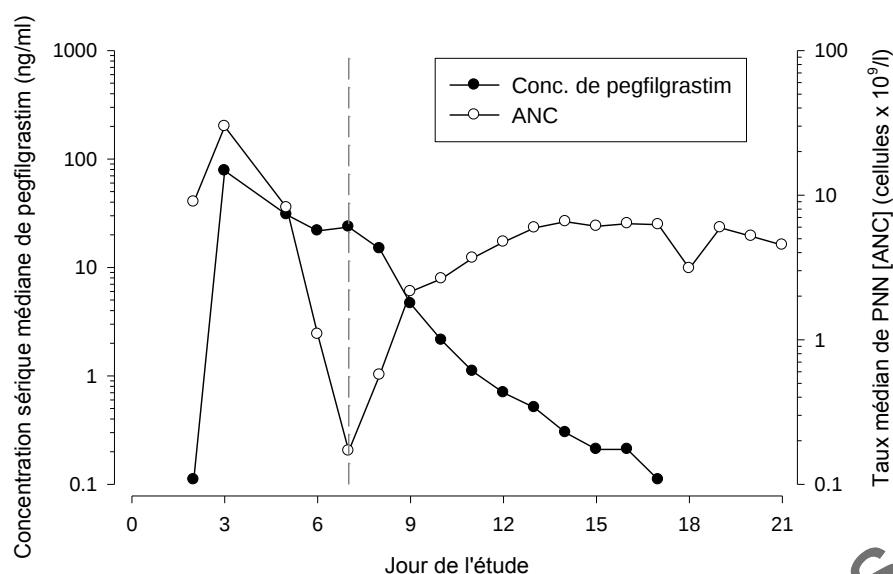
Une petite étude (n = 83) randomisée de phase II, en double aveugle, menée chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde *de novo* et traités par chimiothérapie, a comparé le pegfilgrastim (à la dose unique de 6 mg) au filgrastim, administrés lors de la chimiothérapie d'induction. Le temps médian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

Dans une étude de phase II (n = 37) multicentrique, randomisée, en ouvert, chez des enfants présentant un sarcome et ayant reçu une dose de pegfilgrastim de 100 µg/kg après un premier cycle de chimiothérapie associant vincristine, doxorubicine et cyclophosphamide (VAdriaC/IE), la durée de la neutropénie sévère (neutrophiles < 0,5 x 10⁹) 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 µg/kg après la fin d'une chimiothérapie (VAdriaC/IE). Les plus jeunes enfants (0 à 5 ans) ont présenté une exposition moyenne au pegfilgrastim (AUC) (± écart-type) (47,9 ± 22,5 µg·hr/ml) plus élevée que les enfants âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 21 ans (22,0 ± 13,1 µg·hr/ml et 29,3 ± 23,2 µg·hr/ml respectivement) (voir rubrique 5.1). À l'exception du groupe d'enfants les plus jeunes (0-5 ans), l'AUC moyenne chez les enfants semble similaire à celle des adultes présentant un cancer du sein à haut risque de stade II-IV et ayant reçu 100 µg/kg de pegfilgrastim après la fin d'une chimiothérapie par doxorubicine/docétaxel (voir rubriques 4.8 et 5.1).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données 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. DONNEES 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).

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie (verre de type I) munie d'un capuchon en caoutchouc et d'une aiguille en acier inoxydable avec ou sans système automatique de protection de l'aiguille.

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

Chaque seringue préremplie contient 0,6 ml de solution injectable. Boîte de une seringue préremplie, avec ou sans plaquette thermoformée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant administration, la solution de Ristempa 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 médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/15/996/001 - 1 seringue sous plaquette thermoformée
EU/1/15/996/002 - 1 seringue non conditionnée sous plaquette thermoformée
EU/1/15/996/003 - 1 seringue sécurisée sous plaquette thermoformée

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

Date de première autorisation : avril 2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DU (DES) PRINCIPE(S) ACTIF(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DU (DES) PRINCIPE(S) ACTIF(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active 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 des fabricants responsables de la libération des lots

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

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlande

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, 4.2).

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

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Si les dates de soumission du PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
CARTON D'EMBALLAGE DE LA SERINGUE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ristempa 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.
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas agiter de façon excessive.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/15/996/001 Boîte de 1 seringue

EU/1/15/996/003 Boîte de 1 seringue sécurisée

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

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

Ristempa

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES
PLAQUETTE THERMOFORMEE AVEC SERINGUE**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ristempa 6 mg solution injectable
Pegfilgrastim

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

Amgen Europe B.V.

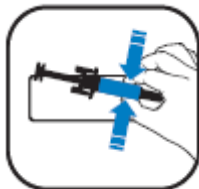
3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES



Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
ETIQUETTE DES SERINGUES SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ristempa 6 mg
Pegfilgrastim
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

0,6 ml

6. AUTRES

Amgen Europe B.V.

