

**ANNEXE I**  
**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

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

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

2. Stimufend 6 mg solution injectable en seringue préremplie

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

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

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

### Excipients à effet notoire

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (pour injection).

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

### Posologie

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

### Populations particulières

#### *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.

#### *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.

### Mode d'administration

Stimufend est administré par injection sous cutanée. Les injections doivent être faites dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras.

Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du médicament administré doivent être clairement enregistrés.

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

Le facteur de croissance de la lignée granulocytaire (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 LAM secondaire ; par conséquent, Stimufend ne doit pas être utilisé chez ces patients. Il importe de bien différencier le diagnostic d'une transformation blastique d'une leucémie myéloïde chronique de celui d'une LAM.

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

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

### Effets indésirables pulmonaires

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

L'apparition de signes pulmonaires, tels que toux, fièvre et dyspnée, associés à des signes radiologiques d'infiltration pulmonaire avec détérioration de la fonction respiratoire et augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles peuvent être des signes préliminaires d'un Syndrome de Détresse Respiratoire 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).

### Splénomégalie et rupture splénique

Après administration de pegfilgrastim, des cas généralement asymptomatiques de splénomégalie ainsi que des cas de rupture splénique pouvant entraîner une issue fatale ont été observés (voir rubrique 4.8). Par conséquent, le volume de la rate doit être surveillé attentivement (par ex. examen clinique, échographie). Un diagnostic de rupture splénique devra être envisagé chez des patients présentant une douleur au niveau de l'hypochondre gauche ou une douleur au sommet de l'épaule.

### Thrombopénie et anémie

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

### Syndrome myélodysplasique et leucémie aiguë myéloïde chez les patients atteints de cancer du sein et du poumon

Dans le cadre de l'étude observationnelle après commercialisation, le pegfilgrastim associé à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie a été associé à l'apparition de cas de syndrome myélodysplasique (SMD) et de leucémie aiguë myéloïde (LAM) chez les patients atteints de cancer du sein et du poumon (voir rubrique 4.8). Les patients atteints de cancer du sein et du poumon doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme de SMD/LAM.

### Anémie falciforme

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

### Hyperleucocytose

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

### Hypersensibilité

Une hypersensibilité, incluant des réactions anaphylactiques, a été observée chez des patients traités par pegfilgrastim, lors du traitement initial ou des traitements suivants. Le traitement par pegfilgrastim doit être arrêté de façon définitive chez les patients présentant une hypersensibilité cliniquement significative. Ne pas administrer pegfilgrastim à des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au pegfilgrastim ou au filgrastim. Si une réaction allergique grave survient, un traitement approprié doit être administré et le patient devra être attentivement suivi pendant plusieurs jours.

### 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.

### Aortite

Une aortite a été signalée après administration de G-CSF chez des sujets sains et des patients atteints d'un cancer. Les symptômes ressentis comprenaient : fièvre, douleurs abdominales, malaise, maux de dos et augmentation des marqueurs inflammatoires (p. ex. protéine C-réactive et nombre de globules blancs). Dans la plupart des cas, l'aortite a été diagnostiquée par un examen TDM et a été résolue après l'arrêt du traitement par G-CSF. Voir également rubrique 4.8.

### Autres mises en garde

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.

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.

### Sorbitol

L'effet additif des produits administrés concomitamment contenant du sorbitol (ou du fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doit être pris en compte.

### Sodium

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

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

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 études cliniques, le 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 études 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 études 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). Pegfilgrastim n'est pas

recommandé chez la femme enceinte, ni chez la femme en âge de procréer et n'utilisant pas de contraception.

### Allaitement

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

### Fertilité

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

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

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

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de tolérance

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

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

Un syndrome de fuite capillaire, pouvant engager le pronostic vital si le traitement n'est pas initié à temps, a été peu fréquemment rapporté ( $\geq 1/1\ 000 \text{ à } < 1/100$ ) 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.

Une splénomégalie, en général asymptomatique, est peu fréquente.

Des cas peu fréquents de rupture splénique dont certaines pouvant être d'issue fatale ont été observés après administration de pegfilgrastim (voir rubrique 4.4).

