

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

P^rLAPELGA^{MD}

Injection de pegfilgrastim

Solution, 10 mg/mL
Uniquement pour injection sous-cutanée

Norme reconnue

Agent hématopoïétique
Facteur de croissance granulocytaire (G-CSF)

Apotex Inc.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date d'approbation:
5 avril 2018

Date de révision:
22 juillet 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 259222

DERNIÈRES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogenèse et mutagenèse	5/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hématologiques	5/2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1. INDICATIONS	4
1.1 Enfants (< 18 ans)	4
2. CONTRE-INDICATIONS	4
3. ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	5
4.3 Reconstitution	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	5
5. SURDOSAGE	5
6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Allaitement	10
7.1.3 Enfants	10
7.1.4 Personnes âgées	10
8. EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables	11
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	11
8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques	13
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives	14
8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché	14
9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves »	15
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	15
9.3 Interactions médicament-comportement	15
9.4 Interactions médicament-médicament	15
9.5 Interactions médicament-aliment	15
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	15
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	16

10.	MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
	10.1 Mode d’action	16
	10.2 Pharmacodynamie	16
	10.3 Pharmacocinétique	16
11.	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	18
12.	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	18
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	19
13.	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	19
14.	ESSAIS CLINIQUE COMPARATIFS.	19
	14.1 Les essais cliniques par indications	20
	14.2 Étude comparative de biodisponibilité	21
	14.3 Immunogénicité	24
	14.4 Essais Cliniques – Médicament Biologique de Référence	25
15.	MICROBIOLOGIE.....	27
16.	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	27
	16.1 Pharmacologie et toxicologie comparatives et non cliniques	29
	16.1.1 Données pharmacodynamiques comparatives et non cliniques	29
	16.1.2 Toxicologie comparative	30
17.	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	32
	RENSEIGNEMENTS À L’INTENTION DU PATIENT	33
	RENSEIGNEMENTS À L’INTENTION DU PATIENT	49

Lapelga^{MD} (injection de pegfilgrastim) est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) à Neulasta.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

L'indication a été accordée en fonction de la similarité entre Lapelga^{MD} et le médicament biologique de référence, Neulasta (pegfilgrastim).

Lapelga^{MD} (pegfilgrastim) est indiqué pour réduire la fréquence des infections qui se manifestent par une neutropénie fébrile chez les patients atteints d'un cancer non myéloïde et traités par des agents antinéoplasiques myélosuppresseurs.

1.1 Enfants (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2. CONTRE-INDICATIONS

Lapelga^{MD} (pegfilgrastim) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux protéines dérivées d'*Escherichia coli*, au pegfilgrastim, au filgrastim ou à tout ingrédient de la formulation, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3. ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Des cas de rupture splénique ayant parfois entraîné la mort ont été signalés à la suite de l'administration de pegfilgrastim et de son composé d'origine, le filgrastim (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités](#)).
- Des crises graves de drépanocytose ont été associées à l'administration de pegfilgrastim à des patients porteurs du trait drépanocytaire ou atteints de drépanocytose. 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Troubles hématologiques](#)).

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Lapelga^{MD} (pegfilgrastim) doit être administré au moins 24 heures après l'administration d'une chimiothérapie cytotoxique (voir [7 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 Lapelga^{MD} et n'exige aucun ajustement posologique.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

La dose recommandée de Lapelga^{MD} est une injection sous-cutanée unique de 6 mg par cycle de chimiothérapie. Lapelga^{MD} doit être administré au moins 24 heures après l'administration d'une chimiothérapie cytotoxique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique pour Lapelga^{MD} (voir [INDICATIONS](#)).

4.3 Reconstitution

Sans objet. Le produit ne requiert aucune reconstitution.

4.4 Administration

Lapelga^{MD} doit être administré par injection sous-cutanée uniquement et ne doit pas être administré par une autre voie. Lapelga^{MD} ne doit être mélangé à aucun diluant. Lapelga^{MD} ne doit pas être agité vigoureusement.

Lapelga^{MD} dans une seringue préremplie

Lapelga^{MD} est offert en seringues préremplies à usage unique munies d'un dispositif de protection de l'aiguille BD UltraSafe Plus^{MC} Passive* afin de prévenir toute piqûre accidentelle. Lorsque la seringue préremplie est vidée de tout le médicament, le mécanisme passif du dispositif de protection de l'aiguille s'enfonce sur l'aiguille, ce qui permet de la retirer de la peau et de la recouvrir entièrement. La seringue préremplie ainsi que son dispositif de protection activé doivent être jetés ensemble dans un contenant à rebuts approuvé résistant aux perforations.

* BD UltraSafe Plus^{MC} Passive est une marque déposée de Becton, Dickinson and Company.

Lapelga[®] dans un auto-injecteur prérempli

Lapelga^{MD} est offert sous forme d'un auto-injecteur prérempli à usage unique. L'auto-injecteur a été conçu pour injecter une dose précise en toute simplicité, ce qui facilite l'administration de la dose. L'auto-injecteur prérempli entier doit être jeté dans un contenant à rebuts approuvé résistant aux perforations.

4.5 Dose oubliée

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

5. SURDOSAGE

La dose maximale tolérée de Lapelga^{MD} (pegfilgrastim) n'a pas été établie chez l'humain. L'administration de pegfilgrastim à une dose de 300 mcg/kg (n = 12), soit environ 3 fois la dose recommandée, entraîne un profil d'événements indésirables semblable à celui observé avec la dose recommandée.

Pour traiter un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 1. Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée (s.c.)	Solution/10 mg/mL	Acétate Polysorbate 20 Sorbitol Eau pour injection

Lapelga^{MD} (pegfilgrastim) est un liquide stérile, limpide et incolore qui ne contient aucun agent de conservation; il est destiné à l'administration sous-cutanée. Chaque seringue préremplie à usage unique et chaque auto-injecteur prérempli à usage unique (0,6 mL) de Lapelga^{MD} (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 mM d'acétate, 5 % de sorbitol, 0,004 % de polysorbate 20 et de l'eau pour injection (QS à 0,6 mL).

Formes posologiques offertes

Lapelga^{MD} dans une seringue préremplie

Lapelga^{MD} se présente sous forme d'une solution (0,6 mL) sans agent de conservation, contenant 6 mg de pegfilgrastim (10 mg/mL) dans une seringue préremplie à usage unique de 1 mL, en verre (USP, de type 1), munie d'une aiguille de calibre 27 de 12,7 mm (½ pouce) et du dispositif de protection de l'aiguille BD UltraSafe Plus^{MC} Passive^{MC}.

Lapelga^{MD} est fourni dans une boîte contenant une seringue préremplie sous emballage alvéolé, avec la notice d'emballage.

L'embout du piston et le capuchon de l'aiguille de la seringue servant à administrer Lapelga^{MD} ne contiennent pas de latex de caoutchouc naturel.

Lapelga^{MD} dans un auto-injecteur prérempli

Lapelga^{MD} est offert sous forme d'une solution (0,6 mL) sans agent de conservation, contenant 6 mg de pegfilgrastim (10 mg/mL) dans un auto-injecteur à usage unique de 1 mL, en verre (USP de type 1) contenant une seringue préremplie munie d'une aiguille de calibre 27 de ½ po.

Lapelga^{MD} est fourni dans une boîte contenant un auto-injecteur prérempli et la notice d'emballage.

Le capuchon de l'aiguille de l'auto-injecteur prérempli à usage unique ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.

Pour réduire le risque de piqûres accidentelles pour l'utilisateur, chaque seringue préremplie à usage unique est munie du dispositif de protection de l'aiguille BD UltraSafe Plus^{MC} Passive qui est activé passivement de manière à recouvrir l'aiguille après utilisation.

Description

Lapelga^{MD} (pegfilgrastim), produit biosimilaire, est une forme à action prolongée du facteur de croissance granulocytaire humain méthionylé recombinant (r-metHuG-CSF) ou filgrastim. Lapelga^{MD} est constitué de filgrastim dont le résidu de méthionine N-terminal forme une liaison covalente avec une molécule de polyéthylène glycol (PEG) de 20 000 daltons. Le filgrastim est une protéine de 175 acides aminés dont le poids moléculaire est de 18 800 daltons; Lapelga^{MD} a un poids moléculaire total de 39 000 daltons.

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez voir l'encadré « [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

Aucune étude n'a été faite pour évaluer si Lapelga^{MD} (pegfilgrastim) entraîne une mobilisation des cellules souches périphériques (CSP); il ne doit pas alors être utilisé à cette fin.

Rupture splénique : Des cas de rupture splénique parfois fatale ont été signalés à la suite de l'administration de 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 Lapelga^{MD} qui se plaint d'une douleur au quadrant supérieur gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule.

Emploi en association avec une chimiothérapie ou une radiothérapie : L'innocuité et l'efficacité de Lapelga^{MD} 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 Lapelga^{MD} dans les 14 jours précédant une chimiothérapie cytotoxique ni dans les 24 heures suivant cette chimiothérapie (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

L'innocuité et l'efficacité de Lapelga^{MD} n'ont pas été évaluées chez des patients recevant une chimiothérapie associée à une myélosuppression retardée (p. ex., les nitrosourées), de la mitomycine C ou des doses myélosuppressives d'un antimétabolite tel que le 5-fluorouracile (5-FU). L'administration concomitante de pegfilgrastim et de 5-FU ou d'autres antimétabolites n'a pas été évaluée chez l'humain, mais des études menées sur des modèles animaux ont montré que cette association pouvait intensifier la myélosuppression (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

L'innocuité et l'efficacité de pegfilgrastim n'ont pas été évaluées chez les patients recevant une radiothérapie concomitante, sauf chez les patients atteints d'un cancer du sein ou d'un cancer du poumon.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude sur la carcinogénèse ou la mutagenèse de Lapelga^{MD} n'a été menée.

Effet potentiel sur les cellules cancéreuses : Lapelga^{MD} (pegfilgrastim) et le filgrastim sont des facteurs de croissance qui stimulent principalement la production des neutrophiles et de leurs précurseurs en se liant au récepteur du G-CSF. Compte tenu des données, la possibilité que Lapelga^{MD} agisse comme facteur de croissance pour tout type de tumeur ne peut être écartée. L'emploi de Lapelga^{MD} en présence de LMA, de leucémie myéloïde chronique (LMC) et d'un syndrome myélodysplasique (SMD) n'a pas été étudié.

SMD et leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez des personnes atteintes d'un cancer du sein ou d'un cancer du poumon : Une augmentation du risque d'apparition de SMD et de LMA a été observée en lien avec l'utilisation de pegfilgrastim en association avec une chimiothérapie ou une radiothérapie chez des patients atteints d'un cancer du sein ou d'un cancer du poumon dans le cadre d'une étude d'observation menée après la commercialisation du médicament. La surveillance des signes et symptômes de SMD et de LMA s'impose dans un contexte semblable.

Troubles cardiovasculaires

Aortite : Des cas d'aortite ont été signalés chez des patients qui avaient reçu du pegfilgrastim; les manifestations peuvent comprendre des signes et des symptômes de nature générale tels qu'une fièvre et une hausse des marqueurs de l'inflammation. Il faut envisager l'aortite lorsque ces signes et ces symptômes se produisent sans cause connue.

Syndrome de fuite capillaire : Des cas de syndrome de fuite capillaire (SFC) ont été signalés après l'administration de pegfilgrastim ou de filgrastim. Le SFC peut provoquer un choc circulatoire et entraîner la mort. Il est associé à l'hypotension, à l'hypoalbuminémie, à l'œdème et à l'hémoconcentration; la fréquence et la gravité de ces épisodes varient selon le cas. Un retard dans l'administration du traitement peut mettre la vie en danger. Les patients chez qui des symptômes du syndrome de fuite capillaire se manifestent doivent être surveillés de près et recevoir un traitement qui peut comprendre des soins intensifs.

Troubles hématologiques

Crises de drépanocytose : L'administration de Lapelga^{MD} à des patients porteurs du trait drépanocytaire ou 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, ayant parfois mené au décès du patient. Seuls les médecins ayant reçu une formation spécialisée ou ayant de l'expérience dans le traitement des patients porteurs du trait drépanocytaire ou atteints de drépanocytose peuvent prescrire Lapelga^{MD} à de tels patients, et ils ne doivent recourir à cette solution qu'après en avoir bien pesé les risques et les bienfaits potentiels.

Leucocytose : Dans des études cliniques portant sur le pegfilgrastim, 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 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

Dans des études sur l'emploi de pegfilgrastim après une chimiothérapie, la majorité des effets indésirables signalés correspondaient aux effets habituellement observés après une chimiothérapie cytotoxique (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Étant donné la possibilité que les patients reçoivent des doses complètes de chimiothérapie selon le programme établi, les patients pourraient courir un risque plus élevé de présenter une thrombocytopénie ou une anémie, ou de subir certaines conséquences non hématologiques de l'augmentation des doses de chimiothérapie (veuillez consulter les renseignements thérapeutiques sur les agents chimiothérapeutiques concernés). Une vérification de l'hématocrite et une numération plaquettaire régulières sont recommandées. Il faut également faire preuve de prudence lorsqu'on administre Lapelga^{MD} en concomitance avec des agents qui peuvent réduire le nombre de plaquettes.

Thrombocytopénie : Des cas de thrombocytopénie, y compris des cas graves, ont été signalés chez des patients recevant le pegfilgrastim. Le nombre de plaquettes doit donc être surveillé de près à intervalles réguliers selon les indications cliniques.

Troubles immunitaires

Hypersensibilité et réactions allergiques : Des cas d'hypersensibilité, y compris des réactions allergiques graves et des réactions anaphylactiques, des éruptions cutanées, une urticaire et un érythème ou des bouffées vasomotrices, ont été signalés tant avec le pegfilgrastim qu'avec le filgrastim lors du premier traitement ou de traitements ultérieurs. Dans certains cas, les symptômes sont réapparus à la reprise du traitement, ce qui laisse supposer une relation de cause à effet. Dans de rares cas, les réactions allergiques, y compris les réactions anaphylactiques, sont réapparues dans les jours suivant l'arrêt du premier traitement antiallergique. En cas de réaction allergique ou anaphylactique grave, il faut administrer le traitement approprié et cesser l'administration de Lapelga^{MD} de façon définitive. La présence d'anticorps dirigés contre le filgrastim ou le pegfilgrastim, mais non celle d'anticorps neutralisants, a été signalée (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES; Immunogénicité](#)). Lapelga^{MD} ne doit pas être administré aux patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité au filgrastim ou au pegfilgrastim.

Vascularite cutanée : Rare ($\geq 1 / 1,000$ to $< 1 / 100$) de vascularite cutanée ont été signalés chez les patients traités par le pegfilgrastim. Le mécanisme de la vascularite chez les patients recevant Lapelga^{MD} n'est pas connu.

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. Le pegfilgrastim a produit des profils de nombre absolu de neutrophiles (NAN) similaires à ceux du filgrastim administré quotidiennement, dont un nadir hâtif, une durée plus courte de la neutropénie grave et un retour plus accéléré à un NAN normal, comparativement aux profils de NAN observés en l'absence d'un traitement par un facteur de croissance. Il est donc recommandé d'effectuer régulièrement une vérification de l'hématocrite, une numération leucocytaire et une numération plaquettaire, conformément aux indications cliniques.

Troubles rénaux

Glomérulonéphrite : Des cas de glomérulonéphrite ont été signalés chez des patients qui avaient reçu du filgrastim ou du pegfilgrastim. En règle générale, les manifestations de la glomérulonéphrite ont disparu après une réduction de la dose ou le retrait du filgrastim. Il est recommandé d'assurer une surveillance par des analyses d'urine.