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
CARTON D'EMBALLAGE DE LA SERINGUE SANS PLAQUETTE THERMOFORMEE**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ristempa 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.
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 SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas agiter de façon excessive.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/15/996/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ristempa

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
ETIQUETTE DES SERINGUES SANS PLAQUETTE THERMOFORMEE**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ristempa 6 mg solution injectable
Pegfilgrastim
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

0,6 ml

6. AUTRES

Amgen Europe B.V.

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Ristempa 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.

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

1. Qu'est-ce que Ristempa et dans quel cas est-il utilisé ?

Ristempa 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.

Ristempa 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 Ristempa 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 Ristempa ?

N'utilisez jamais Ristempa

- si vous êtes allergique au pegfilgrastim, au filgrastim, aux protéines dérivées d'*E. coli* 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 Ristempa :

- 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 Ristempa 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 Ristempa, sauf indication contraire de votre médecin.

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.

Autres médicaments et Ristempa

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.

Ristempa 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 Ristempa. Vous pourrez être incitée à vous inscrire dans un Programme de Surveillance des Grossesses. Les coordonnées des représentants locaux figurent à la rubrique 6 de cette notice.

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

Si vous allaitez pendant le traitement par Ristempa, vous pourrez être incitée à vous inscrire dans un Programme de Surveillance de l'Allaitement. Les coordonnées des représentants locaux figurent à la rubrique 6 de cette notice.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Ristempa contient du sorbitol (E420) et de l'acétate de sodium

Ristempa contient du sorbitol (un certain type de sucre). Si vous présentez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 6 mg, ce qui signifie qu'il peut être considéré comme « sans sodium ».

3. Comment utiliser Ristempa ?

Ristempa 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) avec une seringue préremplie, administrée au moins 24 heures après votre dernière dose de chimiothérapie à la fin de chacun des cycles.

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

Comment s'auto-administrer Ristempa

Votre médecin peut estimer préférable que vous pratiquiez vous-même les injections de Ristempa. 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 Ristempa, veuillez lire le paragraphe à la fin de cette notice.

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

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

Si vous oubliez de prendre Ristempa

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

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

- boursoufflement 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.
- 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.

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 Ristempa

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).

Vous pouvez sortir Ristempa du réfrigérateur et le laisser à température ambiante (sans dépasser 30°C) pendant une durée maximale de 3 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 Ristempa s'il a été congelé accidentellement une seule fois pendant moins de 24 heures.

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

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Ristempa

- 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.

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

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

Chaque boîte contient 1 seringue préremplie en verre de type I munie d'une aiguille en acier inoxydable et d'un capuchon. Les seringues sont fournies avec ou sans plaquette thermoformée.

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

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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

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

Fabricant :

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlande

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

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 5125 501

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (1) 562 57 20

Ireland

Amgen Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

Papaellinas & Co Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 292 84807

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 33 321 13 22

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :.

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/>

Instructions pour l'injection de la seringue préremplie de Ristempa

Ce paragraphe présente les instructions permettant de vous administrer vous-même une injection de Ristempa. 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 Ristempa en seringue préremplie ?

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 Ristempa ; et
- de tampons imbibés d'alcool ou équivalents.

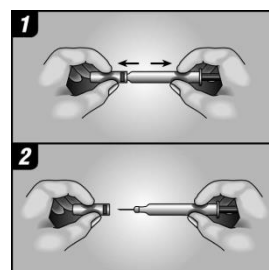
Que dois-je faire avant de me faire une injection sous-cutanée de Ristempa ?

1. Sortez la seringue préremplie de Ristempa 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 Ristempa. 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 Ristempa 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.

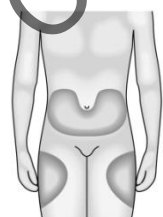
Comment préparer l'injection de Ristempa ?

Avant d'injecter Ristempa, 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. Nettoyez la peau à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.
2. Pincez la peau (sans la comprimer) entre le pouce et l'index. Piquez l'aiguille dans la peau.
3. Poussez le piston doucement et avec une pression constante. Poussez le piston jusqu'à ce que tout le liquide soit injecté.
4. Lorsque le liquide a été injecté, retirez l'aiguille et relâchez la peau.
5. 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. Ne frottez pas le site d'injection. Si nécessaire, recouvrez le site avec un pansement.
6. N'utilisez pas de Ristempa restant dans une seringue.

N'oubliez pas

N'utilisez chaque seringue que pour une seule injection. Si vous rencontrez des difficultés, demandez aide et conseil à votre médecin ou à votre infirmière.

Que faire des seringues usagées ?