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

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

#### Liste des effets indésirables

Les données dans le tableau ci-dessous décrivent les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques et de façon spontanée. Le tableau est présenté selon la classification MedRA par systèmes d'organes. Les fréquences ont été évaluées 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 ( $< 1/10\ 000$ ). Dans chaque niveau de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables			
	Très fréquent ( $\geq 1/10$ )	Fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Peu Fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )	Rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )
Tumeur bénigne, maligne et non précisée (incl kystes et polypes)			Syndrome myélodysplasique <sup>1</sup> Leucémie aiguë myéloïde <sup>1</sup>	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombopénie <sup>1</sup> Hyperleucocytose <sup>1</sup>	Anémie falciforme avec crises ; <sup>2</sup> Splénomégalie ; <sup>2</sup> Rupture splénique <sup>2</sup>	
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 <sup>1</sup>			
Affections vasculaires			Syndrome de fuite capillaire <sup>1</sup>	Aortite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Syndrome de détresse respiratoire aiguë ; <sup>2</sup> Effets indésirables pulmonaires (pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire, infiltration et fibrose pulmonaires) Hémoptysie	Hémorragie pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Nausées <sup>1</sup>			



<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			Syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique) <sup>1,2</sup> Vascularite cutanée <sup>1,2</sup>	Syndrome de Stevens-Johnson
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Douleur osseuse	Douleur musculo-squelettique (myalgie, arthralgie, douleur aux extrémités, douleur dorsale, douleur musculo-squelettique, cervicalgie)		
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			Glomérulonéphrite <sup>2</sup>	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Douleur au site d'injection <sup>1</sup> Douleur thoracique non cardiaque	Réactions au site d'injection <sup>2</sup>	
<b>Investigations</b>			Augmentation des concentrations de lactate-déshydrogénase et de phosphatases alcalines <sup>1</sup> Anomalie des tests de la fonction hépatique avec augmentation transitoire des ALAT ou des ASAT <sup>1</sup>	

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

<sup>2</sup> Cet effet indésirable a été identifié au cours de la surveillance après commercialisation, mais n'a pas été observé lors des études 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 études cliniques randomisés.

### Description de certains effets indésirables

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

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

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

Des cas fréquents d'hyperleucocytose (leucocytes [WBC] > 100 x 10<sup>9</sup>/L) ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

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

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

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

Un risque accru de SMD/LAM après un traitement par pegfilgrastim associé à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie a été observé lors d'une étude épidémiologique chez des patients atteints de cancer du sein et du poumon (voir rubrique 4.4).

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 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 microgrammes/kg ont été administrées par voie sous-cutanée à un nombre limité de volontaires sains et de patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules sans effets indésirables graves. Les 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

Stimufend est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site de l'Agence Européenne du Médicament <http://www.ema.europa.eu>.

Le Granulocyte-Colony Stimulating Factor humain (facteur de croissance de la lignée granulocytaire, G-CSF) est une glycoprotéine qui régule la production et la libération des polynucléaires neutrophiles à partir de la moelle osseuse. Le pegfilgrastim est une forme conjuguée covalente de G-CSF humain recombinant (r-metHuG-CSF) attaché à une molécule de polyéthylène-glycol (PEG) de 20 kd.

Le pegfilgrastim est une forme à durée prolongée de filgrastim, par diminution de la clairance rénale. Le pegfilgrastim et le filgrastim présentent un mécanisme d'action identique, entraînant une augmentation marquée, dans les 24 heures, du nombre de polynucléaires neutrophiles circulants, ainsi qu'une augmentation mineure des monocytes et/ou des lymphocytes. Comme pour le filgrastim, les neutrophiles produits en réponse au pegfilgrastim possèdent des fonctions normales ou activées démontrées par les tests de chimiotactisme et de phagocytose. Comme pour d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques, le G-CSF a montré *in vitro* des propriétés stimulantes des cellules endothéliales humaines. Le G-CSF peut promouvoir la croissance des cellules myéloïdes, dont celle des cellules malignes, *in vitro* et des effets similaires ont pu être observés sur certaines cellules non myéloïdes *in vitro*.

