

MONOGRAPHIE

▼ 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 « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pelmeg 6 mg solution injectable en seringue préremplie.

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 « Propriétés pharmacodynamiques ».

Excipient à effet notoire :

Chaque seringue préremplie contient 30 mg de sorbitol (E 420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution injectable limpide, incolore.

INFORMATIONS CLINIQUES

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).

Posologie et mode d'administration

Le traitement par Pelmeg 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 Pelmeg est recommandée pour chaque cycle de chimiothérapie, administrée au moins 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du pegfilgrastim chez les enfants n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont présentées aux rubriques « Effets indésirables », « Propriétés pharmacodynamiques » et « Propriétés pharmacocinétiques », mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Patients insuffisants rénaux

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients insuffisants rénaux, y compris ceux présentant une insuffisance rénale terminale.

Mode d'administration

Pelmeg est administré par injection sous cutanée. L'injection doit être faite dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras. Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique « Précautions particulières d'élimination et manipulation ».

Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Liste des excipients ».

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés dans le dossier du patient.

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

Le facteur de croissance de la lignée granulocytaire peut stimuler la croissance des cellules myéloïdes *in vitro* et des effets similaires ont pu être observés sur certaines cellules non myéloïdes *in vitro*.

La sécurité et l'efficacité de Pelmeg n'ont pas été étudiées chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique, de leucémie myéloïde chronique ou de LAM secondaire ; par conséquent, Pelmeg 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 de Pelmeg 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 de Pelmeg 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 effets indésirables pulmonaires ont été rapportés, en particulier des pneumopathies interstitielles. Les risques peuvent être majorés chez les patients ayant des antécédents récents d'infiltrats pulmonaires ou de pneumonie (voir rubrique « Effets indésirables »). 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, Pelmeg doit être arrêté après avis du médecin et un traitement approprié doit être instauré (voir rubrique « Effets Indésirables »).

Glomérulonéphrite

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

Syndrome de fuite capillaire

Un syndrome de fuite capillaire a été observé après l'administration de facteur de croissance de la lignée granulocytaire et est caractérisé par une hypotension, une hypoalbuminémie, des oedèmes 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 le recours à des soins intensifs (voir rubrique « Effets Indésirables »).

Splénomégalie et rupture splénique

Après administration de pegfilgrastim, des cas généralement asymptomatiques de splénomégalie ainsi que des cas de rupture splénique, y compris quelques cas d'issue fatale, ont été observés (voir rubrique « Effets Indésirables »). 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 administrée selon le schéma posologique prescrit. Une surveillance régulière du nombre de plaquettes et de l'hématocrite est recommandée. Une précaution particulière doit être prise lors de l'administration d'une chimiothérapie, en monothérapie ou en association, connue pour être responsable de thrombopénies sévères.

Anémie falciforme

Des crises drépanocytaires ont été associées à une utilisation de pegfilgrastim chez des patients porteurs sains de la drépanocytose ou atteints d'anémie falciforme (voir rubrique « Effets Indésirables »). Par conséquent, Pelmeg doit être prescrit avec précaution chez les patients porteurs sains de la 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. Compte tenu des effets cliniques et du 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 Pelmeg doit être arrêté de façon définitive chez les patients présentant une hypersensibilité cliniquement significative. Ne pas administrer Pelmeg 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. Les anticorps liants sont présents 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 une TDM et s'est résolue après l'arrêt du traitement par G-CSF (voir rubrique « Effets Indésirables »).

Autres mises en garde

La sécurité et l'efficacité de Pelmeg 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.

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) doivent 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 ».

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

Pelmeg 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 de Pelmeg et d'un agent de chimiothérapie n'a pas été évaluée chez les patients. Dans les modèles animaux, l'administration concomitante de pegfilgrastim et de 5-fluorouracile (5-FU) ou d'autres antimétabolites a montré une potentialisation de l'effet myélosupprimeur.

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 sécurité et l'efficacité de Pelmeg 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.

Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du pegfilgrastim chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »). Pelmeg n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du pegfilgrastim/de ses métabolites dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Pelmeg en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Le pegfilgrastim n'a pas affecté la performance de reproduction ou la fertilité chez les rats mâles et femelles recevant des doses hebdomadaires cumulées environ 6 à 9 fois supérieures à la dose humaine recommandée (basée sur la surface corporelle) (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »).

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

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

Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus souvent rapportés ont été les douleurs osseuses (très fréquent $\geq 1/10$) et les douleurs musculo-squelettiques (fréquent). Les douleurs osseuses ont été en général d'intensité légère à modérée, transitoires et ont pu être contrôlées chez la plupart des patients par l'administration d'antalgiques classiques.

