

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Fulphila 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 pégylée (PEG) est prise en compte.

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

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

Posologie

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

Populations particulières

Patients insuffisants rénaux

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de 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

Fulphila est administré par injection sous cutanée. L'injection doit être réalisée 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.

Patients atteints de leucémie myéloïde ou de syndrome myélodysplasique

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 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, 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 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 anomalie cytogénétique t(15 ; 17).

Informations générales

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 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 mise en place. Il faut être attentif au lien éventuel entre ce médicament et la survenue d'une splénomégalie ou d'une crise vaso-occlusive.

Leucocytose

Un nombre de leucocytes égal ou supérieur à $100 \times 10^9/L$ a été observé chez moins de 1 % des sujets recevant du pegfilgrastim. Aucun effet indésirable directement attribuable à ce niveau de leucocytose n'a été rapporté. Une telle élévation de leucocytes est transitoire, typiquement 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 du 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 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.

Excipient

Sorbitol

Ce médicament contient 30 mg de sorbitol par seringue préremplie, équivalant à 50 mg/mL. 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 essais 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 essais cliniques.

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données portant sur l'utilisation du pegfilgrastim chez la femme enceinte. Les études animales ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le 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 du 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 Fulphila 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 recommandée chez l'homme (en fonction de 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

Le 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 étaient 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 du pegfilgrastim (peu fréquent) (voir rubrique 4.4).

Un syndrome de fuite capillaire, pouvant engager le pronostic vital si le traitement n'est pas initié à temps, a été peu fréquemment signalé ($\geq 1/1\ 000 \text{ à } < 1/100$) chez des patients atteints de cancer traités par 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. Ils ont peu fréquemment 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).

Tableau résumé des effets indésirables

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

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables			
	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000,$ $< 1/1\ 000$)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)			Syndrome myélodysplasique ¹ Leucémie aiguë myéloïde ¹	

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)
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombopénie ¹ ; Leucocytose ¹	Anémie falciforme avec crises ² Splénomégalie ² Rupture splénique ²	
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité Anaphylaxie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Augmentation des concentrations d'acide urique	
Affections du système nerveux	Céphalées ¹			
Affections vasculaires			Syndrome de fuite capillaire ¹	Aortite
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 musculosquelettique (myalgie, arthralgie, douleur aux extrémités, dorsalgie, douleur musculosquelettique, cervicalgie)		
Affections du rein et des voies urinaires			Glomérulonéphrite ²	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleur au site d'injection ¹ Douleur thoracique non cardiaque	Réaction au site d'injection ²	

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables			
	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Investigations			Augmentation des concentrations de lactate-déshydrogénase et de phosphatases alcalines ¹ Anomalie des tests de la fonction hépatique avec augmentation transitoire des ALAT ou des ASAT ¹	

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

² Cet effet indésirable a été identifié au cours de la surveillance post-commercialisation, mais n'a pas été observé lors des essais cliniques randomisés, contrôlés chez l'adulte. La catégorie de fréquence a été estimée par un calcul statistique basé sur 1 576 patients ayant reçu du pegfilgrastim dans neuf essais cliniques randomisés.

Description de certains effets indésirables

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

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

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

Des cas fréquents de leucocytose (leucocytes > 100 x 10⁹/L) ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Des augmentations réversibles, légères à modérées des concentrations d'acide urique et de phosphatases alcalines, sans signe clinique associé, 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 facteurs de croissance de la lignée granulocytaire 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 aphérese (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

L'expérience chez l'enfant et l'adolescent 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

Fulphila 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 facteur de croissance de la lignée granulocytaire (Granulocyte-Colony Stimulating Factor, 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 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 était de 1,8 jour contre 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 était de 13 % pour les patientes traitées par pegfilgrastim contre 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 était de 1,7 jour contre 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 était 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 du 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 comparativement 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).