- Ne remettez pas le capuchon sur les aiguilles usagées.
- Tenez les seringues usagées hors de la vue et de la portée 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.

Notice : Information de l'utilisateur

Ristempa 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.

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

1. Qu'est-ce que Ristempa et dans quel cas est-il utilisé ?

Ristempa 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.

Ristempa 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 Ristempa 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 Ristempa ?

N'utilisez jamais Ristempa

- si vous êtes allergique au pegfilgrastim, au filgrastim, aux protéines dérivées d'*E. coli* 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 Ristempa :

- 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 rayons 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 grave.

Votre médecin vérifiera votre sang et vos urines régulièrement car Ristempa 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 Ristempa, sauf indication contraire de votre médecin.

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.

Autres médicaments et Ristempa

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. Ristempa 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 Ristempa. Vous pourrez être incitée à vous inscrire dans un Programme de Surveillance des Grossesses. Les coordonnées des représentants locaux figurent à la rubrique 6 de cette notice.

Sauf indication contraire de votre médecin, vous devez stopper l'allaitement si vous utilisez Ristempa.

Si vous allaitez pendant le traitement par Ristempa, vous pourrez être incitée à vous inscrire dans un Programme de Surveillance de l'Allaitement. Les coordonnées des représentants locaux figurent à la rubrique 6 de cette notice.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Ristempa contient du sorbitol (E420) et de l'acétate de sodium

Ristempa contient du sorbitol (un certain type de sucre). Si vous présentez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 6 mg, ce qui signifie qu'il peut être considéré comme « sans sodium ».

3. Comment utiliser Ristempa ?

Ristempa 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) avec une seringue préremplie, administrée au moins 24 heures après votre dernière dose de chimiothérapie à la fin de chacun des cycles.

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

Comment s'auto-administrer Ristempa

Votre médecin peut estimer préférable que vous pratiquiez vous-même les injections de Ristempa. 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 Ristempa, veuillez lire le paragraphe à la fin de cette notice.

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

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

Si vous oubliez de prendre Ristempa

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

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

- boursoufflement 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.
- douleurs d'ordre général et douleurs au niveau des articulations et des muscles.
- certaines modifications sanguines peuvent se produire ; celles-ci seront détectées lors d'examens 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).
- une 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.

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 Ristempa

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).

Vous pouvez sortir Ristempa du réfrigérateur et le laisser à température ambiante (sans dépasser 30°C) pendant une durée maximale de 3 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 Ristempa s'il a été congelé accidentellement une seule fois pendant moins de 24 heures.

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

N'utilisez pas ce médicament si vous constatez 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

Que contient Ristempa

- 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.

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

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

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

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

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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

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

Fabricant :

