

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

UDENYCA 6 mg solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 6 mg de pegfilgrastim* dans 0,6 ml de solution injectable. La concentration exprimée en contenu protéique pur est de 10 mg/ml**.

*Le principe actif est une forme conjuguée covalente de filgrastim produit sur des cellules d'*Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant avec du polyéthylène glycol (PEG).

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

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

Excipient ayant un effet notoire

Chaque seringue préremplie contient 30 mg de sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Solution injectable limpide, incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

Population pédiatrique

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

Patients insuffisants rénaux chroniques

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

Mode d'administration

Le pegfilgrastim 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.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

Le G-CSF peut stimuler la croissance des cellules myéloïdes *in vitro* et des effets similaires ont pu être observés sur certaines cellules non myéloïdes *in vitro*.

La tolérance et l'efficacité du pegfilgrastim n'ont pas été étudiées chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique, de leucémie myéloïde chronique ou de leucémie aiguë myéloïde (LAM) secondaire ; par conséquent, le pegfilgrastim 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 du pegfilgrastim n'ont pas été établies chez les patients de moins de 55 ans atteints de LAM *de novo* et présentant une cytogénétique t(15;17).

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

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

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

Effets indésirables pulmonaires

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

L'apparition de signes pulmonaires, tels que toux, fièvre et dyspnée, associés à des signes radiologiques d'infiltration pulmonaire avec détérioration de la fonction respiratoire et augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles peuvent être des signes préliminaires d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Dans de telles circonstances, le pegfilgrastim doit être arrêté après avis du médecin et un traitement approprié doit être instauré (voir rubrique 4.8).

Glomérulonéphrite

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

Syndrome de fuite capillaire

Un syndrome de fuite capillaire a été observé après l'administration de G-CSF 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).

Aortite

Des cas d'aortites ont été rapportés chez les sujets sains et les patients cancéreux à qui l'on avait administré du G-CSF. Les symptômes décrits étaient de la fièvre, des douleurs abdominales, des malaises, des douleurs dans le dos et une augmentation des marqueurs de l'inflammation (par exemple, protéine C-réactive et globules blancs). Dans la plupart des cas, l'aortite a été diagnostiquée par tomodensitométrie et généralement résolue après retrait du G-CSF (voir également rubrique 4.8).

Splénomégalie et rupture splénique

Après administration de pegfilgrastim, des cas peu fréquents mais 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 pegfilgrastim seul ne prévient pas la thrombopénie et l'anémie dues au maintien d'une chimiothérapie myélosuppressive aux doses et délais prévus. Une surveillance régulière du nombre de plaquettes et de l'hématocrite est recommandée. Une précaution particulière doit être prise lors de l'administration 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, le pegfilgrastim doit être prescrit avec précaution chez les patients porteurs sains de drépanocytose ou atteints d'anémie falciforme et une surveillance étroite des paramètres cliniques et biologiques doit être instituée. Il faut être attentif au lien éventuel entre ce médicament et la survenue d'une splénomégalie ou d'une crise vaso-occlusive.

Hyperleucocytose

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

Hypersensibilité

Une hypersensibilité, incluant des réactions anaphylactiques, a été observée chez des patients traités par pegfilgrastim, lors du traitement initial ou des traitements suivants. Le traitement par pegfilgrastim doit être arrêté de façon définitive chez les patients présentant une hypersensibilité cliniquement significative. Ne pas administrer de pegfilgrastim à des patients ayant des antécédents

d'hypersensibilité au pegfilgrastim ou au filgrastim. Si une réaction allergique grave survient, un traitement approprié doit être administré et le patient devra être attentivement suivi pendant plusieurs jours.

Syndrome de Stevens-Johnson

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

Immunogénicité

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

Excipients

Le pegfilgrastim contient du sorbitol. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/se voir administrer ce médicament.

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

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

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

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

L'interaction potentielle avec le lithium, qui favorise également la libération des neutrophiles, n'a pas été spécifiquement étudiée. Aucun élément ne permet d'affirmer l'existence d'un effet indésirable dû à cette interaction.

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

UDENYCA 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) 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 pegfilgrastim (peu fréquent). Des réactions allergiques graves, incluant une anaphylaxie peuvent apparaître chez les patients recevant du pegfilgrastim (peu fréquent) (voir rubrique 4.4).

Un syndrome de fuite capillaire, pouvant engager le pronostic vital si le traitement n'est pas initié à temps, a été peu fréquemment rapporté chez des patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie après l'administration de G-CSF ; voir rubrique 4.4 et rubrique «Description de certains effets indésirables» ci-dessous.