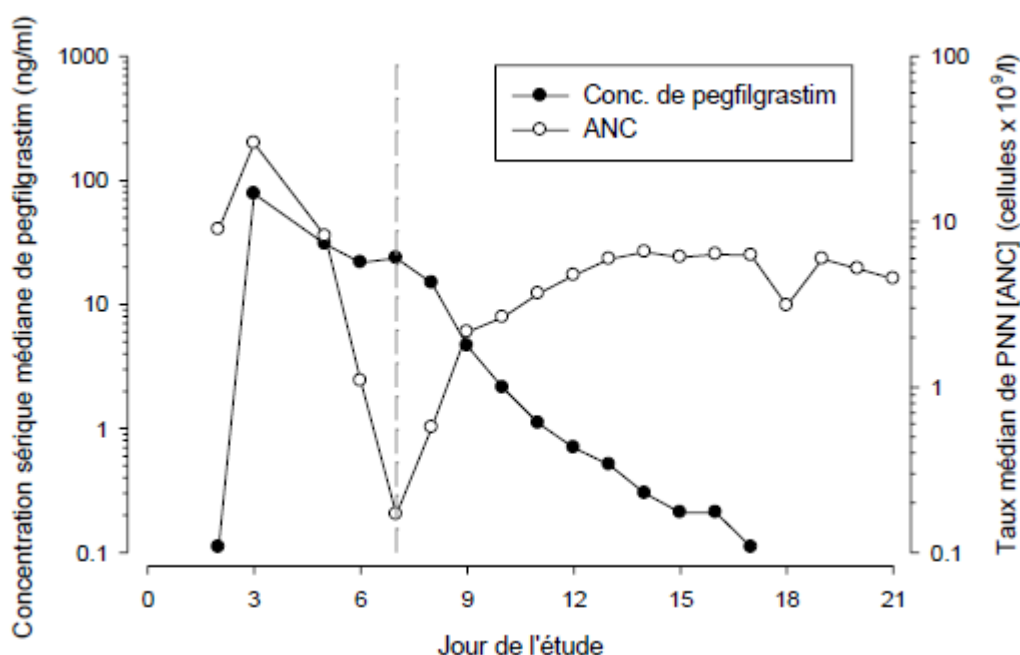
Une petite étude (n = 83) randomisée de phase II, en double aveugle, menée chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde *de novo* et traités par chimiothérapie, a comparé le pegfilgrastim (à la dose unique de 6 mg) au filgrastim, administrés lors de la chimiothérapie d'induction. Le temps médian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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration sous-cutanée unique de pegfilgrastim, le pic de concentration sérique apparaît entre 16 et 120 heures après l'injection et les concentrations sériques se maintiennent pendant la période de neutropénie qui suit la chimiothérapie myélosuppressive. L'élimination du pegfilgrastim n'est pas linéaire en fonction de la dose ; la clairance sérique du pegfilgrastim diminue lorsque les doses augmentent. Le pegfilgrastim semble s'éliminer principalement par la clairance neutrophile-dépendante qui est saturée à des doses plus élevées. La clairance étant autorégulée, la concentration sérique du 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 (aire sous la courbe [ASC]) (\pm écart-type) ($47,9 \pm 22,5$ microgrammes•h/mL) plus élevée que les enfants âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 21 ans ($22,0 \pm 13,1$ microgrammes•h/mL et $29,3 \pm 23,2$ microgrammes•h/mL respectivement) (voir rubrique 5.1). À l'exception du groupe d'enfants les plus jeunes (0-5 ans), l'ASC moyenne chez les enfants était semblable 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 hématoopoïèse extramédullaire et une splénomégalie.

Aucun effet indésirable n'a été observé dans la progéniture de la rate ayant reçu du pegfilgrastim par voie sous-cutanée pendant la gestation ; par ailleurs, le pegfilgrastim administré à des doses cumulées correspondant à approximativement 4 fois la dose recommandée chez l'Homme a entraîné chez les lapines gestantes une toxicité embryo-fœtale (perte embryonnaire), qui n'a été pas observée

lorsqu'elles étaient exposées à la dose recommandée chez l'Homme. Dans les études effectuées chez le rat, le passage transplacentaire du pegfilgrastim a été mis en évidence. Les études chez les rats indiquent que la performance de reproduction, la fertilité, le cycle ovarien, la durée pré-coïtale, et la survie intra-utérine n'ont pas été affectés par l'administration sous-cutanée du pegfilgrastim. La pertinence de ces résultats pour l'Homme n'est pas connue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acétate de sodium*

Sorbitol (E420)

Polysorbate 20

Eau pour préparations injectables

* L'acétate de sodium est obtenu par réaction entre l'acide acétique glacial et l'hydroxyde de sodium.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, particulièrement avec une solution de chlorure de sodium à 0,9%.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

Ne pas congeler. Une congélation accidentelle pendant une période unique de moins de 24 heures n'a pas d'effet sur la stabilité de Fulphila.

