

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

Nyvepria 6 mg solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

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

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

Excipients 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, exempte de particules visibles.

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 Nyvepria 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 Nyvepria est recommandée pour chaque cycle de chimiothérapie, administrée au moins 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique.

Populations particulières

Insuffisance rénale

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 et les adolescents n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Nyvepria 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 produit 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 il 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 sécurité et l'efficacité du pegfilgrastim n'ont pas été étudiées chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique, de leucémie myéloïde chronique ou de LAM secondaire ; par conséquent, il ne doit pas être utilisé chez ces patients. Il importe de bien différencier le diagnostic d'une transformation blastique d'une leucémie myéloïde chronique de celui d'une LAM.

La sécurité 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 sécurité 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 d'un cancer du sein et du poumon

Dans le cadre d'une étude observationnelle post-commercialisation, le pegfilgrastim combiné avec une chimiothérapie et / ou une radiothérapie a été associé au développement de syndrome myélodysplasique (SMD) et de leucémie aiguë myéloïde (LAM) chez des patients atteints d'un cancer du sein et du poumon (voir rubrique 4.8). Les patients atteints d'un cancer du sein et du poumon doivent être surveillés pour détecter les signes et les symptômes 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 SSJ chez un patient traité par pegfilgrastim, ce dernier traitement ne doit en aucun cas être réintroduit (voir également rubrique 4.8).

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 tomodensitométrie (TDM) et a été résolue après l'arrêt du traitement par G-CSF (voir également rubrique 4.8).

Autres mises en garde

La sécurité 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.

Sorbitol

Nyvepria contient 30 mg de sorbitol par seringue préremplie, équivalant à 50 mg/mL. L'effet additif des médicaments administrés concomitamment contenant du sorbitol (ou du fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doivent être pris en compte.

Sodium

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

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

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 sécurité 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

Nyvepria 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 $\geq 1/100$ à $< 1/10$). La douleur osseuse a été en général d'intensité légère à modérée, transitoire et a pu être contrôlée chez la plupart des patients par l'administration d'antalgiques classiques.

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

Un syndrome de fuite capillaire, pouvant engager le pronostic vital si le traitement n'est pas initié à temps, a été peu fréquemment rapporté ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) chez des patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie après l'administration de 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 sous forme de tableau

Les données dans le tableau ci-dessous décrivent les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques et de façon spontanée. Dans chaque niveau de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables			
	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris kystes et polypes)			Syndrome myélodysplasique ¹ ; Leucémie aiguë ¹ myéloïde	
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			Syndrome de fuite	Aortite

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables			
	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
vasculaires			capillaire ¹	
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
Affections gastro-intestinales	Nausées ¹			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique) ^{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	
Investigations			Augmentation des concentrations de lactate-déshydrogénase et de phosphatases alcalines ¹ ; Augmentations transitoires des tests de la fonction hépatique pour les ALAT ou les 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 études cliniques randomisées, contrôlées chez l'adulte. La catégorie de fréquence a été estimée par un calcul statistique basé sur 1 576 patients ayant reçu le pegfilgrastim dans neuf études cliniques randomisées.

Description de certains effets indésirables

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

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

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

poursuite du traitement par pegfilgrastim.

Des cas fréquents d'hyperleucocytose (leucocytes $> 100 \times 10^9/L$) ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

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

Une augmentation du risque de SMD / LAM après un traitement par pegfilgrastim en association avec une chimiothérapie et / ou une radiothérapie a été observée dans une étude épidémiologique chez des patients atteints d'un 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, facteurs de stimulation des colonies, Code ATC: L03AA13

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

Le G-CSF humain est une glycoprotéine qui régule la production et la libération des polynucléaires neutrophiles à partir de la moelle osseuse. Le pegfilgrastim est une forme conjuguée covalente de G-CSF humain recombinant (r-metHuG-CSF) attaché à une molécule de PEG de 20 kd. Le pegfilgrastim est une forme à durée prolongée de filgrastim, par diminution de la clairance rénale. Le pegfilgrastim et le filgrastim présentent un mécanisme d'action identique, entraînant une augmentation marquée, dans les 24 heures, du nombre de polynucléaires neutrophiles circulants, ainsi qu'une augmentation mineure des monocytes et/ou des lymphocytes. Comme pour le filgrastim, les neutrophiles produits en réponse au pegfilgrastim possèdent des fonctions normales ou activées démontrées par les tests de chimiotactisme et de phagocytose. Comme pour d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques, le G-CSF a montré *in vitro* des propriétés stimulantes des cellules endothéliales humaines. Le G-CSF peut promouvoir la croissance des cellules myéloïdes, dont celle des cellules malignes, *in vitro* et des effets similaires ont pu être observés sur certaines cellules non myéloïdes *in vitro*.

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

Dans une étude contrôlée contre placebo, en double aveugle, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, l'effet de pegfilgrastim sur l'incidence de la neutropénie fébrile a été évalué après administration d'un protocole de chimiothérapie associé à un taux de neutropénie fébrile de 10 à 20 % (docétaxel 100 mg/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 comparés 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).