Troubles respiratoires

Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) : Des cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ont été signalés après l'administration de pegfilgrastim et ont été jugés secondaires à un afflux de neutrophiles aux sites d'inflammation pulmonaire. On doit évaluer tout patient neutropénique sous Lapelga^{MD} qui présente une fièvre, des infiltrats pulmonaires ou une détresse respiratoire, afin de vérifier s'il y a présence d'un SDRA. En cas de SDRA, il faut mettre fin au traitement par Lapelga^{MD} ou interrompre ce dernier jusqu'à la guérison du SDRA par un traitement médical approprié.

Fonction sexuelle et reproduction

Aucune étude n'a évalué l'effet du pegfilgrastim sur la santé sexuelle ou la reproduction chez l'humain.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune femme enceinte n'a été exposée au pegfilgrastim lors des essais cliniques. Lapelga^{MD} ne doit être utilisé pendant la grossesse que si ses bienfaits potentiels l'emportent sur les risques pour le fœtus (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Allaitement

Il n'a pas été établi si le pegfilgrastim est excrété ou non dans le lait humain, mais comme c'est le cas pour de nombreux médicaments, il n'est pas recommandé d'administrer Lapelga^{MD} aux femmes qui allaitent. Lapelga^{MD} ne doit être administré à une femme qui allaite que si les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques.

7.1.3 Enfants

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

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Parmi l'ensemble des sujets cancéreux ayant reçu du pegfilgrastim au cours des études cliniques (n = 930), 139 sujets (15 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, et 18 sujets (2 %), de 75 ans ou plus. Aucune différence globale quant à l'innocuité ou à l'efficacité du pegfilgrastim 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, l'existence de différences faibles, mais cliniquement pertinentes, ne peut être exclue.

8. EFFETS INDÉSIRABLES

Les profils des effets indésirables aux médicaments signalés dans les études cliniques qui ont comparé Lapelga^{MD} au médicament biologique de référence se sont révélés comparables. La description des effets indésirables dans cette section repose sur l'expérience clinique obtenue avec le médicament biologique de référence.

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'événement indésirable lié au traitement à l'étude qui a été signalé le plus souvent était la douleur osseuse; sa fréquence était comparable chez les patients traités par le pegfilgrastim et chez ceux ayant reçu le filgrastim. En règle générale, cette douleur osseuse était d'intensité légère ou modérée, et pouvait être soulagée chez la majorité des patients par des analgésiques non narcotiques.

Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) au sujet de la rupture splénique, du SDRA, de l'hypersensibilité, des réactions allergiques et des crises de drépanocytose.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux 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 des essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les données d'innocuité proviennent de 7 essais cliniques à répartition aléatoire menés auprès de 932 patients porteurs d'un lymphome ou d'une tumeur solide (dans le sein ou le thorax) et ayant reçu du pegfilgrastim après une chimiothérapie cytotoxique non myéloablative. Les taux des événements indésirables fréquents étaient similaires dans les divers groupes de traitement, tant lors des essais contrôlés par filgrastim (pegfilgrastim, n = 465; filgrastim, n = 331) que lors de l'essai contrôlé par un placebo (pegfilgrastim, n = 467; placebo, n = 461). La plupart des manifestations indésirables ont été jugées par le chercheur comme des séquelles du cancer sous-jacent ou de la chimiothérapie cytotoxique. Au cours des essais contrôlés par le 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. Le [Tableau 2](#) et le [Tableau 3](#) résument les effets indésirables le plus souvent signalés au cours de ces essais cliniques à répartition aléatoire.

Lors des essais cliniques comparant le pegfilgrastim au filgrastim, des douleurs osseuses médullaires ont été signalées chez 26 % des patients traités par le pegfilgrastim, soit une fréquence comparable à celle observée chez les patients traités par le filgrastim. Lors de l'étude comparant le pegfilgrastim au placebo, les taux de douleurs osseuses étaient de 23 % et de 16 %, respectivement. Ces douleurs étaient généralement d'intensité légère à modérée. Environ 17 % de l'ensemble des sujets (pour tous les événements 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 mettant la vie en danger n'a été attribué au pegfilgrastim. Un seul événement indésirable grave (dyspnée), survenu chez un seul patient, a été considéré comme possiblement lié au pegfilgrastim. Aucun cas de pleurésie, de péricardite ou de réaction généralisée majeure au pegfilgrastim n'a été signalé.

Aucun changement d'importance clinique n'a été observé dans les signes vitaux, et aucun signe d'interaction entre le pegfilgrastim et d'autres médicaments n'a été noté au cours des essais cliniques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Tableau 2. Effets indésirables le plus souvent* signalés lors des essais cliniques à répartition aléatoire utilisant le filgrastim comme agent de comparaison

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Pegfilgrastim n = 465 (%)	Filgrastim n = 331 (%)
Point d'administration		
Douleur au point d'injection	16 (3 %)	9 (3 %)
Organisme entier		
Douleur	8 (2 %)	4 (1 %)
Douleur thoracique (d'origine non cardiaque)	4 (1 %)	3 (1 %)
Œdème périorbitaire	3 (1 %)	0 (0 %)
Fièvre	3 (1 %)	4 (1 %)
SNC ou 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 %)

* Les événements qui étaient signalés par ≥ 1 % des patients du groupe pegfilgrastim ont été classés parmi les événements les plus fréquents

Tableau 3. Effets indésirables le plus souvent* signalés lors des essais cliniques à répartition aléatoire utilisant un placebo comme témoin

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	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 et atteintes au point 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 du tissu conjonctif		
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 %)

* Les événements qui étaient signalés par ≥ 1 % des patients du groupe pegfilgrastim ont été classés parmi les événements les plus fréquents

8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques

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

Troubles généraux et atteintes au point 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 et atteintes au point d'administration : douleur thoracique, douleur

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives

On a signalé des élévations spontanément réversibles, d'intensité légère à modérée, qui touchaient les lactico-déshydrogénases (LDH), les phosphatases alcalines et l'acide urique. La plupart des modifications ont été attribuées à une expansion de la moelle osseuse après une stimulation par la cytokine ainsi qu'à la chimiothérapie et à la maladie métastatique. Les fréquences de ces modifications entraînées par le pegfilgrastim (par rapport au filgrastim et au placebo) se chiffraient comme suit : LDH (18 %, contre 29 % et 18 %), phosphatase alcaline (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 le pegfilgrastim ont été jugés graves]).

Au cours des études cliniques portant sur le pegfilgrastim, 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 pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité avec le pegfilgrastim. La fréquence de formation d'anticorps chez les patients traités par le produit de référence (Neulasta^{MD}) 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 le pegfilgrastim, 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; 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 des anticorps lors d'une épreuve. La comparaison de la fréquence d'apparition d'anticorps dirigés contre le pegfilgrastim 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 le pegfilgrastim entraîne 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.

Pour des renseignements détaillés sur l'immunogénicité de Lapelga^{MD}, voir [ESSAIS CLINIQUES: 14.3 Immunogénicité](#).

8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

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

- Splénomégalie (augmentation du volume de la rate) et rupture splénique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS: Rupture splénique](#))
- Aortite (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires](#))
- Syndrome de fuite capillaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires](#))
- Crise provoquée par la drépanocytose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hématologiques](#))
- Syndrome myélodysplasique (SMD) et leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez des personnes atteintes d'un cancer du sein ou d'un cancer du poumon (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogenèse et mutagenèse](#))
- Réactions allergiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles immunitaires, Hypersensibilité et réactions allergiques](#))
- Vascularite cutanée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles immunitaires](#))
- Glomérulonéphrite (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles rénaux](#))
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS: Troubles respiratoires](#))
- Réactions au point d'injection (douleur, induration et érythème local)
- Érythème et bouffées vasomotrices généralisés
- Syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique)

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves »

Aucune interaction médicamenteuse grave n'a été cernée.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction avec les comportements n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-épreuves 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.

10. MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le 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. Des études portant sur la prolifération cellulaire, la liaison aux récepteurs et la fonction des neutrophiles montrent que le filgrastim et le pegfilgrastim ont le même mode d'action. Le pegfilgrastim a une clairance rénale plus faible et une activité *in vivo* plus longue que le filgrastim.

10.2 Pharmacodynamie

Voir la section 10.3 ci-dessous.

10.3 Pharmacocinétique

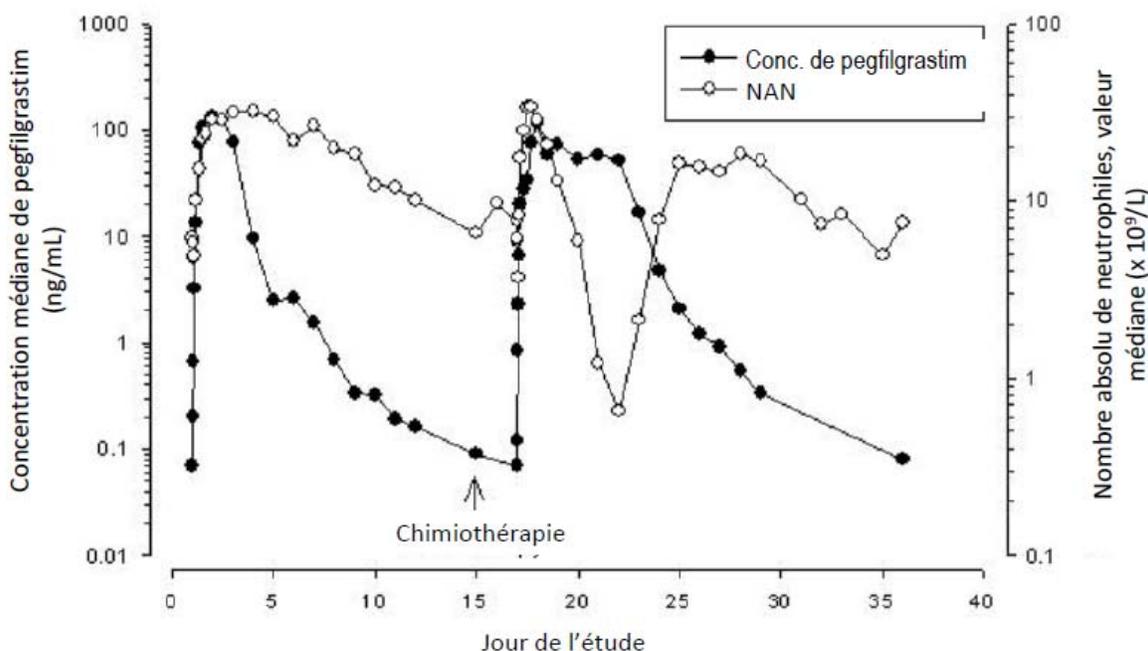
La pharmacocinétique et la pharmacodynamie du pegfilgrastim ont été étudiées chez des patients atteints d'un cancer. La pharmacocinétique du pegfilgrastim s'est révélée non linéaire chez les patients cancéreux, et sa clairance a diminué avec l'augmentation de la dose. Les neutrophiles jouent un rôle important dans la clairance du pegfilgrastim, et la clairance sérique est liée à leur nombre (clairance autorégulée à médiation neutrophilique). Par ce mécanisme d'autorégulation, la concentration sérique de pegfilgrastim diminue rapidement lors du retour vers la normale du nombre de neutrophiles après la chimiothérapie myélosuppressive (voir la figure 1). 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. Une grande variabilité dans la pharmacocinétique du pegfilgrastim a été notée chez les patients cancéreux. La demi-vie du pegfilgrastim après une injection sous-cutanée variait entre 25 et 49 heures.

Tableau 4. Résumé des paramètres pharmacocinétiques du pegfilgrastim après administration sous-cutanée à des patients cancéreux

	C_{max}	t_½ (h)	ASC_{0-∞}	Clairance
Dose unique* médiane	78,3 - 175 ng/mL	25 - 49 h	5 640 - 15 000 ng·h/mL	6,68 - 17,7 mL/h/kg

* Doses de 100 mcg/kg et de 6 mg.

Figure 1. Concentration sérique médiane de pegfilgrastim et profil du nombre absolu 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 pegfilgrastim de 100 mcg/kg avant et après la chimiothérapie



Populations particulières et états pathologiques

Enfants : Le profil pharmacocinétique du pegfilgrastim n'a pas été étudié chez les enfants.

Personnes âgées : Il n'y a pas eu de distinction entre les personnes âgées atteintes de cancer (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans) en ce qui a trait à la pharmacocinétique du pegfilgrastim (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées**).

Sexe : Il n'y a pas eu de différence liée au sexe en ce qui a trait à la pharmacocinétique du pegfilgrastim.

Origine ethnique : L'effet de la race sur la pharmacocinétique n'a pas été évalué de façon adéquate.

Insuffisance hépatique : Le profil pharmacocinétique du pegfilgrastim n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : L'insuffisance rénale, y compris la maladie rénale au stade terminal, ne semble exercer aucun effet sur la pharmacocinétique du pegfilgrastim.

11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Lapelga^{MD} (pegfilgrastim) doit être conservé au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 °C à 8 °C (de 36 °F à 46 °F). Conserver le produit dans sa boîte d'origine pour le protéger de la lumière. Une exposition accidentelle ponctuelle à des températures pouvant aller jusqu'à 30 °C ou à des températures de congélation (inférieures à 0 °C) ne nuit pas à la stabilité de Lapelga^{MD}. Il faut éviter de congeler Lapelga^{MD}; toutefois, s'il est congelé accidentellement une fois, le laisser décongeler au réfrigérateur avant de l'administrer. Si Lapelga^{MD} est exposé pendant plus de 24 heures ou s'il est congelé plus d'une fois, il ne doit pas être utilisé.

Tout au long de sa durée de conservation et à des fins d'utilisation ambulatoire, Lapelga^{MD} peut être sorti du réfrigérateur et laissé à la température ambiante (n'excédant pas 25 °C) une seule fois, pendant une période maximale de 15 jours se terminant avant la date de péremption indiquée sur l'étiquette. Quand Lapelga^{MD} a été laissé à la température ambiante, il ne doit pas être remis au réfrigérateur. Toute seringue de Lapelga^{MD} laissée à l'extérieur du réfrigérateur pendant plus de 15 jours ne doit pas être utilisée et doit être jetée conformément aux exigences locales.

Avant d'administrer Lapelga^{MD}, inspecter visuellement le produit pour y déceler tout changement de couleur ou la présence de particules. Il ne faut pas administrer Lapelga^{MD} si le produit a changé de couleur ou contient des particules.

La seringue préremplie entière ainsi que son dispositif de protection activé ou l'auto-injecteur entier doit être jeté dans un contenant à rebuts approuvé résistant aux perforations.

12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Lapelga^{MD} (filgrastim) ne doit pas être agité vigoureusement. Ne pas congeler. Conserver le produit dans la boîte fournie afin de le protéger de la lumière.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre :	pegfilgrastim
Nom chimique :	Facteur de croissance granulocytaire humain méthionylé recombinant pégylé
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$\text{CH}_3\text{O}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n\text{C}_3\text{H}_6\text{C}_{845}\text{H}_{1338}\text{N}_{223}\text{O}_{243}\text{S}_9$ Le pegfilgrastim a un poids moléculaire total 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 polyéthylène glycol (PEG) de 20 000 daltons. Le filgrastim, une 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 le gène humain du G-CSF a été introduit. L'ordre des acides aminés du filgrastim est identique à la séquence naturelle prédite par l'analyse des séquences de l'ADN humain, sauf si une méthionine est ajoutée à l'extrémité N-terminale (cette addition est 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.
Propriétés physicochimiques :	Le pegfilgrastim est une substance pharmaceutique liquide, claire et incolore ayant un pH de $4,0 \pm 0,2$.