Aortite [fréquence rare] (voir rubrique 4.4)

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 aigu (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).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les données dans le tableau ci-dessous décrivent les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et de façon spontanée. Les effets indésirables sont classés par niveau de fréquence selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être

estimée sur la base des données disponibles). 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	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
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	Aortite ²	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Syndrome de détresse respiratoire aiguë ² ; Effets indésirables pulmonaires (pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire, infiltration et fibrose pulmonaires) Hémoptysie	Hémorragie pulmonaire ²	
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}	Syndrome de Stevens-Johnson	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur osseuse	Douleur musculo-squelettique (myalgie, arthralgie, douleur aux extrémités, douleur dorsale, douleur musculo-squelettique, cervicalgie)			
Affections du rein et des voies urinaires			Glomérulonéphrite ²		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleur au site d'injection ¹ Douleur thoracique non cardiaque	Réaction au site d'injection ²		

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Investigations			Augmentation des concentrations de lactate-déshydrogénase et de phosphatases alcalines ¹ ; Anomalie des tests de la fonction hépatique avec augmentation transitoire des ALAT ou des ASAT ¹		

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 1 576 patients ayant reçu du pegfilgrastim dans neuf essais cliniques randomisés.

Description de certains effets indésirables

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

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

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

Des cas fréquents d'hyperleucocytose (leucocytes > 100 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 du pegfilgrastim à la suite d'une chimiothérapie cytotoxique.

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

Des cas peu fréquents d'anomalies des tests de la fonction hépatique avec des augmentations de l'ALAT (alanine aminotransférase) ou de l'ASAT (aspartate aminotransférase) ont été observés chez les patients ayant reçu du pegfilgrastim après une 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 G-CSF. Ils sont généralement apparus chez des patients ayant des pathologies malignes à un stade avancé, une septicémie, recevant de multiples médicaments chimiothérapeutiques 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Le 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-met-Hu-G-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 %, $p < 0,001$).

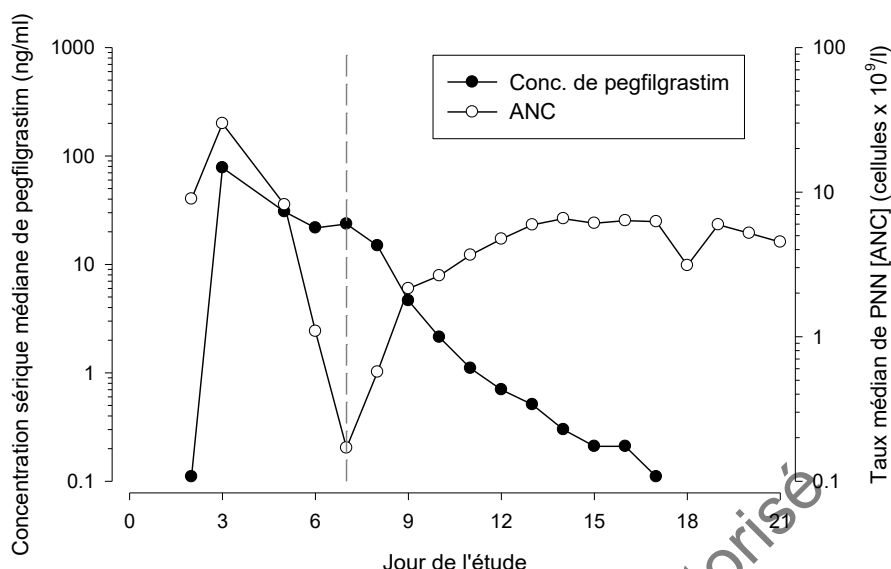
Une petite étude ($n = 83$) randomisée de phase II, en double aveugle, menée chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde *de novo* et traités par chimiothérapie, a comparé le pegfilgrastim (à la dose unique de 6 mg) au filgrastim, administrés lors de la chimiothérapie d'induction. Le temps 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 $< 0,5 \times 10^9$) était plus longue chez les jeunes enfants âgés de 0 à 5 ans (8,9 jours) comparé aux enfants âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 21 ans (6 jours et 3,7 jours, respectivement) et aux adultes. De plus une incidence plus élevée de la neutropénie fébrile a été observée chez les jeunes enfants âgés de 0 à 5 ans (75 %), comparé aux enfants âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 21 ans (70 % et 33 %, respectivement) et aux adultes (voir rubriques 4.8 et 5.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration sous-cutanée unique de pegfilgrastim, le pic de concentration sérique apparaît entre 16 et 120 heures après l'injection et les concentrations sériques se maintiennent pendant la période de neutropénie qui suit la chimiothérapie myélosuppressive. L'élimination du pegfilgrastim n'est pas linéaire en fonction de la dose ; la clairance sérique du 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 (ASC) (± écart-type) ($47,9 \pm 22,5$ µg hr/ml) plus élevée que les enfants âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 21 ans ($22,0 \pm 13,1$ µg hr/ml et $29,3 \pm 23,2$ µg hr/ml, respectivement) (voir rubrique 5.1). À l'exception du groupe d'enfants les plus jeunes (0-5 ans), l'ASC moyenne chez les enfants semble similaire à celle des adultes présentant un cancer du sein à haut risque de stade II-IV et ayant reçu 100 µg/kg de pegfilgrastim après la fin d'une chimiothérapie par doxorubicine/docétaxel (voir rubriques 4.8 et 5.1).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données d'études précliniques conventionnelles portant sur la toxicité à doses répétées ont mis en évidence les effets pharmacologiques attendus, telles qu'une augmentation du nombre de leucocytes, une hyperplasie myéloïde de la moelle osseuse, une hématopoïèse extramédullaire et une splénomégalie.