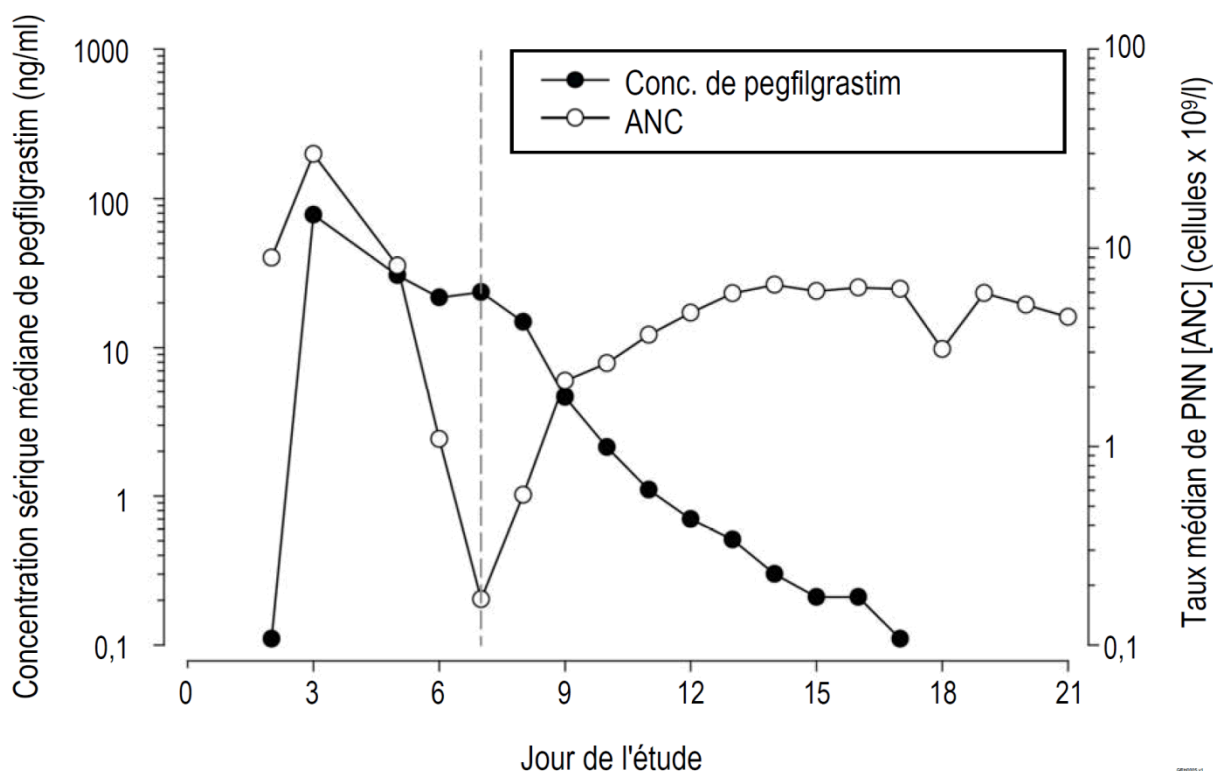
Dans une étude de phase II (n = 37) multicentrique, randomisée, en ouvert, chez des enfants présentant un sarcome et ayant reçu une dose de pegfilgrastim de 100 microgrammes/kg après un premier cycle de chimiothérapie associant vincristine, doxorubicine et cyclophosphamide (VAdriaC/IE), la durée de la neutropénie sévère (neutrophiles < 0,5 x 10⁹/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 à 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 gravide 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 embryofœtale (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 trihydraté
Acide acétique glacial
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

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Nyvepria peut supporter d'être exposé à température ambiante (sans dépasser 25 °C) pendant une période unique maximale de 15 jours. Si Nyvepria est laissé à température ambiante pendant plus de 15 jours, il doit être éliminé.

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie (verre de type I) munie d'un capuchon en caoutchouc, d'une aiguille en acier inoxydable et d'un protège-aiguille avec système automatique de protection de l'aiguille. Le bouchon-piston et le protège-aiguille de la seringue de Nyvepria ne contiennent pas de latex de caoutchouc naturel.

Chaque seringue préremplie contient 0,6 mL de solution injectable.
Boîte contenant une seringue préremplie.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant utilisation, la solution de Nyvepria 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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/20/1486/001

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

Date de première autorisation : 18 novembre 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

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

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

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje
Brdovečko
Croatie

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje Brdovečko
Croatie

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 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 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

Nyvepria 6 mg solution injectable
pegfilgrastim

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

Chaque seringue préremplie contient 6 mg de pegfilgrastim dans 0,6 mL (10 mg/mL) de solution injectable.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

1 seringue préremplie à usage unique avec système automatique de protection de l'aiguille.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Important : lire la notice avant 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

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/20/1486/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Soulever ici pour ouvrir.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Nyvepria