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 de bromobutyle enrobé de Flurotec, d'une aiguille en acier inoxydable avec ou sans système automatique de protection de l'aiguille.

Boîte contenant une seringue préremplie sous plaquette thermoformée.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant administration, la solution de Fulphila 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 pour administration manuelle 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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlande
D13 R20R

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

EU/1/18/1329/001
EU/1/18/1329/002

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

Date de première autorisation : 20 novembre 2018
Date du dernier renouvellement :

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. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES 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. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

Biocon Biologics Limited.
Block No. M1, M2 and M6, Q1 (QC3 and QC10) and W3,
20th KM, Hosur Road,
Electronics City,
Bengaluru - 560 100,
Inde

Biocon Biologics Limited
Block No. B1, B2, B3, Q13 of Q1 and W20 &
Unit S18, 1st Floor, Block B4
Special Economic Zone
Plot No: 2, 3, 4 & 5, Phase – IV
Bommasandra-Jigani Link Road,
Bommasandra Post,
Bengaluru – 560 099,
Inde

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

McDermott Laboratories t/a Mylan Dublin Biologics
Newenham Court
Northern Cross
Malahide Road
Dublin 17
Irlande

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, 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

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Fulphila 6 mg solution injectable en seringue préremplie
pegfilgrastim

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acétate de sodium, sorbitol (E420), polysorbate 20, eau pour préparations injectables. Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie à usage unique (0,6 mL).

1 seringue préremplie sécurisée à usage unique (0,6 mL).

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.

Ne pas agiter de façon excessive.

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

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**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlande
D13 R20R

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

EU/1/18/1329/001
EU/1/18/1329/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

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

Fulphila

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 AVEC SERINGUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Fulphila 6 mg solution injectable
pegfilgrastim

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

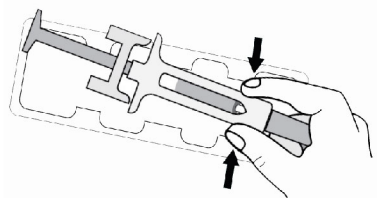
4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Voie sous-cutanée

Important : manipuler la seringue comme indiqué sur l'illustration



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

ÉTIQUETTE DES SERINGUES

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

Fulphila 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

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Fulphila 6 mg solution injectable en seringue préremplie pegfilgrastim

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

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

Fulphila contient la substance active 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.

Fulphila 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 Fulphila 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.

Fulphila est destiné aux adultes à partir de 18 ans.

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

N'utilisez jamais Fulphila

- 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 Fulphila :

- 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 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 mauvaise circulation de l'eau, 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 une 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, Fulphila 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 saignements.
- si vous avez des signes soudains d'allergie tels qu'une éruption cutanée, de l'urticaire ou des démangeaisons, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps, un essoufflement, une respiration sifflante ou une 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 Fulphila 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 du pegfilgrastim. En présence de l'un des symptômes décrits à la rubrique 4, il est impératif d'arrêter le traitement par Fulphila 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 Fulphila, sauf indication contraire de votre médecin.

Perte de réponse à Fulphila

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 du pegfilgrastim.

Enfants et adolescents

Fulphila n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent car les données de sécurité et d'efficacité sont insuffisantes.

Autres médicaments et Fulphila

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.

Fulphila n'a pas été étudié chez la femme enceinte. Votre médecin peut donc décider que vous ne devez pas utiliser ce médicament.

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

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Fulphila contient du sorbitol et du sodium

Ce médicament contient 30 mg de sorbitol par seringue préremplie, équivalant 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 Fulphila

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

Auto-administration de Fulphila

Votre médecin peut estimer préférable que vous pratiquiez vous-même les injections de Fulphila. Votre médecin ou l'infirmier/ère 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 Fulphila, veuillez lire les instructions d'utilisation jointes.

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

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

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

Si vous oubliez d'injecter Fulphila

Si vous oubliez de vous faire une injection de Fulphila, contactez votre médecin pour déterminer la date de la prochaine injection.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

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

- 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 toucher 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 toucher 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 toucher 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.
- douleur thoracique.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant toucher 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).
- crises drépanocytaires chez les patients atteints d'anémie falciforme.
- 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.
- syndrome de Sweet (lésions douloureuses avec plaques violacées des membres et parfois du visage 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 (SMD ou LAM).