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlande

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

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 5125 501

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (1) 562 57 20

Ireland

Amgen Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

Papaellinas & Co Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 292 84807

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 33 321 13 22

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

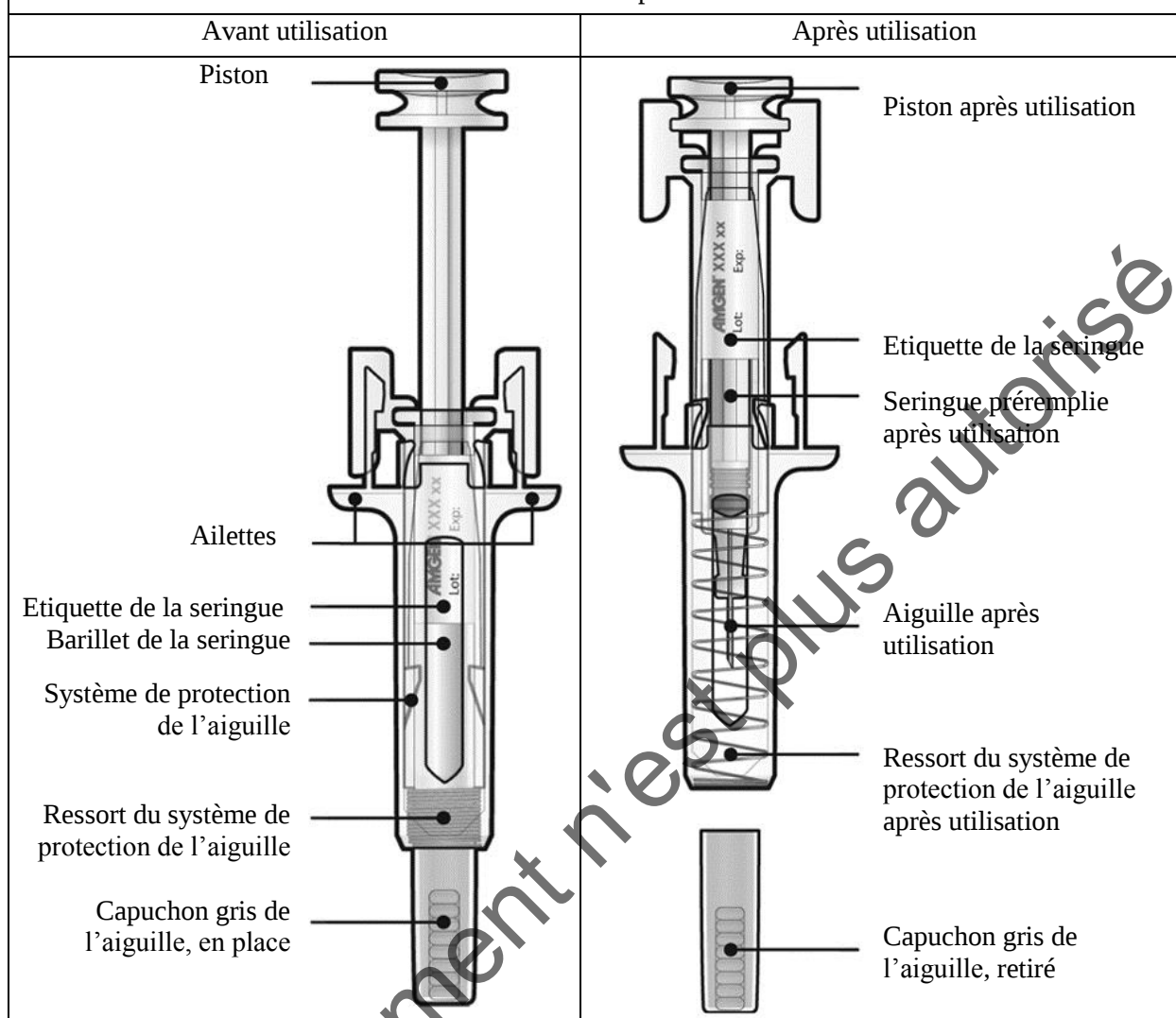
La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :.

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/>

Instructions d'utilisation:

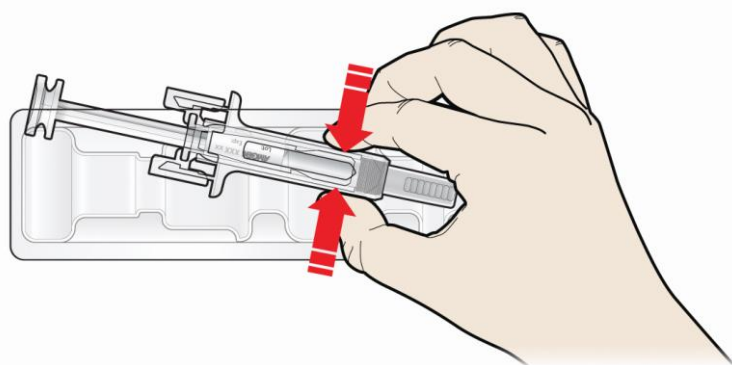
Parties du dispositif



Important	
Avant d'utiliser une seringue préremplie de Ristempa avec système de sécurité automatique de l'aiguille, veuillez lire attentivement les instructions suivantes:	
•	Il est important de ne pas procéder vous-même à l'injection avant que votre médecin ou un professionnel de santé ne vous ait montré comment faire.
•	Ristempa est administré par une injection dans le tissu situé juste sous la peau (injection sous-cutanée).
•	Prévenez votre médecin si vous présentez une allergie au latex. Le capuchon de la seringue préremplie contient un dérivé du latex pouvant entraîner des réactions allergiques sévères.
✗	Ne retirez pas le capuchon gris de la seringue préremplie avant que vous ne soyez prêt à l'injecter.
✗	N'utilisez pas la seringue préremplie si elle est tombée sur une surface dure. Utilisez une nouvelle seringue préremplie et informez votre médecin ou professionnel de santé.
✗	N'essayez pas d'activer la seringue préremplie avant l'injection.
✗	N'essayez pas de retirer le système transparent de protection de l'aiguille de la seringue préremplie.
✗	N'essayez pas de retirer l'étiquette détachable de la seringue préremplie avant l'injection.
Si vous avez des questions, demandez conseil à votre médecin ou à un professionnel de santé.	

Etape 1: Préparation du matériel	
A	Retirez la barquette contenant la seringue préremplie de la boîte et placez le matériel nécessaire à portée de main : tampons imbibés d'alcool, les cotons ou les compresses de gaze, les pansements et le conteneur à objets tranchants (non inclus).
Pour une injection plus confortable, laissez la seringue préremplie à température ambiante pendant environ 30 minutes avant l'injection. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon. Placez la seringue préremplie et le matériel nécessaire sur une surface propre et bien éclairée.	
✗	N'essayez pas de réchauffer la seringue préremplie en utilisant une source de chaleur ou le four à micro-ondes.
✗	Ne laissez pas la seringue préremplie exposée directement au soleil.
✗	N'agitez pas la seringue préremplie.
•	Tenez les seringues préremplies hors de la vue et de la portée des enfants.