Caractéristiques du produit

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

14. ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS

Le programme de développement clinique visant à appuyer la similitude entre Lapelga^{MD} et le produit biologique de référence (Neulasta) se fonde sur une étude de phase I (APO-Peg-02) menée chez des sujets en bonne santé et une étude de phase III (APO-Peg-03) menée chez des femmes atteintes d'un cancer du sein en tant que traitement adjuvant.

Un aperçu de la conception des études et des caractéristiques démographiques des patientes ou sujets inscrits à chaque étude clinique est présenté au Tableau 5.

Tableau 5. Résumé de la conception des études et des caractéristiques démographiques des patients

Étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration	Durée	Sujets/patients de l'étude	Âge médian (plage), ans	Sexe n (%)
APO-Peg-02	Étude à dose unique et à répartition aléatoire, menée à l'insu des évaluateurs, contrôlée par traitement actif et avec permutation, visant à évaluer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie chez des sujets en bonne santé	<u>Produit à l'essai :</u> Lapelga ^{MD} (Apotex Inc.); dose unique (6 mg/0,6 mL); administration sous-cutanée <u>Médicament biologique de référence :</u> Neulasta (Amgen Inc.); dose unique (6 mg/0,6 mL); administration sous-cutanée	Périodes de 28 jours avec au moins 8 semaines de sevrage thérapeutique entre l'administration du traitement	66 sujets inscrits (56 sujets ont terminé le traitement)	41 (20-55)	49 hommes (74 %), 17 femmes (26 %)
APO-Peg-03	Étude à répartition aléatoire, menée à l'insu des évaluateurs et contrôlée par traitement actif, visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité chez des patientes atteintes d'un cancer du sein (stade IIa, IIb ou IIIa) recevant une chimiothérapie TAC (docétaxel, doxorubicine, cyclophosphamide). Les patientes ont été réparties aléatoirement pour recevoir Lapelga ^{MD} , la version de Neulasta homologuée aux É.-U. ou la version de Neulasta approuvée dans l'UE, selon un rapport de 2:1:1.	<u>Produit à l'essai :</u> Lapelga ^{MD} (Apotex Inc.) <u>Médicament biologique de référence :</u> Version de Neulasta homologuée aux É.-U. (Amgen Inc.); Version de Neulasta approuvée dans l'UE (Amgen Europe B.V.) Dose fixe de 6 mg (6 mg/0,6 mL), administrée une fois par cycle de chimiothérapie pendant 6 cycles, par voie sous-cutanée	L'étude se divisait en 3 périodes : 1. <u>Sélection</u> (trois semaines maximum) 2. <u>Période de traitement</u> (6 cycles de 3 semaines chacun, pour un total de 18 semaines) 3. <u>Période de suivi de l'innocuité</u> (jusqu'à 30 semaines après la fin de la chimiothérapie TAC)	595 patientes , 589 patientes traitées (Lapelga ^{MD} : 294; version de Neulasta homologuée aux É.-U. : 148; version de Neulasta approuvée dans l'UE : 147)	52 (22-80)	595 femmes (100 %)

14.1 Les essais cliniques par indications

Voir 14.2 Étude de biodisponibilité comparative/pharmacodynamie

14.2 Étude comparative de biodisponibilité

APO-Peg-02 était une étude de phase I comparative, à dose unique et à répartition aléatoire, menée à l'insu des évaluateurs et avec permutation, visant à évaluer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de Lapelga^{MD} et de Neulasta homologué aux États-Unis (Neulasta – É.-U.) administrés par voie sous-cutanée chez des sujets en bonne santé (n = 66).

Sur les 66 sujets qui ont été traités, les 56 qui ont terminé les deux périodes de l'étude ont été inclus dans les populations évaluables sur le plan de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie aux fins d'évaluation de la similarité des produits. Au total, dix sujets (15,15 %) ont été exclus de l'analyse statistique pour les raisons suivantes : événements indésirables (3 sujets), non-observance du traitement à l'étude (4 sujets), administration de liquides par perfusion intraveineuse qui pourraient potentiellement influencer la pharmacocinétique/pharmacodynamie (2 sujets) et retrait volontaire du consentement (1 sujet).

Pharmacocinétique

Le Tableau 6 présente les résultats pharmacocinétiques observés après l'administration de Lapelga^{MD} et de Neulasta – É.-U. Les rapports des moyennes géométriques pour la substance testée et la substance de référence (Lapelga^{MD}/Neulasta) se sont maintenus dans l'intervalle d'acceptation prédéfini de 80 à 125 % pour l'ASC_t, l'ASC_{inf} et la C_{max}. De plus, l'intervalle de confiance à 90 % du rapport des moyennes géométriques pour l'ASC_{inf} s'est également maintenu dans l'intervalle d'acceptation, alors que la limite supérieure du rapport de l'ASC_t était de 125,5 %. La limite supérieure légèrement élevée est une conséquence de la concentration plus faible de médicament dans la dose de Neulasta – É.-U. (moins de 95 % de la dose indiquée sur l'étiquette) administrée pendant l'étude, comme indiqué dans les données corrigées en fonction de la puissance présentées au Tableau 7 ci-dessous.

Tableau 6. Moyenne (CV en %) des paramètres pharmacocinétiques après l'administration d'une dose unique fixe de 6 mg de Lapelga^{MD} ou de Neulasta – É.-U. par injection sous-cutanée à des sujets en bonne santé (population évaluable sur le plan de la pharmacocinétique)

Pegfilgrastim (6 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Lapelga ^{MD} * (N = 56)	Neulasta – É.-U. [†] (N = 56)	Rapport des moyennes [%] ^b	IC à 90 % [%]
ASC _t [ng*h/mL]	6 725 8 282 (64)	6 027 7 622 (74)	111,6	99,2 – 125,5
ASC _{inf} ^a [ng*h/mL]	6 741 8 224 (67)	6 186 7 890 (72)	109,0	95,5 – 124,3
C _{max} [ng/mL]	159 193 (60)	150 183 (66)	105,7	
T _{max} [h] [§]	25,82 (31)	24,18 (38)	105,2	
T _{1/2} ^a [h] [§]	58,03 (39)	55,09 (30)	103,2	

IC = intervalle de confiance.

ASC_t = aire sous la courbe de concentration (ASC calculée d'après la règle trapézoïdale linéaire) en fonction du temps mesurée à partir de l'heure 0 jusqu'au temps d'échantillonnage pour la dernière concentration ne correspondant pas à zéro; ASC_{inf} = ASC de l'heure 0 jusqu'à l'infini;

C_{max} = concentration maximale de pegfilgrastim observée pendant l'intervalle d'échantillonnage;

T_{max} = temps écoulé avant l'atteinte de la C_{max};

T_{1/2} = demi-vie terminale.

* 6 mg/0,6 mL (Apotex Inc.) – concentration mesurée de 6,1 mg/0,6 mL.

† 6 mg/0,6 mL (Amgen Inc. États-Unis) – concentration mesurée de 5,7 mg/0,6 mL.

§ Exprimé(e) sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

^a Les paramètres relatifs à la T_{1/2} et à l'ASC_{inf} n'ont pas été déterminés si la phase log-linéaire terminale n'était pas clairement définie. N = 50 pour Lapelga^{MD} et N = 53 pour Neulasta.

^b D'après les estimations des moindres carrés des moyennes géométriques de l'ASC_t, de la C_{max} et de l'ASC_{inf}.

D'après les estimations des moindres carrés des moyennes arithmétiques du T_{max}, et de la T_{1/2}.

Le Tableau 7 présente les données corrigées en fonction de la puissance relatives à la concentration de pegfilgrastim dans Lapelga^{MD} et Neulasta – É.-U. Pour ce qui est du principal paramètre d'évaluation de la pharmacocinétique, l'ASC_t, l'intervalle de confiance à 90 % du rapport des moyennes géométriques de Lapelga^{MD} et Neulasta – É.-U. s'est maintenu dans l'intervalle d'acceptation de 80 à 125 %.

Tableau 7. Moyenne (CV en %) des paramètres pharmacocinétiques après l'administration d'une dose unique fixe de 6 mg de Lapelga^{MD} ou de Neulasta – É.-U. par injection sous-cutanée à des sujets en bonne santé (population évaluable sur le plan de la pharmacocinétique) – données corrigées en fonction de la puissance

Pegfilgrastim (6 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Lapelga ^{MD*} (N = 56)	Neulasta – É.-U. ^t (N = 56)	Rapport des moyennes [%] ^b	IC à 90 % [%]
ASC _t [ng*h/mL]	6 631 8 166 (64)	6 425 8 126 (74)	103,2	91,7 – 116,1
ASC _{inf} ^a [ng*h/mL]	6 647 8 109 (67)	6 595 8 410 (72)	100,8	88,3 – 115,0
C _{max} [ng/mL]	157 190 (60)	160 195 (66)	97,7	
T _{max} [h] [§]	25,82 (31)	24,18 (38)	105,2	
T _{1/2} ^a [h] [§]	58,03 (39)	55,09 (30)	103,2	

IC = intervalle de confiance.

ASC_t = aire sous la courbe de concentration (ASC calculée d'après la règle trapézoïdale linéaire) en fonction du temps mesurée à partir de l'heure 0 jusqu'au temps d'échantillonnage pour la dernière concentration ne correspondant pas à zéro; ASC_{inf} = ASC de l'heure 0 jusqu'à l'infini;

C_{max} = concentration maximale de pegfilgrastim observée pendant l'intervalle d'échantillonnage;

T_{max} = temps écoulé avant l'atteinte de la C_{max};

T_{1/2} = demi-vie terminale.

* 6 mg/0,6 mL (Apotex Inc.)

^t 6 mg/0,6 mL (Amgen Inc. États-Unis)

[§] Exprimé(e) sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

^a Les paramètres relatifs à la T_{1/2} et à l'ASC_{inf} n'ont pas été déterminés si la phase log-linéaire terminale n'était pas clairement définie. N = 50 pour Lapelga^{MD} et N = 53 pour Neulasta.

^b D'après les estimations des moindres carrés des moyennes géométriques de l'ASC_t, de la C_{max} et de l'ASC_{inf}. D'après les estimations des moindres carrés des moyennes arithmétiques du T_{max}, et de la T_{1/2}.

Pharmacodynamie

Comme l'indiquent les résultats sur la pharmacodynamie présentés au [Tableau 8](#), l'intervalle de confiance à 95 % du rapport (Lapelga^{MD}/Neulasta) des moyennes géométriques de chaque principal paramètre d'évaluation de la pharmacodynamie pour le nombre absolu de neutrophiles (NAN), l'ASC_e, s'est maintenu dans l'intervalle d'acceptation prédéfini de 80 à 125 %. De plus, l'E_{max} et la T_{max} des deux produits étaient semblables.

Tableau 8. Moyenne (É-T) des paramètres pharmacodynamiques (NAN) après l'administration d'une dose unique fixe de 6 mg/0,6 mL de Lapelga^{MD} ou de Neulasta – É.-U. par voie sous-cutanée à des sujets en bonne santé (population évaluable sur le plan de la pharmacodynamie)

Paramètre		Lapelga ^{MD} (N = 56)	Neulasta – É.- U. (N = 56)	Rapport des moyennes géométriques [%]	IC à 95 % [%]
ASC _e (cellules x 10 ⁹ *h/L)	Moyenne (É-T)	4 749,85 (1 247,09)	4 817,55 (1 314,54)	98,8	96,0 – 101,6
E _{max} (cellules x 10 ⁹ /L)	Moyenne (É-T)	29,75 (7,99)	30,94 (8,72)	96,3	
T _{max} (h)	Moyenne (É-T)	63,43 (16,54)	60,86 (18,94)	103,8	

É-T = écart-type; IC = intervalle de confiance.

ASC_e = aire sous la courbe de l'effet mesurée à partir de l'heure 0 jusqu'au dernier échantillonnage;

E_{max} = effet maximal sur le NAN observé pendant l'intervalle d'échantillonnage;

T_{max} = temps d'échantillonnage pendant lequel l'E_{max} s'est produit.

Innocuité comparative

La similarité entre Lapelga^{MD} et Neulasta sur les plans de l'innocuité et de l'immunogénicité a fait l'objet d'une étude de phase III à répartition aléatoire, menée à l'insu des évaluateurs et contrôlée par traitement actif (APO-Peg-03), dans le cadre de laquelle Lapelga^{MD} et la version homologuée aux É.-U. ou approuvée dans l'UE de Neulasta ont été administrées par voie sous-cutanée à des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce qui recevaient la chimiothérapie anticancéreuse TAC (docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide) en tant que traitement adjuvant. L'étude a été réalisée dans 11 pays de l'Europe centrale et orientale.

Cinq cent quatre-vingt-quinze (595) patientes ont été recrutées et réparties aléatoirement, dont 589 ont été traitées (294 dans le groupe traité par Lapelga^{MD}, 148 dans le groupe traité par Neulasta – É.-U. et 147 dans celui traité par Neulasta – UE). Cinq cent quarante-sept des patientes traitées (92,9 %) ont terminé la phase de traitement de l'étude (six cycles; une seule dose par cycle); 268 (91,2 %) dans le groupe traité par Lapelga^{MD}, 142 (95,9 %) dans le groupe traité par Neulasta – É.-U. et 137 (93,2 %) dans le groupe traité par Neulasta – UE.

Les types, la fréquence et la gravité des événements indésirables étaient comparables entre Lapelga^{MD} et Neulasta.

14.3 Immunogénicité

Dans le cadre de l'étude APO-Peg-03, on a analysé des échantillons selon une approche à plusieurs niveaux en vue de détecter des anticorps anti-médicament (AAM) dirigés contre le pegfilgrastim, confirmer leur présence, et établir leur concentration relative (titre). On a ensuite caractérisé de façon plus détaillée tous les échantillons confirmés comme positifs pour déterminer si les anticorps dirigés contre le pegfilgrastim se liaient spécifiquement à la fraction protéique (G-CSF) ou à la fraction PEG, en compétition avec Apo-Filgrastim (G-CSF) et la molécule PEG, respectivement. Enfin, on a analysé les échantillons pour déterminer si les anticorps dirigés contre le pegfilgrastim confirmés se lient à l'équivalent endogène du

médicament. On a également effectué un test de détection des anticorps neutralisants sur les échantillons confirmés comme positifs.

Dix-huit des 589 patientes (3,1 %) chez qui l'immunogénicité a été évaluée dans le cadre de l'étude APO-Peg-03 ont obtenu un résultat positif au dépistage des AAM à un ou plusieurs points dans le temps. La fréquence des AAM développés en cours de traitement a été faible et similaire entre les trois groupes de traitement : 1,0 % (3 patientes sur 294) dans le groupe traité par Lapelga^{MD}, 0,7 % (1 patiente sur 148) dans le groupe traité par Neulasta – É.-U. et 0,7 % (1 patiente sur 147) dans le groupe traité par Neulasta – UE. On a effectué un test cellulaire sur les échantillons des 18 patientes ayant obtenu des résultats positifs confirmés au dépistage des AAM pour évaluer la présence d'anticorps neutralisants.

L'activité neutralisante aurait pu cibler le pegfilgrastim ou le facteur de croissance granulocytaire humain recombinant (r-huG-CSF). L'exposition à Lapelga^{MD} ni à Neulasta ne s'est traduite par le développement d'anticorps neutralisants dirigés contre le pegfilgrastim. Des anticorps neutralisants dirigés contre le r-huG-CSF endogène ont été décelés chez trois patientes (0,5 %). Deux de ces patientes avaient obtenu un résultat positif à la visite de sélection et l'une d'entre elles a obtenu un résultat négatif à tous les points dans le temps après l'administration du traitement; l'autre n'a obtenu un résultat positif au dépistage des anticorps neutralisants dirigés contre le r-huG-CSF qu'en un autre point dans le temps (semaine 20). La troisième patiente a obtenu un résultat positif au dépistage des anticorps neutralisants dirigés contre le r-huG-CSF à deux points dans le temps après le traitement. La présence de ces anticorps a été passagère et les trois patientes ont obtenu un résultat négatif aux tests réalisés aux derniers points dans le temps.