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 DEVANT FIGURER SUR LA BOÎTE DE SERINGUE À L'UNITÉ
BOÎTE DE SERINGUE À L'UNITÉ POUR SERINGUE SECURISÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nyvepria 6 mg solution injectable
pegfilgrastim

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

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Important : lire la notice avant 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. INDICATIONS D'UTILISATION

Soulever ici pour ouvrir.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

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

ÉTIQUETTE DES SERINGUES

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

Nyvepria 6 mg injection
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

Pfizer Europe MA EEIG

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

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

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

Nyvepria contient comme substance active du pegfilgrastim. Il est utilisé chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique (médicaments qui détruisent rapidement les cellules en croissance) pour réduire la durée de la neutropénie (faible taux de neutrophiles, un type de globules blancs) et pour aider à prévenir la neutropénie fébrile (faible taux de globules blancs accompagné de fièvre). Nyvepria est destiné aux adultes à partir de 18 ans.

Les globules blancs sont importants pour combattre l'infection. Si le nombre de globules blancs diminue trop, en raison de votre chimiothérapie cytotoxique, votre organisme peut ne pas être capable de combattre les micro-organismes, ce qui augmente les risques d'infection. Le pegfilgrastim est très similaire à une protéine naturelle de l'organisme appelée facteur de stimulation des colonies de granulocytes. Elle agit en stimulant votre moelle osseuse à produire plus de globules blancs qui aident votre organisme à lutter contre les infections.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Nyvepria

N'utilisez jamais Nyvepria

- 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 Nyvepria :

- 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 (thrombopénie), ce qui réduit la capacité du sang à coaguler. Votre médecin peut vouloir vous surveiller plus étroitement.
- Si vous présentez une anémie falciforme (drépanocytose). Votre médecin peut surveiller plus étroitement votre état.

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère pendant l'utilisation de Nyvepria :

- Si vous êtes un(e) patient(e) atteint(e) d'un cancer du sein ou d'un cancer du poumon, pegfilgrastim en association avec une chimiothérapie et / ou une radiothérapie peut augmenter le risque d'une maladie sanguine précancéreuse appelée syndrome myélodysplasique (SMD) ou d'un cancer du sang appelé leucémie aiguë myéloïde (LAM). Les symptômes peuvent inclure de la fatigue, de la fièvre et des apparitions d'hématomes (« bleus ») ou des saignements.
- Si vous avez une réaction allergique, incluant une faiblesse, une chute de tension artérielle, des difficultés à respirer, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps, (anaphylaxie), des rougeurs et bouffées vasomotrices, une éruption cutanée ou de l'urticaire et des démangeaisons de certaines zones de la peau.
- Si vous avez de la toux ou de la fièvre et des difficultés à respirer. Cela peut être un signe de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).
- Si vous présentez l'un des effets secondaires suivants :
 - boursouffure ou gonflement, diminution de la fréquence mictionnelle, difficultés respiratoires, gonflement abdominal (ventre) et ballonnement, et sensation de fatigue générale.
 Ils 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 de la fièvre, des douleurs abdominales, des malaises et des douleurs dorsales, car il peut s'agir de symptômes d'une inflammation de l'aorte (le grand vaisseau sanguin qui achemine le sang du cœur dans le corps). Ce trouble peut survenir rarement chez les patients atteints d'un cancer et les donneurs sains.

Votre médecin vérifiera votre sang et vos urines régulièrement car Nyvepria peut léser vos reins (glomérulonéphrite).

Des réactions cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson ; une affection cutanée qui provoque des ampoules et des lésions douloureuses de la peau et des muqueuses, en particulier dans la bouche) ont été rapportées lors de l'utilisation du pegfilgrastim. Si vous constatez l'un de ces symptômes : taches rougeâtres, circulaires ou ressemblant à une cible, présentant souvent des cloques en leur centre, situées sur le tronc, 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, il est impératif d'arrêter le traitement par Nyvepria et de consulter immédiatement un médecin. Voir la rubrique 4.

Parlez à votre médecin de vos risques de développer un cancer du sang. Si vous avez un cancer du sang ou si le médecin vous a dit que vous présentez des risques d'en avoir un, vous ne devez pas utiliser Nyvepria, sauf indication contraire de votre médecin.

Perte de réponse au pegfilgrastim

Si le traitement par pegfilgrastim ne fonctionne pas ou cesse de fonctionner, votre médecin en recherchera les raisons, notamment si vous avez développé des anticorps neutralisant l'activité de pegfilgrastim.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Nyvepria n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents en raison d'informations insuffisantes concernant la sécurité et l'efficacité.

Autres médicaments et Nyvepria

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

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Nyvepria n'a pas été étudié chez les femmes enceintes. Il est donc possible que votre médecin décide que vous ne devez pas utiliser ce médicament.

Si vous tombez enceinte pendant le traitement par Nyvepria, veuillez-en parler avec votre médecin.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Nyvepria contient du sorbitol (E420) et du sodium

Ce médicament contient 30 mg de sorbitol par seringue préremplie, équivalant à 50 mg/mL. L'effet additif des médicaments administrés concomitamment contenant du sorbitol (ou du fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou fructose) doit être pris en compte.

