

## Données de sécurité\*

### Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients

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

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 :**

Le pegfilgrastim doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM), les effets à long terme du pegfilgrastim n'ayant pas été établis.

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*.

Le pegfilgrastim ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique, de leucémie myéloïde chronique ou de LAM secondaire.

Il importe de bien différencier le diagnostic d'une transformation blastique d'une leucémie myéloïde chronique de celui d'une leucémie aiguë myéloïde.

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

### **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.

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 Effets indésirables).

### **Glomérulonéphrite**

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

### **Syndrome de fuite capillaire**

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 Effets indésirables).

### **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 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 aux doses et délais prévus.

Une surveillance régulière du nombre de plaquettes et de l'hématocrite est recommandée.

Une précaution particulière doit être prise lors de l'administration d'une chimiothérapie, en monothérapie ou en association, connue pour être responsable de thrombopénies sévères.

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

Dans le cadre de l'étude observationnelle après commercialisation, le pegfilgrastim associé à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie a été associé à l'apparition de cas de syndrome myélodysplasique (SMD) et de leucémie aiguë myéloïde (LAM) chez les patients atteints de cancer du sein et du poumon. 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**

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**

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**

Le traitement par pegfilgrastim doit être arrêté de façon définitive chez les patients présentant une hypersensibilité cliniquement significative, incluant des réactions anaphylactiques.

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**

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.

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

### **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.

### **Grossesse et allaitement**

Grossesse : 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.

### Effets indésirables

Les effets indésirables les plus souvent rapportés étaient la douleur osseuse (très fréquent  $\geq 1/10$ ) et la douleur musculo-squelettique (fréquent  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ).

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  $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ).

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

Un syndrome de fuite capillaire, pouvant engager le pronostic vital si le traitement n'est pas initié à temps, a été peu fréquemment signalé ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) chez des patients atteints de cancer traités par chimiothérapie après l'administration de G-CSF.

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.

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.

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).

### **Effets indésirables très fréquents ( $\geq 1/10$ ) et fréquents ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ) rapportés au cours des essais cliniques et de façon spontanée :**

#### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

*Fréquent* : Thrombopénie, leucocytose (leucocytes  $> 100 \times 10^9/L$ ).

#### **Affections du système nerveux**

*Très fréquent* : Céphalées.

#### **Affections gastro-intestinales**

*Très fréquent* : Nausées.

#### **Affections musculo-squelettiques et systémiques**

*Très fréquent* : Douleur osseuse.

*Fréquent* : Douleur musculosquelettique (myalgie, arthralgie, douleur aux extrémités, dorsalgie, douleur musculosquelettique, cervicalgie).

#### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

*Fréquent* : Douleur au site d'injection (administration initiale ou lors de la poursuite du traitement), douleur thoracique non cardiaque.

**Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le résumé des caractéristiques du produit.**

**Population pédiatrique** : 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.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de Pharmacovigilance (CRPV) ou sur [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

**\*Pour une information complète, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit Fulphila**