14.4 Essais Cliniques – Médicament Biologique de Référence

Tableau 9. Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour une indication particulière

No d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
980226	Essai de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par le filgrastim	Dose s.-c. unique de 100 mcg/kg/jour de pegfilgrastim ou dose s.-c. quotidienne de 5 mcg/kg/jour de filgrastim durant 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, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par le filgrastim	Dose s.-c. unique de 6 mg de pegfilgrastim ou dose de 5 mcg/kg/jour de filgrastim durant jusqu'à 14 jours et jusqu'à 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, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par un placebo	Dose s.-c. unique de 6 mg de pegfilgrastim toutes les 3 semaines durant jusqu'à 12 semaines	928 (463 sous pegfilgrastim, 465 sous placebo)	pegfilgrastim : 51,9 (21-88) placebo : 52,1 (24-76)	99 % de femmes
----------	---	---	--	--	----------------

L'administration d'une injection sous-cutanée unique de pegfilgrastim 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.

Pegfilgrastim a été évalué dans le cadre de 3 essais contrôlés de phase III à double insu et à répartition aléatoire. Les résultats des 2 essais contrôlés par un traitement actif (n = 467), menés chez des sujets atteints d'un cancer du sein qui ont reçu jusqu'à 4 cycles d'un schéma chimiothérapeutique comprenant de la doxorubicine et du docétaxel, ont montré la non-infériorité de pegfilgrastim 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 *Monographie de pegfilgrastim Page 21 de 34* l'OMS) a été observée chez les sujets qui ont reçu une seule injection de pegfilgrastim, soit sous forme d'une dose fixe de 6 mg, soit sous forme d'une dose calculée en fonction du poids (100 mcg/kg), comparativement aux sujets qui ont reçu en moyenne 11 injections quotidiennes (cycle 1) de filgrastim à raison de 5 mcg/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 pegfilgrastim (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 : de 7 à 14 injections; n = 62). La différence entre les moyennes a été de 0,18 jour (IC à 95 % : de -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 ≥ 38,2 °C associée à un NAN < 0,5 x 10⁹/L) notée pour l'ensemble des cycles a été plus faible chez les sujets traités par pegfilgrastim (13 %) plutôt que par le filgrastim (20 %; différence de -7 %; IC à 95 % : de -19% à +5 %). Une injection s.-c. unique de pegfilgrastim par cycle de chimiothérapie s'est révélée sans danger et a été bien tolérée (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

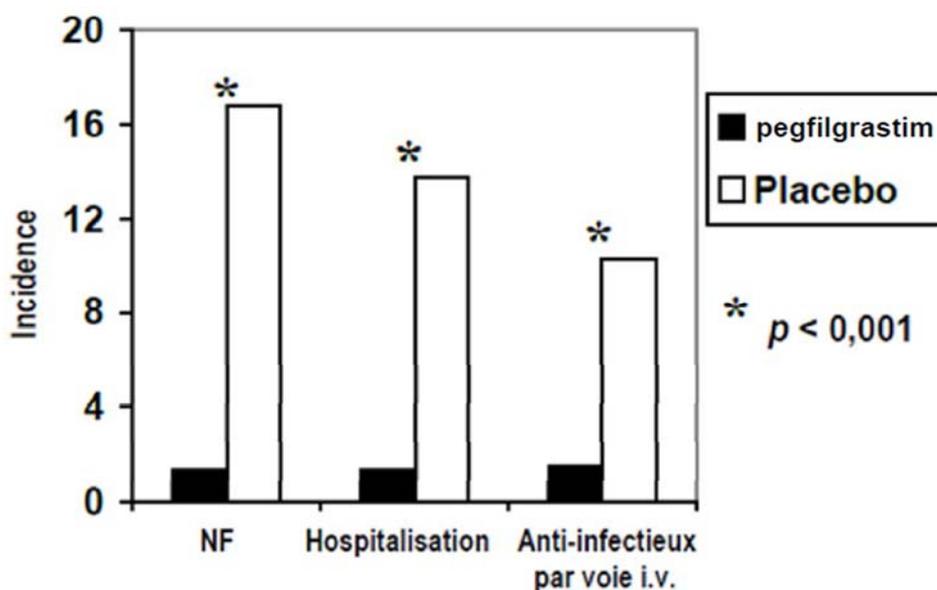
Le troisième essai a utilisé un placebo en guise de témoin et a évalué l'effet de pegfilgrastim sur la fréquence des neutropénies fébriles lors de la première administration, puis lors de tous les cycles suivants d'une chimiothérapie modérément myélosuppressive (docétaxel à 100 mg/m² toutes les 3 semaines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

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

La fréquence de la neutropénie fébrile s'est révélée significativement inférieure sur le plan statistique chez les sujets assignés à pegfilgrastim plutôt qu'au placebo (1 % contre 17 %,

$p \leq 0,001$). La fréquence des hospitalisations et de l'utilisation de produits anti-infectieux par voie i.v. en présence d'un diagnostic clinique de neutropénie fébrile a été significativement inférieure dans le groupe pegfilgrastim par rapport au groupe placebo (1 % contre 14 %, $p \leq 0,001$; et 2 % contre 10 %, $p \leq 0,001$, respectivement [voir la figure 2]).

Figure 2. Pourcentage de sujets atteints de neutropénie fébrile (NF) qui ont été hospitalisés et traités au moyen d'agents anti-infectieux administrés par voie i.v.



Les données issues des études de phase II menées auprès de patients qui ont reçu divers schémas chimiothérapeutiques visant différents types de cancers sont également venues étayer l'innocuité et l'efficacité de pegfilgrastim. Les études de détermination de la dose menées chez des sujets atteints d'un cancer du sein ($n = 152$), 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 pegfilgrastim de 100 mcg/kg est semblable à celle d'injections quotidiennes de filgrastim (5 mcg/kg/jour) et supérieure à celle obtenue avec l'administration de 30 ou de 60 mcg/kg de pegfilgrastim pour ce qui est de réduire la durée des neutropénies graves et la fréquence des neutropénies fébriles. Une étude de phase II à répartition aléatoire portant sur des sujets atteints d'un LNH ou d'un lymphome de Hodgkin ($n = 60$) appuie également l'innocuité et l'efficacité de pegfilgrastim.

15. MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Études précliniques

La toxicologie préclinique de pegfilgrastim a été étudiée chez des rats Sprague-Dawley^{MD} et des macaques de Buffon. Une étude 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 mcg/kg n'a entraîné ni signe clinique, ni décès.

Les études comportant l'administration de doses répétées ont notamment porté sur des périodes de 2 semaines d'injections s.-c. (1 aux 2 jours) ou de 6 mois d'injections s.-c. ou i.v. (1 fois par semaine) à des rats ainsi que sur 1 mois d'injections s.-c. (1 fois par semaine) à des singes. L'administration des doses était intermittente pour simuler le mode d'utilisation de pegfilgrastim prévu chez l'humain. Le pegfilgrastim a été bien toléré par les rats pendant les 6 mois d'administration hebdomadaire de doses allant jusqu'à 1 000 mcg/kg par voie s.-c. ou jusqu'à 300 mcg/kg par voie i.v. Il en a été de même pour les macaques de Buffon recevant pendant 1 mois des injections s.-c. hebdomadaires allant jusqu'à 750 mcg/kg. Aucun effet sur le poids corporel, la consommation alimentaire ou la survie n'a été constaté. Le pegfilgrastim a entraîné une hausse du nombre de leucocytes, principalement des neutrophiles segmentés, ainsi qu'une certaine 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, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, une réduction de la cholestérolémie et une légère réduction de la kaliémie; en outre, 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 de l'administration tous les 2 jours chez des rats (≥ 500 mcg/kg uniquement) figuraient une faible élévation des taux d'ALAT et/ou d'ASAT, 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 mcg/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 mcg/kg, tous les 2 jours, durant la période d'organogenèse a été associée à une augmentation de la fréquence des avortements. Il y a eu un accroissement des pertes par résorption précoce suivant l'implantation ainsi qu'une diminution du nombre de foetus vivants après l'administration, tous les 2 jours, de doses de pegfilgrastim de 200 à 1 000 mcg/kg. Une réduction de la consommation alimentaire des lapines et/ou un ralentissement de la prise de poids ainsi qu'une diminution du poids foetal ont été constatés lors de l'injection, tous les 2 jours, de doses de 50 à 1 000 mcg/kg. Le pegfilgrastim n'a entraîné ni malformations viscérales ou osseuses chez des foetus de lapin exposés à des doses allant jusqu'à 200 mcg/kg tous les 2 jours, ni malformations externes chez des foetus de lapin traités par des doses pouvant atteindre 1 000 mcg/kg tous les 2 jours.

L'injection s.-c. de doses de pegfilgrastim pouvant atteindre 1 000 mcg/kg tous les 2 jours à des rates gravides pendant l'organogenèse n'a été associée à aucune augmentation des malformations externes, viscérales ou osseuses chez les foetus. Par contre, un accroissement de la fréquence des cas de côtes ondulées, une manifestation pathologique généralement

considérée comme réversible, a été constaté chez des foetus de rats exposés à des injections de 300 et de 1 000 mcg/kg tous les 2 jours. Des injections s.-c. hebdomadaires de pegfilgrastim à des rates, à des doses allant jusqu'à 1 000 mcg/kg, n'ont entraîné aucune toxicité maternelle ou néonatale dans une étude portant sur le développement pré- et postnatal.

Il a été établi 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 l'administration s.-c. hebdomadaire de doses allant jusqu'à 1 000 mcg/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.

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

16.1 Pharmacologie et toxicologie comparatives et non cliniques

16.1.1 Données pharmacodynamiques comparatives et non cliniques

Étant donné que Lapelga^{MD} est un produit biosimilaire et que les propriétés pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et toxicologiques chez l'animal du pegfilgrastim ont déjà été décrites pour le médicament biologique de référence, Neulasta, cette section résume uniquement les études menées sur la pharmacologie et la toxicologie visant à comparer Lapelga^{MD} et Neulasta.

Les études *in vitro* menées sur des cellules M-NFS-60 (lignée cellulaire myéloblastique murine) et les études *in vivo* menées chez des souris neutropéniques visaient à évaluer la similarité de l'activité primaire pharmacodynamique (biologique) de Lapelga^{MD} et de Neulasta. Les résultats de ces analyses *in vivo* sont résumés dans le [Tableau](#) .

Tableau 10. Résumé des études *in vivo* ayant comparé l'activité pharmacodynamique de Lapelga^{MD} et de Neulasta

Méthode d'analyse	Aperçu et résultats de l'étude
Étude pivot comparant l'efficacité <i>in vivo</i> de Lapelga ^{MD} à celle de Neulasta (étude 410.419.1796)	Des souris femelles de lignée BALB/c ont reçu du cyclophosphamide (CPA; 200 mg/kg) de façon à induire une neutropénie, pour recevoir quatre jours plus tard Lapelga ^{MD} ou Neulast par voie sous-cutanée à raison de 150, 200 et 250mcg/kg.

Méthode d'analyse	Aperçu et résultats de l'étude
	Une comparaison de la réponse aux doses administrées de Neulasta et Lapelga ^{MD} a mis en évidence un rétablissement similaire du nombre de neutrophiles dans les trois groupes de traitement, au jour 7.
Étude pivot comparant l'efficacité <i>in vivo</i> de Lapelga ^{MD} à celle de Neulasta (étude BIO EF 697)	Des souris albinos suisses mâles rendues neutropéniques par l'administration de 100 mg/kg de CPA ont ensuite reçu 250 µg/kg, 500 mcg/kg ou 1 000 µg/kg de Lapelga ^{MD} ou de Neulasta le jour 2, en injection sous-cutanée. Une comparaison de la réponse aux doses de Neulasta et de Lapelga ^{MD} a mis en évidence un rétablissement similaire du nombre de neutrophiles. Une hausse dose-dépendante du nombre absolu de neutrophiles a été observée avec Lapelga ^{MD} et Neulasta, comparativement aux groupes témoins.

16.1.2 Toxicologie comparative

Le programme d'études toxicologiques comprenait une étude pivot comparative de 28 jours avec administration de doses multiples, une étude de toxicocinétique sur des rats Wistar (étude 410.120.1797), une étude comparative évaluant la tolérance locale sur des lapins néo-zélandais (étude 410.542.4251) et une étude comparative de sensibilisation cutanée sur des cobayes (étude 410.552.4252).

Tableau 11. Résumé de la toxicité comparative entre Lapelga^{MD} et Neulasta

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Espèce/sexe (nombre)/groupe	Dose/voie/durée
Étude 410.120.1797	Étude de toxicité pivot comparative de 28 jours avec administration de doses multiples (comprenant une évaluation de la toxicocinétique de 14 jours)	Rats Wistar M (65) et F (65) Lapelga ^{MD} ou Neulasta – UE	30, 180, 1 100 mcg/kg de Lapelga ^{MD} 30, 1 100 mcg/kg de Neulasta Administration s.c. tous les 3 jours 28 jours (10 injections au total) Les rats Wistar considérés comme étant en période de récupération ont été gardés pour une période de récupération de 14 jours additionnelle après la fin du traitement.
	Toxicocinétique	Rats Wistar M (48) et F (48) Lapelga ^{MD} ou Neulasta – UE	30, 180, 1 100 mcg/kg de Lapelga ^{MD} 30, 1 100 mcg/kg de Neulasta Administration s.c. les jours d'étude 1, 4, 7, 10, 13

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Espèce/sexe (nombre)/groupe	Dose/voie/durée
			14 jours (5 injections au total)
Étude 410.542.4251	Étude pivot comparative évaluant la tolérance locale (Draize)	Lapins de Nouvelle-Zélande F (36) Lapelga ^{MD} ou Neulasta	0,5 mL (6 mg/0,6 mL) (administration i-a, s-c, i.m. ou i.v.) de Lapelga ^{MD} ou de Neulasta
			0,25 mL (6 mg/0,6 mL) (administration p.v.) de Lapelga ^{MD} ou de Neulasta non dilué 5 jours (injection unique)
Étude 410.552.4252	Étude pivot comparative évaluant la tolérance locale (sensibilité cutanée)	Cobayes M (35) et F (5) Lapelga ^{MD} ou Neulasta	Concentration de 50 % (0,1 mL) (intradermique) de Lapelga ^{MD} ou de Neulasta (6 mg/0,6 mL) 1 jour de traitement, 48 heures d'exposition
			Concentration de 100 % (0,1 mL) (dermique) de Lapelga ^{MD} ou de Neulasta (6 mg/0,6 mL) Injection unique (intradermique) Exposition de 24 heures (dermique)

F = femelle, i-a = intra-artériel; i.m. = intramusculaire, i.v. = intraveineux, M = mâle, p.v. = paraveineux, s.c = sous-cutané.

Les résultats des études toxicologiques sont résumés ci-dessous.

Une hausse dose-dépendante du nombre de globules blancs (plus particulièrement du nombre de neutrophiles) a été observée et s'est avérée comparable dans les groupes de rats ayant reçu des doses similaires de Lapelga^{MD} et de Neulasta. Une élévation du taux de phosphatase alcaline et une augmentation du poids de la rate ont été notées chez des animaux traités par Lapelga^{MD}, mais également par Neulasta. Les résultats étaient dépendants de la dose (de la dose la plus faible à la dose la plus élevée) en termes de fréquence et de gravité, et comparables avec les deux produits. L'enflure articulaire et la claudication dose-dépendantes ont été notées pendant le traitement; elles ont disparu chez les animaux ayant reçu Lapelga^{MD} ou Neulasta à raison de 30 µg/kg, et se sont atténuées chez les animaux ayant reçu la dose de 1 100 µg/kg. Aucune distinction n'a pu être établie entre les deux produits quant à l'incidence et à la gravité de ces effets.