Aucun effet indésirable n'a été observé dans la progéniture de la rate ayant reçu du pegfilgrastim par voie sous-cutanée pendant la gestation ; par ailleurs, le pegfilgrastim administré à des doses cumulées correspondant à approximativement 4 fois la dose recommandée chez l'homme a entraîné chez les lapines gestantes une toxicité embryo-fœtale (perte embryonnaire), qui n'a été pas observée lorsqu'elles étaient exposées à la dose recommandée chez l'homme. Dans les études effectuées chez le rat, le passage transplacentaire du pegfilgrastim a été mis en évidence. Les études chez les rats indiquent que la performance de reproduction, la fertilité, le cycle ovarien, la durée pré-coïtale, et la survie intra-utérine n'ont pas été affectés par l'administration sous-cutanée du pegfilgrastim. Les conséquences de ces observations ne sont pas connues chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acétate de sodium trihydrate (pour ajustement du pH)
Acide acétique (pour ajustement du pH)
Sorbitol (E420)
Polysorbate 20
Eau pour préparations injectables

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

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

Ne pas congeler. Cependant, une congélation accidentelle pendant une période unique de moins de 24 heures n'affecte pas la stabilité du pegfilgrastim.

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 munie d'un capuchon en caoutchouc bromobutyle avec revêtement et d'une aiguille en acier inoxydable munie d'un dispositif automatique de protection.

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

Présentation: chaque boîte contient une seringue préremplie munie d'un dispositif automatique de protection de l'aiguille, sous plaquette thermoformée, et placée dans une barquette en plastique.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant administration, la solution de pegfilgrastim 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 MARCHÉ

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Allemagne.
Tél: +49 (0) 5161 9890 0
Télécopieur: +49 (0) 5161 9890 18
Courriel: EUAgent@eraconsulting.com

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

EU/1/18/1303/001

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

Date de première autorisation : 21 septembre 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

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

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

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

KBI Biopharma, Inc.
2500 Central Avenue
Boulder
Colorado
80301
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen Co. Meath, K32 YD60
Ireland

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

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

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quarter, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

UDENYCA 6 mg solution injectable en seringue préremplie
pegfilgrastim

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

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

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 (0,6 ml).

1 seringue préremplie sécurisée à usage unique.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Important : lire la notice avant d'utiliser/de manipuler la seringue préremplie.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas agiter de façon excessive.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie 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**

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Allemagne

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

EU/1/18/1303/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

UDENYCA

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Le code-barres 2D portant l'identifiant unique sera inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES

ÉTIQUETTE DE LA BARQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

UDENYCA 6 mg solution injectable en seringue préremplie
pegfilgrastim

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

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Allemagne

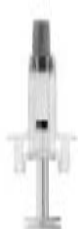
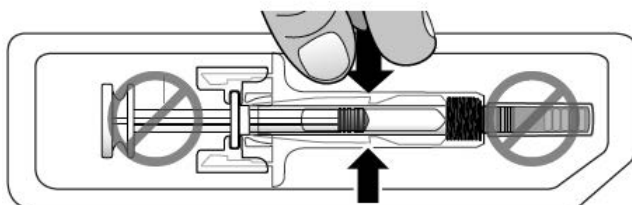
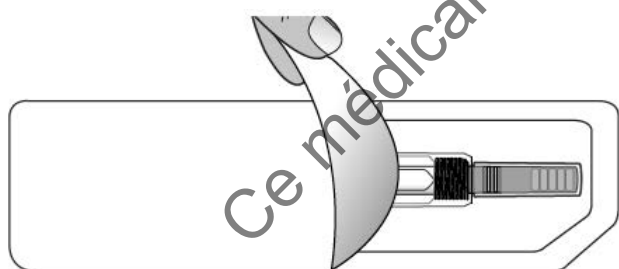
3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE



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

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE

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

UDENYCA 6 mg
pegfilgrastim
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,6 ml

6. AUTRE

ERA GmbH, Allemagne

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : Information de l'utilisateur

UDENYCA 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. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des 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 qu'UDENYCA et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser UDENYCA
3. Comment utiliser UDENYCA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver UDENYCA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'UDENYCA et dans quels cas est-il utilisé

UDENYCA contient comme substance active du pegfilgrastim. Le pegfilgrastim est une protéine produite par biotechnologie à partir d'une bactérie appelée *E. coli*, suivie d'une conjugaison avec du polyéthylène glycol (PEG). Il appartient au groupe des protéines appelées cytokines. La partie protéique est très proche d'une protéine naturelle produite par notre organisme.

Ce médicament est utilisé pour réduire la durée pendant laquelle le nombre de globules blancs dans le sang est faible (neutropénie) et la survenue d'un affaiblissement du nombre de globules blancs associé à de la fièvre (neutropénie fébrile), celles-ci pouvant 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 UDENYCA 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 UDENYCA

N'utilisez jamais UDENYCA

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser UDENYCA, 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;
- présentez une toux, de la fièvre et des difficultés respiratoires. Cela peut être le signe d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA);
- 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;

- 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);
- 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);
- 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;
- présentez une anémie falciforme (drépanocytose). Votre médecin peut surveiller plus étroitement votre état ;
- avez des signes soudains d'allergie tels qu'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.
- L'inflammation de l'aorte (la grosse artère qui transporte le sang du cœur vers le corps) a rarement été observée chez les patients cancéreux et les sujets sains. Les symptômes peuvent être de la fièvre, des douleurs abdominales, des malaises, des douleurs dans le dos et des marqueurs inflammatoires augmentés. Si vous avez ces symptômes, parlez-en à votre médecin.

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

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

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 UDENYCA, sauf indication contraire de votre médecin.

Perte de réponse au pegfilgrastim

Si vous ressentez une perte de réponse ou une diminution de la 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 UDENYCA

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. Le pegfilgrastim 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;
- prévoyez d'avoir un enfant.

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

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

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

UDENYCA contient du sorbitol (un type de sucre). Le sorbitol est une source de fructose. Si votre médecin vous a dit que vous (ou votre enfant) avez une intolérance à certains sucres, ou si l'on vous a diagnostiqué une intolérance héréditaire au fructose (IHF), un trouble génétique rare dans lequel une personne ne peut pas dégrader le fructose, parlez avec votre médecin avant que vous (ou votre enfant) ne preniez ce médicament ou qu'il ne vous soit administré.

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

3. Comment utiliser UDENYCA

UDENYCA 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.

Dose

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

N'agitez pas UDENYCA de façon excessive, cela pourrait altérer son activité.

Comment s'auto-administrer UDENYCA

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

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

Si vous avez pris plus d'UDENYCA que nécessaire, contactez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Si vous oubliez d'injecter UDENYCA

Si vous avez oublié de vous faire une injection d'UDENYCA, 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 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
- inflammation des vaisseaux sanguins de la peau (vascularite cutanée)
- atteinte des minuscules filtres situés à l'intérieur de vos reins (glomérulonéphrite)
- rougeur au site d'injection
- toux avec rejet de sang (hémoptysie)

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

- inflammation de l'aorte (la grosse artère qui transporte du sang du cœur vers le corps), voir rubrique 2
- saignement provenant des poumons (hémorragie pulmonaire)
- syndrome de Stevens-Johnson, sous la forme de taches rougeâtres en cible ou sous forme de taches circulaires présentant souvent des cloques en leur centre, situées sur le tronc, ou encore sous forme de desquamation de la peau et d'ulcérations de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux, et qui peut être précédé de fièvre ou de symptômes s'apparentant à ceux de la grippe. Si l'un de ces symptômes apparaît, il convient de cesser d'utiliser UDENYCA et de consulter immédiatement un médecin. Voir également rubrique 2.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou 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 UDENYCA

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette de la seringue après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Vous pouvez sortir UDENYCA du réfrigérateur et le laisser à température ambiante (sans dépasser 30° C) pendant une durée maximale de 72 heures. Dès qu'une seringue est sortie du réfrigérateur et est restée à température ambiante (sans dépasser 30° C), elle doit être utilisée dans les 72 heures ou éliminée.