B	Ouvrez la barquette, ôtez la pellicule de couverture. Pour retirer la seringue préremplie de la barquette, saisissez-la par le système de protection de l'aiguille.
---	---

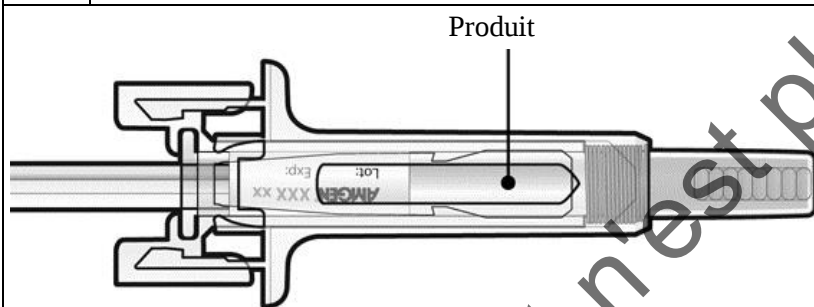


Saisir comme indiqué

Pour des raisons de sécurité:

- ✗ **Ne saisissez pas** le piston.
- ✗ **Ne saisissez pas** le capuchon gris de l'aiguille.

C	Vérifiez le produit et la seringue préremplie.
---	--

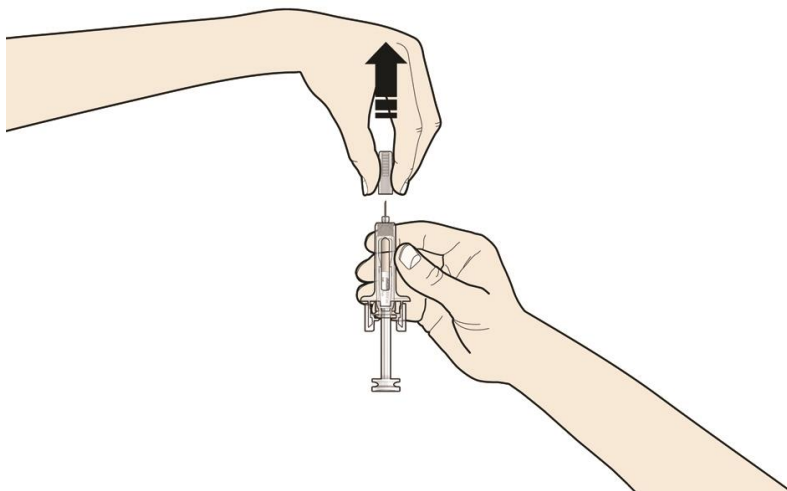


- ✗ **N'utilisez pas** la seringue préremplie si:
 - Le produit est trouble ou s'il contient des particules. Il doit être limpide et incolore.
 - Une partie du dispositif apparaît fissurée ou cassée.
 - Le capuchon gris de l'aiguille a été retiré ou n'est pas correctement fixé.
 - La date de péremption imprimée sur l'étiquette a dépassé le dernier jour du mois indiqué.

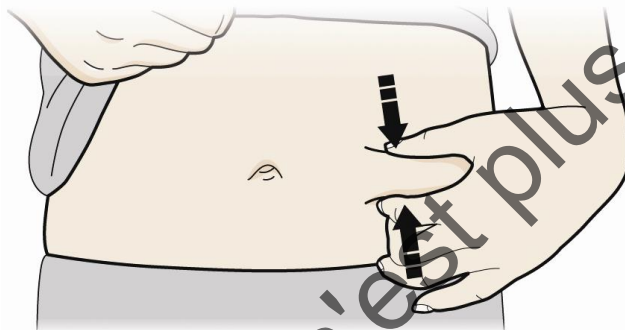
Dans tous les cas, contactez votre médecin ou un professionnel de santé.

Etape 2: Préparation de l'injection	
A	Lavez-vous soigneusement les mains. Préparez et nettoyez votre site d'injection.
Partie supérieure du bras Ventre Haut des cuisses Vous pouvez injecter dans: • La partie haute de votre cuisse. • Le ventre, à l'exception d'une zone de 5 cm de diamètre autour du nombril. • La partie extérieure du haut du bras (seulement si l'injection est pratiquée par une tierce personne). Nettoyez votre site d'injection en utilisant un tampon imbibé d'alcool. Laissez la peau sécher. ✗ Ne touchez pas le site d'injection avant l'injection. ! N'injectez pas dans des zones où la peau est tendue, contusionnée, rouge ou dure. Evitez de pratiquer l'injection dans des zones présentant des cicatrices ou des vergetures.	