Dans deux études pivots randomisées, en double aveugle, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein à haut risque de stade II-IV, traitées par une chimiothérapie myélosuppressive associant doxorubicine et docétaxel, l'administration de pegfilgrastim, à la posologie d'une injection unique une fois par cycle, a entraîné la réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence de la neutropénie fébrile de façon similaire à celle observée après administration quotidienne de filgrastim (avec une durée médiane d'administration de 11 jours). En l'absence de facteurs de croissance, une neutropénie de grade 4 d'une durée moyenne de 5 à 7 jours et une incidence de 30 % à 40 % de la neutropénie fébrile ont été décrites avec ce protocole. Dans une étude (n = 157), avec une dose unique de 6 mg de pegfilgrastim, la durée moyenne de neutropénie de grade 4 pour le groupe pegfilgrastim a été de 1,8 jour comparée à 1,6 jour pour le groupe filgrastim (différence de 0,23 jour ; IC à 95 % de -0,15 à 0,63). Sur l'ensemble de l'étude, le taux de neutropénie fébrile a été de 13 % pour les patientes traitées par pegfilgrastim comparé à 20 % pour les patientes traitées par filgrastim (différence de 7 % ; IC à 95 % de -19 % à 5 %). Dans une seconde étude (n = 310), avec une dose ajustée au poids du patient (100 microgrammes/kg), la durée moyenne de la neutropénie de grade 4 pour le groupe pegfilgrastim a été de 1,7 jour comparée à 1,8 jour pour le groupe filgrastim (différence de 0,03 jour ; IC à 95 % de -0,36 à 0,30). Le taux global de neutropénie fébrile a été de 9 % chez les patientes traitées par pegfilgrastim et de 18 % chez celles traitées par filgrastim (différence de 9 % ; IC à 95 % de -16,8 % à -1,1 %).

Dans une étude contrôlée contre placebo, en double aveugle, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, l'effet de pegfilgrastim sur l'incidence de la neutropénie fébrile a été évalué après administration d'un protocole de chimiothérapie associé à un taux de neutropénie fébrile de 10 à 20 % (docétaxel 100 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines pendant 4 cycles). Neuf cent vingt-huit patientes ont été randomisées afin de recevoir, soit une dose unique de pegfilgrastim, soit le placebo, environ 24 heures (jour 2) après chaque cycle de chimiothérapie. L'incidence de la neutropénie fébrile a été plus faible chez les patientes du groupe pegfilgrastim comparée à celle 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

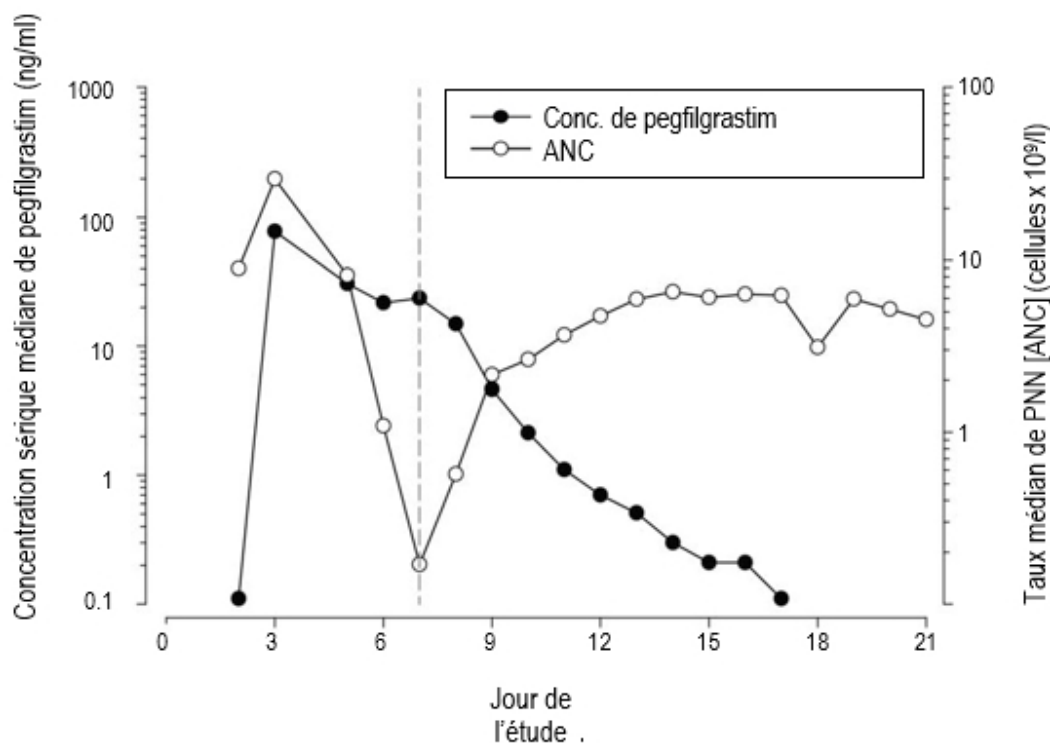
récupération d'une neutropénie sévère a été estimée à 22 jours dans les deux groupes traités. L'effet à long terme n'a pas été étudié (voir rubrique 4.4).