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

3. Comment utiliser Nyvepria

Nyvepria est destiné aux adultes à partir de 18 ans.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

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 Nyvepria

Votre médecin peut estimer que vous pouvez pratiquer vous-même les injections de Nyvepria. Votre médecin ou l'infirmier/ère vous montreront comment l'injecter vous-même. N'essayez pas de vous l'injecter sans avoir reçu de formation.

Pour des instructions relatives à l'administration de Nyvepria, lisez le paragraphe à la fin de cette notice.

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

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

Si vous avez pris plus de Nyvepria que vous n'auriez dû, consultez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Si vous oubliez d'injecter Nyvepria

Si vous oubliez de vous faire une injection de Nyvepria, 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.

Contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez un des effets indésirables ci-dessous :

- boursoufflure ou gonflement, diminution de la fréquence mictionnelle, difficultés respiratoires, gonflement abdominal (ventre) et ballonnement, et sensation de fatigue générale. Ces symptômes apparaissent en général rapidement.

Ils 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 un traitement urgent.

Très fréquent : pouvant affecter plus de 1 personne sur 10

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

Fréquent : 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.
- douleurs thoraciques non liées à des troubles cardiaques.

Peu fréquent : 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 (la rate est un organe situé dans le ventre, à gauche de l'estomac, qui participe à la production et à l'élimination des cellules sanguines et qui fait partie du système immunitaire). Informez votre médecin si vous avez une augmentation de volume dans la partie supérieure gauche de votre abdomen.
- rupture de la rate qui peut avoir une issue fatale. Il est important de contacter immédiatement votre médecin en cas de douleur dans la partie supérieure gauche de l'abdomen 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, informez-en votre médecin.
- un syndrome de Sweet (lésion douloureuse avec plaques violacées des membres et parfois de la face et du cou avec de la fièvre).
- vascularite cutanée (inflammation des vaisseaux sanguins de la peau).
- atteinte de vos reins (appelée glomérulonéphrite).
- rougeur au site d'injection.

- crachat de sang (hémoptysie).
- troubles sanguins (syndrome myélodysplasique [SMD] ou leucémie aiguë myéloïde [LAM]).

Rare : 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 Nyvepria 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 Nyvepria

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

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

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

Vous pouvez sortir Nyvepria du réfrigérateur et le laisser à température ambiante (sans dépasser 25 °C) pendant une durée maximale de 15 jours. Dès qu'une seringue est sortie du réfrigérateur et est restée à température ambiante (sans dépasser 25 °C), elle doit être utilisée dans les 15 jours ou éliminée.

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

- 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 trihydraté, l'acide acétique glacial, le sorbitol (E420), le polysorbate 20 et l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « Nyvepria contient du sorbitol (E420) et de l'acétate de sodium »).

Comment se présente Nyvepria et contenu de l'emballage extérieur

Nyvepria est une solution injectable, limpide, incolore et exempte de particules visibles en seringue préremplie (6 mg/0,6 mL).

Chaque boîte contient 1 seringue préremplie en verre munie d'une aiguille en acier inoxydable, d'un protège-aiguille et d'un système automatique de protection de l'aiguille.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