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

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

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

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient UDENYCA

- 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'acide acétique et l'acétate de sodium (pour l'ajustement du pH), le sorbitol (E420), le polysorbate 20 et l'eau pour préparations injectables. Voir rubrique 2.

Comment se présente UDENYCA et contenu de l'emballage extérieur

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

Chaque boîte contient 1 seringue préremplie en verre munie d'une aiguille en acier inoxydable et d'un capuchon.

Les seringues sont sécurisées par un dispositif automatique de protection de l'aiguille. .

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Allemagne
Tél: +49 (0) 5161 9890 0
Télécopieur: +49 (0) 5161 9890 18
Courriel: EUAgent@eraconsulting.com

Fabricant

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen Co. Meath, K32 YD60
Ireland

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/>

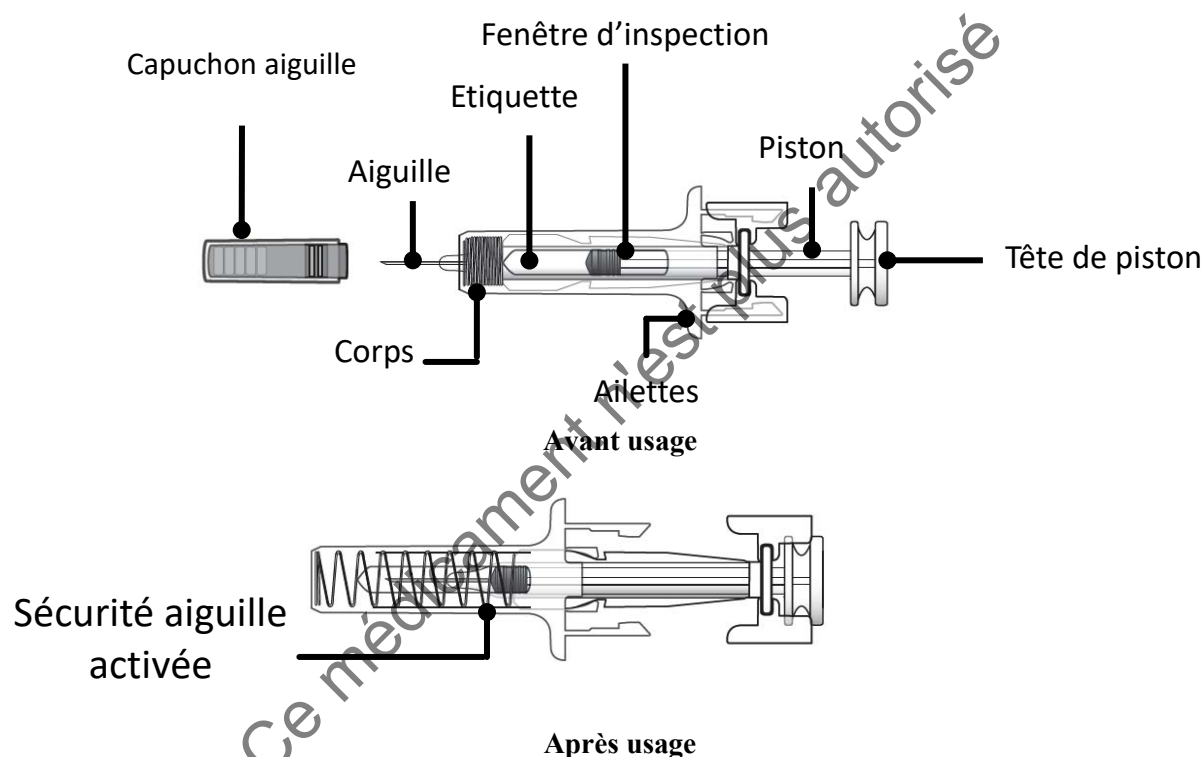
Ce médicament n'est plus autorisé

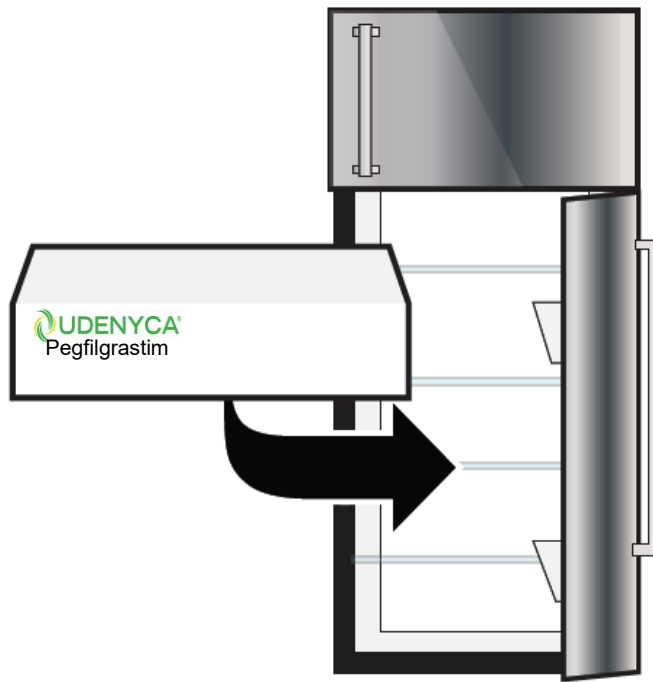
Instructions d'utilisation

Ce chapitre présente les instructions permettant de vous administrer vous-même une injection d'UDENYCA. 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.

La seringue préremplie munie d'un dispositif automatique de protection de l'aiguille

- Il est important que vous preniez connaissance des instructions ci-après avant d'utiliser la seringue, afin de comprendre comment administrer l'injection.