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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

**Figure 1. Concentration sérique médiane de pegfilgrastim et taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) après une injection unique de 6 mg chez des patients traités par chimiothérapie**



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

#### Personnes âgées

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

#### Population pédiatrique

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

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

Les données d'études précliniques conventionnelles portant sur la toxicité à doses répétées ont mis en évidence les effets pharmacologiques attendus, telles qu'une augmentation du nombre de leucocytes, une hyperplasie myéloïde de la moelle osseuse, une hématoïèse 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 embryono-fœtale (perte embryonnaire), qui n'a été pas observée lorsqu'elles étaient exposées à la dose recommandée chez l'Homme. Dans les études effectuées chez le rat, le passage transplacentaire du pegfilgrastim a été mis en évidence. Les études chez les rats indiquent que la performance de reproduction, la fertilité, le cycle ovarien, la durée pré-coïtale, et la survie intra-utérine n'ont pas été affectés par l'administration sous-cutanée du pegfilgrastim. Les conséquences de ces observations ne sont pas connues chez l'Homme.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Acétate de sodium  
Sorbitol (E420)  
Polysorbate 20  
Acide acétique glacial  
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**

3 ans.

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

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

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

Ne pas congeler.

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 bromobutyl fluorotec, d'une aiguille en acier inoxydable, d'un capuchon d'aiguille et d'un 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 contenant une seringue préremplie, sous plaquette thermoformée.

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

Avant utilisation, la solution de Stimufend 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 pendant 30 minutes avant d'utiliser la seringue.

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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe  
Allemagne

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

EU/1/22/1632/001

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

Date de première autorisation :

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

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



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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies UK Ltd  
Belasis Avenue  
Billingham TS23 1LH  
Royaume-Uni

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

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstrasse 36  
8055 Graz  
Autriche

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

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

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

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

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

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

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

## **A. ÉTIQUETAGE**

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

**CARTON D'EMBALLAGE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Stimufend 6 mg solution injectable pour seringue préremplie  
pegfilgrastim

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients: acétate de sodium, sorbitol (E420), polysorbate 20, acide acétique glacial, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

1 seringue préremplie

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

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

A usage unique.

**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.

Ne pas utiliser si le film est cassé ou manquant

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener-Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe  
Allemagne

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

EU/1/22/1632/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Stimufend

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE POUR SERINGUE SECURISÉE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Stimufend 6 mg solution injectable  
pegfilgrastim

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Voie sous-cutanée  
0.6 mL  
1 seringue préremplie à dose unique



EU/1/22/1632/001

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

**ETIQUETTE DES SERINGUES**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Stimufend 6 mg solution injectable  
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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH



**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

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

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

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice :

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

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

Stimufend 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.

Stimufend 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 Stimufend 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 Stimufend

### N'utilisez jamais Stimufend

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

### Avertissements et précautions

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

- 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 êtes allergique aux adhésifs acryliques. L'injecteur sur-corps contient un adhésif acrylique et peut provoquer une réaction allergique.
- 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 êtes atteint(e) d'un cancer du sein ou du poumon, Stimufend associé à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie peut augmenter le risque pour vous de développer une affection précancéreuse appelée syndrome myélodysplasique (SMD) ou un cancer du sang appelé leucémie aiguë myéloïde (LAM). Les symptômes peuvent inclure la fatigue, la fièvre et l'apparition facile de << bleus >> (ecchymoses) ou de saignement.
- 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.
- si vous avez des symptômes d'inflammation de l'aorte (le grand vaisseau sanguin qui achemine le sang du cœur dans le corps), ceci a été signalé à une fréquence rare chez les patients atteints d'un cancer et les donneurs sains. Les symptômes peuvent comprendre : fièvre, douleurs abdominales, malaise, maux de dos et augmentation des marqueurs inflammatoires. Si vous ressentez ces symptômes, parlez-en à votre médecin.

Votre médecin vérifiera votre sang et vos urines régulièrement car Stimufend 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 pegfilgrastim. En présence de l'un des symptômes décrits à la rubrique 4, il est impératif d'arrêter le traitement par pegfilgrastim 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 Stimufend, 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 Stimufend**

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. Stimufend 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.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement par Stimufend, informez votre médecin.