Des réactions d'hypersensibilité, incluant rash cutané, urticaire, angio-oedème, 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 $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Des réactions allergiques graves, incluant une anaphylaxie, peuvent apparaître chez les patients recevant le pegfilgrastim (peu fréquent) (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Un syndrome de fuite capillaire, pouvant engager le pronostic vital si le traitement n'est pas initié à temps, a été peu fréquemment rapporté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) chez des patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie après l'administration de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire ; voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et section « Description de certains effets indésirables » ci-dessous.

Une splénomégalie, en général asymptomatique, est peu fréquente.

Des cas peu fréquents de rupture splénique dont certains pouvant être d'issue fatale ont été observés après administration de pegfilgrastim (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Des cas peu fréquents d'effets indésirables pulmonaires incluant pneumonie interstitielle, oedème pulmonaire, infiltration et fibrose pulmonaires, ont été rapportés. Peu fréquemment ils ont entraîné une insuffisance respiratoire ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) pouvant être d'issue fatale (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Des cas isolés de crises drépanocytaires ont été rapportés chez des patients porteurs sains de la drépanocytose ou atteints d'anémie falciforme (peu fréquent chez les patients atteints d'anémie falciforme) (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Liste tabulée des effets indésirables

Les données dans le tableau ci-dessous décrivent les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques et de façon spontanée. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un 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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Très rare ($< 1/10\ 000$)
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombopénie ¹ Hyperleucocytose ¹	Crises drépanocytaires ² Splénomégalie ² Rupture splénique ²		
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité Anaphylaxie		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Augmentation du taux 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	Hémorragie pulmonaire	

			pulmonaire, infiltrats et fibrose pulmonaires) Hémoptysie		
Affections gastrointestinales	Nausées ¹				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Syndrome de Sweet (dermatose fébrile aiguë) ^{1,2} Vascularite cutanée ^{1,2}	Syndrome de Stevens-Johnson	
Affections musculosquelettiques et systémiques	Douleurs osseuses	Douleurs musculosquelettiques (myalgies, arthralgies, douleur aux extrémités, douleurs dorsales, douleurs musculosquelettiques, cervicalgies)			
Affections du rein et des voies urinaires			Glomérulonéphrite ²		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleur au site d'injection Douleur thoracique non cardiaque ¹	Réaction au site d'injection ²		
Investigations			Augmentation des taux de lactate déshydrogénase et de phosphatase alcaline ¹ Anomalie des tests de la fonction hépatique avec augmentation transitoire des ALAT ou des ASAT ¹		

¹ Voir section « 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 menées chez des adultes qui ont étayé l'autorisation de mise sur le marché. 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, bien que dans certains cas, les hémopathies malignes sous-jacentes aient pu jouer un rôle.

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 le pegfilgrastim n'est pas connu.

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

Des cas fréquents d'hyperleucocytose (leucocytes > 100 x 10⁹/L) ont été rapportés (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Des augmentations réversibles, légères à modérées, des taux d'acide urique et de phosphatase alcaline, sans signes cliniques associés, ont été peu fréquentes ; des augmentations réversibles, légères à modérées, du taux 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'ALAT (alanine aminotransférase) ou de l'ASAT (aspartate aminotransférase), ont été observés chez les patients ayant reçu du pegfilgrastim après chimiothérapie cytotoxique. Ces augmentations étaient transitoires et les valeurs sont revenues à la normale.

Des cas fréquents de thrombopénie ont été rapportés.

Des cas de syndrome de fuite capillaire ont été observés après commercialisation lors de l'utilisation de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire. Ils sont généralement apparus chez des patients ayant des pathologies malignes à un stade avancé, une septicémie, recevant de multiples médicaments de chimiothérapie ou sous aphérèse (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

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 %) par rapport 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 les douleurs osseuses (voir rubriques « Propriétés pharmacodynamiques » et « Propriétés pharmacocinétiques »).

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

Surdosage

Des doses uniques de 300 µg/kg ont été administrées par voie sous-cutanée à un nombre limité de volontaires sains et de patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules sans effets indésirables graves. Les événements indésirables étaient similaires à ceux des sujets recevant des doses inférieures de pegfilgrastim.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunostimulants, facteur de croissance, Code ATC : L03AA13

Pelmeg 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 stades II à 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 une 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 % : -0,15 ; 0,63). Sur l'ensemble de l'étude, le taux de neutropénie fébrile a été de 13 % chez les patientes traitées par pegfilgrastim comparé à 20 % chez les patientes traitées par filgrastim (différence de 7 % ; IC à 95 % : -19 % ; 5 %). Dans une seconde étude (n = 310), avec une dose ajustée au poids de la patiente (100 µg /kg), la durée moyenne de la neutropénie de grade 4 pour le groupe pegfilgrastim a été de 1,7 jour comparée à 1,8 jour pour le groupe filgrastim (différence de 0,03 jour ; IC à 95 % : -0,36 ; 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 % : -16,8 % ; -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 que chez celles du groupe placebo (1 % *versus* 17 %, p < 0,001). L'incidence des hospitalisations et de l'utilisation d'anti-infectieux par voie IV, associées à un diagnostic clinique de neutropénie fébrile, a été plus faible dans le groupe pegfilgrastim que dans le groupe placebo (1 % *versus* 14 %, p < 0,001 ; et 2 % *versus* 10 %, p < 0,001).