B	Retirez précautionneusement le capuchon gris dans l'axe de l'aiguille et à distance de votre corps.
---	---



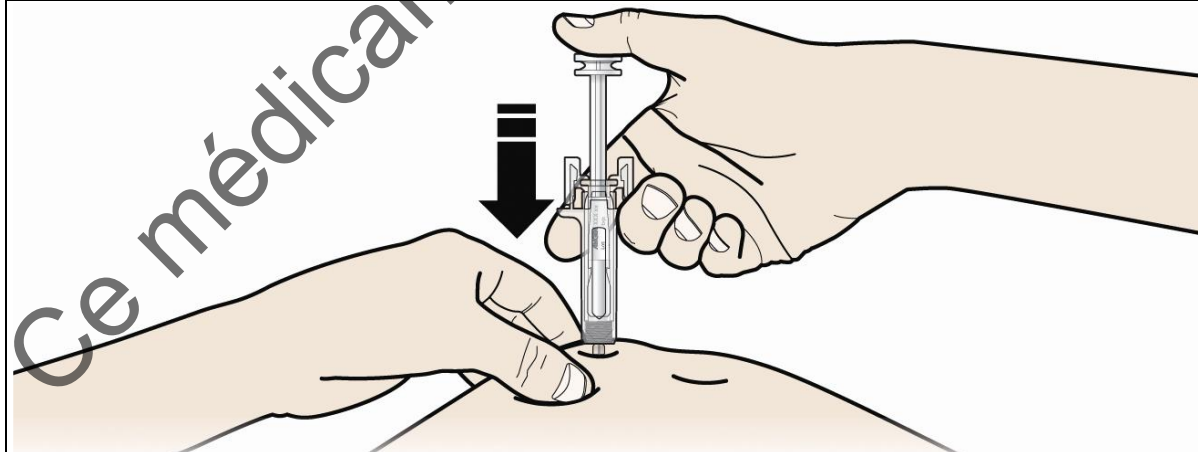
C	Pincez la peau du site d'injection pour créer une surface ferme.
---	--