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

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

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

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

Ce médicament contient 30 mg de sorbitol par dose de 6 mg ce qui équivaut à 50 mg/ml.

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

## **3. Comment utiliser Stimufend**

Stimufend 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) à l'aide d'une seringue préremplie, administrée au moins 24 heures après votre dernière dose de chimiothérapie à la fin de chacun des cycles.

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

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

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

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

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

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

Si vous effectuez les injections vous-même et oubliez de vous faire une injection de Stimufend, 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.

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

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

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

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

- douleur osseuse. Votre médecin vous précisera comment soulager la douleur osseuse.
- nausées et maux de tête.

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

- douleur au site d'injection.
- douleur d'ordre général et douleurs au niveau des articulations et des muscles.
- certaines modifications sanguines peuvent se produire ; celles-ci seront détectées lors d'exams sanguins de routine. Le nombre de globules blancs peut augmenter pendant une courte durée. Le nombre de plaquettes peut diminuer et entraîner des « bleus » (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.
- crachat de sang (hémoptysie).
- troubles sanguins (syndrome myélodysplasique [SMD] ou leucémie aiguë myéloïde [LAM]).

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

- inflammation de l'aorte (le grand vaisseau sanguin qui achemine le sang du cœur dans le corps), voir rubrique 2.
- saignement au niveau 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 Stimufend et de consulter immédiatement un médecin. Voir également rubrique 2.

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

**5. Comment conserver Stimufend**

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).

Stimufend peut être laissé à température ambiante (sans dépasser 30 °C) pendant une période unique maximale de 72 heures. Si Stimufend est laissé à température ambiante pendant plus de 72 heures, il doit être éliminé. Pour toute question sur la conservation, demandez à votre médecin, votre infirmier(ère) ou votre pharmacien.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie 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 Stimufend**

- 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, l'acide acétique glacial et l'eau pour préparations injectables. Voir rubrique 2 « Stimufend contient du sorbitol (E420) et de l'acétate de sodium ».

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

Stimufend 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.

La seringue préremplie peut également être sécurisée.

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe  
Allemagne

### **Fabricant**

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstrasse 36  
8055 Graz  
Autriche

**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 des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

## Instructions d'utilisation de Stimufend (pegfilgrastim)

Seringue préremplie unidosse pour injection sous-cutanée

### Important :

Veillez lire la notice car elle contient des informations importantes sur Stimufend que vous devez connaître avant d'utiliser ces instructions d'utilisation de Stimufend.

Veillez lire ces informations importantes avant d'utiliser Stimufend seringue préremplie.

### Conservation des seringues préremplies de Stimufend :

- Conserver Stimufend au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.
- **Ne pas** congeler.
- Conserver la seringue préremplie dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
- Jeter (éliminer) toute quantité de Stimufend laissée à température ambiante, sans dépasser 30 °C, pendant plus de 72 heures.
- Tenir la seringue préremplie de Stimufend hors de portée des enfants.

### Utilisation de la seringue préremplie :

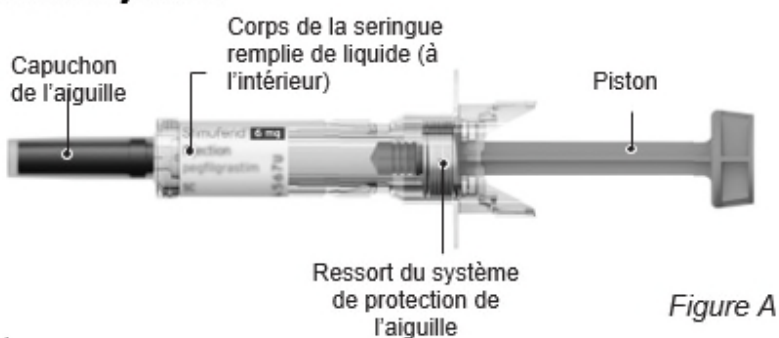
- Il est important de ne pas essayer d'injecter Stimufend avant que votre professionnel de santé ne vous ait montré, ou ait montré à votre aidant, comment faire.
- Vous ne devez pas injecter Stimufend à des enfants.
- Une dose inférieure à 6 mg/0,6 mL ne peut pas être mesurée précisément en utilisant la seringue préremplie de Stimufend.
- **Ne pas** utiliser une seringue préremplie après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette car cela pourrait avoir des effets délétères.
- **Ne pas** agiter la seringue préremplie.
- **Ne pas** retirer le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie avant d'être prêt(e) pour l'injection.
- **Ne pas** utiliser la seringue préremplie si l'emballage est ouvert ou endommagé.
- **Ne pas** utiliser la seringue préremplie si elle est tombée sur une surface dure. La seringue préremplie peut être cassée même si vous ne voyez pas la cassure. Utiliser une nouvelle seringue préremplie.
- **Ne pas** utiliser Stimufend si le produit a été congelé ou exposé directement au soleil.
- Le capuchon de l'aiguille sur la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (latex). Prévenez votre professionnel de santé si vous êtes allergique au latex. Vous ne devez pas administrer Stimufend en seringue préremplie si vous présentez une allergie au latex.
- Stimufend seringue préremplie est équipé d'un système de protection de l'aiguille qui recouvre l'aiguille après l'injection.
- **Ne pas** essayer d'activer le système transparent de protection de l'aiguille avant l'injection.
- **Ne pas** insérer vos doigts dans l'ouverture du système transparent de protection de l'aiguille car vous pourriez vous blesser avec l'aiguille.
- **Ne pas** essayer de réutiliser la seringue préremplie de Stimufend car cela pourrait provoquer une infection.

