

MONOGRAPHIE

Pr NEULASTA^{MD}
(pegfilgrastim)

Solution stérile pour injection
(uniquement pour injection sous-cutanée)
6 mg (10 mg/mL)

Norme reconnue

Agent hématopoïétique
Facteur de croissance granulocytaire (G-CSF)

Fabriqué par :
Amgen Manufacturing, Limited,
filiale d'Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, Californie (É.-U.)
91320-1799

Date d'approbation :
11 février 2011

Distribué par :
Amgen Canada Inc.
6775 Financial Drive, Suite 100
Mississauga, Ontario
L5N 0A4

Numéro de contrôle : 142453

© 2011 Amgen Canada Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	15
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
TOXICOLOGIE	22
RÉFÉRENCES	24
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	25

Pr NEULASTA^{MD}
(pegfilgrastim)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Sous-cutanée	Solution stérile pour injection / 6 mg (10 mg/mL)	Sans objet <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

DESCRIPTION

NEULASTA (pegfilgrastim) est une forme à action prolongée du facteur de croissance granulocytaire humain recombinant (r-metHuG-CSF), ou filgrastim. NEULASTA est constitué de filgrastim dont le résidu de méthionine N-terminal forme une liaison covalente avec une molécule de polyéthylèneglycol (PEG) de 20 000 daltons. Le filgrastim est une protéine de 175 acides aminés dont la masse moléculaire est de 18 800 daltons; NEULASTA a une masse moléculaire totale de 39 000 daltons.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

NEULASTA (pegfilgrastim) est indiqué pour la réduction de la fréquence des infections se manifestant par une neutropénie fébrile chez les patients atteints d'un cancer non myéloïde et traités par des agents antinéoplasiques myélosuppresseurs.

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de NEULASTA chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

NEULASTA (pegfilgrastim) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux protéines dérivées d'*E. coli*, au pegfilgrastim, au filgrastim ou à tout autre composant de ce produit. Pour une liste complète des composants, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Des cas de rupture splénique, dont certains ayant entraîné la mort, ont été signalés à la suite de l'administration de NEULASTA (pegfilgrastim) et de son composé d'origine, le filgrastim (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités**).
- Des crises graves de drépanocytose ont été associées à l'administration de NEULASTA chez des patients atteints de ce type de maladie. L'administration du filgrastim, composé d'origine du pegfilgrastim, a également été associée à des crises graves de drépanocytose, ayant parfois entraîné la mort du patient (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Troubles hématologiques**).

Généralités

Comme on n'a pas évalué si NEULASTA (pegfilgrastim) entraînait une mobilisation des cellules souches périphériques (CSP), il ne doit pas être utilisé à cette fin.

Rupture splénique

Des cas de rupture splénique, dont des cas fatals, ont été signalés à la suite de l'administration de NEULASTA (pegfilgrastim) et de son composé d'origine, le filgrastim. Il faut vérifier la présence de splénomégalie ou de rupture splénique chez tout patient traité par NEULASTA se plaignant d'une douleur au quadrant supérieur gauche de l'abdomen et(ou) au sommet de l'épaule.

Emploi en association avec une chimiothérapie ou une radiothérapie

L'innocuité et l'efficacité de NEULASTA administré en concomitance avec une chimiothérapie cytotoxique n'ont pas été établies. En raison du risque d'augmentation de la sensibilité aux chimiothérapies cytotoxiques des cellules myéloïdes en phase de division rapide, il ne faut pas administrer NEULASTA dans les 14 jours précédant une chimiothérapie cytotoxique ni dans les 24 heures suivant cette chimiothérapie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'innocuité et l'efficacité de NEULASTA n'ont pas été évaluées chez des patients recevant une chimiothérapie associée à une myélosuppression retardée (p. ex., nitrosurées), de la mitomycine C ou des doses myélosuppressives d'un antimétabolite tel que le 5-fluorouracile (5-FU). L'administration concomitante de NEULASTA et de 5-FU ou d'autres antimétabolites n'a pas été évaluée chez l'humain, mais des études menées avec des modèles animaux ont montré que cette association pouvait intensifier la myélosuppression (voir TOXICOLOGIE).

L'innocuité et l'efficacité de NEULASTA n'ont pas été évaluées chez des patients recevant une radiothérapie.

Carcinogénèse et mutagénèse

Aucune étude de carcinogénèse ou de mutagénèse n'a été menée avec NEULASTA.

Effet potentiel sur les cellules cancéreuses

NEULASTA (pegfilgrastim) et le filgrastim sont des facteurs de croissance qui stimulent principalement la production des neutrophiles et de leurs précurseurs par leur liaison au récepteur du G-CSF. Compte tenu des données, la possibilité que NEULASTA agisse comme facteur de croissance pour tout type de tumeur ne peut être écartée. Des études avec randomisation ont montré que l'administration de filgrastim après une chimiothérapie pour le traitement d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA) n'a pas d'effet défavorable sur l'issue du traitement¹. L'emploi de NEULASTA en présence de LMA, de leucémie myéloïde chronique (LMC) et d'un syndrome myélodysplasique (SMD) n'a pas été étudié.

Troubles hématologiques (drépanocytose)

L'administration de NEULASTA chez des patients atteints de drépanocytose a été associée à des poussées graves de la maladie. L'administration du filgrastim, composé d'origine du pegfilgrastim, a aussi été associée à des poussées graves de drépanocytose, parfois menant au décès du patient. Seuls les médecins ayant reçu une formation spécialisée ou ayant de l'expérience dans le traitement de la drépanocytose peuvent prescrire NEULASTA à de tels patients, et ne doivent recourir à cette solution qu'après en avoir bien pesé les risques et les avantages potentiels.

Hypersensibilité/réactions allergiques

Des réactions de type allergique, comprenant anaphylaxie, éruptions cutanées, urticaire et érythème / bouffées vasomotrices, ont été signalées avec NEULASTA et le filgrastim lors du premier traitement ou de traitements ultérieurs. Dans certains cas, les symptômes sont réapparus à la reprise du traitement, ce qui porte à croire à une relation de cause à effet. Dans de rares cas, les réactions allergiques, y compris l'anaphylaxie, sont réapparues après l'arrêt du premier traitement anti-allergique. En cas de réaction allergique ou anaphylactique grave, il faut administrer le traitement approprié et cesser l'administration de NEULASTA de façon définitive. On a signalé la présence d'anticorps dirigés contre le filgrastim ou le pegfilgrastim, mais non celle d'anticorps neutralisants (voir EFFETS INDÉSIRABLES; Immunogénicité).

Vascularite cutanée

De très rares cas (< 1/10 000) de vascularite cutanée ont été signalés chez les patients traités par NEULASTA. Le mécanisme de la vascularite chez les patients recevant NEULASTA n'est pas connu.

Leucocytose

Dans des études cliniques menées avec NEULASTA, un nombre de leucocytes égal ou supérieur à $100 \times 10^9/L$ a été signalé chez moins de 1 % des patients atteints de cancer et recevant une chimiothérapie myélosuppressive (n = 930). Ces leucocytoses n'ont été associées à aucun des effets cliniques indésirables signalés.

Dans des études sur l'emploi de NEULASTA après une chimiothérapie, la majorité des effets secondaires signalés correspondaient aux effets habituellement observés après une chimiothérapie cytotoxique (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Étant donné que les patients sont susceptibles de recevoir des doses complètes de chimiothérapie selon le programme établi, ils pourraient courir un risque plus élevé de présenter une thrombopénie ou une anémie, ou de subir certaines des conséquences non hématologiques de l'augmentation des doses de chimiothérapie (veuillez consulter les renseignements thérapeutiques sur les agents chimiothérapeutiques concernés). Une surveillance régulière de l'hématocrite et de la numération plaquettaire est recommandée. Il faut également faire preuve de prudence lorsqu'on administre NEULASTA en concomitance avec des agents dont on sait qu'ils peuvent réduire le nombre de plaquettes.

Troubles respiratoires

Des cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ont été signalés après l'administration de NEULASTA et ont été jugés comme étant secondaires à un afflux de neutrophiles aux sites d'inflammation pulmonaire. Tout patient neutropénique traité par NEULASTA chez qui on observe fièvre, infiltrats pulmonaires ou détresse respiratoire doit faire l'objet d'une évaluation afin de déterminer la présence d'un SDRA. En cas de SDRA, il faut mettre fin au traitement par NEULASTA ou interrompre ce dernier jusqu'à la guérison du SDRA par un traitement médical approprié.

Fonction sexuelle/reproduction

Aucune étude n'a évalué l'effet de NEULASTA sur la fonction sexuelle ou la reproduction chez l'humain.

Populations particulières

Grossesse : Aucune femme enceinte n'a été exposée à NEULASTA lors des essais cliniques. NEULASTA ne doit être utilisé pendant la grossesse que si ses avantages potentiels l'emportent sur les risques pour le fœtus (voir TOXICOLOGIE).