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

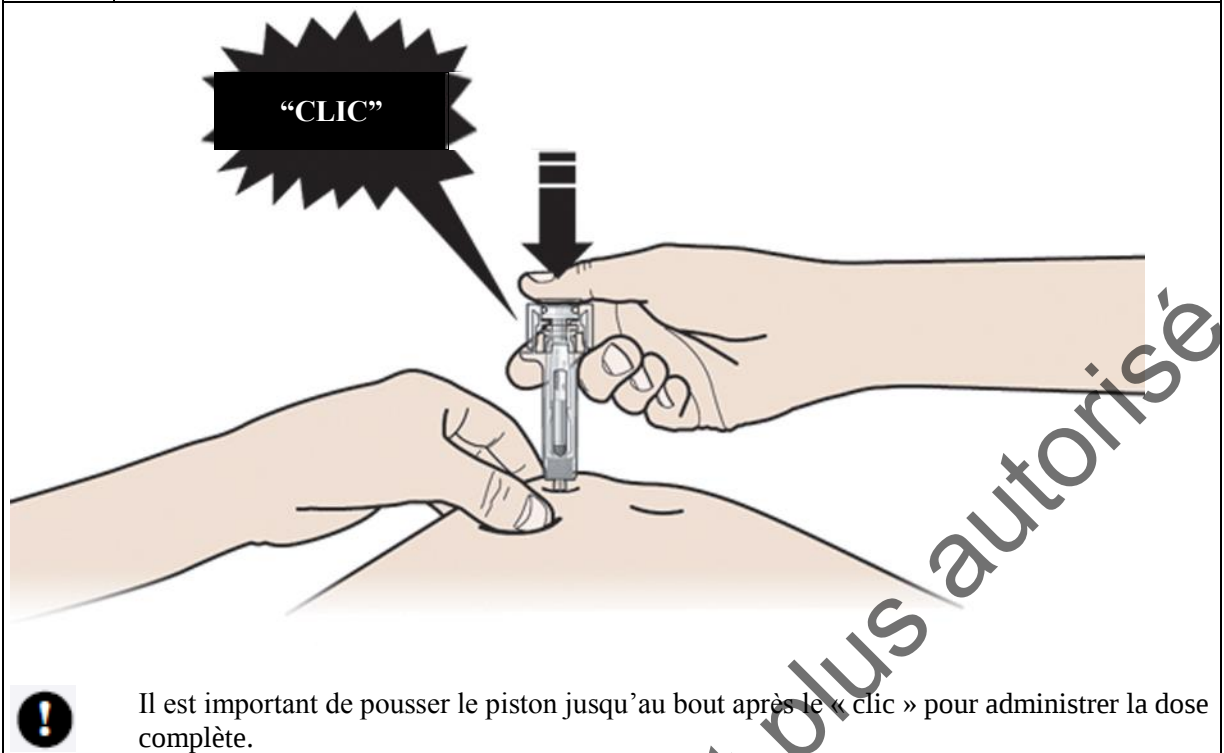
Etape 3: Injection

A	Maintenez la peau pincée. INTRODUISEZ l'aiguille dans la peau.
---	--

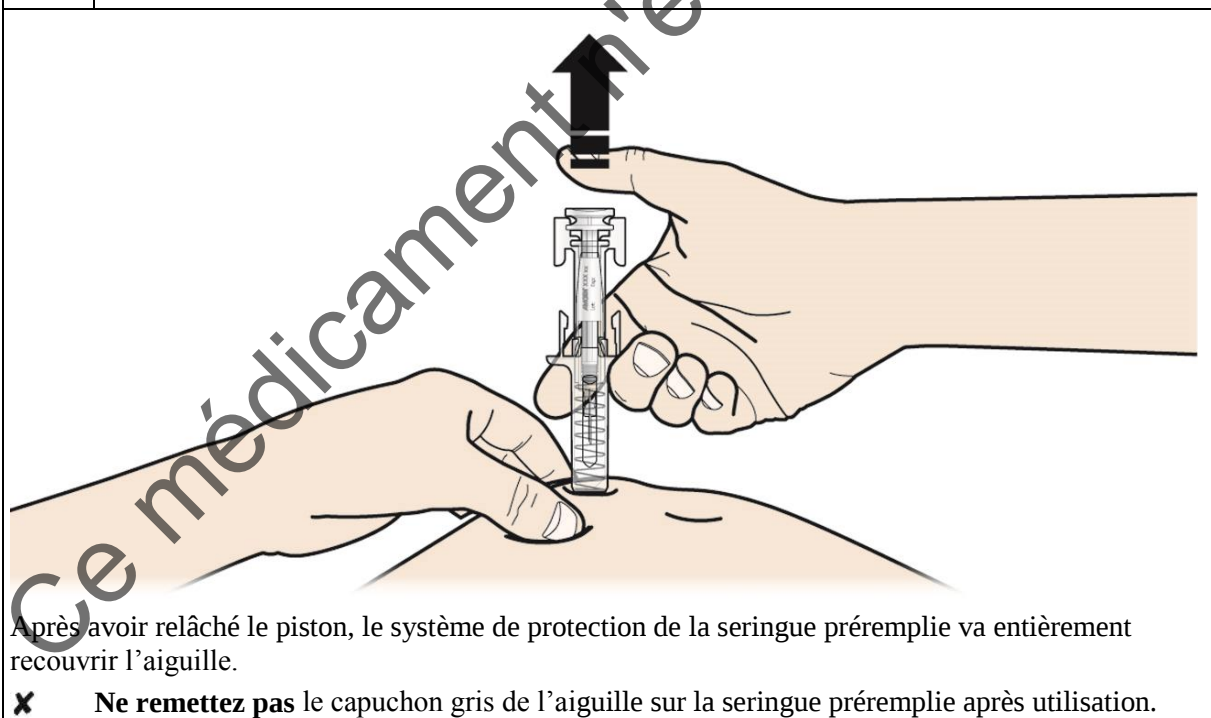


X Ne touchez pas la zone nettoyée de la peau.

B	POUSSEZ le piston doucement et avec une pression constante, jusqu'à sentir ou entendre un «clic». Poussez le piston jusqu'au bout après le clic.
---	--



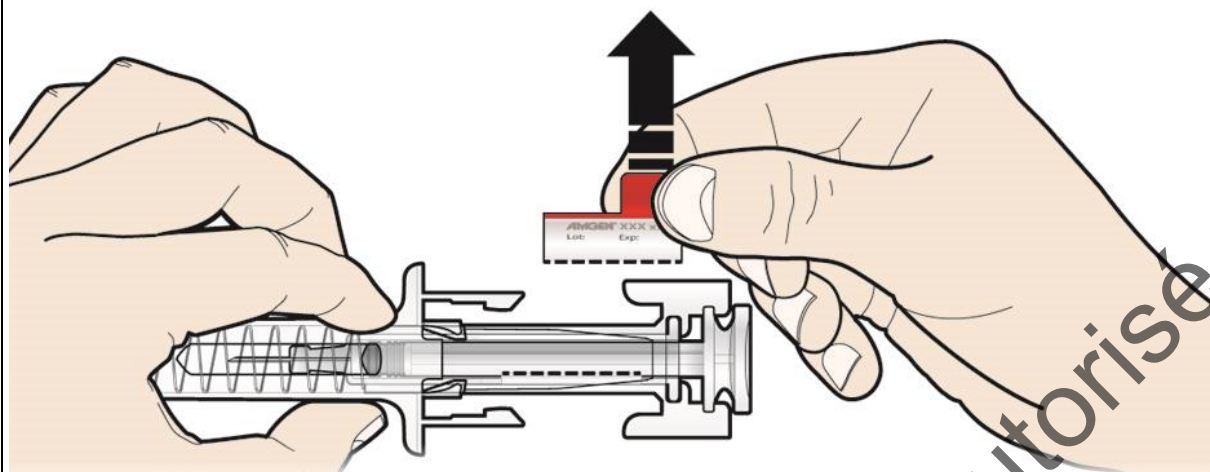
C	RELACHEZ le piston. Puis RETIREZ la seringue de la peau.
---	--