Aucune toxicité majeure; Lapelga^{MD} avait un profil toxicocinétique comparable à celui de Neulasta. L'exposition au pegfilgrastim a été similaire aux doses correspondantes de Lapelga^{MD} et de Neulasta (30 et 1 100 µg/kg) d'après l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale (C_{max}).

Aucun risque de toxicité ni d'irritation locale n'a été observé avec Lapelga^{MD} ni avec Neulasta chez des lapins. Les observations portaient sur la mortalité (deux fois par jour), les signes

cliniques (une fois par jour) et les réactions au point d'injection (24, 48, 72 et 96 heures après l'injection). Les changements dans le poids corporel ainsi que les résultats des examens macroscopiques et histopathologiques au point d'injection ont également été consignés. Tous les animaux ont survécu et ont pris du poids normalement jusqu'à ce qu'ils soient mis à mort le jour 5 de l'étude. Les réactions au point d'injection ont été similaires après l'administration du produit à l'essai et d'une solution saline, et ce, avec les trois produits et toutes les voies d'administration, ce qui veut dire que les effets sont uniquement attribuables aux procédures d'injection. La plupart des réactions observées ont été sporadiques et (ou) jugées légères ou très légères, à l'exception de l'hématome observé après l'injection intra-artérielle (chez tous les animaux et généralement jugé modéré à grave). Aucun signe histopathologique d'intolérance liée au traitement n'a été observé avec Lapelga^{MD} ou avec Neulasta au point d'injection.

Des cobayes ont été assujettis à des procédures de sensibilisation, en deux temps : le premier volet de l'étude a consisté à administrer un traitement intradermique, tandis que le second volet comprenait un test de provocation avec application dermique topique. Deux semaines après la dernière exposition d'induction, une dose de provocation (non diluée) a été administrée, en appliquant le produit à l'essai sur le derme pendant 24 heures. Aucun des groupes de traitement n'a présenté de réactions dermiques visibles aux points d'application après le test de provocation. Lapelga^{MD} ne présente aucun risque d'irritation et son potentiel de sensibilisation cutanée est similaire à celui de Neulasta.

17. MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

Neulasta, solution pour injection, 6 mg (10 mg/mL), numéro de contrôle : 242732, monographie de produit, Amgen Canada Inc. (8 janvier 2021).

Neulasta est une marque déposée d'Amgen Inc.

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr**LAPELGA**^{MD} (prononcée) La-pel'-ga
Injection de pegfilgrastim

Seringue préremplie à usage unique

Veillez lire attentivement ces renseignements avant de commencer à prendre **Lapelga**^{MD} et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de **Lapelga**^{MD}.

Lapelga^{MD} est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence, Neulasta. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

Mises en garde et précautions importantes

- Votre rate pourrait grossir et se rompre pendant le traitement par **Lapelga**^{MD}. 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 porteur du trait drépanocytaire ou que vous avez la drépanocytose, vous devez en informer votre médecin avant de commencer à prendre **Lapelga**^{MD} afin de parler des risques et des bienfaits potentiels. Chez les patients porteurs du trait drépanocytaire ou atteints de drépanocytose, des crises graves de drépanocytose ont été associées à l'administration de pegfilgrastim. L'administration du filgrastim, composé initial du pegfilgrastim, a également été associée à des crises graves de drépanocytose, ayant parfois entraîné la mort du patient.

Pourquoi **Lapelga**^{MD} est-il utilisé?

Lapelga^{MD} 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 **Lapelga**^{MD} pour augmenter le nombre de neutrophiles qui combattent les infections.

Lapelga^{MD} est une forme synthétique et à action prolongée du facteur de croissance granulocytaire, une substance d'origine naturelle produite par l'organisme.

Comment **Lapelga**^{MD} agit-il?

Lapelga^{MD} exerce son action en stimulant la production de globules blancs par la moelle osseuse. Pour s'assurer que **Lapelga**^{MD} exerce bien son action, votre médecin peut vous demander de subir régulièrement des prises de sang, qui permettront de déterminer le nombre de vos globules blancs. Il est important de suivre les directives de votre médecin au sujet de

ces examens.

Quels sont les ingrédients de Lapelga^{MD}?

Ingrédient médicamenteux : pegfilgrastim

Ingrédients non médicamenteux : acétate de sodium, sorbitol, polysorbate 20 et eau pour injection

L'embout du piston et le capuchon de l'aiguille de la seringue servant à administrer Lapelga^{MD} ne contiennent pas de latex de caoutchouc naturel.

Lapelga^{MD} est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Une seringue préremplie à usage unique contenant 6 mg/0,6 mL de pegfilgrastim (substance active) munie d'un dispositif de protection de l'aiguille BD UltraSafe Plus^{MC} Passive. Chaque seringue est emballée dans une plaquette alvéolée fournie dans une boîte.

Ne prenez pas Lapelga^{MD} si :

- Vous êtes allergique au pegfilgrastim, au filgrastim ou à l'un des ingrédients de Lapelga^{MD}.
- Vous êtes allergique à d'autres médicaments dérivés de la bactérie *Escherichia coli*. En cas de doute, parlez-en à votre médecin.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Lapelga^{MD} afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous présentez des signes courants d'infection, tels que fièvre, frissons, éruption cutanée, mal de gorge, diarrhée ou encore présence d'une rougeur, d'une enflure ou de douleur aux abords d'une coupure ou d'une plaie. Si vous notez l'un de ces symptômes durant le traitement par Lapelga^{MD}, signalez-le immédiatement à votre médecin ou à votre infirmière. Lapelga^{MD} 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;
- si vous constatez la présence persistante d'une bosse, d'une enflure ou d'un bleu au point d'injection, parlez-en à votre médecin. Il arrive occasionnellement qu'un problème survienne au point d'injection;
- si vous êtes porteur du trait drépanocytaire ou que vous avez la 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.

Autres mises en garde à connaître :

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

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

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

Vous trouverez davantage de renseignements sur Lapelga^{MD} dans la monographie de produit. Si vous avez des questions, consultez votre médecin.

Emploi de Lapelga^{MD} pendant la grossesse ou l'allaitement

Lapelga^{MD} n'a pas été étudié chez les femmes enceintes, et ses effets sur les bébés en développement ne sont pas connus. Il est possible que Lapelga^{MD} passe dans le lait maternel. Si vous êtes enceinte, avez l'intention de le devenir ou pensez l'être, ou encore si vous allaitez, consultez votre médecin avant d'utiliser Lapelga^{MD}.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Lapelga^{MD} :

Les interactions médicamenteuses entre Lapelga^{MD} et d'autres médicaments n'ont pas été étudiées. Les médicaments comme le lithium peuvent modifier la libération de neutrophiles dans la circulation sanguine. Les patients qui prennent du lithium auront peut-être besoin de tests sanguins plus fréquents. Vous devez discuter de votre traitement avec votre médecin avant de prendre Lapelga^{MD}.

Comment prendre Lapelga^{MD} :

Dose habituelle :

La dose de Lapelga^{MD} recommandée consiste en une seule 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 Lapelga^{MD}.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de Lapelga^{MD}, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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

Information sur la façon d'injecter Lapelga^{MD}

Cette section contient de l'information sur la façon d'administrer une injection de Lapelga^{MD}. **Il est important que votre médecin ou votre infirmière vous montre correctement la technique d'injection avant que vous puissiez les pratiquer.** En cas de doute concernant l'administration d'une injection ou pour toute question, veuillez consulter votre médecin ou votre infirmière. **Si vous injectez Lapelga^{MD} à quelqu'un d'autre, il est important que vous sachiez comment procéder.**

Lapelga^{MD} se présente sous forme d'une seringue préremplie munie d'un dispositif de protection de l'aiguille BD UltraSafe Plus^{MC} Passive. Ce dispositif est un mécanisme de protection qui

empêche la réutilisation de la seringue et les piqûres accidentelles après l'administration de Lapelga^{MD}. **Lapelga^{MD} doit être conservé dans sa boîte afin de le protéger de la lumière jusqu'au moment de son utilisation.**

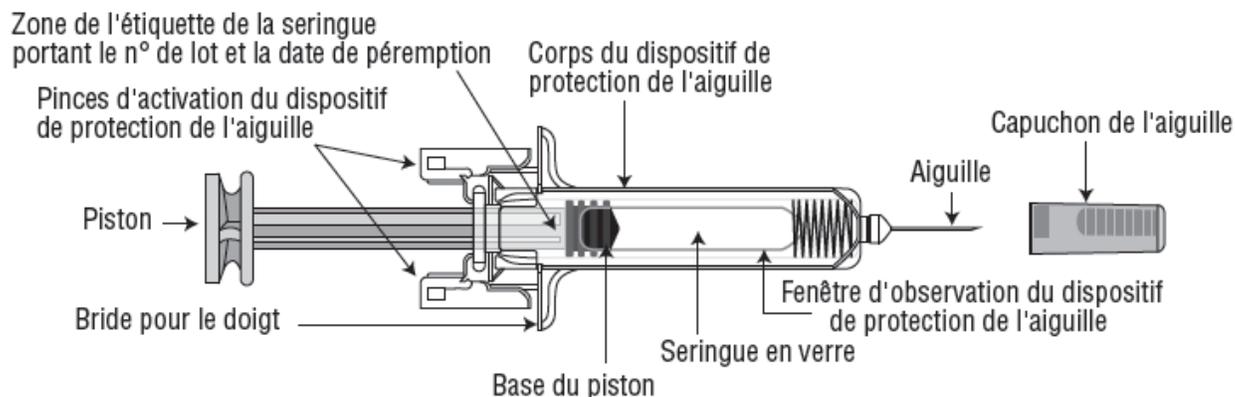
Avant d'injecter Lapelga^{MD}, vérifiez toujours ce qui suit :

- le nom Lapelga^{MD} doit figurer sur la boîte, l'emballage alvéolé, ainsi que sur l'étiquette de la seringue;
- la date de péremption inscrite sur l'étiquette ne doit pas être dépassée. **N'utilisez pas de seringue préremplie après la date de péremption (EXP) indiquée sur l'étiquette;**
- la solution Lapelga^{MD} doit toujours être limpide et incolore. N'utilisez pas Lapelga^{MD} 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 éviter tout risque d'infection, vous devez suivre les instructions suivantes à la lettre.

Avant l'injection de Lapelga^{MD}

1. Pour effectuer une injection sous-cutanée, préparez les articles suivants :
 - une seringue préremplie Lapelga^{MD} munie d'un piston et d'un dispositif de protection en plastique transparent tel qu'illustré sur l'image ci-dessous :



- Des tampons d'alcool ou produits similaires;
- Des tampons d'ouate ou de gaze;
- Un contenant à rebuts résistant aux perforations pour y jeter les seringues utilisées, comme vous en aurez parlé avec votre médecin/infirmière.

Préparation de l'injection

Remarque : L'embout du piston et le capuchon de l'aiguille de la seringue servant à administrer Lapelga^{MD} ne contiennent pas de latex de caoutchouc naturel.

1. Sortez du réfrigérateur la boîte contenant l'emballage alvéolé de la seringue préremplie de Lapelga^{MD} et laissez-le sur votre surface de travail pendant environ 30 minutes, sans

l'ouvrir, afin que la seringue atteigne la température ambiante. **Éviter de réchauffer Lapelga^{MD} d'une autre manière.**

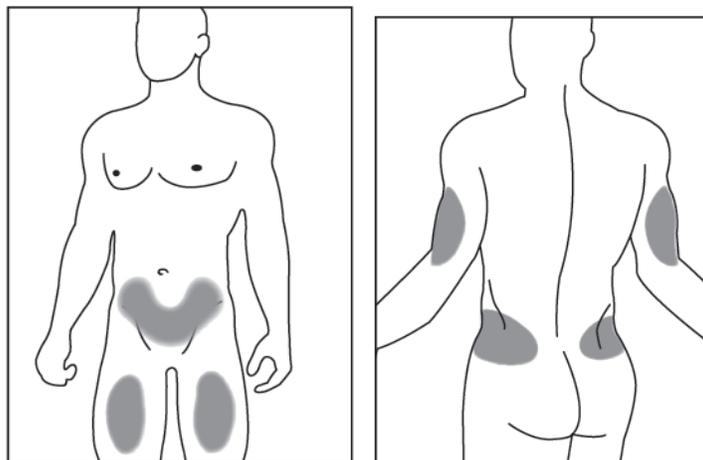
2. Vérifiez la date de péremption indiquée sur la boîte, l'emballage alvéolé et l'étiquette de la seringue (EXP). N'utilisez pas la seringue si la date du dernier jour du mois indiqué sur l'étiquette est dépassée.
3. N'agitez pas la seringue préremplie, car une agitation vigoureuse peut endommager le médicament. Si vous agitez la seringue préremplie vigoureusement, la solution peut devenir trouble et elle ne doit pas être utilisée. Vérifiez l'apparence de Lapelga^{MD}. Le médicament doit être transparent. Si le médicament est trouble ou s'il contient des particules, vous ne devez pas l'utiliser.
4. Lavez-vous soigneusement les mains avec de l'eau et du savon ou du désinfectant pour les mains.
5. Trouvez un endroit confortable et bien éclairé, puis placez la seringue, les tampons d'alcool, le tampon d'ouate ou de gaze et le contenant imperforable à rebuts à votre portée.
6. Gardez le capuchon sur l'aiguille jusqu'à ce que vous soyez prêt pour l'injection.

Choix d'un point d'injection

Vous devrez administrer une injection dans le tissu sous la peau; c'est ce que l'on appelle une injection sous-cutanée. Votre médecin ou votre infirmière vous dira à quelle fréquence le médicament doit être injecté. Si vous oubliez une dose, communiquez avec votre médecin ou votre infirmière.

Les points d'injection (endroits sur votre corps) les plus appropriés pour injecter Lapelga^{MD} sont :

- la partie extérieure haute des bras;
- le dessus des cuisses, au milieu;
- l'abdomen, **à l'exception de la région à deux pouces du nombril;**
- la partie supérieure sur le côté des fesses.



Choisissez un nouveau point d'injection parmi les options ci-dessus chaque fois que vous injectez le médicament, afin d'éviter l'apparition de douleurs dans une certaine région. N'injectez pas le médicament dans une région sensible, rouge, contusionnée ou durcie, ou ayant des cicatrices ou des vergetures.

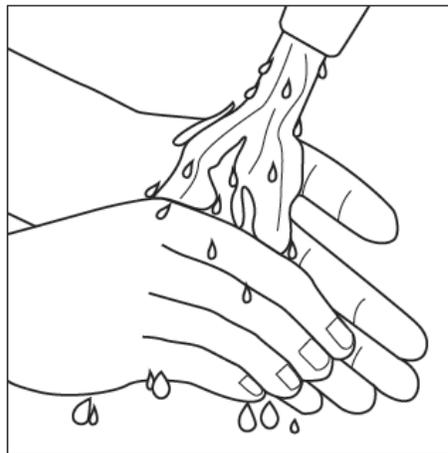
Comment effectuer une injection?