Allaitement : On ne sait pas si NEULASTA est excrété dans le lait humain, mais comme c'est le cas pour de nombreux médicaments, il n'est pas recommandé d'administrer NEULASTA aux femmes qui allaitent. Il ne doit être administré à une femme qui allaite que si les avantages potentiels l'emportent sur les risques.

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de NEULASTA chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies.

Personnes âgées (> 65 ans) : Parmi l'ensemble des sujets cancéreux ayant reçu NEULASTA au cours des études cliniques (n = 930), 139 (15 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, et 18 (2 %), de 75 ans ou plus. Aucune différence globale quant à l'innocuité ou à l'efficacité de NEULASTA n'a été observée entre ces patients et les sujets plus jeunes, et l'expérience clinique n'a pas non plus permis de dégager de différences quant à la réponse au traitement entre les patients âgés et les sujets plus jeunes. Toutefois, vu le petit nombre de patients âgés, on ne peut exclure l'existence de différences faibles, mais cliniquement pertinentes.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Pour évaluer l'état hématologique d'un patient et sa capacité à tolérer une chimiothérapie myélosuppressive, une formule sanguine et une numération plaquettaire doivent être obtenues avant l'administration de la chimiothérapie. NEULASTA a produit des profils de numération absolue des neutrophiles (NAN) similaires à ceux du filgrastim administré quotidiennement, dont un nadir hâtif, une durée plus courte de la neutropénie grave et un retour accéléré à une NAN normale, comparativement aux profils de NAN observés en l'absence d'un traitement par facteur de croissance. On recommande donc de vérifier régulièrement l'hématocrite, la numération leucocytaire et la numération plaquettaire, conformément aux indications cliniques.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Voir la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS au sujet de la rupture splénique, du SDRA, des réactions allergiques et de la drépanocytose.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Comme les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter ceux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détection des événements indésirables d'un médicament et pour l'approximation des taux.

Les données d'innocuité proviennent de 7 essais cliniques avec randomisation menés auprès de 932 patients porteurs d'un lymphome ou d'une tumeur solide (au niveau du sein ou du thorax) et ayant reçu NEULASTA (pegfilgrastim) après une chimiothérapie cytotoxique non myéloablatrice. Les taux des événements indésirables fréquents étaient similaires dans les divers groupes de traitement, tant lors des essais contrôlés par filgrastim (NEULASTA, n = 465; filgrastim, n = 331) que lors de l'essai contrôlé par placebo (NEULASTA, n = 467; placebo, n = 461). La plupart des manifestations indésirables ont été jugées par l'investigateur comme

étant des séquelles du cancer sous-jacent ou de la chimiothérapie cytotoxique. Au cours des essais contrôlés par filgrastim, les manifestations indésirables sont survenues à des fréquences variant entre 15 et 72 %, et comprenaient : nausées, fatigue, alopecie, diarrhée, vomissements, constipation, fièvre, anorexie, douleurs squelettiques, céphalées, altération du goût, dyspepsie, myalgie, insomnie, douleurs abdominales, arthralgie, faiblesse généralisée, œdème périphérique, étourdissements, granulocytopenie, stomatite, mucosite et neutropénie fébrile. Les tableaux 1 et 2 résument les effets indésirables les plus souvent signalés au cours de ces essais cliniques avec randomisation.

Lors des essais cliniques comparant NEULASTA au filgrastim, des douleurs osseuses médullaires ont été signalées chez 26 % des patients traités par NEULASTA, soit une fréquence comparable à celle qu'on a observée chez les patients traités par filgrastim. Lors de l'étude comparant NEULASTA au placebo, les taux de douleurs osseuses étaient de 23 % et 16 %, respectivement. Ces douleurs étaient généralement d'intensité légère à modérée. Environ 17 % de l'ensemble des sujets (pour tous les effets indésirables de type douleur osseuse; 10 % pour les douleurs spécifiquement « osseuses ») ont utilisé des analgésiques non narcotiques, et moins de 6 % ont pris des analgésiques narcotiques pour traiter leurs douleurs osseuses. Aucun patient ne s'est retiré de l'étude en raison de douleurs osseuses.

Dans l'ensemble de ces études, aucun événement indésirable fatal ou à risque mortel n'a été attribué à NEULASTA. Un seul événement indésirable grave (dyspnée), survenu chez un seul patient, a été considéré comme possiblement lié à NEULASTA. Aucun cas de pleurésie, de péricardite ou de réaction généralisée majeure à NEULASTA n'a été signalé.

Aucun changement significatif n'a été observé dans les signes vitaux, et aucun signe d'interaction de NEULASTA avec d'autres médicaments n'a été noté au cours des essais cliniques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Tableau 1. Effets indésirables les plus souvent* signalés lors des essais cliniques avec randomisation utilisant le filgrastim comme agent de comparaison

Système organique et terme préconisé	NEULASTA (pegfilgrastim) (n = 465)	Filgrastim (n = 331)
Site d'administration		
Douleur au point d'injection	16 (3 %)	9 (3 %)
Organisme entier		
Douleur	8 (2 %)	4 (1 %)
Douleur thoracique (non d'origine cardiaque)	4 (1 %)	3 (1 %)
Œdème périorbitaire	3 (1 %)	0 (0 %)
Fièvre	3 (1 %)	4 (1 %)
SNC/SNP		
Céphalées	20 (4 %)	12 (4 %)
Appareil locomoteur		
Douleur squelettique	96 (21 %)	89 (27 %)
Myalgie	32 (7 %)	25 (8 %)
Arthralgie	27 (6 %)	19 (6 %)
Dorsalgie	19 (4 %)	26 (8 %)
Douleur aux membres	12 (3 %)	7 (2 %)
Douleur musculosquelettique	5 (1 %)	4 (1 %)
Douleur cervicale	4 (1 %)	3 (1 %)

* On a classé parmi les événements les plus fréquents ceux qui étaient signalés par ≥ 1 % des patients du groupe NEULASTA.

Tableau 2. Effets indésirables les plus souvent* signalés lors des essais cliniques avec randomisation utilisant un placebo comme témoin

Système organique et terme préconisé	NEULASTA (pegfilgrastim) (n = 467)	Placebo (n = 461)
Troubles du sang et du système lymphatique		
Leucocytose	5 (1 %)	1 (0 %)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	9 (2 %)	10 (2 %)
Troubles généraux / touchant le site d'administration		
Pyrexie	8 (2 %)	9 (2 %)
Fatigue	3 (1 %)	5 (1 %)
Infections et infestations		
Grippe	6 (1 %)	5 (1 %)
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		
Douleur osseuse	62 (13 %)	41 (9 %)
Myalgie	26 (6 %)	23 (5 %)
Arthralgie	32 (7 %)	19 (4 %)
Polymyalgie	8 (2 %)	7 (2 %)
Douleur musculosquelettique	14 (3 %)	5 (1 %)
Douleur aux membres	11 (2 %)	5 (1 %)
Dorsalgie	8 (2 %)	4 (1 %)
Polyarthralgie	5 (1 %)	0 (0 %)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	6 (1 %)	2 (0 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Alopécie	8 (2 %)	9 (2 %)

* On a classé parmi les événements les plus fréquents ceux qui étaient signalés par ≥ 1 % des patients du groupe NEULASTA.

Effets indésirables moins courants observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables suivants ont été signalés à un taux inférieur à 1 % lors des études cliniques contrôlées (survenus chez plus de 1 patient, et à une fréquence supérieure à celle qu'on a notée avec le filgrastim) :

Troubles généraux / touchant le site d'administration : hématome au point d'injection;

Infections et infestations : rhinite;

Troubles du système nerveux : hypertonie;

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : œdème périorbitaire.

Les effets indésirables suivants ont été signalés à un taux inférieur à 1 % lors des études cliniques contrôlées (survenus chez plus de 1 patient, et à une fréquence supérieure à celle qu'on a notée avec le placebo) :

Troubles généraux / touchant le site d'administration : douleur thoracique, douleur.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

On a observé des élévations spontanément réversibles, d'intensité légère à modérée, touchant les LDH, les phosphatases alcalines et l'acide urique. La plupart des modifications ont été attribuées à une expansion de la moelle osseuse après stimulation par la cytokine ainsi qu'à la chimiothérapie et à la maladie métastatique. Les taux de ces modifications entraînées par NEULASTA (par rapport au filgrastim et au placebo) se chiffraient comme suit : LDH (18 %, contre 29 % et 18 %), phosphatases alcalines (11 %, contre 16 % et 12 %) et acide urique (10 %, contre 9 % et 13 % [1 % des cas d'élévation de l'acide urique signalés dans les groupes recevant le filgrastim et NEULASTA ont été jugés graves]).