Fabricant

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje Brdovečko
Croatie

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

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

România

Pfizer Romania S.R.L

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

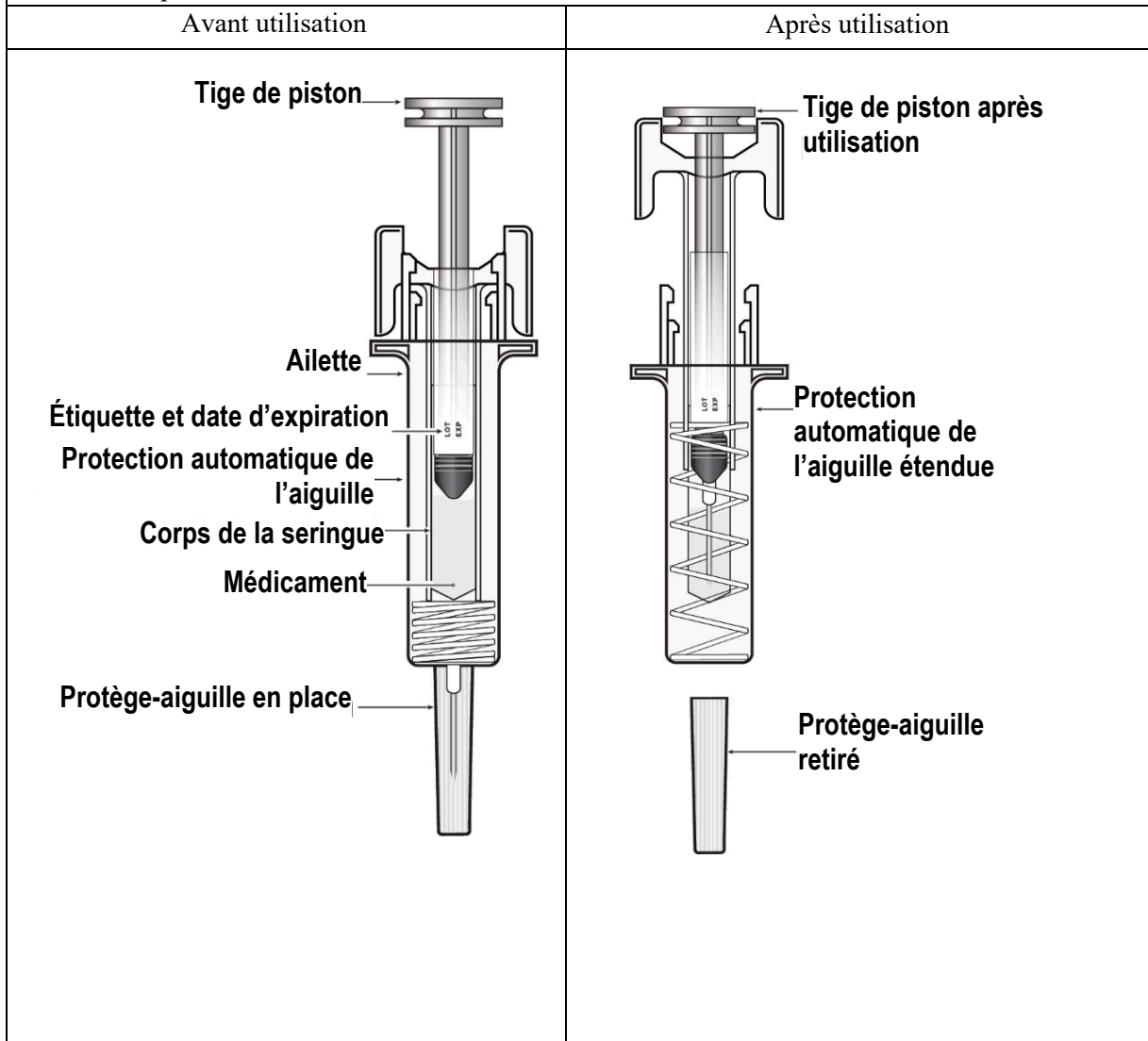
Tel: +44 (0)1304 616161

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 Nyvepria :

Parties du dispositif



Important

Avant d'utiliser une seringue préremplie de Nyvepria avec système de sécurité automatique de l'aiguille, veuillez lire attentivement les instructions suivantes :

- Il est important de ne pas procéder vous-même à l'injection avant que votre médecin ou un professionnel de santé ne vous ait montré comment faire. Si vous avez des questions sur la façon d'injecter, veuillez demander l'aide de votre médecin ou de votre professionnel de santé.
- Assurez-vous que le nom Nyvepria figure sur l'étiquette de la boîte et de la seringue préremplie.
- Vérifiez l'étiquette de la boîte et de la seringue préremplie pour vous assurer que la dose est de 6 mg (6 mg/0,6 mL).
- Nyvepria est administré par une injection dans le tissu situé juste sous la peau (injection sous-cutanée).
- ✗ **N'utilisez pas** la seringue préremplie si la date a dépassé le dernier jour du mois indiqué.
- ✗ **Ne retirez pas** le protège-aiguille de la seringue préremplie avant que vous ne soyez prêt à l'injecter.
- ✗ **N'utilisez pas** la seringue préremplie si elle est tombée sur une surface dure. Utilisez une nouvelle seringue préremplie et informez votre médecin ou professionnel de santé.
- ✗ **N'activez pas** la seringue préremplie avant l'injection.
- ✗ **Ne retirez pas** le système transparent de protection automatique de l'aiguille de la seringue préremplie.
- ✗ **Ne retirez pas** l'étiquette détachable de la seringue préremplie avant l'injection du médicament.

Si vous avez des questions, demandez conseil à votre médecin ou à un professionnel de santé

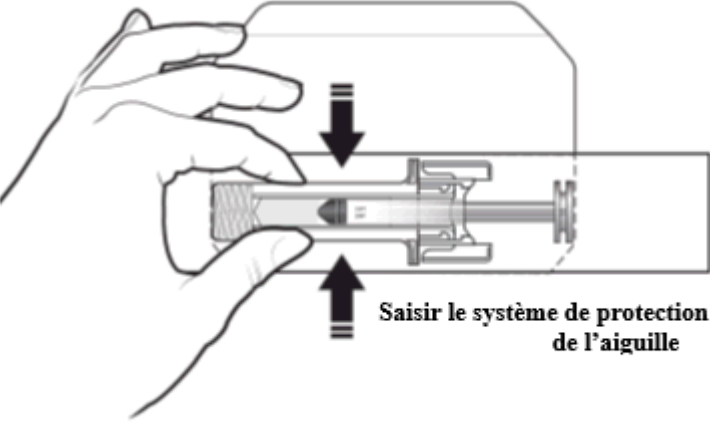
Etape 1 : Préparation du matériel

A Retirez la boîte de la seringue préremplie du réfrigérateur. Retirez l'emballage intérieur de la seringue préremplie de l'emballage extérieur en ôtant la pellicule de couverture et placez le matériel nécessaire à portée de main : tampons imbibés d'alcool, les cotons ou les compresses de gaze, les pansements et le conteneur à objets tranchants (non inclus).