Effets indésirables rares (pouvant toucher 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 et situées sur le tronc, de desquamation de la peau et d'ulcérations dans la bouche, la gorge, le nez, les parties génitales et les 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 Fulphila et de consulter immédiatement un médecin. Voir également la 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 Fulphila

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, la plaquette thermoformée 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).

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

Vous pouvez sortir Fulphila du réfrigérateur et le laisser à température ambiante (sans dépasser 30 °C) pendant une durée maximale de 3 jours. Dès qu'une seringue est sortie du réfrigérateur et est restée à température ambiante (sans dépasser 30 °C), elle doit être utilisée dans les 3 jours ou éliminée.

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 Fulphila

- La substance active est le pegfilgrastim. Chaque seringue préremplie contient 6 mg de pegfilgrastim dans 0,6 mL de solution.
- Les autres composants sont l'acétate de sodium, le sorbitol (E420), le polysorbate 20 et l'eau pour préparations injectables. Voir rubrique 2, « Fulphila contient du sorbitol et de l'acétate de sodium ».

Comment se présente Fulphila et contenu de l'emballage extérieur

Fulphila est une solution injectable (injection) limpide et incolore en seringue en verre préremplie munie d'une aiguille en acier inoxydable et d'un capuchon. La seringue est fournie avec une plaquette thermoformée.

Chaque boîte contient 1 seringue préremplie.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlande
D13 R20R

Fabricant

McDermott Laboratories T/A Mylan Dublin Biologics
Newenham Court, Northern Cross, Malahide Road
17 Dublin
Irlande

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

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 pour l'injection de la seringue préremplie de Fulphila

Ce paragraphe présente les instructions permettant de vous administrer vous-même une injection de Fulphila. Il est important de ne pas essayer de pratiquer l'injection tant que votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien ne vous ont pas montré comment faire. Si vous avez des questions sur les modalités d'injection, demandez de l'aide à votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.

Comment s'injecter ou se faire injecter Fulphila en seringue préremplie ?

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

Matériel nécessaire pour l'injection

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

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

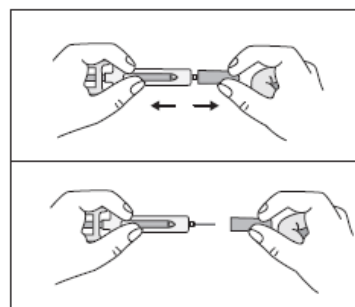
Que dois-je faire avant de me faire une injection sous-cutanée de Fulphila ?

1. Sortez la seringue du réfrigérateur.
2. N'agitez pas la seringue préremplie.
3. Ne retirez pas le capuchon de la seringue avant d'être prêt pour l'injection.
4. Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette de la seringue préremplie (EXP). Ne l'utilisez pas si le dernier jour du mois indiqué est dépassé.
5. Vérifiez l'apparence de Fulphila. Le liquide doit être limpide et incolore. En présence de particules dans le liquide, il ne faut pas l'utiliser.
6. Pour une injection plus confortable, laissez la seringue préremplie 30 minutes pour que la solution atteigne la température ambiante ou réchauffez la seringue préremplie doucement dans votre main pendant quelques minutes. Ne réchauffez pas la seringue d'une autre façon (par exemple, ne la mettez pas au four à micro-onde ou dans l'eau chaude).
7. Lavez-vous soigneusement les mains.
8. Installez-vous dans un endroit confortable, bien éclairé, sur une surface propre et placez à portée de la main tout le matériel dont vous aurez besoin.

Comment préparer l'injection de Fulphila ?

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

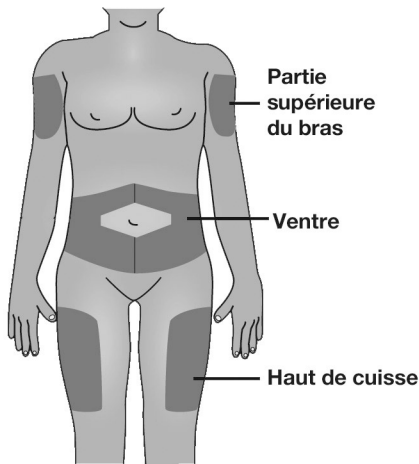
1. Prenez le corps de la seringue et retirez avec précaution le capuchon de l'aiguille sans le tourner. Tirez dans l'axe comme l'indiquent les photos 1 et 2. Ne touchez pas l'aiguille et ne poussez pas le piston.