Au cours des études cliniques menées avec NEULASTA, un nombre de leucocytes égal ou supérieur à $100 \times 10^9/L$ a été signalé chez moins de 1 % des patients atteints de cancer et recevant une chimiothérapie myélosuppressive (n = 930). Ces leucocytoses n'ont été associées à aucun des effets cliniques indésirables signalés.

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité avec NEULASTA. La fréquence d'apparition d'anticorps chez les patients traités par NEULASTA n'est pas bien établie. Les données recueillies portent à croire qu'une faible proportion de patients ont produit des anticorps fixant le filgrastim ou NEULASTA, mais la nature et la spécificité de ces anticorps restent à déterminer. Aucun anticorps neutralisant n'a été décelé lors de dosages biologiques effectués sur culture cellulaire chez 46 patients (9 %, n = 534) qui avaient apparemment produit des anticorps liants. La détection d'anticorps dépend grandement de la sensibilité et de la spécificité du test et plusieurs facteurs, comme la façon de manipuler les échantillons, la prise concomitante d'autres médicaments et la maladie sous-jacente, peuvent influencer sur la fréquence de détection d'anticorps lors d'une épreuve. La comparaison de la fréquence d'apparition d'anticorps dirigés contre NEULASTA avec celle d'anticorps dirigés contre d'autres produits pourrait donc donner des résultats trompeurs.

Des cytopénies dues à la formation d'anticorps dirigés contre des facteurs de croissance exogènes ont été signalées en de rares occasions chez des patients traités par d'autres facteurs de croissance recombinants. En principe, il se peut qu'un anticorps dirigé contre NEULASTA puisse entraîner une réaction croisée vis-à-vis du G-CSF endogène, et provoquer ainsi une neutropénie à médiation immunitaire, mais ce phénomène n'a pas été observé lors des études cliniques.

Effets indésirables observés après la commercialisation du médicament

Outre les événements indésirables cités précédemment, des effets indésirables ont été observés après la commercialisation chez des patients recevant NEULASTA, y compris :

- Rupture splénique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Rupture splénique)
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Troubles respiratoires)
- Réactions allergiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Hypersensibilité / Réactions allergiques)
- Crise provoquée par la drépanocytose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Troubles hématologiques)
- Réactions au point d'injection (douleur, induration et érythème local)
- Érythème et bouffées vasomotrices généralisés
- Syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique)
- Vascularite cutanée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Vascularite cutanée)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude n'a porté sur les interactions médicamenteuses entre NEULASTA (pegfilgrastim) et d'autres médicaments. Les produits qui, comme le lithium, peuvent intensifier la libération des neutrophiles, doivent être utilisés avec prudence, et le nombre de neutrophiles devra être mesuré plus souvent chez les patients recevant de tels agents.

Interaction médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-aliments

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

L'activité hématopoïétique accrue de la moelle osseuse notée en réponse au traitement par facteur de croissance a été associée à des modifications transitoires positives observables par imagerie osseuse. Il faut donc tenir compte de ce phénomène au moment d'interpréter les résultats d'épreuves d'imagerie osseuse.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

NEULASTA (pegfilgrastim) doit être administré au moins 24 heures après l'administration d'une chimiothérapie cytotoxique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

L'insuffisance rénale, y compris la maladie rénale de stade terminal, ne semble exercer aucun effet sur la pharmacocinétique de NEULASTA et n'exige aucune modification de la posologie.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de NEULASTA (pegfilgrastim) est une injection sous-cutanée unique de 6 mg par cycle de chimiothérapie. NEULASTA doit être administré au moins 24 heures après l'administration d'une chimiothérapie cytotoxique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dose oubliée

Si une dose prévue a été oubliée, NEULASTA ne doit pas être administré dans les 14 jours précédant le prochain cycle de chimiothérapie cytotoxique.

Administration

NEULASTA a été conçu pour être administré uniquement par voie sous-cutanée et ne doit pas être administré autrement. NEULASTA ne doit être mélangé à aucun diluant.

NEULASTA ne doit pas être agité vigoureusement.

Après l'injection de NEULASTA au moyen d'une seringue préremplie à usage unique, le patient doit activer le dispositif de protection UltraSafe^{MD} en gardant les doigts derrière l'aiguille, puis en tenant la seringue d'une main par la prise pour les doigts et en faisant glisser le dispositif de protection de manière à recouvrir entièrement l'aiguille. Un déclic se fait entendre lorsque le

dispositif de protection est en place. REMARQUE : Si le déclic ne se fait pas entendre, il est probable que le dispositif de protection ne soit pas activé correctement.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

La dose maximale tolérée de NEULASTA (pegfilgrastim) n'a pas été établie chez l'humain. L'administration de NEULASTA à une dose de 300 µg/kg (n = 12), soit environ 3 fois la dose recommandée, entraîne un profil d'événements indésirables semblable à celui qu'on observe avec la dose recommandée.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

NEULASTA (pegfilgrastim) et le filgrastim sont tous deux des facteurs de stimulation des colonies qui agissent sur les cellules hématopoïétiques en se liant à des récepteurs de surface particuliers, stimulant ainsi la prolifération, la différenciation, l'engagement et l'activation fonctionnelle des cellules matures^{2,3}. Des études portant sur la prolifération cellulaire, la liaison aux récepteurs et la fonction des neutrophiles montrent que le filgrastim et le pegfilgrastim ont un mode d'action similaire. Le pegfilgrastim a une clairance rénale plus faible et une activité *in vivo* plus longue que le filgrastim.

Pharmacodynamique et pharmacocinétique

La pharmacocinétique et la pharmacodynamique de NEULASTA (pegfilgrastim) ont été étudiées chez des patients atteints de cancer. La pharmacocinétique du pegfilgrastim s'est révélée non linéaire chez les patients cancéreux, et sa clairance a diminué avec l'augmentation de la dose. Les neutrophiles jouent un rôle important dans la clairance du pegfilgrastim, et la clairance sérique est liée à leur nombre. Par exemple, la concentration de pegfilgrastim a baissé rapidement lorsque le nombre de neutrophiles est revenu à la normale après la chimiothérapie myélosuppressive⁴. Outre le nombre de neutrophiles, le poids corporel semble également jouer un rôle. Les patients dont le poids corporel est élevé ont connu une exposition générale supérieure au pegfilgrastim après avoir reçu une dose ajustée en fonction de leur poids. On a noté une grande variabilité dans la pharmacocinétique du pegfilgrastim chez les patients cancéreux. La demi-vie du pegfilgrastim après une injection sous-cutanée variait entre 25 et 49 heures (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Tableau 3 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du pegfilgrastim après administration sous-cutanée à des patients cancéreux

	C_{max}	t_{1/2}	ASC_{0-∞}	Clairance
Dose unique* médiane	78,3-175 ng/mL	25-49 h	5640-15 000 ng·h/mL	6,68-17,7 mL/h/kg

* Doses de 100 µg/kg et de 6 mg

Populations et états particuliers

On n'a observé ni différence liée au sexe, ni distinction entre les personnes âgées atteintes de cancer (≥ 65 ans) et les sujets plus jeunes (< 65 ans) dans la pharmacocinétique de NEULASTA (pegfilgrastim; voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées). L'insuffisance rénale, y compris la maladie rénale de stade terminal, ne semble exercer aucun effet sur la pharmacocinétique du pegfilgrastim. Le profil pharmacocinétique du produit n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents, ni chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. L'effet de la race sur la pharmacocinétique n'a pas été évalué de façon adéquate.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

NEULASTA (pegfilgrastim) doit être conservé au réfrigérateur à une température située entre 2 et 8 °C (36 à 46 °F) et à l'abri de la lumière. Avant d'injecter NEULASTA, on peut le laisser atteindre la température ambiante pendant une période maximale de 72 heures. NEULASTA doit être jeté s'il est resté à la température ambiante pendant plus de 72 heures. Éviter de congeler NEULASTA; toutefois, si le produit est congelé par mégarde, le laisser décongeler au réfrigérateur avant de l'administrer. Jeter NEULASTA s'il est congelé une seconde fois.

Avant d'administrer NEULASTA, inspecter le produit pour s'assurer qu'il n'a pas changé de couleur et qu'il ne contient pas de particules. NEULASTA ne doit pas être administré dans l'une ou l'autre de ces éventualités.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

NEULASTA (pegfilgrastim) ne doit pas être agité vigoureusement.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

NEULASTA (pegfilgrastim) est un liquide stérile, limpide et incolore ne contenant aucun agent de conservation; il est destiné à l'administration sous-cutanée. Chaque seringue à usage unique (0,6 mL) de NEULASTA (10 mg/mL) contient 6 mg de pegfilgrastim (calcul fondé uniquement sur la masse protéique). Le produit est présenté à un pH de 4,0 dans 10 mmol d'acétate, 30,0 mg de sorbitol et 0,02 mg de polysorbate 20. La composition quantitative de NEULASTA (par seringue préremplie de 0,6 mL) est la suivante :

Pegfilgrastim	6 mg
Acétate	0,35 mg
Sorbitol	30,0 mg
Polysorbate 20	0,02 mg
Sodium	0,021 mg
Eau pour injection, USP q.s.	0,6 mL

Présentation

NEULASTA se présente sous forme de solution (0,6 mL) sans agent de conservation, contenant 6 mg de pegfilgrastim (10 mg/mL) dans une seringue à usage unique munie d'une aiguille de calibre 27 de 12,7 mm (½ pouce) et dotée du dispositif de protection UltraSafe^{MD}.