Si vous avez des questions, adressez-vous à votre professionnel de santé.

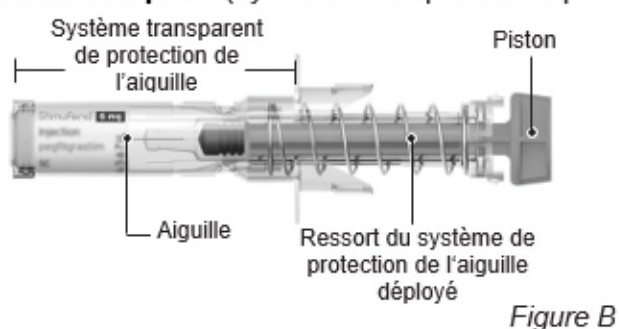


## Étape 1 : Préparez votre injection

### Avant injection



### Après injection complète (système transparent de protection de l'aiguille en place)





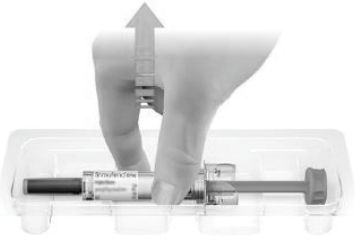
### 1.1 Préparez votre matériel



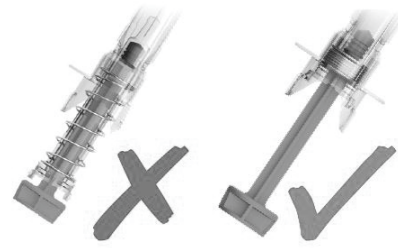

- Préparez une surface plane et propre, comme une table ou un plan de travail, dans un endroit bien éclairé.
- Vous aurez également besoin (matériel non inclus) (Figure C) de :
  - 1 tampon imbibé d'alcool
  - 1 coton ou une compresse de gaze et
  - un récipient pour objets pointus et tranchants.











Figure C





- Sortez la boîte du réfrigérateur.
- Retirez la barquette scellée en plastique de la boîte.
- Placez la seringue dans sa barquette scellée en plastique sur une surface plane et propre.