Pour une injection plus confortable, laissez la seringue préremplie à température ambiante (non supérieure à 25 °C) pendant environ 30 minutes avant l'injection. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon.

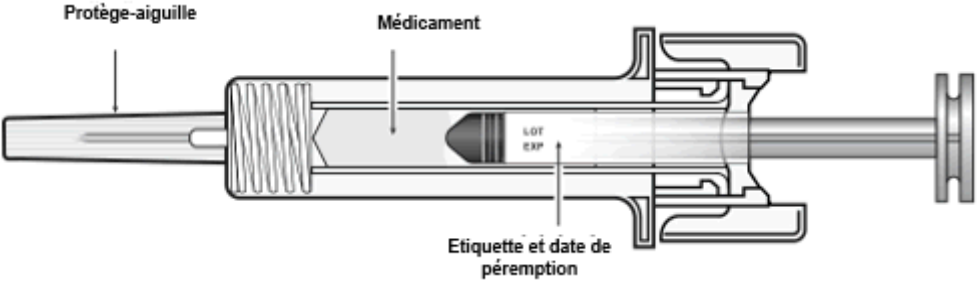
Placez la seringue préremplie et le matériel nécessaire sur une surface propre et bien éclairée.

- ✗ **Ne réchauffez pas** la seringue préremplie en utilisant une source de chaleur ou le four à micro-ondes.
- ✗ **Ne laissez pas** la seringue préremplie exposée directement au soleil.
- ✗ **N'agitez pas** la seringue préremplie.
- **Tenez les seringues préremplies hors de la vue et de la portée des enfants.**

B	<p>Ouvrez l'emballage intérieur de la seringue en ôtant la pellicule de couverture. Pour retirer la seringue préremplie de la boîte, saisissez-la par le système de protection automatique de l'aiguille.</p>  <p style="text-align: center;">Saisir le système de protection automatique de l'aiguille</p>
---	--

Pour des raisons de sécurité :

- ✗ **Ne saisissez pas** la tige du piston.
- ✗ **Ne saisissez pas** le protège-aiguille.

C	<p>Vérifiez le médicament et la seringue préremplie.</p> 
---	--

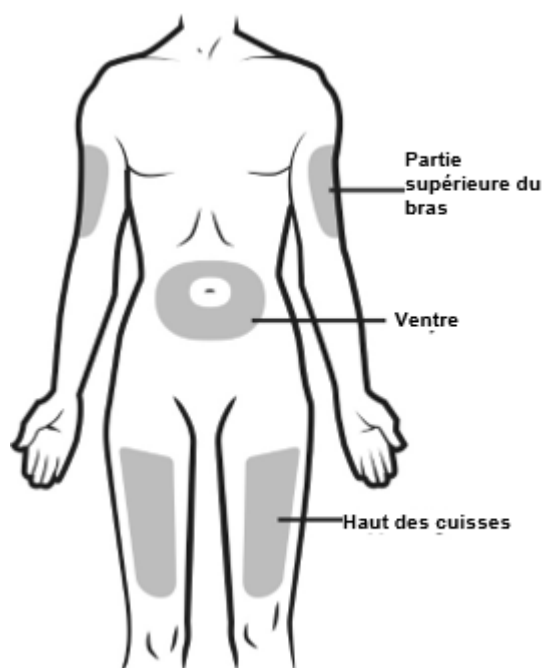
✗ **N'utilisez pas** la seringue préremplie si :

- Le médicament est trouble ou s'il contient des particules. Il doit être limpide et incolore.
- Une partie du dispositif apparait fissurée ou cassée.
- Le protège-aiguille a été retiré ou n'est pas correctement fixé.
- La date de péremption imprimée sur l'étiquette a dépassé le dernier jour du mois indiqué.

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

Etape 2 : Préparation de l'injection

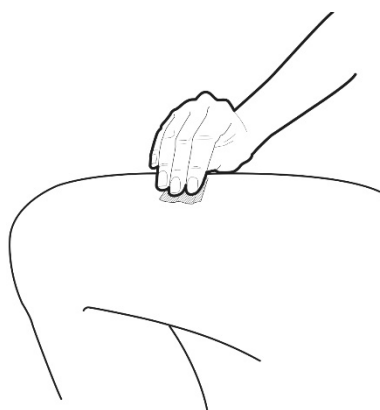
A Lavez-vous soigneusement les mains. Préparez et nettoyez votre site d'injection.



Vous pouvez injecter dans :

- La partie haute de votre cuisse.
- Le ventre, à l'exception d'une zone de 5 cm de diamètre autour du nombril.
- La partie extérieure du haut du bras (seulement si l'injection est pratiquée par une tierce personne).

Nettoyez votre site d'injection en utilisant un tampon imbibé d'alcool. Laissez la peau sécher.



✘ **Ne touchez pas** le site d'injection avant l'injection.