Le capuchon de l'aiguille préremplie à usage unique contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex) qui pourrait entraîner des réactions allergiques et ne devrait pas être manipulé par des personnes sensibles au latex.

Pour réduire le risque de piqûres accidentelles pour l'utilisateur, chaque seringue préremplie à usage unique est munie du dispositif de protection UltraSafe^{MD} qui est activé manuellement de manière à recouvrir l'aiguille à éliminer après usage.

NEULASTA est fourni dans une boîte contenant une seringue.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	pegfilgrastim
Nom chimique :	facteur de croissance granulocytaire humain méthionylé recombinant
Formule moléculaire et masse moléculaire :	Le pegfilgrastim a une masse moléculaire totale de 39 000 daltons.
Formule développée :	Le pegfilgrastim est composé de filgrastim (G-CSF humain méthionylé recombinant) dont le résidu de méthionine N-terminal forme une liaison covalente avec une molécule de polyéthylèneglycol (PEG) de 20 000 daltons. Le filgrastim, protéine composée de 175 acides aminés, est fabriqué par la technologie de l'ADN recombinant. Il est produit par la bactérie <i>Escherichia coli</i> (<i>E. coli</i>) dans laquelle on a inséré le gène humain du G-CSF. L'ordre des acides aminés du filgrastim est identique à la séquence naturelle prédite par l'analyse des séquences de l'ADN humain, si ce n'est l'addition d'une méthionine à l'extrémité N-terminale, nécessaire à son expression par <i>E. coli</i> . Étant donné que le filgrastim est produit par la bactérie <i>E. coli</i> , il n'est pas glycosylé et est donc différent du G-CSF humain.

Caractéristiques du produit

NEULASTA^{MD} (pegfilgrastim) est un liquide stérile, limpide et incolore.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et modalités de l'essai

Tableau 4. Résumé des données démographiques des essais menés sur des indications précises

N° de l'essai	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen en années (plage)	Sexe
980226	Essai de phase III, avec randomisation, à double insu, contrôlé par filgrastim	Dose s.-c. unique de 100 µg/kg/jour de pegfilgrastim ou dose s.-c. quotidienne de 5 µg/kg/jour de filgrastim, jusqu'à 4 cycles	310 (154 sous pegfilgrastim, 156 sous filgrastim)	pegfilgrastim : 50,9 (25-81) filgrastim : 51,8 (26-87)	306 femmes, 4 hommes
990749	Essai de phase III, avec randomisation, à double insu, contrôlé par filgrastim	Dose s.-c. unique de 6 mg de pegfilgrastim ou dose s.-c. quotidienne de 5 µg/kg/jour de filgrastim jusqu'à 14 jours et 4 cycles	157 (80 sous pegfilgrastim, 77 sous filgrastim)	pegfilgrastim : 51,9 (31-75) filgrastim : 52,6 (30-74)	156 femmes, 1 homme
20010144	Essai de phase III, avec randomisation, à double insu, contrôlé par placebo	Dose s.-c. unique de 6 mg de pegfilgrastim toutes les 3 semaines, jusqu'à 12 semaines	928 (463 sous pegfilgrastim, 465 sous placebo)	pegfilgrastim : 51,9 (21-88) placebo : 52,1 (24-76)	99 % de femmes

Résultats d'étude

Expérience clinique : réponse à NEULASTA (pegfilgrastim)

L'administration d'une injection sous-cutanée unique de NEULASTA après chaque cycle de chimiothérapie s'est révélée un moyen sûr et efficace de réduire la neutropénie et ses séquelles cliniques et ce, dans le cadre de divers schémas chimiothérapeutiques.

NEULASTA a été évalué dans le cadre de trois essais contrôlés de phase III à double insu et avec randomisation. Les résultats de deux essais contrôlés par traitement actif (n = 467) menés chez des sujets atteints d'un cancer du sein et traités par 4 cycles d'un schéma chimiothérapeutique incluant de la doxorubicine et du docétaxel ont montré la non-infériorité de NEULASTA par rapport au filgrastim. Une réduction similaire sur les plans clinique et statistique de la durée de la neutropénie grave (NAN < 0,5 x 10⁹/L; grade 4 selon l'OMS) a été observée chez les sujets qui ont reçu une seule injection de NEULASTA, soit sous forme d'une

dose fixe de 6 mg⁵, soit sous forme d'une dose calculée en fonction du poids (100 µg/kg)⁶, comparativement aux sujets qui ont reçu en moyenne 11 injections quotidiennes (cycle 1) de filgrastim à raison de 5 µg/kg/jour.

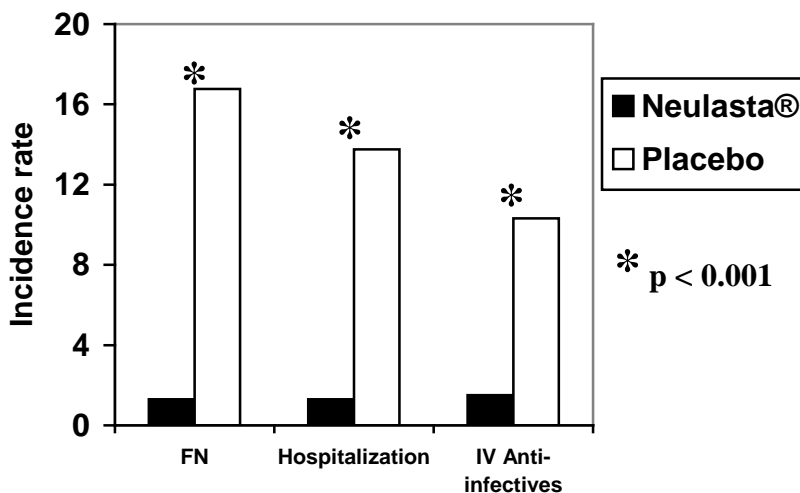
La durée moyenne (écart-type) de la neutropénie grave observée lors du cycle 1 chez des sujets ayant reçu une injection s.-c. unique de NEULASTA (dose fixe de 6 mg; n = 68) a été de 1,8 (1,4) jour contre 1,6 (1,1) jour chez ceux qui recevaient des injections quotidiennes de filgrastim (plage : 7 à 14 injections; n = 62). La différence entre les moyennes a été de 0,18 jour (IC à 95 % : -0,23 à 0,61). La durée des neutropénies graves observées dans les divers groupes de traitement s'est également révélée comparable lors de tous les cycles suivants. La fréquence des neutropénies fébriles (température corporelle $\geq 38,2$ °C associée à une NAN $< 0,5 \times 10^9/L$) notée pour l'ensemble des cycles a été plus faible chez les sujets traités par NEULASTA (13 %) plutôt que par filgrastim (20 %; différence de -7 %; IC à 95 % : -19 % à +5 %). Une injection s.-c. unique de NEULASTA par cycle de chimiothérapie s'est révélée sans danger et bien tolérée (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Le troisième essai a utilisé un placebo en guise de témoin et a évalué l'effet de NEULASTA sur la fréquence des neutropénies fébriles lors de la première administration, puis lors de tous les cycles suivants d'une chimiothérapie modérément myélosuppressive (docétaxel, 100 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 4 cycles) associée à une fréquence de neutropénie fébrile de 10 à 20 %⁷.

Dans le cadre de cet essai, 928 sujets présentant un cancer du sein métastatique ou non ont été traités par docétaxel. Le 2^e jour du cycle 1, ils ont été assignés au hasard à une dose s.-c. unique de 6 mg de NEULASTA ou à un placebo. Les sujets ayant reçu NEULASTA ou le placebo au cours du cycle 1 devaient continuer à recevoir respectivement NEULASTA ou le placebo pour tous les cycles suivants. Toutefois, les patients ayant présenté une neutropénie fébrile devaient être traités ouvertement par NEULASTA.

La fréquence de la neutropénie fébrile s'est révélée significativement inférieure sur le plan statistique chez les sujets assignés à NEULASTA plutôt qu'au placebo (1 % contre 17 %, $p \leq 0,001$). La fréquence des hospitalisations et de l'utilisation de produits anti-infectieux administrés par voie i.v. associées à un diagnostic clinique de neutropénie fébrile a été significativement inférieure dans le groupe NEULASTA par rapport au groupe placebo (1 % contre 14 %, $p \leq 0,001$; et 2 % contre 10 %, $p \leq 0,001$, respectivement [voir la figure 1]).