2. Vous pourrez observer la présence d'une petite bulle d'air dans la seringue préremplie. Vous n'avez pas à évacuer cette bulle avant injection. L'injection sous-cutanée de cette solution contenant une bulle d'air ne présente pas de risque.

3. La seringue préremplie est maintenant prête à l'emploi.

Où faut-il faire l'injection ?



Les sites d'injection les plus appropriés sont :

- le haut des cuisses ; et
- l'abdomen, sauf la région autour du nombril.

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

Comment se pratique l'injection ?

1. Nettoyez la peau à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.
2. Pincez la peau (sans la comprimer) entre le pouce et l'index. Piquez l'aiguille dans la peau.
3. Poussez le piston doucement et avec une pression constante. Poussez le piston jusqu'à ce que tout le liquide soit injecté.
4. Lorsque le liquide a été injecté, retirez l'aiguille et relâchez la peau.
5. Si une goutte de sang apparaît au niveau du site d'injection, appliquez du coton ou de la gaze en exerçant une pression au niveau du point d'injection. Ne frottez pas le site d'injection. Si nécessaire, recouvrez le site avec un pansement.
6. N'utilisez pas de Fulphila restant dans une seringue.

N'oubliez pas

N'utilisez chaque seringue que pour une seule injection. Si vous rencontrez des difficultés, demandez de l'aide et des conseils à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

Que faire des seringues usagées ?

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

Notice : Information de l'utilisateur

Fulphila 6 mg solution injectable en seringue préremplie pegfilgrastim

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

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

Fulphila contient comme la substance active 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.

Fulphila 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 Fulphila 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.

Fulphila est destiné aux adultes à partir de 18 ans.

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

N'utilisez jamais Fulphila

- 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 Fulphila :

- 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 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 :
 - 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.

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 une 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, Fulphila 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 saignements.
- si vous avez des signes soudains d'allergie tels qu'une éruption cutanée, de l'urticaire ou des démangeaisons, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps, un essoufflement, une respiration sifflante ou une 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 Fulphila 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 du pegfilgrastim. En présence de l'un des symptômes décrits à la rubrique 4, il est impératif d'arrêter le traitement par Fulphila 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 Fulphila, sauf indication contraire de votre médecin.

Perte de réponse à Fulphila

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 du pegfilgrastim.

Enfants et adolescents

Fulphila n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent car les données de sécurité et d'efficacité sont insuffisantes.

Autres médicaments et Fulphila

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.

Fulphila n'a pas été étudié chez la femme enceinte. Votre médecin peut donc décider que vous ne devez pas utiliser ce médicament.

Informez votre médecin si vous débutez une grossesse pendant le traitement par Fulphila. Sauf indication contraire de votre médecin, vous devez arrêter l'allaitement si vous utilisez Fulphila.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Fulphila contient du sorbitol et du sodium

Ce médicament contient 30 mg de sorbitol par seringue préremplie, équivalant 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 Fulphila

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

Auto-administration de Fulphila

Votre médecin peut estimer préférable que vous pratiquiez vous-même les injections de Fulphila. Votre médecin ou l'infirmier/ère 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 du pegfilgrastim, veuillez lire les instructions d'utilisation jointes.

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

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

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

Si vous oubliez d'injecter Fulphila

Si vous oubliez de vous faire une injection de Fulphila, contactez votre médecin pour déterminer la date de la prochaine injection.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

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

- 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 toucher 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 toucher 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 toucher 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.
- douleur thoracique.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant toucher 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).
- crises drépanocytaires chez les patients atteints d'anémie falciforme.
- 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.
- syndrome de Sweet (lésions douloureuses avec plaques violacées des membres et parfois du visage 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 (SMD ou LAM).

Effets indésirables rares (pouvant toucher 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, qui peut apparaître sous la forme de taches rougeâtres ressemblant à une cible ou de taches circulaires présentant souvent des cloques en leur centre et situées sur le tronc, de desquamation de la peau et d’ulcérations dans la bouche, la gorge, le nez, les parties génitales et les 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 Fulphila 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 Fulphila

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, la plaquette thermoformée 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).