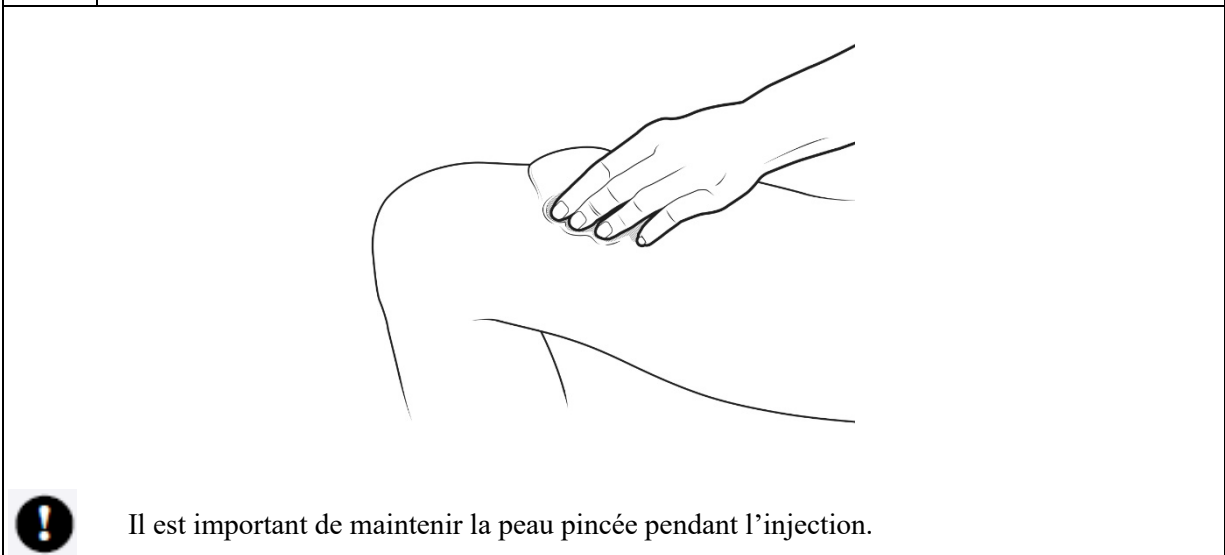


N'injectez pas dans des zones où la peau est tendue, contusionnée, rouge ou dure. Evitez de pratiquer l'injection dans des zones présentant des cicatrices ou des vergetures.

B Tenez la seringue préremplie par le système de protection automatique de l'aiguille. Retirez précautionneusement le protège-aiguille dans l'axe de l'aiguille et à distance de votre corps. Jetez le protège-aiguille dans le conteneur à objets tranchants. **Ne remettez pas** le protège-aiguille en place.

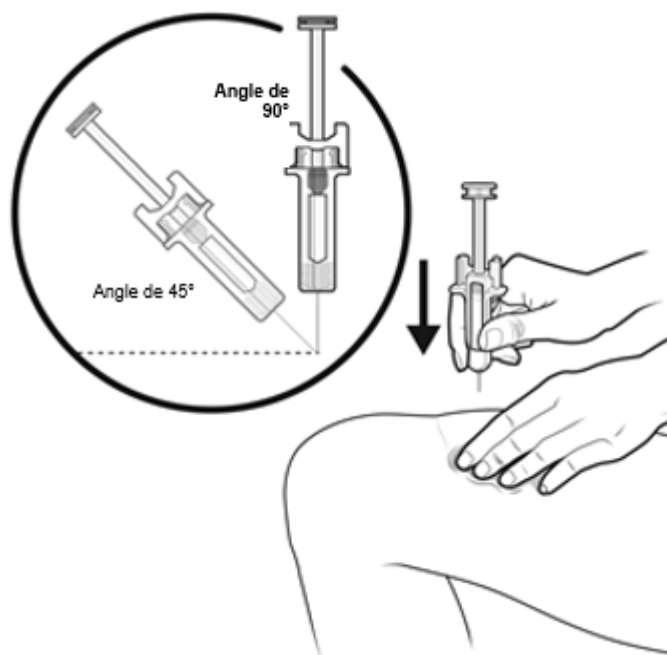


C Pincez la peau du site d'injection pour créer une surface ferme.



Etape 3 : Injection

A Maintenez la peau pincée. INTRODUISEZ l'aiguille dans la peau selon un angle de 45 à 90 degrés.



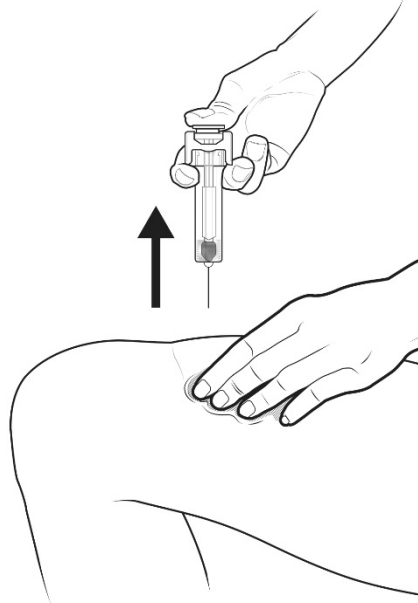
✘ Ne touchez pas la zone nettoyée de la peau.