Figure 1. Pourcentage de sujets atteints de neutropénie fébrile (NF), hospitalisés et traités au moyen d'agents anti-infectieux administrés par voie i.v.



Neulasta® = Neulasta^{MD}
 Incidence rate = Incidence
 FN = NF
 Hospitalization = Hospitalisations
 IV Anti-infectives = Anti-infectieux par voie i.v.
 p<0.001 = p < 0,001

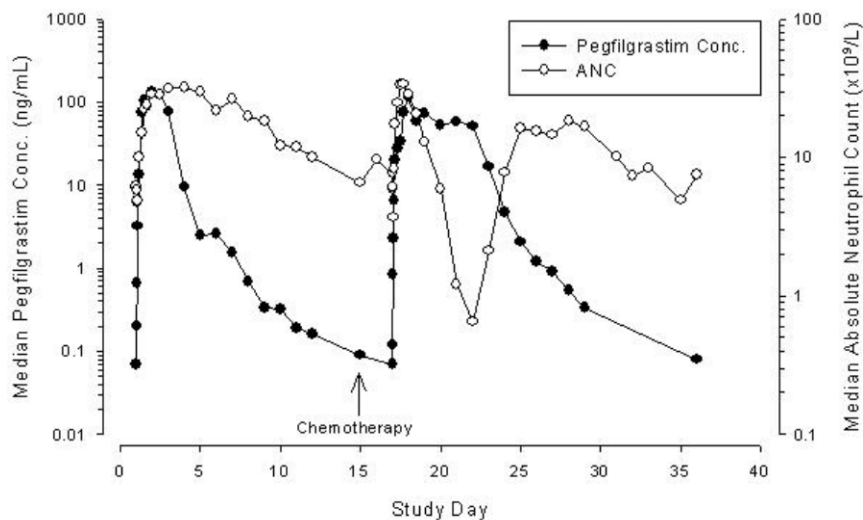
Les données issues des études de phase II menées auprès de patients recevant divers schémas chimiothérapeutiques visant différents types de cancers sont également venues étayer l'innocuité et l'efficacité de NEULASTA. Les études de détermination de la dose menées chez des sujets atteints d'un cancer du sein (n = 152)⁸, d'une tumeur thoracique (n = 92) ou d'un lymphome non hodgkinien (LNH; n = 49) ont montré que l'efficacité d'une injection unique de NEULASTA de 100 µg/kg est semblable à celle d'injections quotidiennes de filgrastim (5 µg/kg/jour) et supérieure à celle qu'on obtient avec l'administration de 30 ou de 60 µg/kg de NEULASTA pour ce qui est de réduire la durée des neutropénies graves et la fréquence des neutropénies fébriles. Une étude de phase II avec randomisation portant sur des sujets atteints d'un LNH ou d'un lymphome de Hodgkin (n = 60) appuie également l'innocuité et l'efficacité de NEULASTA.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La pharmacocinétique et la pharmacodynamique de NEULASTA (pegfilgrastim) ont été étudiées chez des patients atteints de cancer. La pharmacocinétique du pegfilgrastim s'est révélée non linéaire chez les patients cancéreux, et sa clairance a diminué avec l'augmentation de la dose. Les neutrophiles jouent un rôle important dans la clairance du pegfilgrastim, et la clairance sérique est liée au nombre de neutrophiles (clairance autorégulée à médiation par neutrophiles). Conformément au mécanisme de clairance autorégulateur, la concentration sérique du pegfilgrastim a rapidement baissé lorsque la numération des neutrophiles est revenue à la

normale après une chimiothérapie myélosuppressive (voir la figure 2)⁴. Outre le nombre de neutrophiles, le poids corporel semble également jouer un rôle. Les patients de poids corporel élevé ont connu une exposition générale supérieure au pegfilgrastim après avoir reçu une dose ajustée en fonction de leur poids. On a noté une grande variabilité dans la pharmacocinétique du pegfilgrastim chez les patients cancéreux. La demi-vie du pegfilgrastim après une injection sous-cutanée variait entre 25 et 49 heures.

Figure 2. Concentration sérique médiane de NEULASTA (pegfilgrastim) et profils de la numération absolue de neutrophiles chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (n = 3) après l'injection d'une dose unique de NEULASTA de 100 µg/kg avant et après la chimiothérapie



Median Pegfilgrastim Conc. (ng/mL) = Concentration médiane de pegfilgrastim (ng/mL)
Pegfilgrastim Conc. = Concentration de pegfilgrastim
ANC = NAN
Median Absolute Neutrophil Count (x10⁹/L) = Numération absolue des neutrophiles – médiane (x 10⁹/L)
Chemotherapy = Chimiothérapie
Study Day = Jour de l'étude

Effets pharmacologiques du pegfilgrastim sur les animaux

On a montré que le pegfilgrastim augmentait le nombre de neutrophiles chez les souris, les rats et les primates après l'administration d'une dose unique, tout comme le filgrastim en prises quotidiennes. L'augmentation de la concentration de neutrophiles circulants en réponse au pegfilgrastim est proportionnelle à la dose, peu importe la voie d'administration (i.v. ou s.-c.) à laquelle on a recours. Malgré la biodisponibilité plus faible liée aux doses administrées par voie s.-c., l'effet pharmacologique produit est semblable à celui de doses comparables administrées par voie i.v. On a montré dans des modèles animaux que le pegfilgrastim accélérât la normalisation du nombre de neutrophiles par suite de l'exposition à divers agents

chimiothérapeutiques, et qu'il entraînait le déplacement d'un nombre important de cellules souches vers le sang périphérique. Les modèles animaux ont également permis de montrer qu'une administration de pegfilgrastim, soit le même jour qu'une chimiothérapie, soit 24 heures plus tard, permettait d'élever le nombre de neutrophiles. Chez la souris, les fluctuations quotidiennes du nombre de neutrophiles sont moins importantes sous pegfilgrastim que sous filgrastim.

TOXICOLOGIE

Études précliniques

La toxicologie préclinique de NEULASTA (pegfilgrastim) a été étudiée chez des rats Sprague-Dawley^{MD} et des singes cynomolgus. Un essai a porté sur les effets d'une dose i.v. unique sur des rats. L'administration à des rats de doses i.v. uniques de pegfilgrastim allant jusqu'à 10 000 µg/kg n'a entraîné ni signe clinique, ni décès.

Les essais comportant des administrations répétées ont notamment porté sur des périodes de 2 semaines d'injections s.-c. (une aux deux jours), ou de 6 mois d'injections s.-c. ou i.v. (une fois par semaine) chez des rats, ainsi que sur 1 mois d'injections s.-c. (une fois par semaine) chez des singes. Ces administrations étaient intermittentes pour simuler le mode d'utilisation de NEULASTA (pegfilgrastim) prévu chez l'humain. Le pegfilgrastim a été bien toléré par les rats pendant les 6 mois d'administrations hebdomadaires de doses allant jusqu'à 1 000 µg/kg par voie s.-c., ou jusqu'à 300 µg/kg par voie i.v. Il en a été de même pour les singes cynomolgus recevant pendant 1 mois des injections s.-c. hebdomadaires allant jusqu'à 750 µg/kg. On n'a observé aucun effet sur le poids corporel, la consommation alimentaire ou la survie. Le pegfilgrastim a entraîné une hausse du nombre de leucocytes, principalement des neutrophiles segmentés, ainsi qu'une augmentation des granulocytes neutrophiles non segmentés à noyau incurvé, des monocytes et des lymphocytes. Le pegfilgrastim a également entraîné une réduction modeste du nombre d'érythrocytes, de la concentration d'hémoglobine et de l'hématocrite, une réduction des concentrations sériques de cholestérol, et une légère réduction des concentrations sériques de potassium, et il a augmenté le taux sérique des phosphatases alcalines. La constatation d'une splénomégalie a constitué la principale observation pathologique clinique. L'examen histopathologique a révélé une augmentation de la granulopoïèse neutrophile dans la moelle osseuse, ainsi qu'une hématopoïèse extramédullaire dans la rate, le foie et/ou les ganglions lymphatiques. Une leucocytose a également été observée dans la rate, le foie et les ganglions lymphatiques. Une légère inflammation, accompagnée d'une infiltration du point d'injection par des cellules mononucléaires, a été notée chez des singes traités au pegfilgrastim. Les changements observés ont eu tendance à se corriger à l'arrêt du traitement. Parmi les modifications observées spécifiquement lors des administrations effectuées tous les 2 jours chez des rats (≥ 500 µg/kg uniquement), mentionnons une faible élévation des ALT et/ou des AST, une légère myélofibrose de la moelle osseuse et un accroissement de l'activité ostéoblastique et ostéoclastique des os. La séroréactivité liée au pegfilgrastim s'est révélée nulle ou faible chez les rats, alors qu'elle a augmenté chez les singes en fonction de la dose et du temps; l'augmentation des neutrophiles sous l'action du pegfilgrastim s'est toutefois maintenue.