IMPORTANT : RETRAIT DE LA SERINGUE INDIVIDUELLE DE L'EMBALLAGE ALVÉOLÉ

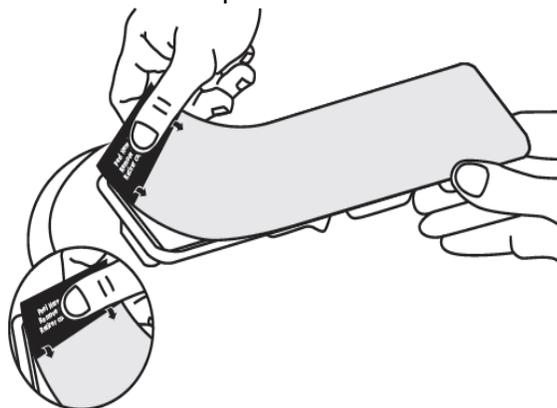
Suivez les instructions indiquées ci-dessous pour adopter une technique de manipulation correcte lorsque vous retirerez la seringue préremplie munie d'un dispositif de protection de l'aiguille UltraSafe Plus^{MC} Passive de son emballage. Sinon, le mécanisme de protection de l'aiguille pourrait se déclencher, ce qui rendrait l'aiguille inutilisable.

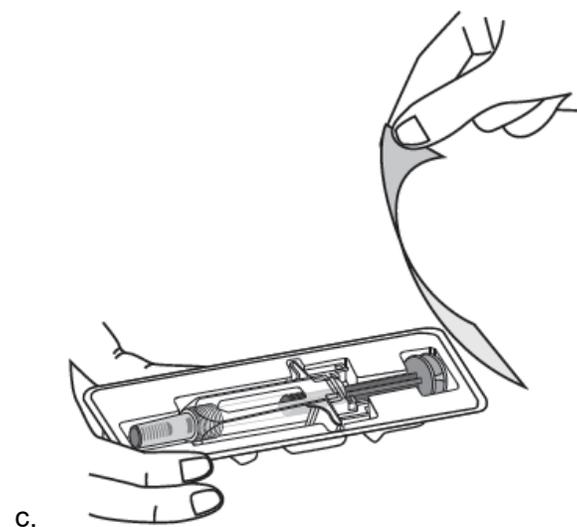
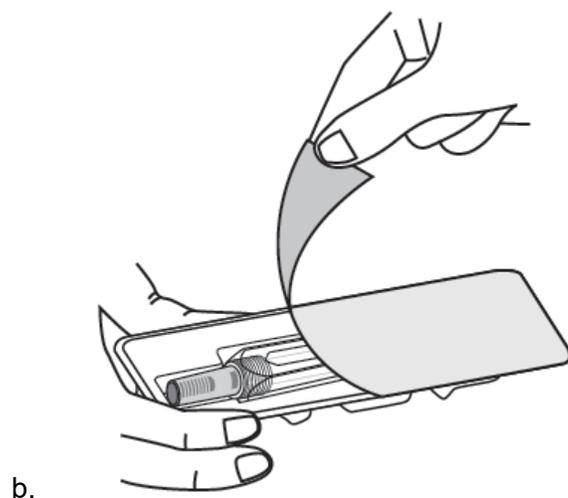
IMPORTANT : Si vous échappez la seringue sur une surface dure, ne l'utilisez pas. Utilisez une nouvelle seringue préremplie.

1. Lavez-vous bien les mains avec de l'eau et du savon.

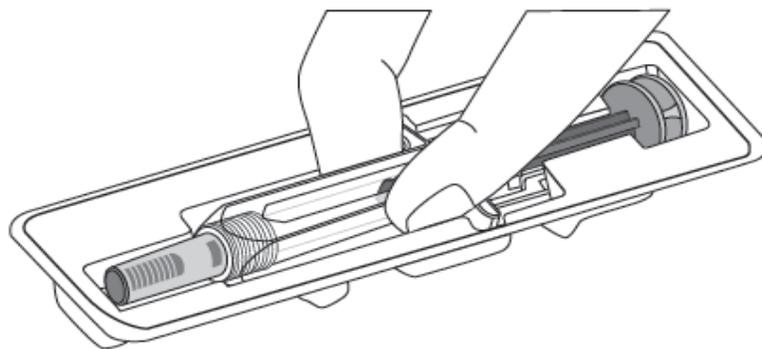


2. Localisez la fin de l'emballage blister avec la rayure comme indiqué par les 2 flèches et «Tirer ici» sur la couche supérieure, À partir de cette fin, ouvrez l'emballage alvéolé en détachant **COMPLÈTEMENT** la couche supérieure.



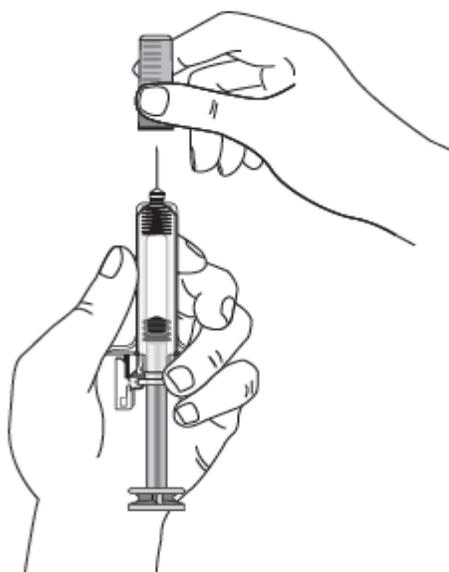


3. Retirez la seringue de l'emballage alvéolé **par le corps**, comme il est montré ci-dessous. **Ne soulevez pas** le produit par le piston ou le capuchon de l'aiguille. **Ne touchez jamais** aux pinces d'activation du dispositif de protection de l'aiguille pendant l'utilisation du produit. Si le mécanisme est activé, l'aiguille se rétractera avant l'injection, rendant la seringue inutilisable.

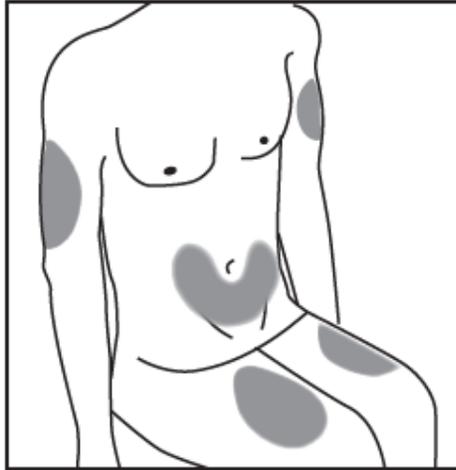


4. Tenez la seringue préremplie par le corps (dispositif de protection de l'aiguille) en pointant l'aiguille vers le haut, et évitez de toucher aux pinces d'activation du dispositif de protection de l'aiguille. Le fait de tenir la seringue par le corps en pointant l'aiguille vers le haut aide à prévenir les fuites du médicament par l'aiguille. **Tirez doucement le capuchon de l'aiguille en ligne droite pour l'enlever. Ne le tournez pas. Ne touchez pas l'aiguille ou le piston. N'utilisez pas le produit si la seringue est endommagée ou si l'aiguille est pliée.** Si la seringue est endommagée ou si l'aiguille est pliée, jetez la seringue dans le contenant imperforable. Utilisez une nouvelle seringue préremplie.

Si vous échappez la seringue sur une surface dure, ne l'utilisez pas. Utilisez une nouvelle seringue préremplie.



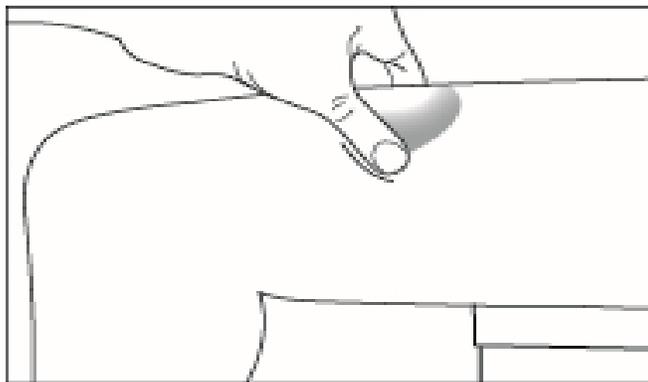
5. Ne poussez pas le piston de la seringue avant de pratiquer l'injection. Si le mécanisme de protection de l'aiguille est activé, l'aiguille se rétractera avant l'injection. Si du liquide est accidentellement expulsé de la seringue préremplie, n'utilisez pas la seringue. Jetez la seringue dans le contenant à rebuts résistant aux perforations et utilisez une nouvelle seringue préremplie.
6. Choisissez un point d'injection (l'abdomen ou la cuisse si un patient effectue lui-même l'injection; l'arrière du bras peut aussi être choisi si un professionnel de la santé ou un aidant assiste le patient).



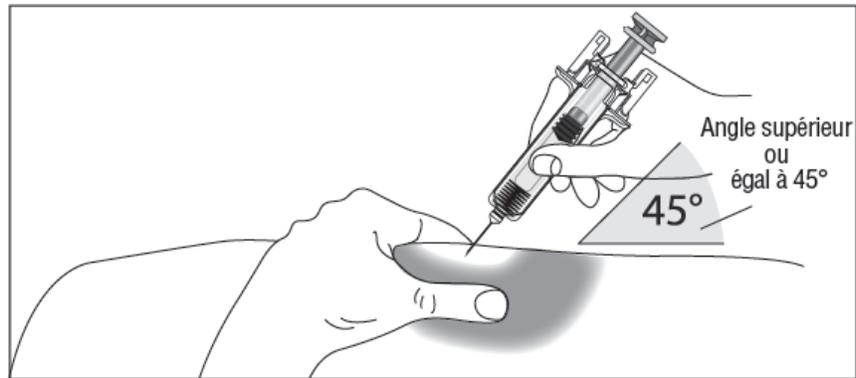
7. Avant de pratiquer l'injection de Lapelga^{MD}, vous devez **toujours nettoyer** le point d'injection choisi en utilisant un tampon d'alcool.



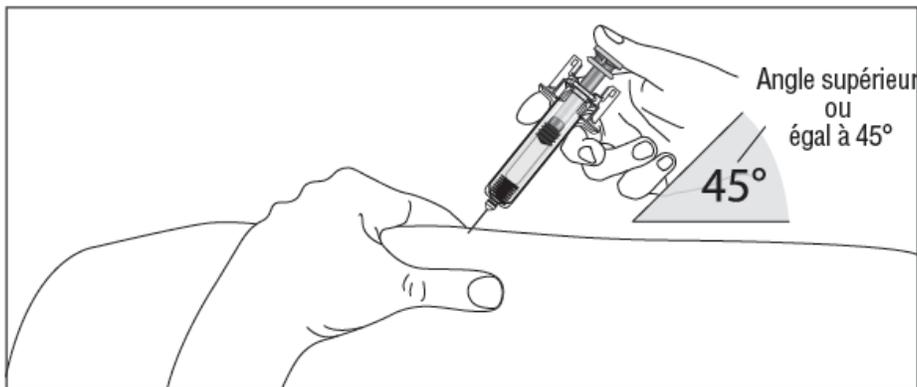
8. Tenez la seringue préremplie entre le pouce et l'index de la main que vous utiliserez pour injecter Lapelga^{MD}. Utilisez l'autre main pour pincer la peau au point d'injection nettoyé avec votre pouce et votre index, sans serrer la peau trop fort, comme l'indique l'image ci-dessous.



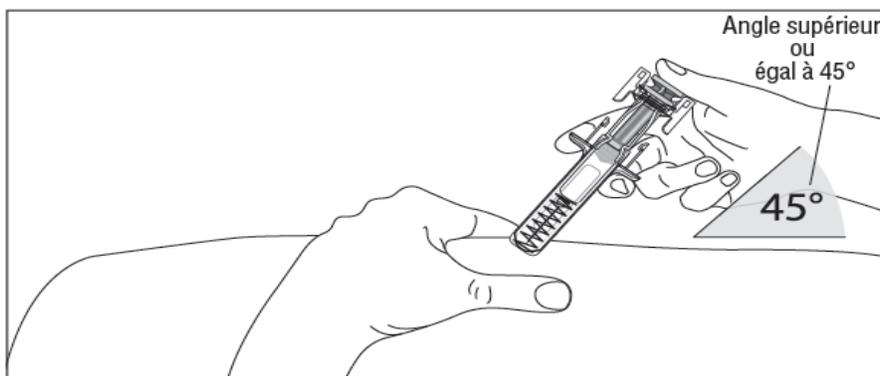
9. Insérez l'aiguille sous la peau à un angle supérieur ou égal à 45° , comme vous l'aura montré votre médecin ou votre infirmière.



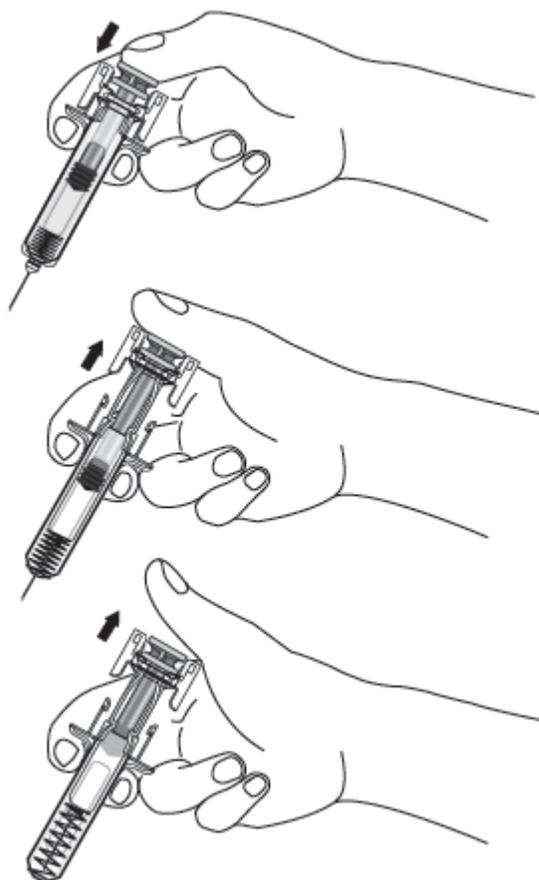
10. Une fois l'aiguille insérée, relâchez la peau. Injectez la dose prescrite en appuyant sur le piston avec votre pouce et en saisissant les brides pour les doigts, comme l'indique l'image ci-dessous et selon les directives de votre médecin ou de votre infirmière.



11. Appuyez lentement sur le piston jusqu'à ce qu'il soit complètement descendu et que la totalité du médicament ait été injectée, comme l'indique l'image ci-dessous. Le dispositif de protection de l'aiguille ne sera pas activé jusqu'à ce que la dose complète ait été administrée et que vous cessiez d'exercer une pression sur le piston.



12. Une fois la seringue vidée de tout médicament, soulevez lentement votre pouce du piston, ce qui relâchera le dispositif de protection. L'aiguille sera ensuite retirée de la peau, le dispositif de protection la recouvrira et il se verrouillera.



13. Après l'injection, placez immédiatement un tampon d'ouate ou de gaze sur le point d'injection et appliquez une pression pendant plusieurs secondes. N'utilisez pas la portion de Lapelga^{MD} restante dans la seringue.
14. Jetez la seringue préremplie et son aiguille recouverte du dispositif de protection dans un contenant imperforable, de la manière décrite ci-dessous. Utilisez chaque seringue préremplie pour une seule injection.

Remarque

N'hésitez pas à consulter votre médecin ou votre infirmière si vous avez besoin d'aide ou si vous avez des préoccupations.

Mise au rebut des seringues utilisées

Les seringues utilisées doivent être jetées conformément aux exigences locales.

- Jetez les seringues utilisées dans un contenant imperforable approprié, selon les directives de votre médecin ou de votre infirmière.
- Gardez **toujours** ce contenant **hors de la portée et de la vue des enfants**.

- Quand le contenant imperforable est plein, il doit être éliminé selon les directives de votre médecin, infirmière ou pharmacien. **Ne jetez pas le contenant avec les ordures ménagères. Ne recyclez pas le contenant.**
- Ne placez jamais les seringues utilisées dans votre poubelle à ordures ménagères.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Lapelga^{MD}?