Pour les professionnels de santé uniquement

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

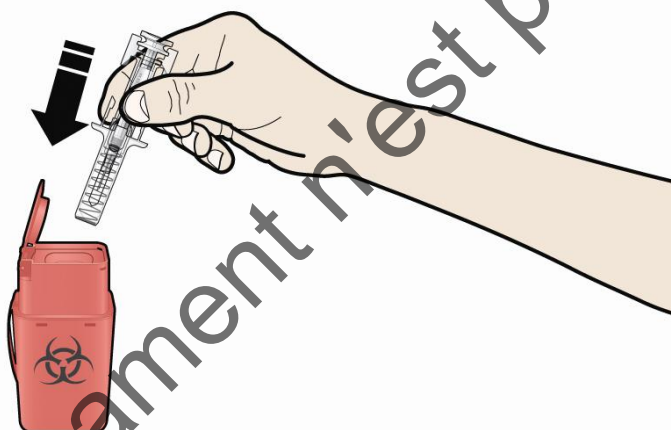
Détachez et conservez l'étiquette de la seringue préremplie.



Tournez le piston jusqu'à ce que vous puissiez atteindre la languette de l'étiquette et la détacher.

Etape 4: Finalisation

- A Eliminez la seringue préremplie usagée et les autres déchets dans un conteneur à déchets tranchants.



Les médicaments doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments qui ne sont plus nécessaires. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

Tenez la seringue et le conteneur à déchets tranchants hors de la vue et de la portée des enfants.

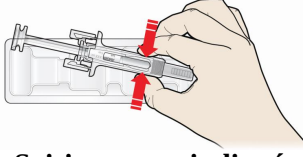
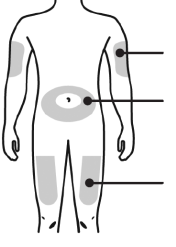
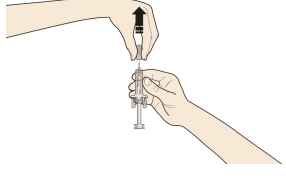
- ✗ **Ne réutilisez pas** la seringue préremplie.
- ✗ **Ne recyclez pas** les seringues préremplies et ne les éliminez pas avec les ordures ménagères.

- B Examinez le site d'injection.

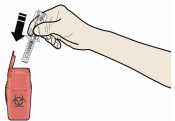
Si vous remarquez une goutte de sang, vous pouvez comprimer le site d'injection avec un coton ou de la gaze. **Ne frottez pas** le site d'injection. Si nécessaire, vous pouvez recouvrir d'un pansement.

Notice supplémentaire séparée :

Recto - Guide de référence Ristempa

Guide de référence - Lire toutes les instructions contenues dans la boîte avant utilisation				
FRANCAIS	1	2	3	Face 1
	 Saisir comme indiqué	 Haut du bras Ventre Haut des cuisses		Retournez pour continuer...
	Ouvrez la barquette en ôtant la pellicule de couverture. Pour retirer la seringue préremplie de la barquette, saisissez-la par le système de protection de l'aiguille.	Lavez-vous soigneusement les mains. Préparez et nettoyez votre site d'injection.	Retirez précautionneusement le capuchon gris dans l'axe de l'aiguille et à distance de votre corps.	

Verso - Guide de référence Ristempa

FRANCAIS	4	5	6	7	Face 2
					Lire d'abord l'autre face
	Pincez et maintenez la peau. INTRODUISEZ l'aiguille dans la peau.	POUSSEZ le piston doucement et avec une pression constante, jusqu'à sentir ou entendre un «clic». Poussez le piston jusqu'au bout après le clic.	RELACHEZ le piston. Puis RETIREZ la seringue de la peau.	Eliminez la seringue préremplie usagée et les autres déchets dans un conteneur à déchets tranchants.	