- Ce médicament se présente sous la forme d'une seringue à usage unique, préremplie, sécurisée, et contenant une seule dose. Il conviendra de la jeter une fois l'injection réalisée.
- La seringue est munie d'un dispositif automatique de protection de l'aiguille qui recouvre cette dernière après l'administration du médicament, afin d'éviter de vous blesser.





Informations relatives à la conservation

- Conservez les seringues préremplies au réfrigérateur entre 2° et 8° C dans leur emballage d'origine.

NE congelez ou n'agitez **PAS** la seringue préremplie. Si celle-ci est congelée, il convient de la laisser décongeler au réfrigérateur avant administration. Jetez la seringue si elle a été congelée plus d'une fois.

- Conservez la seringue préremplie dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière jusqu'à ce que vous soyez prêt(e) à l'utiliser.

N'utilisez **PAS** la seringue préremplie si elle a été conservée à température ambiante pendant plus de 72 heures.

N'agitez **PAS** la seringue préremplie. Si la solution est agitée vigoureusement, elle peut prendre une apparence de mousse et ne doit pas être utilisée.

N'utilisez **PAS** de médicament si vous êtes:

- allergique au pegfilgrastim ou à l'un de ses ingrédients.

Préparation de l'injection

1. Retirez la boîte du réfrigérateur et vérifiez la date d'expiration.

A: Retirez la boîte du réfrigérateur et vérifiez la date d'expiration qui y est imprimée (voir figure 1).

N'utilisez **PAS** le produit si la date d'expiration est passée. Celle-ci se réfère au dernier jour du mois indiqué.

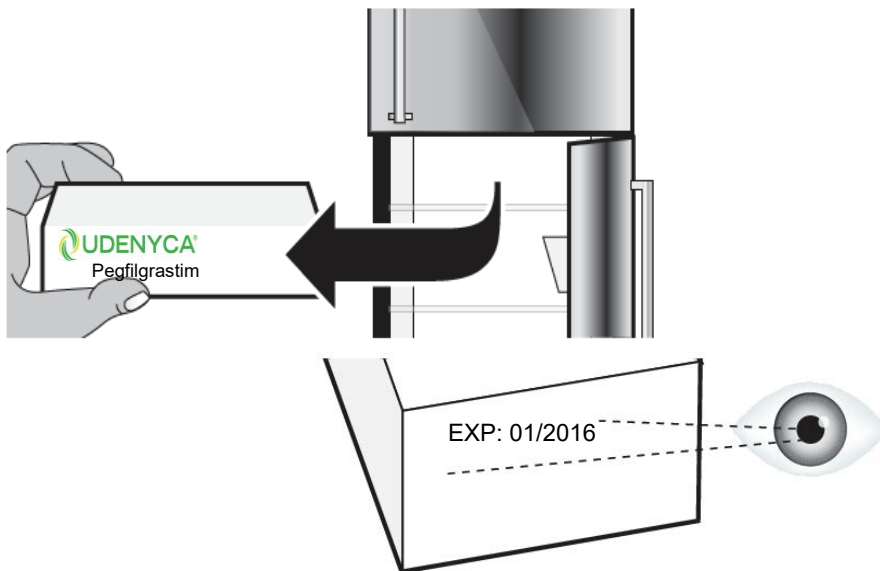


FIGURE 1

B: Ouvrez la boîte et retirez la barquette scellée dans laquelle se trouve la seringue (voir figure 2).