En prenant Lapelga^{MD}, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- **Rupture de la rate.** Votre rate pourrait grossir et se rompre pendant le traitement par Lapelga^{MD}. 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 une éruption cutanée généralisée, un essoufflement, une respiration sifflante, une baisse de la tension artérielle (provoquant habituellement des vertiges ou des étourdissements), une enflure autour de la bouche ou des yeux, une accélération du pouls ou une transpiration excessive. Si une réaction allergique se déclenche pendant une injection de Lapelga^{MD}, cessez l'injection immédiatement. **En tout temps, si une réaction allergique grave se produit, appelez immédiatement un médecin ou allez à l'urgence (vous pouvez aussi composer le 911).**
- **Problème pulmonaire grave appelé syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).** Appelez votre médecin ou allez immédiatement à l'urgence si vous présentez un essoufflement, avez de la difficulté à respirer ou avez une respiration rapide.
- **Lésion rénale (glomérulonéphrite).** Des cas ont été signalés chez des patients qui avaient pris du pegfilgrastim. Téléphonnez immédiatement à votre médecin en cas de bouffissure du visage ou d'enflure des chevilles, de sang dans l'urine ou d'urine de couleur brune, ou encore si vous urinez moins souvent que d'habitude.

Quels sont les effets secondaires les plus courants de Lapelga^{MD}?

Les effets secondaires les plus courants que vous pourriez présenter sont les douleurs osseuses et musculaires. Ces douleurs peuvent habituellement être soulagées à l'aide d'un analgésique en vente libre ne contenant pas d'acide acétylsalicylique. Demandez à votre médecin quel produit vous convient le mieux.

Certaines personnes peuvent présenter une rougeur, une enflure ou des démangeaisons au point d'injection. Il pourrait s'agir d'une réaction allergique aux ingrédients de Lapelga^{MD} ou d'une réaction locale. Si vous remarquez l'un de ces signes ou symptômes, appelez votre médecin.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT ≥ 10%			
Douleur osseuse		√	
PEU FRÉQUENT ≥ 0,1 % et < 1 %			
Faible nombre de plaquettes (thrombocytopénie) (y compris les symptômes suivants : prédisposition aux ecchymoses [« bleus »] et saignements accrus)		√	
Réactions allergiques (y compris les symptômes suivants : éruption cutanée sur tout le corps, essoufflement, chute de la tension artérielle [provoquant habituellement des étourdissements ou une sensation de tête légère], enflure autour de la bouche ou des yeux, pouls rapide, faiblesse, transpiration; enflure, démangeaisons ou rougeur intense au point d'injection)		√	√
Syndrome de détresse respiratoire aiguë (y compris les symptômes suivants : fièvre, essoufflement, toux ou congestion pulmonaire)		√	√
TRÈS RARE < 0,1 %			
Splénomégalie (y compris les symptômes suivants : douleur dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule gauche)		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
*FRÉQUENCE INCONNUE			
Rupture de la rate (y compris les symptômes suivants : douleur dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule gauche)		√	
Vascularite cutanée (y compris les symptômes suivants : éruption cutanée à la surface de la peau qui ressemble à des taches ou à des petites bosses de couleur rouge ou violacée, à des grappes de petits points, à des taches ou à de l'urticaire; cette éruption cutanée peut également être accompagnée de démangeaisons)		√	
Syndrome de fuite capillaire (y compris les symptômes suivants : enflure ou bouffissure pouvant être associées à une fréquence urinaire réduite, une difficulté à respirer, un gonflement de l'abdomen, une sensation d'estomac plein et une fatigue générale)		√	
Lésion rénale (glomérulonéphrite) (y compris les symptômes suivants : bouffissure du visage ou enflure des chevilles, sang dans l'urine ou urine de couleur brune, ou mictions moins fréquentes que d'habitude)		√	√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
**Nombre anormal de cellules immatures dans la moelle osseuse (syndrome myélodysplasique) pouvant mener à un type de cancer (leucémie myéloïde aiguë) (y compris les symptômes suivants : fièvre, douleur osseuse, ecchymoses [« bleus »], difficultés à respirer, saignements et sensation générale de fatigue)		√	√

* Effets signalés dans le cadre de la pharmacovigilance et dont la fréquence n'est pas connue.

** Effets indésirables notés chez des patients atteints de cancer du sein ou de cancer du poumon traités par chimiothérapie et/ou radiothérapie

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires
<p>Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou • Téléphonant au numéro sans frais 1-866-234-2345. <p><i>REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.</i></p>

Entreposage

- Lapelga^{MD} doit être conservé au réfrigérateur, à une température de 2 °C à 8 °C (de 36 °F à

- 46 °F). Ne le congeler pas. Évitez de secouer Lapelga^{MD}.
- Si le produit est congelé accidentellement, laissez-le décongeler au réfrigérateur avant de l'administrer. Toutefois, s'il est gelé une deuxième fois, NE L'UTILISEZ PAS et communiquez avec votre médecin ou votre infirmière pour d'autres directives.
 - Lapelga^{MD} peut être sorti du réfrigérateur et laissé à la température ambiante (n'excédant pas 25 °C) une seule fois, pendant une période maximale de 15 jours se terminant avant la date de péremption indiquée sur l'étiquette. Quand Lapelga^{MD} a été laissé à la température ambiante, il ne doit pas être remis au réfrigérateur. Toute seringue de Lapelga^{MD} laissée à l'extérieur du réfrigérateur pendant plus de 15 jours ne doit pas être utilisée et doit être jetée conformément aux exigences locales.
 - Lapelga^{MD} doit être protégé de la lumière et vous devez donc le conserver dans sa boîte jusqu'au moment de l'administration. Évitez d'exposer Lapelga^{MD} à la lumière directe du soleil.

Pour toute question concernant la conservation du produit, communiquez avec votre médecin ou votre infirmière.

Gardez le produit hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur Lapelga^{MD}:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements sur le médicament destinés aux patients), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en communiquant avec DISpedia, le Service d'information sur les médicaments d'Apotex, au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto Ontario, M9L 1T9.

BD UltraSafe Plus^{MC} Passive est une marque déposée de Becton, Dickinson and Company.

Dernière révision : 19 juillet 2022

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr**LAPELGA**^{MD} (prononcée) La-pel'-ga
Injection de pegfilgrastim

Auto-injecteur prérempli à usage unique

Veillez lire attentivement ces renseignements avant de commencer à prendre **Lapelga**^{MD} et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de **Lapelga**^{MD}.

Lapelga^{MD} est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence, Neulasta. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

Mises en garde et précautions importantes

- Votre rate pourrait grossir et se rompre pendant le traitement par **Lapelga**^{MD}. 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 porteur du trait drépanocytaire ou que vous avez la drépanocytose, vous devez en informer votre médecin avant de commencer à prendre **Lapelga**^{MD} afin de parler des risques et des bienfaits potentiels. Chez les patients porteurs du trait drépanocytaire ou atteints de drépanocytose, des crises graves de drépanocytose ont été associées à l'administration de pegfilgrastim. L'administration du filgrastim, composé initial du pegfilgrastim, a également été associée à des crises graves de drépanocytose, ayant parfois entraîné la mort du patient.

Pourquoi **Lapelga**^{MD} est-il utilisé?

Lapelga^{MD} 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 **Lapelga**^{MD} pour augmenter le nombre de neutrophiles qui combattent les infections.

Lapelga^{MD} est une forme synthétique et à action prolongée du facteur de croissance granulocytaire, une substance d'origine naturelle produite par l'organisme.

Comment **Lapelga**^{MD} agit-il?

Lapelga^{MD} exerce son action en stimulant la production de globules blancs par la moelle osseuse. Pour s'assurer que **Lapelga**^{MD} exerce bien son action, votre médecin peut vous demander de subir régulièrement des prises de sang, qui permettront de déterminer le nombre

de vos globules blancs. Il est important de suivre les directives de votre médecin au sujet de ces examens.

Quels sont les ingrédients de Lapelga^{MD}?

Ingrédient médicamenteux : pegfilgrastim

Ingrédients non médicamenteux : acétate de sodium, sorbitol, polysorbate 20 et eau pour injection.

Le capuchon de l'aiguille de l'auto-injecteur prérempli à usage unique ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.

Lapelga^{MD} est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Un auto-injecteur prérempli à usage unique contenant 6 mg/0,6 mL de pegfilgrastim (substance active). Chaque auto-injecteur est emballé dans une boîte.

Ne prenez pas Lapelga^{MD} si :

- Vous êtes allergique au pegfilgrastim, au filgrastim ou à l'un des ingrédients de Lapelga^{MD}.
- Vous êtes allergique à d'autres médicaments dérivés de la bactérie *Escherichia coli*. En cas de doute, parlez-en à votre médecin.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Lapelga^{MD} afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous présentez des signes courants d'infection, tels que fièvre, frissons, éruption cutanée, mal de gorge, diarrhée ou encore présence d'une rougeur, d'une enflure ou de douleur aux abords d'une coupure ou d'une plaie. Si vous notez l'un de ces symptômes durant le traitement par Lapelga^{MD}, signalez-le immédiatement à votre médecin ou à votre infirmière. Lapelga^{MD} 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;
- si vous constatez la présence persistante d'une bosse, d'une enflure ou d'un bleu au point d'injection, parlez-en à votre médecin. Il arrive occasionnellement qu'un problème survienne au point d'injection;
- si vous êtes porteur du trait drépanocytaire ou que vous avez la 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.

Autres mises en garde à connaître :

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

Si vous administrez une injection de Lapelga^{MD} à quelqu'un d'autre, il est important que vous appreniez comment et quand procéder à cette injection.

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

Vous trouverez davantage de renseignements sur Lapelga^{MD} dans la monographie de produit. Si vous avez des questions, consultez votre médecin.

Emploi de Lapelga^{MD} pendant la grossesse ou l'allaitement

Lapelga^{MD} n'a pas été étudié chez les femmes enceintes, et ses effets sur les bébés en développement ne sont pas connus. Il est possible que Lapelga^{MD} passe dans le lait maternel. Si vous êtes enceinte, avez l'intention de le devenir ou pensez l'être, ou encore si vous allaitez, consultez votre médecin avant d'utiliser Lapelga^{MD}.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Lapelga^{MD} :

Les interactions médicamenteuses entre Lapelga^{MD} et d'autres médicaments n'ont pas été étudiées. Les médicaments comme le lithium peuvent modifier la libération de neutrophiles dans la circulation sanguine. Les patients qui prennent du lithium auront peut-être besoin de tests sanguins plus fréquents. Vous devez discuter de votre traitement avec votre médecin avant de prendre Lapelga^{MD}.

Comment prendre Lapelga^{MD} :

Dose habituelle :

La dose de Lapelga^{MD} recommandée consiste en une seule injection sous-cutanée, juste sous la peau, de 6 mg (soit le contenu d'un auto-injecteur prérempli), une fois par cycle de chimiothérapie. Vous devez attendre au moins 24 heures après votre cycle de chimiothérapie anticancéreuse avant d'injecter Lapelga^{MD}.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de Lapelga^{MD}, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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

Information sur la façon d'injecter Lapelga^{MD}

Cette section contient de l'information sur la façon d'administrer une injection de Lapelga^{MD}. **Il est important que votre médecin ou votre infirmière vous montre correctement la technique d'injection avant que vous puissiez les pratiquer.** En cas de doute concernant l'administration d'une injection ou pour toute question, veuillez consulter votre médecin ou votre infirmière. **Si vous injectez Lapelga^{MD} à quelqu'un d'autre, il est important que vous sachiez comment procéder.**

Lapelga^{MD} se présente sous forme d'un auto-injecteur prérempli. L'auto-injecteur a été conçu pour injecter une dose précise en toute simplicité, ce qui facilite l'administration de la dose.

Lapelga^{MD} doit être conservé dans sa boîte afin de le protéger de la lumière jusqu'au moment de son utilisation.

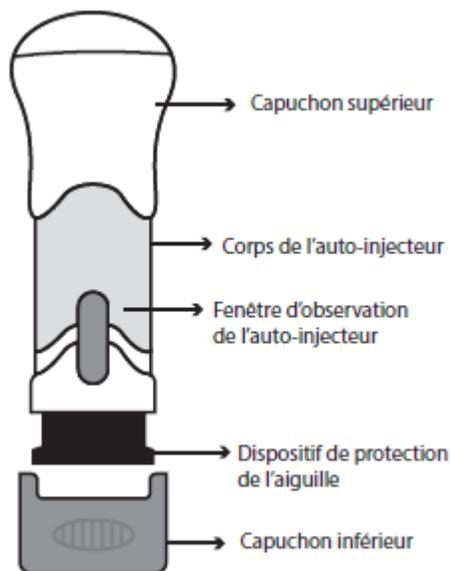
Avant d'injecter Lapelga^{MD}, vérifiez toujours ce qui suit :

- le nom Lapelga^{MD} doit figurer sur la boîte ainsi que sur l'étiquette de l'auto-injecteur;
- la date de péremption inscrite sur l'étiquette ne doit pas être dépassée. **N'utilisez pas de l'auto-injecteur prérempli après la date de péremption (EXP) indiquée sur l'étiquette;**
- la solution Lapelga^{MD} doit toujours être limpide et incolore. N'utilisez pas Lapelga^{MD} si le contenu de l'auto-injecteur prérempli vous semble avoir changé de couleur ou être trouble, ou encore si l'auto-injecteur prérempli semble contenir des grumeaux, des flocons ou des particules.

Important : Pour éviter tout risque d'infection, vous devez suivre les instructions suivantes à la lettre.

Avant l'injection de Lapelga^{MD}

1. Pour effectuer une injection sous-cutanée, préparez les articles suivants :
 - un auto-injecteur prérempli Lapelga^{MD}.



- Des tampons d'alcool ou produits similaires;
- Des tampons d'ouate ou de gaze;
- Un contenant à rebuts résistant aux perforations pour y jeter les seringues/auto-injecteurs utilisées, comme vous en aurez parlé avec votre médecin/infirmière.

Préparation de l'injection

Remarque : Le capuchon de l'aiguille de l'auto-injecteur prérempli à usage unique ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.

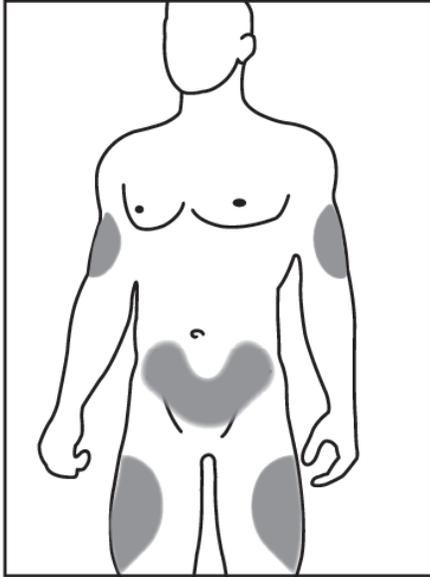
1. Sortez du réfrigérateur la boîte contenant l'auto-injecteur prérempli de Lapelga^{MD} et laissez-le sur votre surface de travail pendant environ 30 minutes, sans l'ouvrir, afin que l'auto-injecteur atteigne la température ambiante. **Éviter de réchauffer Lapelga^{MD} d'une autre manière.**
2. Vérifiez la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette de l'auto-injecteur (EXP). N'utilisez pas l'auto-injecteur si la date du dernier jour du mois indiqué sur l'étiquette est dépassée.
3. N'agitez pas l'auto-injecteur prérempli, car une agitation vigoureuse peut endommager le médicament. Si vous agitez l'auto-injecteur prérempli vigoureusement, la solution peut devenir trouble et elle ne doit pas être utilisée. Vérifiez l'apparence de Lapelga^{MD}. Le médicament doit être transparent. Si le médicament est trouble ou s'il contient des particules, vous ne devez pas l'utiliser.
4. Lavez-vous soigneusement les mains avec de l'eau et du savon ou du désinfectant pour les mains.
5. Trouvez un endroit confortable et bien éclairé, puis placez l'auto-injecteur, les tampons d'alcool, le tampon d'ouate ou de gaze et le contenant imperforable à rebuts à votre portée.
6. Gardez le capuchon inférieur sur l'auto-injecteur jusqu'à ce que vous soyez prêt pour l'injection.