<ul style="list-style-type: none"> <li>Laissez la seringue dans sa barquette scellée en plastique et ramenez-la à température ambiante pendant environ 30 minutes avant l'injection (Figure D). L'injection du médicament froid peut être douloureuse.</li> </ul>	 <p style="text-align: center;"><i>Figure D</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Ne pas</b> réchauffer la seringue de quelle qu'autre façon, comme au four à micro-ondes, dans l'eau chaude ou à la lumière directe du soleil.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Ne pas</b> retirer le capuchon de l'aiguille le temps que la seringue atteigne la température ambiante.</li> </ul>	
<b>Étape 2 : Lavez-vous les mains</b>	
<b>2.1 Lavez-vous les mains</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lavez-vous bien les mains au savon et à l'eau et séchez-les avec une serviette propre (Figure E).</li> <li>Le port de gants ne dispense pas de la nécessité de vous laver les mains.</li> </ul>	 <p style="text-align: center;"><i>Figure E</i></p>
<b>Étape 3 : Vérifiez votre seringue</b>	
<b>3.1 Retirez la seringue préremplie de la barquette scellée en plastique</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Détachez le film de la barquette scellée en plastique.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Placez deux doigts, un de chaque côté, au milieu du système transparent de protection de l'aiguille. Attrapez la seringue préremplie et sortez-la de la barquette (Figure F).</li> </ul> <p><b>Ne pas</b> prendre la seringue préremplie par le piston ou par le capuchon de l'aiguille. Cela pourrait endommager la seringue ou activer le système transparent de protection de l'aiguille.</p>	 <p style="text-align: center;"><i>Figure F</i></p>
<b>3.2 Vérifiez votre seringue</b>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vérifiez que la seringue préremplie, le système transparent de protection de l'aiguille et le capuchon de l'aiguille ne sont pas fissurés ou endommagés (Figure G).</li> </ul>	 <p style="text-align: center;"><i>Figure G</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vérifiez que le capuchon de l'aiguille est bien fixé (Figure H).</li> </ul>	 <p style="text-align: center;"><i>Figure H</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vérifiez que le ressort du système de protection de l'aiguille n'est pas déployé (Figure I).</li> </ul>	 <p style="text-align: center;"><i>Figure I</i></p>
<p><b>Ne pas</b> utiliser la seringue préremplie si elle est visiblement endommagée. Si c'est le cas, jetez la seringue dans votre récipient pour objets pointus et tranchants (voir Étape 6) et contactez immédiatement votre professionnel de santé ou votre pharmacien.</p>	
<p><b>3.3 Vérifiez le liquide</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vérifiez le liquide au travers de la fenêtre transparente de l'étiquette afin de vous assurer que le médicament est transparent, limpide et exempt de particules et de flocons (Figure J).</li> </ul>	 <p style="text-align: center;"><i>Figure J</i></p>
<p><b>Ne pas</b> utiliser la seringue préremplie si le médicament est trouble ou coloré ou qu'il contient des particules ou présente un aspect floconneux. Si c'est le cas, jetez la seringue dans votre récipient pour objets pointus et tranchants (voir Étape 6) et contactez immédiatement votre professionnel de santé ou votre pharmacien.</p>	
<p><b>3.4 Vérifiez l'étiquette</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vérifiez l'étiquette <b>sur la seringue</b> afin de vous assurer que :</li> </ul>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le nom sur l'étiquette est bien Stimufend (Figure K).</li> <li>- La date de péremption n'est pas dépassée (Figure L).</li> <li>- Le dosage est de 6 mg/0,6 mL</li> </ul>	 <p style="text-align: center;"><i>Figure K</i></p>
<p><b>Ne pas</b> utiliser la seringue préremplie si :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le nom sur l'étiquette n'est pas Stimufend.</li> <li>• La date de péremption sur l'étiquette est dépassée.</li> <li>• Le dosage n'est pas 6 mg/0,6 mL.</li> </ul>	 <p style="text-align: center;"><i>Figure L</i></p>
<p>Si c'est le cas, jetez la seringue dans votre récipient pour objets pointus et tranchants (voir Étape 6) et contactez immédiatement votre professionnel de santé ou votre pharmacien.</p>	
<p><b>Étape 4 : Préparez-vous à l'injection</b></p>	
<p><b>4.1 Choisissez un site d'injection (Figure M)</b></p>	
<p>Vous pouvez utiliser :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le haut des cuisses ou</li> <li>• La région du ventre (bas de l'abdomen), sauf la zone de 5 centimètres autour du nombril.</li> </ul>	 <p style="text-align: center;"><i>Figure M</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si vous pratiquez l'injection sur une autre personne, vous pouvez utiliser l'arrière du bras ou la partie supérieure externe des fesses (Figure N).</li> <li>• Injectez uniquement dans les sites indiqués.</li> </ul>	 <p style="text-align: center;"><i>Figure N</i></p>