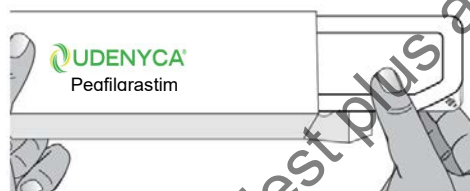


FIGURE 2

2. Laissez le médicament atteindre la température ambiante et rassemblez le matériel pour procéder à l'injection.

A. Placez la barquette scellée contenant la seringue sur une surface plane et propre et laissez-la à température ambiante pendant au moins 30 minutes (voir figure 3).



FIGURE 3

N'essayez **PAS** de réchauffer la seringue d'une autre façon, par exemple, en la plaçant dans un four à micro-ondes, dans de l'eau chaude ou à la lumière du soleil directe.

B. Rassemblez le matériel suivant (voir figure 4).



FIGURE 4

3. Lavez-vous les mains et retirez la seringue de la barquette.

A: Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau chaude (voir figure 5).



FIGURE 5

B: Retirez la seringue de la barquette scellée de la façon suivante: ôtez la pellicule de couverture de la barquette, retirez la seringue en la saisissant au milieu de son corps (voir figure 6).

NE la saisissez **PAS** au niveau du piston, de la tête du piston ou du capuchon de l'aiguille.

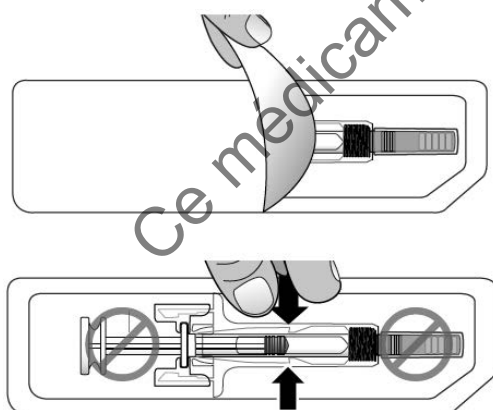


FIGURE 6

4. Inspectez la seringue et la solution.

Inspectez la solution à travers la fenêtre d'inspection. La solution devrait être limpide et incolore. Il est normal de voir une ou plusieurs bulles dans la seringue. Il n'est pas nécessaire de retirer l'air (voir figure 7).

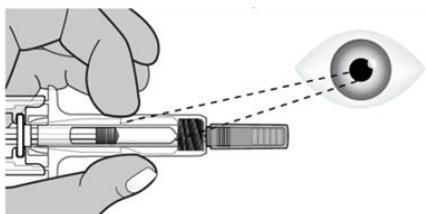


FIGURE 7

N'utilisez **PAS** la solution si elle paraît décolorée ou trouble.

N'utilisez **PAS** la solution si elle contient des grumeaux, des flocons ou des particules.

N'utilisez **PAS** la seringue si elle semble usagée ou endommagée.

Choisissez le site d'injection et nettoyez-le.

5. Choisissez le site d'injection.

Les sites d'injection recommandés pour une injection sous-cutanée sont les suivants:

- Abdomen (à l'exception d'une zone de 5 cm de diamètre autour du nombril)
- Cuisses
- Arrière des bras
- Fesses

(voir figure 8)

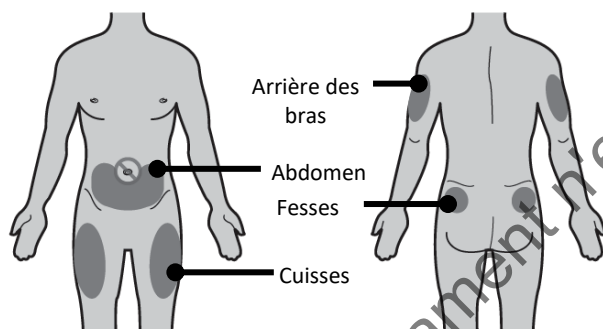


FIGURE 8

N'injectez **PAS** dans les grains de beauté, les cicatrices, les taches de naissance ou dans des zones où la peau est tendre, blessée, rouge ou dure.

6. Nettoyez le site d'injection.

Nettoyez le site d'injection à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool (voir figure 9).



FIGURE 9

Injectez la dose.

7. Retirez le capuchon de l'aiguille.

Tirez sur le capuchon dans l'axe de l'aiguille (voir figure 10).

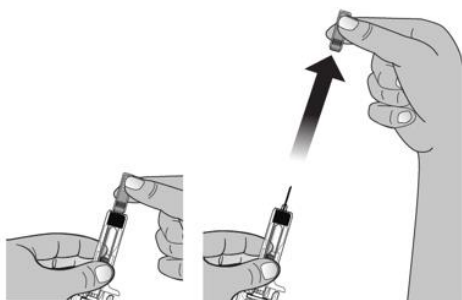


FIGURE 10

NE remplacez **PAS** le capuchon sur la seringue.