Ne pas congeler. Il est possible d’utiliser Fulphila 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.

Vous pouvez sortir Fulphila du réfrigérateur et le laisser à température ambiante (sans dépasser 30 °C) pendant une durée maximale de 3 jours. Dès qu’une seringue est sortie du réfrigérateur et est restée à température ambiante (sans dépasser 30 °C), elle doit être utilisée dans les 3 jours ou éliminée.

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 Fulphila

- La substance active est le pegfilgrastim. Chaque seringue préremplie contient 6 mg de pegfilgrastim dans 0,6 mL de solution.
- Les autres composants sont l’acétate de sodium, le sorbitol (E420), le polysorbate 20 et l’eau pour préparations injectables. Voir rubrique 2, « Fulphila contient du sorbitol et de l’acétate de sodium ».

Comment se présente Fulphila et contenu de l’emballage extérieur

Fulphila est une solution injectable (injection) limpide et incolore en seringue en verre préremplie munie d’une aiguille en acier inoxydable et d’un capuchon. La seringue préremplie est fournie avec une plaquette thermoformée et un système automatique de protection de l’aiguille. Chaque boîte contient 1 seringue en verre préremplie.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlande
D13 R20R

Fabricant

McDermott Laboratories T/A Mylan Dublin Biologics
Newenham Court, Northern Cross, Malahide Road
17 Dublin
Irlande

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

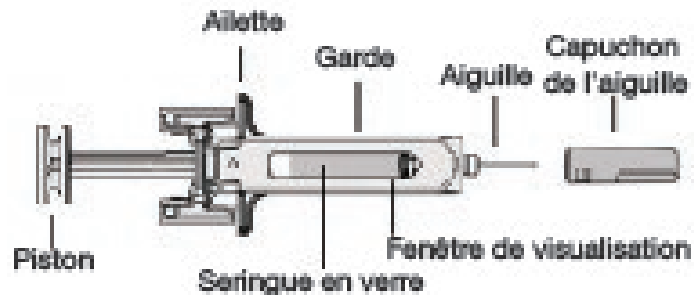
Autres sources d'informations

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 :

Parties du dispositif

Avant utilisation



Après utilisation



Important

Avant d'utiliser une seringue préremplie de Fulphila 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.
- Fulphila est administré par injection dans le tissu situé juste sous la peau (injection sous-cutanée).
- X Ne retirez pas le capuchon gris de la seringue préremplie tant que vous n'êtes pas prêt à l'injecter.
- X 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.
- X N'essayez pas d'activer la seringue préremplie avant l'injection.
- X N'essayez pas de retirer le système transparent de protection de l'aiguille de la seringue préremplie.

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

Étape 1 : Préparation du matériel

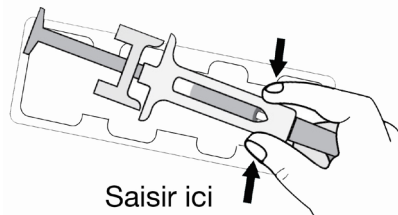
- A. Retirez la barquette contenant la seringue préremplie de la boîte et placez le matériel nécessaire à portée de main : tampons imbibés d'alcool, les cotons ou les compresses de gaze, les pansements et le conteneur à objets tranchants (non inclus).

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

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

- X N'essayez pas de réchauffer la seringue préremplie en utilisant une source de chaleur telle que l'eau chaude ou le four à micro-ondes.
- X Ne laissez pas la seringue préremplie exposée directement au soleil.
- X N'agitez pas la seringue préremplie.
- Tenez les seringues préremplies hors de la vue et de la portée des enfants.

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

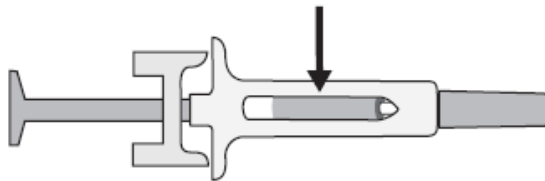


Pour des raisons de sécurité :

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

- C. Vérifiez le médicament et la seringue préremplie.