<p><b>Ne pas</b> injecter dans une zone douloureuse (sensible), contuse, rouge, dure, cicatrisée ou portant des vergetures ou des tatouages.</p>	
<p><b>Ne pas</b> injecter à travers vos vêtements.</p>	
<p><b>4.2 Nettoyez le site d'injection</b></p>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essuyez la peau au niveau du site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool pour la nettoyer (Figure O). Laissez la peau sécher.</li> </ul> <p><b>Ne pas</b> retoucher le site d'injection avant l'injection.</p>	 <p style="text-align: center;"><i>Figure O</i></p>
<b>Étape 5 : Injectez le médicament</b>	
<b>5.1 Retirez le capuchon de l'aiguille</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tenez la seringue par le système transparent de protection de l'aiguille.</li> <li>• Utilisez l'autre main pour retirer le capuchon de l'aiguille en tirant tout droit le capuchon (Figure P).</li> <li>• Jetez le capuchon de l'aiguille dans votre récipient pour objets pointus et tranchants.</li> </ul>	 <p style="text-align: center;"><i>Figure P</i></p>
<b>Ne pas</b> toucher l'aiguille ou la laisser toucher une surface après avoir retiré le capuchon de l'aiguille.	
<b>5.2 Pincez la peau</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pincez délicatement la peau autour de la zone dans laquelle vous prévoyez d'injecter (sans comprimer ou toucher la zone nettoyée) afin d'éviter d'injecter dans le muscle (Figure Q).</li> </ul>	 <p style="text-align: center;"><i>Figure Q</i></p>
<b>5.3 Insérez l'aiguille</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tenez la seringue dans l'autre main comme un crayon.</li> <li>• Insérez rapidement l'aiguille directement dans la peau selon un angle de 45 à 90 degrés (Figure R).</li> </ul>	 <p style="text-align: center;"><i>Figure R</i></p>
<b>5.4 Injectez</b>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilisez votre pouce pour pousser délicatement le piston à fond afin d'injecter la dose complète (Figure S).</li> </ul>	 <p style="text-align: center;"><i>Figure S</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le piston doit être poussé à fond afin de s'assurer que la dose complète a été injectée (Figure T).</li> <li>• Tenez la seringue fermement sans la bouger.</li> </ul>	 <p style="text-align: center;"><i>Figure T</i></p>
<p><b>Ne pas</b> retirer l'aiguille de la peau lorsque le piston atteint le fond.</p>	
<p><b>5.5 Terminez l'injection</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relâchez lentement votre pouce. Cela permettra à l'aiguille de remonter dans le système transparent de protection de l'aiguille jusqu'à ce qu'elle soit entièrement recouverte (Figure U).</li> </ul>	 <p style="text-align: center;"><i>Figure U</i></p>
<p><b>Important :</b> Contactez immédiatement votre professionnel de santé ou votre pharmacien si :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vous n'avez pas injecté la dose complète ou</li> <li>• le système transparent de protection de l'aiguille ne s'est pas activé après une injection complète.</li> </ul> <p>L'injection d'une quantité insuffisante de médicament pourrait affecter ou retarder votre traitement.</p>	
<p><b>Ne pas</b> réutiliser une seringue en cas d'injection partielle.</p>	
<p><b>Ne pas</b> essayer de remettre le capuchon de l'aiguille car vous pourriez vous blesser avec l'aiguille.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• S'il y a du sang ou du liquide au niveau du site d'injection, pressez délicatement la peau avec un coton ou une compresse de gaze (Figure V). Vous pouvez si nécessaire utiliser un pansement adhésif.</li> </ul>	 <p style="text-align: center;"><i>Figure V</i></p>
<p><b>Ne pas</b> frotter le site d'injection.</p>	
<p><b>Étape 6 : Jetez votre seringue préremplie</b></p>	

**6.1** Placez vos seringues préremplies usagées dans un récipient pour objets pointus et tranchants immédiatement après utilisation (Figure W).

**Ne pas** jeter (éliminer) les seringues préremplies avec vos ordures ménagères.



*Figure W*

- Si vous n'avez pas de récipient pour objets pointus et tranchants, vous pouvez utiliser un récipient ménager qui :
  - soit en plastique très résistant ;
  - puisse être fermé avec un couvercle hermétique et résistant à la perforation ; cela empêchera les objets tranchants de sortir,
  - soit droit et stable pendant l'utilisation,
  - soit résistant aux fuites, et
  - soit correctement étiqueté pour avertir de la présence de déchets dangereux à l'intérieur du récipient.

- Lorsque votre récipient pour objets pointus et tranchants est presque plein, vous devrez vous en débarrasser conformément à la réglementation en vigueur. Il pourrait y avoir une législation locale concernant l'élimination des aiguilles et seringues usagées.

**Ne pas** jeter votre récipient pour objets pointus et tranchants avec vos ordures ménagères sauf si la réglementation en vigueur l'autorise.

**Ne pas** recycler votre récipient pour objets pointus et tranchants.