B POUSSEZ la tige du piston doucement et avec une pression constante jusqu'au bout.

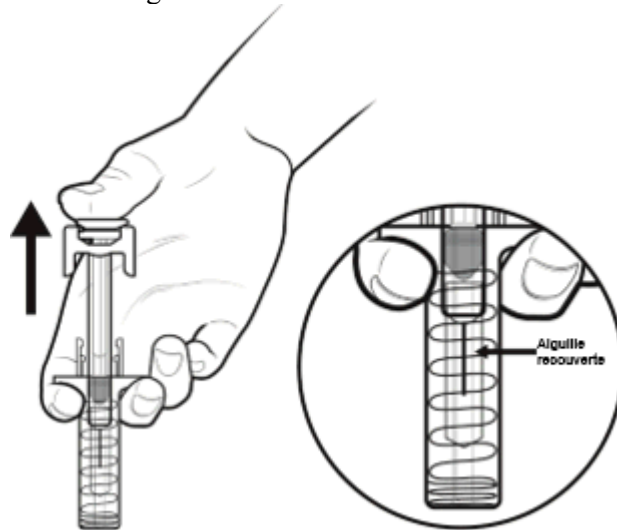


C

Lorsque la seringue est vide, **RETIREZ** la seringue de la peau.



Après avoir relâché la tige du piston, le système de protection automatique de l'aiguille de la seringue préremplie va entièrement recouvrir l'aiguille.



✘ **Ne remettez pas** le protège-aiguille sur la seringue préremplie après utilisation.

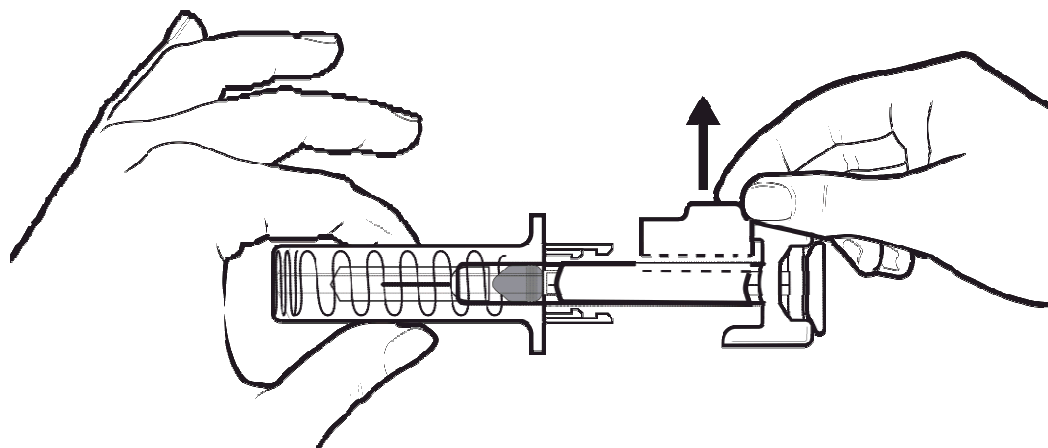


Lors du retrait de la seringue, si vous remarquez qu'il reste du médicament dans le barillet de la seringue, cela signifie que vous n'avez pas reçu une dose complète. Appelez immédiatement votre médecin ou votre professionnel de santé.

Pour les professionnels de santé uniquement

Le nom commercial et le numéro de lot du médicament administré doivent être clairement enregistrés dans le dossier du patient.

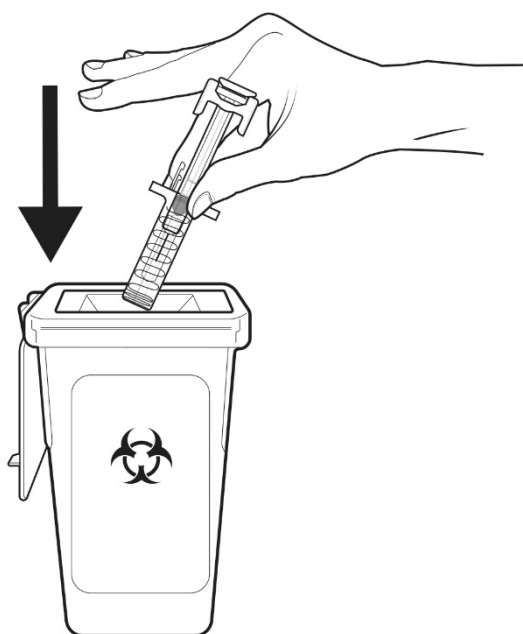
Détachez et conservez l'étiquette de la seringue préremplie



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

Etape 4 : Finalisation

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



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

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

✗ **Ne réutilisez pas** la seringue préremplie.

✗ **Ne recyclez pas** les seringues préremplies et ne les éliminez pas avec les ordures ménagères.

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