Le pegfilgrastim a entraîné des effets indésirables chez des lapines gravides exposées à des doses d'à peine 50 µg/kg tous les 2 jours. Des données non cliniques recueillies chez des rates gravides indiquent que de très faibles quantités de pegfilgrastim peuvent traverser le placenta.

L'injection s.-c. à des lapines gravides de doses de pegfilgrastim de 200 et de 250 µg/kg, tous les 2 jours, durant la période d'organogenèse a été associée à une augmentation de la fréquence des avortements. On a observé un accroissement des pertes par résorption précoce suivant l'implantation, ainsi qu'une diminution du nombre de fœtus vivants après administration, tous les 2 jours, de doses de pegfilgrastim de 200 à 1 000 µg/kg. Une réduction de la consommation alimentaire des lapines et/ou un ralentissement de la prise de poids, ainsi qu'une diminution du poids fœtal, ont été constatés lors de l'injection, tous les 2 jours, de doses de 50 à 1 000 µg/kg. Le pegfilgrastim n'a entraîné ni malformations viscérales ou osseuses chez des fœtus de lapin exposés à des doses allant jusqu'à 200 µg/kg tous les 2 jours, ni malformations externes chez des fœtus de lapin traités par des doses pouvant atteindre 1 000 µg/kg tous les 2 jours.

L'injection s.-c. de doses de pegfilgrastim pouvant atteindre 1 000 µg/kg tous les deux jours à des rates gravides pendant l'organogenèse n'a été associée à aucune augmentation des malformations externes, viscérales ou osseuses chez les fœtus. On a par contre constaté un accroissement de la fréquence des cas de côtes ondulées, manifestation pathologique généralement considérée comme réversible, chez des fœtus de rats exposés à des injections de 300 et de 1 000 µg/kg tous les 2 jours. Des injections s.-c. hebdomadaires de pegfilgrastim à des rates, à des doses allant jusqu'à 1 000 µg/kg, n'ont entraîné aucune toxicité maternelle ou néonatale dans une étude portant sur le développement pré- et postnatal.

On sait que le filgrastim n'exerce pas d'effets sur la mutagenèse bactérienne (test d'Ames). Le pegfilgrastim n'a pas provoqué de lésions précancéreuses ou cancéreuses chez des rats Sprague-Dawley^{MD} après administration s.-c. hebdomadaire de doses allant jusqu'à 1 000 µg/kg pendant 6 mois. Étant donné la similarité de l'activité biochimique du pegfilgrastim à celle du filgrastim, la nature chimique de la fraction PEG et la vaste expérience clinique accumulée avec le filgrastim, il semble peu probable que le pegfilgrastim soit carcinogène s'il est utilisé conformément aux instructions.

Le pegfilgrastim est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des neutrophiles et de leurs précurseurs. Le récepteur du G-CSF par l'entremise duquel le pegfilgrastim et le filgrastim agissent a toutefois été retrouvé sur des cellules cancéreuses, y compris dans certaines lignées responsables de cancers myéloïdes, pulmonaires, à lymphocytes T, de la tête et du cou et de la vessie. Une prolifération a été observée *in vitro* lors de l'exposition au filgrastim de certaines de ces lignées cellulaires, et plus particulièrement de celles de la leucémie myéloïde aiguë (LMA).

Les indices d'accouplement et de fertilité observés chez des rats Sprague-Dawley^{MD} mâles et femelles n'ont pas été affectés défavorablement par l'administration hebdomadaire d'injections s.-c. de pegfilgrastim allant jusqu'à 1 000 µg/kg pendant 2 à 4 semaines, avant et durant la cohabitation.

RÉFÉRENCES

1. Heil G, Hoelzer D, Sanz MA, Lechner K, Yin JAL, Papa G *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with de novo acute myeloid leukemia. *Blood* 1997; 90 (12):4710-4718.
2. Morstyn G, Dexter T, Foote M. Filgrastim (r-metHuG-CSF) in clinical practice. 2nd Edition. Marcel Dekker, Inc. 1998.
3. Valerius T, Elsasser D, Repp R, *et al.* HLA Class-II antibodies recruit G-CSF activated neutrophils for treatment of B-cell malignancies. *Leukemia and Lymphoma* 1997;26,3-4:261-ff.
4. Johnston E, Crawford J., Lockbaum P., Shoemaker D., Bjurstrom A, Mallon K, Miller-Messana M, Schwab G. Single-dose, subcutaneous (SC), sustained duration filgrastim (SD) versus daily filgrastim in non-small cell lung cancer patients (NSCLC): A randomized, controlled, dose-escalation study. *Proc of the Am Soc of Clin Oncol* 17: résumé 284, 1998.
5. Green MD, Koelbl H, Baselga J, *et al.* A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Annals of Oncology* 2003; 14: 29-35.
6. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, *et al.* Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage II/IV breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20(3): 727-731.
7. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, Tjulandin SA, Barajas-Figueroa LJ, Wiens BL, Neumann TA, and Schwartzberg LS. First and Subsequent Cycle Use of Pegfilgrastim Prevents Febrile Neutropenia in Patients With Breast Cancer: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study. *J Clinical Oncology* 2005; 23: 1178-1184.
8. Holmes FA, Jones SE, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Neumann T, Wyers M *et al.* A single dose of pegfilgrastim is as effective as daily filgrastim to reduce the duration of severe, chemotherapy-induced neutropenia. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 19, 50a. 2000.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

NEULASTA^{MD} (pegfilgrastim)

Ce feuillet constitue la partie III d'une « monographie » en trois parties, publiée lors de l'autorisation de vente de NEULASTA au Canada, et il a été rédigé tout spécialement à l'intention des consommateurs. Vous (ou votre soignant) y trouverez des renseignements et des instructions concernant le mode d'injection de NEULASTA. Il ne contient cependant pas tout ce qu'il faut savoir au sujet de NEULASTA. Pour toute question au sujet de NEULASTA, communiquez avec votre médecin.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Pourquoi m'a-t-on prescrit NEULASTA?

NEULASTA est utilisé dans le traitement de la neutropénie. Cette affection, qui empêche l'organisme de produire des quantités suffisantes de globules blancs, peut être causée par les médicaments anticancéreux. La neutropénie est le plus grave des effets secondaires courants de la chimiothérapie. Elle prédispose l'organisme aux infections et l'empêche de les combattre. Votre médecin a décidé de vous prescrire NEULASTA pour augmenter le nombre de neutrophiles qui combattent les infections.

Comment NEULASTA agit-il?

NEULASTA exerce son action en stimulant la production de globules blancs par la moelle osseuse. Pour s'assurer que NEULASTA exerce bien son action, il se peut que votre médecin vous demande de subir régulièrement des prises de sang pour déterminer le nombre de vos globules blancs. Il est important de suivre les instructions du médecin au sujet de ces examens.

Qui doit éviter de prendre NEULASTA?

- Les personnes allergiques au pegfilgrastim (NEULASTA), au filgrastim (NEUPOGEN^{MD}), à tout composant de NEULASTA ou à tout autre produit fabriqué à l'aide de la bactérie *Escherichia coli* ne peuvent pas être traitées par NEULASTA. Si vous avez des questions à ce sujet, adressez-vous à votre médecin.

Qu'est-ce que NEULASTA?

NEULASTA, nom commercial du pegfilgrastim, est une forme synthétique et à action prolongée du facteur de croissance granulocytaire, substance d'origine naturelle produite par l'organisme. Il stimule la croissance d'un type de globules blancs, appelés neutrophiles, qui jouent un rôle important dans la défense de l'organisme contre les infections.

Contenu de NEULASTA

NEULASTA est distribué dans des seringues préremplies contenant 6 mg de pegfilgrastim, la substance active.

NEULASTA contient également de l'acétate de sodium, du sorbitol, du polysorbate 20 et de l'eau pour injection.

Le capuchon de l'aiguille préremplie à usage unique contient un dérivé du latex (caoutchouc naturel sec). Si vous êtes allergique au latex, parlez-en à votre médecin avant d'utiliser NEULASTA.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Il est possible que votre rate grossisse et qu'il y ait rupture pendant que vous prenez NEULASTA. Une rupture de la rate peut entraîner la mort. Appelez immédiatement votre médecin si vous avez des douleurs dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule gauche.
- Si vous êtes atteint(e) de drépanocytose, parlez-en à votre médecin avant de commencer à prendre NEULASTA pour qu'il puisse discuter avec vous des risques et des bienfaits potentiels du traitement. Chez des patients atteints de drépanocytose, des crises graves de la maladie ont été associées à l'emploi de NEULASTA. Des crises graves de drépanocytose, ayant parfois entraîné la mort, ont également été associées au filgrastim (NEUPOGEN^{MD}), le composé d'origine du pegfilgrastim (NEULASTA).