N'utilisez PAS la seringue préremplie si elle est tombée sur le sol sans le capuchon sur la seringue.

8. Positionnez vos doigts

Saisissez le corps de la seringue avec votre pouce et votre index comme si vous saisissiez une fléchette (juste en-dessous des ailettes) (voir figure 11).

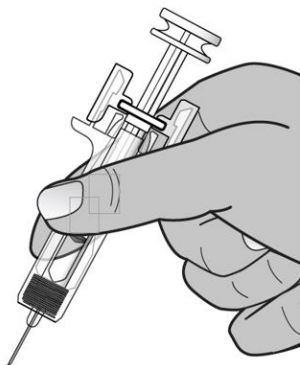


FIGURE 11

NE touchez **PAS** le piston ou ne saisissez pas la seringue au-dessus des ailettes.

9. Pincez la peau et enfoncez l'aiguille.

A: Utilisez votre main libre pour pincer doucement la peau autour du site d'injection (voir figure 12).



FIGURE 12

B: Introduisez l'aiguille dans la zone pincée de la peau à un angle de 45 à 90 degrés (voir figure 13).

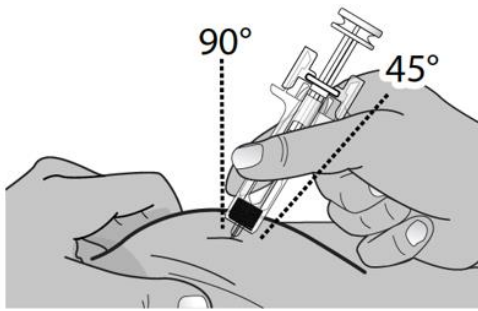


FIGURE 13

NE touchez PAS la tête du piston pendant que vous introduisez l'aiguille dans la peau.

C: Après introduction complète de l'aiguille, relâchez la peau pincée et utilisez votre main libre pour stabiliser le bas de la seringue.

Puis orientez votre autre main dans la position d'injection en plaçant votre pouce sur la tête du piston (voir figure 14).

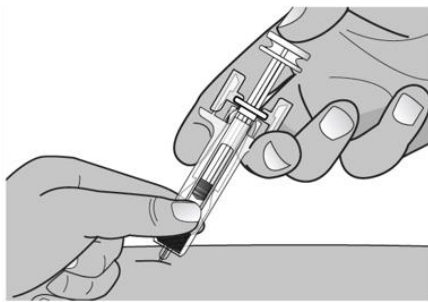


FIGURE 14

10. Poussez la tête du piston vers le bas afin de libérer la totalité de la dose.

A: Poussez le piston lentement et constamment vers le bas à l'aide de votre pouce jusqu'à ce qu'il ne puisse plus aller plus loin. Ainsi vous serez sûr(e) d'avoir reçu la dose complète (voir figure 15).

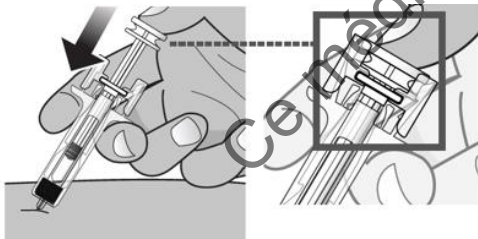


FIGURE 15

B: Pendant que l'aiguille est encore introduite, relâchez lentement votre pouce pour permettre au piston de remonter. Cela va permettre à l'aiguille de se rétracter pour se loger dans le corps de la seringue. Puis retirez la seringue du site d'injection (voir figure 16).

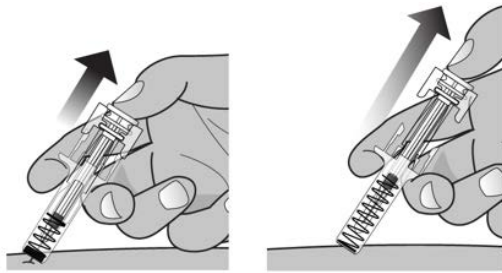


FIGURE 16

C: Si vous voyez des gouttes de sang sur le site d'injection, essuyez-les à l'aide d'une boule de coton hydrophile ou d'une compresse, selon que de besoin.

11. Jetez la seringue et nettoyez le site d'injection.

Immédiatement après l'injection, éliminez la seringue usagée dans un conteneur à déchets tranchants (voir figure 17).



FIGURE 17

NE jetez PAS les aiguilles et les seringues avec les ordures ménagères.

ANNEXE IV

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

Ce médicament n'est plus autorisé

Conclusions scientifiques

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

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

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

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

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

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

Ce médicament n'est plus autorisé