Une petite étude (n = 83) de phase II, randomisée 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

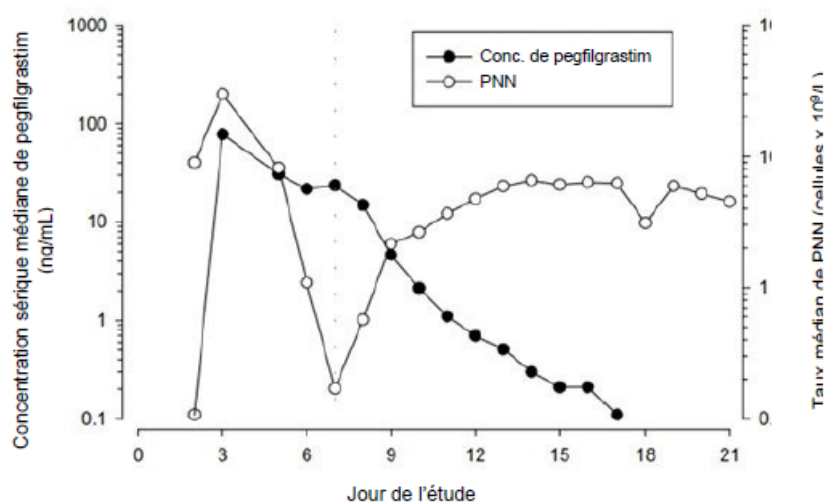
médian de récupération d'une neutropénie sévère a été estimé à 22 jours dans les deux groupes traités. L'effet à long terme n'a pas été étudié (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Dans une étude de phase II (n = 37) multicentrique, randomisée, en ouvert, chez des enfants présentant un sarcome et ayant reçu une dose de pegfilgrastim de 100 µg/kg après un premier cycle de chimiothérapie associant vincristine, doxorubicine et cyclophosphamide (VAdriaC/IE), la durée de la neutropénie sévère (neutrophiles < 0,5 x 10⁹) était plus longue chez les jeunes enfants âgés de 0 à 5 ans (8,9 jours) que chez les enfants âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 21 ans (6 jours et 3,7 jours, respectivement) et les 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 %), par rapport aux enfants âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 21 ans (70 % et 33 %, respectivement) et aux adultes (voir rubriques « Effets indésirables » et « Propriétés pharmacocinétiques »).

Propriétés pharmacocinétiques

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

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



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

Personnes âgées

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

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du pegfilgrastim a été étudiée chez 37 enfants atteints d'un sarcome et ayant reçu une dose de pegfilgrastim de 100 µg/kg après la fin d'une chimiothérapie (VAdriaC/IE). Les plus jeunes enfants (0 à 5 ans) ont présenté une exposition moyenne au pegfilgrastim (ASC) (± écart-type) (47,9 ± 22,5 µg.h/mL) plus élevée que les enfants âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 21 ans (22,0 ± 13,1 µg.h/mL et 29,3 ± 23,2 µg.h/mL respectivement) (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »). À l'exception du groupe d'enfants les plus jeunes (0-5 ans), l'ASC moyenne chez les enfants semble

similaire à celle des adultes présentant un cancer du sein à haut risque de stades II à IV et ayant reçu 100 µg/kg de pegfilgrastim après la fin d'une chimiothérapie par doxorubicine/docétaxel (voir rubriques « Effets indésirables » et « Propriétés pharmacodynamiques »).

Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée ont mis en évidence les effets pharmacologiques attendus, telles qu'une augmentation du nombre de leucocytes, une hyperplasie myéloïde de la moelle osseuse, une hématopoïèse extramédullaire et une splénomégalie.

Aucun effet indésirable n'a été observé dans la progéniture de rates 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-foetale (pertes embryonnaires), qui n'a pas été 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 le rat indiquent que la performance de reproduction, la fertilité, le cycle oestral, 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 observations pour l'homme n'est pas connue.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Acétate de sodium*
Sorbitol (E 420)
Polysorbate 20
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

* L'acétate de sodium est préparé en mélangeant de l'acétate de sodium trihydraté et de l'acide acétique.

Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, particulièrement avec les solutions de chlorure de sodium.

Durée de conservation

2 ans.

Précautions particulières de conservation

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

Pelmeg peut être exposé à température ambiante (ne dépassant pas 30° C) pendant une période unique maximale de 96 heures. Si Pelmeg est laissé à température ambiante pendant plus de 96 heures, il doit être éliminé.