Qu'est-il important de savoir au sujet de la prise de NEULASTA?

Votre médecin décidera si vous êtes capable de vous faire vous-même des injections sous-cutanées (c'est-à-dire sous la peau). NEULASTA ne doit être injecté que le jour choisi par le médecin. Il ne doit pas être injecté dans les 24 heures suivant la dernière dose de chaque cycle de chimiothérapie.

(Si vous administrez une injection de NEULASTA à quelqu'un d'autre, il est important que vous appreniez comment et quand procéder à cette injection.)

NEULASTA peut réduire le risque d'infection, mais il est possible qu'il ne les empêche pas toutes. Une infection reste possible durant la courte période où votre nombre de globules blancs est faible. Vous et vos soignants devez rester vigilants et surveiller l'apparition ou la présence des signes courants d'infection, tels que fièvre, frissons, éruption cutanée, mal de gorge, diarrhée ou encore présence d'une rougeur, d'enflure ou de douleur aux abords d'une coupure ou d'une plaie. Si vous constatez l'un de ces symptômes durant le traitement par NEULASTA, signalez-le immédiatement à votre médecin ou à votre infirmière.

Il arrive occasionnellement que des problèmes surviennent au point d'injection. Si vous constatez la présence persistante d'une bosse, d'une contusion (bleu) ou d'enflure au point d'injection, parlez-en à votre médecin.

Si vous êtes atteint(e) de drépanocytose, signalez-le à votre médecin avant de commencer le traitement. Si vous ressentez une douleur dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou au

sommet de l'épaule, prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmière.

Veillez vous assurer de bien mentionner à votre médecin tous les médicaments que vous prenez avant de commencer à recevoir les injections de NEULASTA. Les patients qui prennent du lithium auront peut-être besoin de tests sanguins plus fréquents.

Vous trouverez davantage de renseignements au sujet de NEULASTA dans la monographie du produit. Si vous avez des questions, consultez votre médecin.

Emploi de NEULASTA pendant la grossesse ou l'allaitement

NEULASTA n'a pas été étudié chez les femmes enceintes, et ses effets sur les bébés en croissance ne sont pas connus. Il est possible que de petites quantités de NEULASTA passent dans le lait maternel. Si vous êtes enceinte, avez l'intention de le devenir ou pensez l'être, ou encore si vous allaitez, consultez un médecin avant d'utiliser NEULASTA.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Aucune étude n'a porté sur les interactions de NEULASTA avec d'autres médicaments. Certains médicaments, tels que le lithium, peuvent affecter la libération de neutrophiles dans la circulation sanguine. Si vous prenez d'autres médicaments, parlez-en avec votre médecin avant d'utiliser NEULASTA.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

La posologie de NEULASTA recommandée consiste en une injection sous-cutanée, juste sous la peau, de 6 mg (soit le contenu d'une seringue préremplie), une fois par cycle de chimiothérapie. Vous devez attendre au moins 24 heures après votre cycle de chimiothérapie anticancéreuse avant d'injecter NEULASTA.

Oubli d'une dose :

Comme il faut prévoir une période de deux semaines entre l'administration de NEULASTA et le prochain cycle de chimiothérapie anticancéreuse, consultez votre médecin avant de prendre la dose oubliée.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez sans tarder avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoisons régional, même en l'absence de symptômes.

COMMENT PRÉPARER ET ADMINISTRER UNE INJECTION DE NEULASTA

NEULASTA est présenté en seringue préremplie. Les seringues de NEULASTA doivent être conservées dans leur boîte pour les protéger de la lumière jusqu'au moment de leur utilisation. Si

vous injectez NEULASTA à quelqu'un d'autre, il est important que vous sachiez comment procéder.

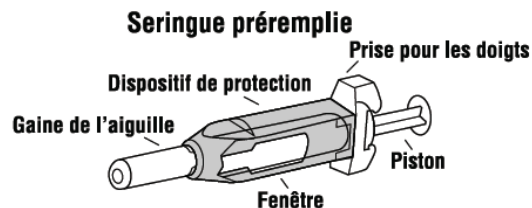
Avant d'injecter NEULASTA, vérifiez toujours ce qui suit :

- le nom NEULASTA doit figurer sur l'emballage, ainsi que sur l'étiquette de la seringue préremplie;
- la date de péremption inscrite sur la seringue préremplie ne doit pas être dépassée; n'utilisez pas de seringue préremplie après la date de péremption indiquée sur l'étiquette;
- la solution NEULASTA doit toujours être limpide et incolore; n'utilisez pas NEULASTA si le contenu de la seringue préremplie vous semble avoir changé de couleur ou être trouble, ou encore si la seringue préremplie semble contenir des grumeaux, des flocons ou des particules.

IMPORTANT : POUR RÉDUIRE LE RISQUE D'INFECTION, SUIVEZ À LA LETTRE LES INSTRUCTIONS SUIVANTES.

Préparation de l'injection

1. Trouvez un endroit confortable et bien éclairé pour procéder à l'injection de NEULASTA.
2. Retirez la seringue préremplie de NEULASTA du réfrigérateur et vérifiez la date qui figure sur celle-ci pour vous assurer que le produit n'est pas périmé. **N'utilisez aucune seringue préremplie après la date de péremption indiquée sur son étiquette.**
3. Laissez NEULASTA atteindre la température ambiante (prévoyez environ 30 minutes). NEULASTA ne doit pas être laissé à la température ambiante plus de 72 heures. Chaque seringue préremplie est conçue pour être utilisée une seule fois. **NE PAS AGITER LA SERINGUE PRÉREMPLIE.** Une agitation trop brusque ou prolongée pourrait altérer NEULASTA. Si la seringue préremplie est agitée vigoureusement, la solution pourrait devenir mousseuse et ne doit pas être utilisée.
4. Rassemblez les éléments nécessaires à l'injection :
 - une seringue préremplie de solution NEULASTA transparente (claire) munie du dispositif (bleu) de protection de l'aiguille;



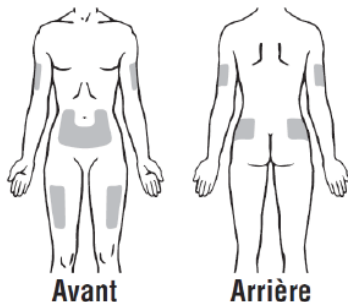
- un tampon imbibé d'alcool et un tampon d'ouate ou de gaze;
- un contenant à rebuts résistant aux perforations.

5. Nettoyez la surface de travail.

6. Lavez-vous soigneusement les mains avec de l'eau savonneuse avant de préparer l'injection.

Choix et préparation du point d'injection

7. Choisissez votre point d'injection avant de préparer la seringue préremplie. Changez chaque fois de point d'injection. Les points d'injection habituels sont :
- la région postérieure du haut du bras;
 - l'abdomen, excepté la région du nombril et de la taille;
 - le haut des cuisses;
 - la partie extérieure du haut de la fesse.



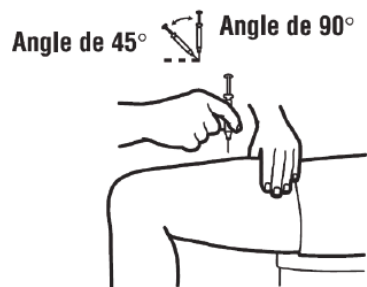
8. Nettoyez le point d'injection à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool. Effectuez un mouvement circulaire, de l'intérieur vers l'extérieur du point d'injection.

Préparation de la seringue préremplie de NEULASTA pour l'injection

9. Retirez la seringue de son emballage et du plateau. Assurez-vous que le dispositif de protection bleu recouvre le cylindre de la seringue. NE le faites PAS glisser sur la gaine de l'aiguille avant l'injection, car cela pourrait le verrouiller. Si le dispositif de protection recouvre l'aiguille, c'est qu'il a été activé. N'utilisez PAS cette seringue et éliminez-la dans un récipient pour objets pointus et tranchants. Utilisez une nouvelle seringue.
10. Tenez la seringue en gardant l'aiguille pointée vers le haut. Tirez doucement le capuchon de l'aiguille en ligne droite vers le haut. Jetez ce capuchon dans le contenant à rebuts. Veillez à ne pas toucher l'aiguille. Tenez la seringue en gardant l'aiguille pointée vers le haut, pour réduire toute perte de médicament par l'aiguille.
11. Vérifiez qu'il n'y a pas de bulles d'air dans la seringue. S'il y a des bulles, tenez la seringue en gardant l'aiguille pointée vers le haut et tirez légèrement sur le piston pour retirer de l'intérieur de l'aiguille toute quantité de NEULASTA qui pourrait s'y trouver. Tapotez doucement la seringue pour faire remonter les bulles dans le haut de l'instrument. Repoussez ensuite lentement le piston pour forcer l'air hors de la seringue, sans pour autant éjecter de liquide.
12. Ne posez nulle part la seringue et ne laissez pas l'aiguille toucher quoi que ce soit.