Médicament

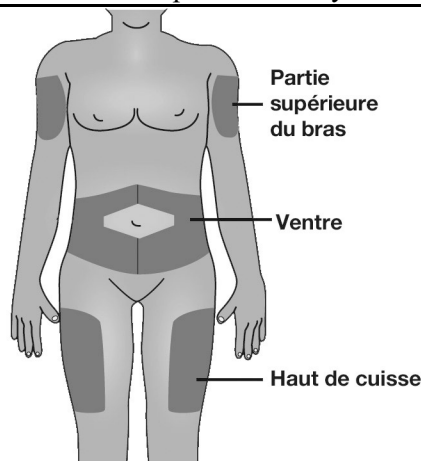


- X N'utilisez pas la seringue préremplie si :
 - Le produit est trouble ou s'il contient des particules. Le liquide doit être limpide et incolore.
 - Une partie du dispositif apparaît fissurée ou cassée.
 - Le capuchon gris de l'aiguille a été retiré ou n'est pas correctement fixé.
 - La date de péremption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

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

Étape 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).

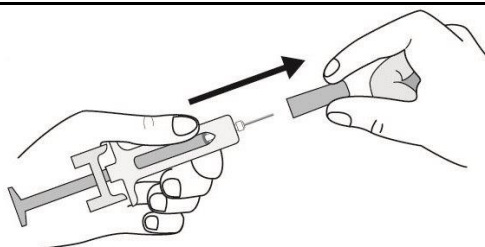
Nettoyez votre site d'injection en utilisant un tampon imbibé d'alcool. Laissez la peau sécher.

X Ne touchez pas le site d'injection avant l'injection.

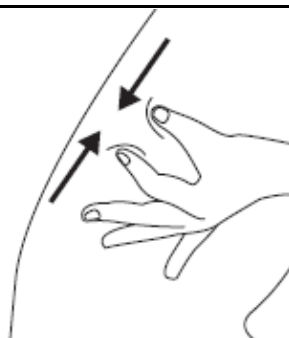


N'injectez pas dans des zones où la peau est tendue, contusionnée, rouge ou dure. Evitez de pratiquer l'injection dans des zones présentant des cicatrices ou des vergetures.

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



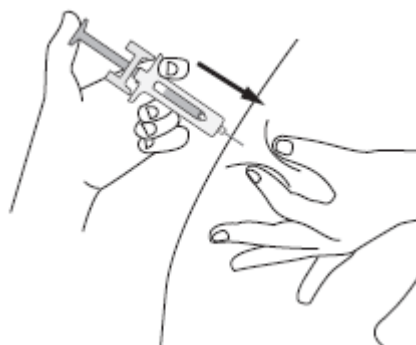
C Pincez la peau du site d'injection pour créer une surface ferme.



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

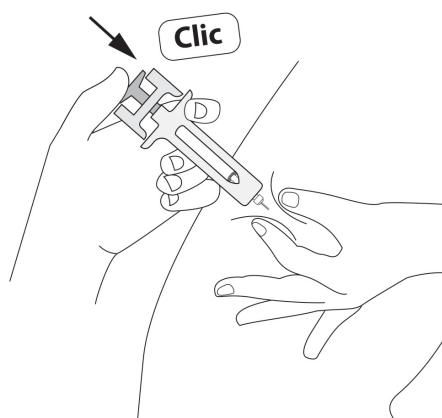
Étape 3 : Injection

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



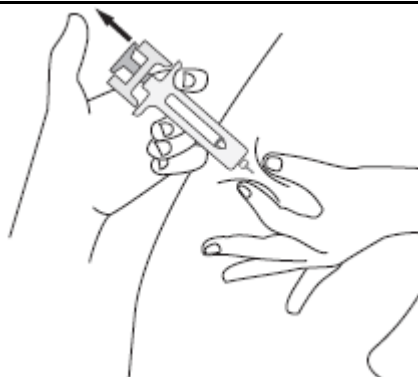
X Ne touchez pas la surface de peau nettoyée.

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



Il est important de pousser le piston jusqu'au bout après le « clic » pour administrer la dose complète.

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



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

X Ne remettez pas le capuchon gris de l'aiguille sur la seringue préremplie après utilisation.

Pour les professionnels de santé uniquement

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

Étape 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 que faire des médicaments inutilisés. 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.

X Ne réutilisez pas la seringue préremplie.

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

B | Examinez le site d'injection.

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