Ne pas congeler. Une exposition accidentelle à des températures de congélation pendant deux périodes de moins de 72 heures chacune n'a pas d'effet délétère sur la stabilité de Pelmeg.

Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Chaque seringue préremplie contient 0,6 mL de solution injectable. Boîte d'une seringue préremplie emballée dans une plaquette.

Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Avant administration, la solution de Pelmeg 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 celui-ci biologiquement inactif.

Laisser la seringue préremplie atteindre la température ambiante avant l'injection.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

MUNDIPHARMA CORPORATION (IRELAND) LIMITED,
MILLBANK HOUSE, ARKLE ROAD,
SANDYFORD INDUSTRIAL ESTATE, DUBLIN 18,
IRLANDE

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

- 34009 301 634 8 1 : PELMEG 6 mg, solution injectable – Seringue préremplie (verre) – 0,6 mL (10 mg/mL) – Boîte de 1 seringue préremplie. (591,19€)

DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

20 novembre 2018.

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

20 décembre 2019

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Uniquement sur ordonnance

Respecter les doses prescrites

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière trimestrielle.

Agréé Coll., Remboursement Sec. Soc. à 100 %

Exploitant : Mundipharma SAS, 7-11 Quai André Citroën, 75015 Paris - Tel : 01 40 65 29 29

® : **Pelmeg** est une marque enregistrée.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par Mundipharma France ayant pour finalité la gestion des relations entre Mundipharma et vous, la gestion et le suivi de l'activité d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments, la remontée de remarques ou observations relatives à la qualité de la visite médicale, la communication médicale et scientifique, ainsi que pour vous proposer de participer à des enquêtes ou études de marché.

Le traitement est fondé sur les intérêts légitimes (économiques, en termes d'organisation et de développement de l'activité) poursuivis par Mundipharma et/ou est nécessaire au respect d'une obligation légale à laquelle Mundipharma est soumis (article L. 162-17-4 du Code de la sécurité sociale). Vos données (identité, code d'identification OneKey, n° RPPS, parcours et environnement professionnels, coordonnées professionnelles, centres d'intérêt) peuvent être collectées directement auprès de vous (lorsque nous sommes en contact direct avec vous), auprès d'IQVIA (prestataire spécialisé à cet effet nous fournissant la base « OneKey ») ou à partir de sources accessibles au public telles que le répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS), l'annuaire santé et les sites internet publics des établissements de santé.

Vos données sont conservées pendant la période pendant laquelle vous exercez votre activité professionnelle. Les données relatives à la planification et l'historique des interactions entre Mundipharma et vous sont conservées pendant une durée de 2 ans suivant le dernier contact avec notre laboratoire.

Vos données sont accessibles aux collaborateurs de Mundipharma concernés, aux prestataires agissant pour le compte de Mundipharma, à IQVIA et à l'établissement de santé au sein duquel vous exercez votre activité, si ce dernier en fait la demande ou si cette disposition est prévue dans les règles de visite imposées par la Direction de votre établissement.

Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'effacement de vos données, d'un droit à la limitation et d'un droit d'opposition au traitement (sauf pour les traitements relevant d'une obligation légale à laquelle Mundipharma est soumis), ainsi que du droit de définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès. Vous pouvez librement accepter ou refuser les interactions avec Mundipharma dans le cadre de la prospection et du démarchage (par ex. vous pouvez refuser les visites médicales des délégués de Mundipharma). En particulier, vous pouvez demander à être retiré de notre base « prospectus » et/ou de la base « OneKey » gérée par IQVIA, sans avoir à vous justifier. Toutefois, lorsque vous acceptez les actions d'information promotionnelle de la part de Mundipharma, les traitements qui relèvent d'une obligation légale de Mundipharma conformément à la Charte et au Référentiel de certification promotionnelle (par ex. la planification et la traçabilité des interactions entre Mundipharma et vous) ne peuvent pas faire l'objet d'une demande d'effacement ou d'opposition. Ces droits peuvent être exercés auprès du Délégué à la protection des données (DPO) de Mundipharma aux coordonnées suivantes : CNIL@mundipharma.fr ou Mundipharma – Direction Juridique, Tour Cristal, 7-11 quai André Citroën, 75015 – Paris. Vous pouvez à tout moment introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle telle que la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Dans l'éventualité où la visite serait suivie d'un repas impromptu, vos données feront l'objet d'un traitement à des fins de respect du dispositif « anti-cadeaux » et de transparence des liens d'intérêt. Veuillez consulter la mention d'information prévue à cet effet sur la feuille d'émargement qui vous est remise par votre interlocuteur Mundipharma.

Pour obtenir plus d'informations sur la façon dont Mundipharma traite vos données, rendez-vous sur le site <http://www.mundipharma.fr> dans la rubrique « Protection des données ».