Injection de la dose à partir d'une seringue préremplie de NEULASTA

13. En tenant la seringue d'une main, utilisez l'autre main pour former un repli de peau au point d'injection préparé antérieurement.
REMARQUE : Tenez la seringue par les deux fenêtres du dispositif de protection lorsque vous procédez à l'injection.
14. Tenez la seringue comme un crayon, insérez l'aiguille soit à angle droit (90°), soit en formant un léger angle (45°) par rapport à la peau.
15. Après que l'aiguille a pénétré la peau, relâchez la peau. Tirez légèrement sur le piston.

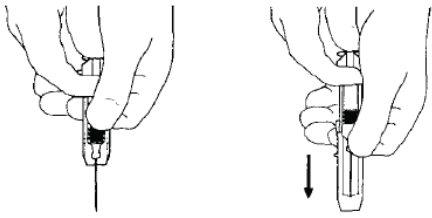


Si du sang pénètre dans la seringue, n'injectez pas NEULASTA parce que cela signifie que l'aiguille est entrée dans un vaisseau sanguin. Retirez la seringue et jetez-la dans le contenant prévu à cet effet. Prenez un nouveau point d'injection. Rappelez-vous de vérifier de nouveau qu'il n'y a pas de sang dans la seringue avant d'injecter NEULASTA.

16. S'il n'y a pas de sang qui apparaît, poussez le piston lentement vers le bas jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de médicament dans la seringue.
17. Retirez l'aiguille de la peau, placez le tampon d'ouate ou de gaze sur le point d'injection, et appuyez pendant plusieurs secondes.

Activation du dispositif de protection d'une seringue préremplie usagée

18. Après l'injection de la solution NEULASTA à l'aide de la seringue préremplie, ne remplacez pas la gaine sur l'aiguille. Gardez vos mains derrière l'aiguille en tout temps. Pour activer le dispositif de protection, tenez la seringue d'une main par la prise pour les doigts et saisissez le dispositif de protection de l'autre main. Faites glisser le dispositif de manière à recouvrir entièrement l'aiguille. Un déclic se fera entendre lorsque le dispositif aura été activé. **REMARQUE : Si aucun déclic ne se fait entendre, il est probable que le dispositif n'a pas été activé correctement.**



Élimination des seringues et des aiguilles

19. Jetez toute la seringue préremplie conformément aux instructions du médecin ou en suivant les étapes énumérées ci-dessous.

- Ne remettez pas le capuchon sur l’aiguille usagée.
- Mettez tous les capuchons d’aiguille et toutes les seringues préremplies usagées dans un contenant étiqueté, fait de plastique dur et muni d’un bouchon à visser, ou dans un contenant métallique étiqueté, doté d’un couvercle en plastique, tel qu’un récipient à café. Si vous utilisez un contenant métallique, faites un petit trou dans le couvercle en plastique et fixez ce dernier au contenant métallique avec du ruban adhésif. Si le contenant est en plastique dur, revissez toujours à fond le bouchon après chaque utilisation. Une fois le contenant plein, fixez le couvercle en place avec du ruban adhésif et jetez le contenant conformément aux instructions de votre médecin.
- N'utilisez pas un contenant en verre ou en plastique transparent.
- Gardez toujours le contenant hors de la portée des enfants.
- Veuillez demander à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien de vous indiquer comment éliminer correctement les contenants pleins.
- **Ne jetez pas le contenant dans la poubelle destinée aux déchets domestiques. Ne le recyclez pas.**

EFFETS SECONDAIRES ET PROCÉDURE À SUIVRE

Quels sont les effets secondaires graves possibles de NEULASTA?

- **Rupture de la rate.** Il est possible que votre rate grossisse et qu’il y ait rupture pendant que vous prenez NEULASTA. Une rupture de la rate peut entraîner la mort. La rate est située dans la partie supérieure gauche de l’abdomen. Appelez immédiatement votre médecin si vous avez des douleurs dans la partie supérieure gauche de l’abdomen ou au sommet de l’épaule gauche. Ces douleurs pourraient signifier que votre rate est plus grosse que la normale ou qu’il y a eu rupture.
- **Réactions allergiques graves.** Des réactions allergiques graves peuvent également survenir. Elles peuvent entraîner des éruptions cutanées généralisées, de l’essoufflement, une respiration sifflante, une baisse de la tension artérielle (provoquant habituellement des vertiges ou des étourdissements), de l’enflure autour de la bouche ou des

yeux, une accélération du pouls ou de la transpiration. Si une réaction allergique se déclenche durant une injection de NEULASTA, cessez l’injection immédiatement. **Si, à n’importe quel moment, vous présentez une réaction allergique grave au produit, appelez immédiatement un médecin ou un service d’urgence (par exemple, le 911).**

- **Problème pulmonaire grave appelé syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).** Appelez votre médecin ou allez immédiatement à l’urgence si vous ressentez un essoufflement, avez de la difficulté à respirer ou avez une respiration rapide.

Quels sont les effets secondaires les plus courants de NEULASTA?

L’effet secondaire le plus courant que vous pourriez ressentir est une douleur osseuse et musculaire. Elle peut habituellement être soulagée à l’aide d’un analgésique en vente libre ne contenant pas d’acide acétylsalicylique. Demandez à votre médecin de vous indiquer le produit qui vous convient le mieux.

Certains patients présentent des rougeurs, de l’enflure ou des démangeaisons au point d’injection. Ces problèmes peuvent être dus à une allergie aux composants de NEULASTA, ou représenter une réaction localisée. Si vous remarquez l’un de ces signes ou symptômes, appelez votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURE À SUIVRE			
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien dans tous les cas	Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
Très fréquent ≥ 10 %	• Douleur osseuse	√	
Rare ≥ 0,01 % et < 0,1 %	• Réactions allergiques (comprenant les symptômes suivants : éruption sur l’ensemble du corps, essoufflement, chute de la tension artérielle [provoquant habituellement des étourdissements ou des vertiges], enflure autour de la bouche ou des yeux, accélération du pouls, faiblesse, transpiration; enflure, démangeaisons ou rougeurs intenses au point d’injection)	√	√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURE À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien dans tous les cas	Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
Très rare < 0,01 %	<ul style="list-style-type: none"> Rupture de la rate (comprenant les symptômes suivants : douleurs dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule) 	√	
	<ul style="list-style-type: none"> Syndrome de détresse respiratoire aiguë (comprenant les symptômes suivants : fièvre, essoufflement, toux ou congestion pulmonaire) 	√	
	<ul style="list-style-type: none"> Vascularite cutanée (comprenant les symptômes suivants : éruption cutanée très rare à la surface de la peau qui ressemble à des taches ou à des petites bosses de couleur pourpre ou rouge, à des grappes de petits points, des taches ou de l'urticaire. Cette éruption cutanée peut également être accompagnée de démangeaisons.) 	√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas de survenue d'un effet inattendu lors de votre traitement par NEULASTA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Comment faut-il entreposer NEULASTA?

NEULASTA doit être conservé au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F), et non au congélateur. Évitez d'agiter NEULASTA. Si NEULASTA est congelé par mégarde, laissez-le décongeler au réfrigérateur avant d'administrer la dose suivante. Au cas où NEULASTA serait congelé une seconde fois, ne l'utilisez pas et communiquez avec votre médecin ou votre infirmière pour savoir ce qu'il faut faire.

NEULASTA peut être laissé à la température ambiante pendant 72 heures. Protégez-le de la lumière. Gardez-le hors de la portée des enfants. Pour toute question au sujet de l'entreposage du produit, contactez votre médecin ou votre infirmière.

DÉCLARATION D'EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

En cas de réaction indésirable que vous croyez être associée à l'utilisation d'un produit de santé, vous pouvez en informer le Programme Canada Vigilance d'une des trois façons ci-dessous :

- En ligne : www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- Par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345
- Remplissez le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et retournez-le :
 - Par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789, ou
 - Par courrier :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes « port payé », le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des réactions indésirables sont sur le site Web de MedEffect^{MC} Canada : www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, veuillez communiquer avec un professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Un exemplaire de ce document, ainsi que la monographie complète destinée aux professionnels de la santé, peut être obtenu auprès du commanditaire, Amgen Canada Inc., en composant le 1-866-502-6436.

Ce feuillet a été préparé par Amgen Canada Inc.

UltraSafe^{MD} est une marque déposée de Safety Syringes, Inc.

Dernière révision : 11 février 2011