Choix d'un point d'injection

Vous devrez administrer une injection dans le tissu sous la peau; c'est ce que l'on appelle une injection sous-cutanée. Votre médecin ou votre infirmière vous dira à quelle fréquence le médicament doit être injecté. Si vous oubliez une dose, communiquez avec votre médecin ou votre infirmière.

Les points d'injection (endroits sur votre corps) les plus appropriés pour injecter Lapelga^{MD} sont :

- la partie extérieure haute des bras;
- le dessus des cuisses, au milieu;
- l'abdomen, **à l'exception de la région à deux pouces du nombril;**



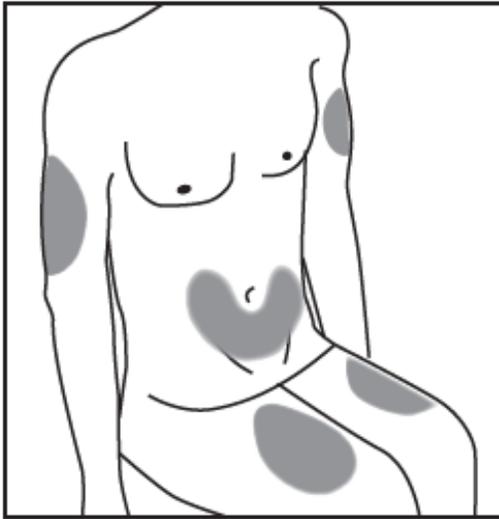
Choisissez un nouveau point d'injection parmi les options ci-dessus chaque fois que vous injectez le médicament, afin d'éviter l'apparition de douleurs dans une certaine région. N'injectez pas le médicament dans une région sensible, rouge, contusionnée ou durcie, ou ayant des cicatrices ou des vergetures.

Comment effectuer une injection ?

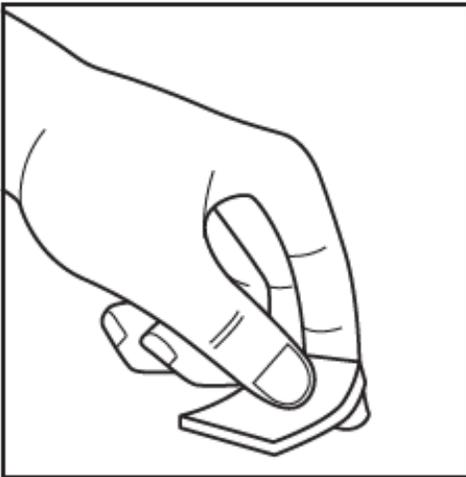
1. Lavez-vous bien les mains avec de l'eau et du savon.



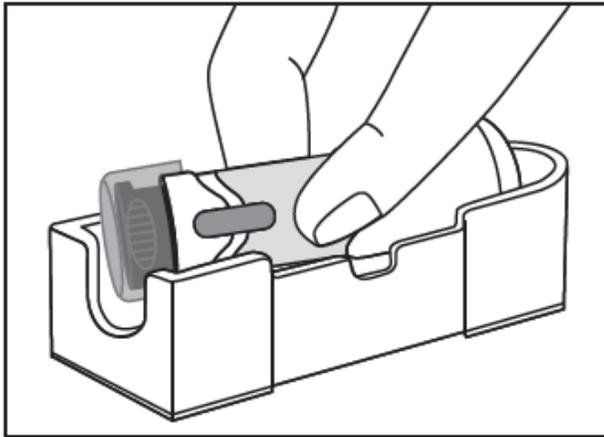
2. Choisissez un point d'injection (l'abdomen ou la cuisse si un patient effectue lui-même l'injection; l'arrière du bras peut aussi être choisi si un professionnel de la santé ou un aidant assiste le patient).



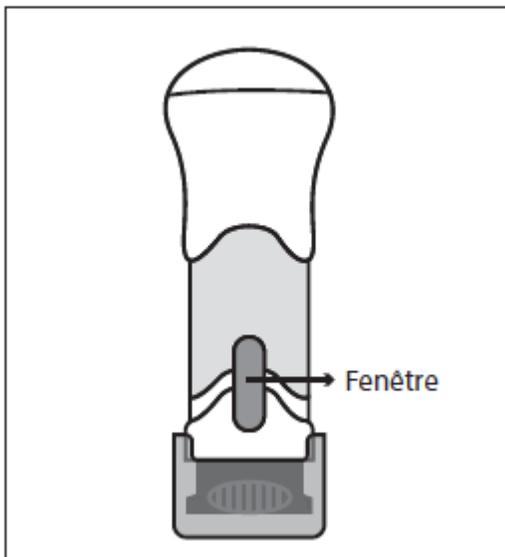
3. Avant de pratiquer l'injection de Lapelga^{MD}, vous devez **toujours nettoyer** le point d'injection choisi en utilisant un tampon d'alcool.



4. Retirez l'auto-injecteur du plateau **par le corps**, comme il est montré ci-dessous.

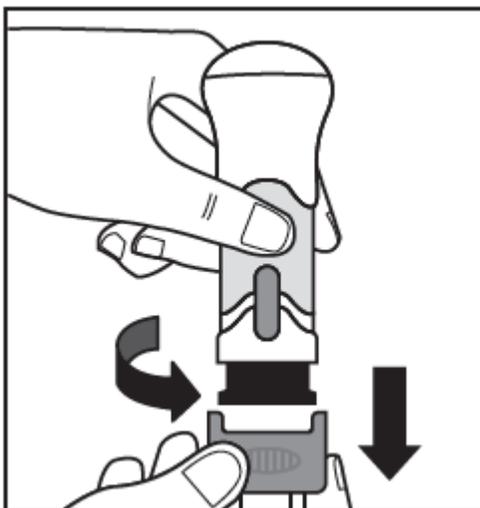


5. Inspectez le liquide dans la fenêtre. Vérifiez l'apparence de Lapelga^{MD}. Le médicament doit être transparent. Si le médicament est trouble ou s'il contient des particules, vous ne devez pas l'utiliser.

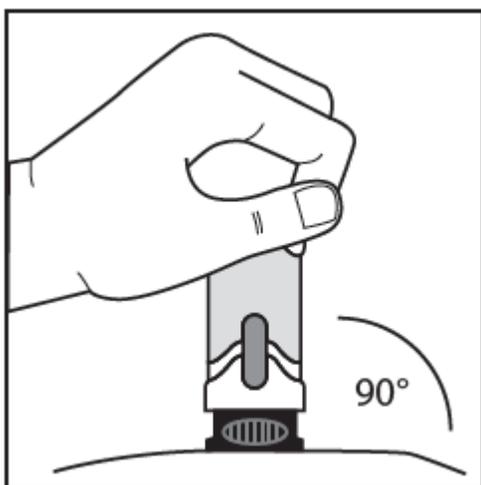


6. Enlevez le capuchon inférieur; tournez-le et tirez-le pour le retirer. Ne touchez pas au dispositif de protection de l'aiguille après le retrait du capuchon. Ne remettez pas le capuchon en place. Jeter immédiatement le capuchon inférieur. N'effectuez pas l'injection si vous échappez l'auto-injecteur prérempli après avoir retiré le capuchon.

Effectuez l'injection dans les 5 minutes suivant le retrait du capuchon inférieur.

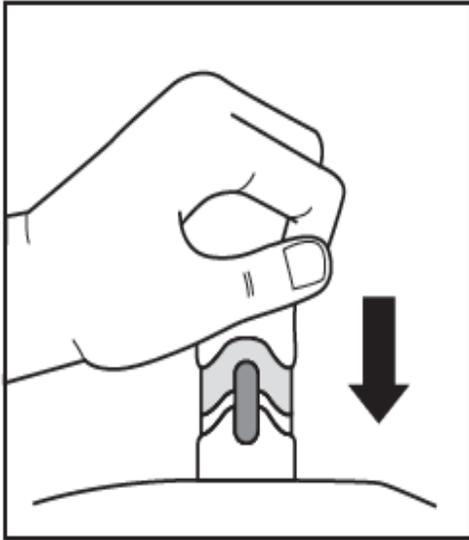


7. Placez l'auto-injecteur sur votre peau, en position verticale (à environ 90 degrés).

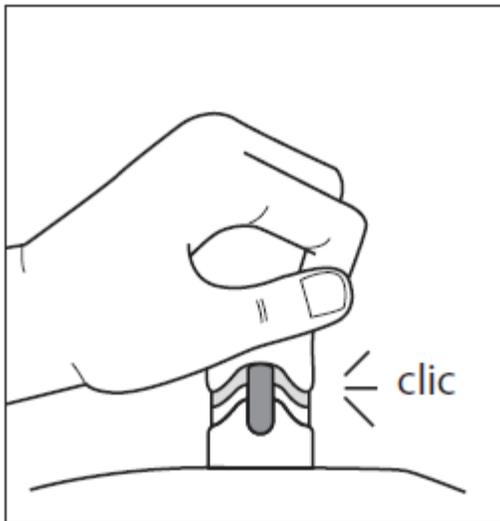


8. Poussez la poignée vers le bas; le médicament sera injecté pendant que vous poussez. Faites-le à la vitesse qui vous convient.

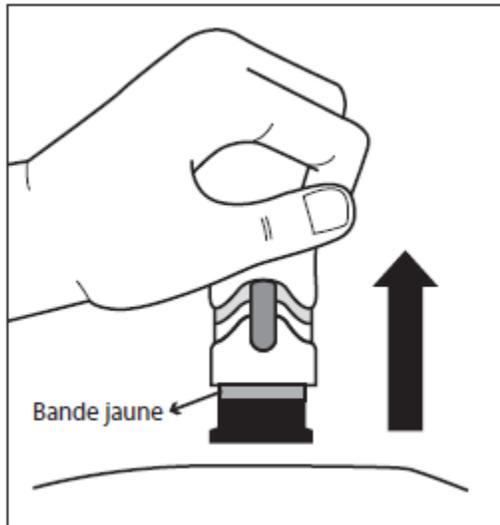
Ne soulevez pas l'auto-injecteur pendant l'injection.



9. Celle-ci est terminée lorsque la poignée a été enfoncée le plus loin possible. Vous entendrez un déclic et le corps orange ne sera plus visible.



10. Soulevez l'auto-injecteur en ligne droite; la bande jaune indique que le dispositif de protection de l'aiguille est verrouillé.



11. Placez l'auto-injecteur prérempli Lapelga^{MD} usagé dans un contenant imperforable pour une mise au rebut adéquate, de la manière décrite ci-dessous. Utilisez chaque auto-injecteur prérempli pour une seule injection.



Remarque

N'hésitez pas à consulter votre médecin ou votre infirmière si vous avez besoin d'aide ou si vous avez des préoccupations.

Mise au rebut des auto-injecteurs utilisés

Les auto-injecteurs utilisés doivent être jetés conformément aux exigences locales.

- Jetez les auto-injecteurs utilisés dans un contenant imperforable approprié, selon les directives de votre médecin ou de votre infirmière.
- Gardez **toujours** ce contenant **hors de la portée et de la vue des enfants**.

- Quand le contenant imperforable est plein, il doit être éliminé selon les directives de votre médecin, infirmière ou pharmacien. **Ne jetez pas le contenant avec les ordures ménagères. Ne recyclez pas le contenant.**
- Ne placez jamais les auto-injecteurs utilisés dans votre poubelle à ordures ménagères.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Lapelga^{MD}?

En prenant Lapelga^{MD}, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- **Rupture de la rate.** Votre rate pourrait grossir et se rompre pendant le traitement par Lapelga^{MD}. 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 une éruption cutanée généralisée, un essoufflement, une respiration sifflante, une baisse de la tension artérielle (provoquant habituellement des vertiges ou des étourdissements), une enflure autour de la bouche ou des yeux, une accélération du pouls ou une transpiration excessive. Si une réaction allergique se déclenche pendant une injection de Lapelga^{MD}, cessez l'injection immédiatement. **En tout temps, si une réaction allergique grave se produit, appelez immédiatement un médecin ou allez à l'urgence (vous pouvez aussi composer le 911).**
- **Problème pulmonaire grave appelé syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).** Appelez votre médecin ou allez immédiatement à l'urgence si vous présentez un essoufflement, avez de la difficulté à respirer ou avez une respiration rapide.
- **Lésion rénale (glomérulonéphrite).** Des cas ont été signalés chez des patients qui avaient pris du pegfilgrastim. Téléphonnez immédiatement à votre médecin en cas de bouffissure du visage ou d'enflure des chevilles, de sang dans l'urine ou d'urine de couleur brune, ou encore si vous urinez moins souvent que d'habitude.

Quels sont les effets secondaires les plus courants de Lapelga^{MD}?

Les effets secondaires les plus courants que vous pourriez présenter sont les douleurs osseuses et musculaires. Ces douleurs peuvent habituellement être soulagées à l'aide d'un analgésique en vente libre ne contenant pas d'acide acétylsalicylique. Demandez à votre médecin quel produit vous convient le mieux.

Certaines personnes peuvent présenter une rougeur, une enflure ou des démangeaisons au point d'injection. Il pourrait s'agir d'une réaction allergique aux ingrédients de Lapelga^{MD} ou d'une réaction locale. Si vous remarquez l'un de ces signes ou symptômes, appelez votre médecin.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT ≥ 10%			
Douleur osseuse		√	
PEU FRÉQUENT ≥ 0,1 % et < 1 %			
Faible nombre de plaquettes (thrombocytopénie) (y compris les symptômes suivants : prédisposition aux ecchymoses [« bleus »] et saignements accrus)		√	
Réactions allergiques (y compris les symptômes suivants : éruption cutanée sur tout le corps, essoufflement, chute de la tension artérielle [provoquant habituellement des étourdissements ou une sensation de tête légère], enflure autour de la bouche ou des yeux, pouls rapide, faiblesse, transpiration; enflure, démangeaisons ou rougeur intense au point d'injection)		√	√
Syndrome de détresse respiratoire aiguë (y compris les symptômes suivants : fièvre, essoufflement, toux ou congestion pulmonaire)		√	√
TRÈS RARE < 0,1 %			
Splénomégalie (y compris les symptômes suivants : douleur dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule gauche)		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
*FRÉQUENCE INCONNUE			
Rupture de la rate (y compris les symptômes suivants : douleur dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule gauche)		√	
Vascularite cutanée (y compris les symptômes suivants : éruption cutanée à la surface de la peau qui ressemble à des taches ou à des petites bosses de couleur rouge ou violacée, à des grappes de petits points, à des taches ou à de l'urticaire; cette éruption cutanée peut également être accompagnée de démangeaisons)		√	
Syndrome de fuite capillaire (y compris les symptômes suivants : enflure ou bouffissure pouvant être associées à une fréquence urinaire réduite, une difficulté à respirer, un gonflement de l'abdomen, une sensation d'estomac plein et une fatigue générale)		√	
Lésion rénale (glomérulonéphrite) (y compris les symptômes suivants : bouffissure du visage ou enflure des chevilles, sang dans l'urine ou urine de couleur brune, ou mictions moins fréquentes que d'habitude)		√	√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
**Nombre anormal de cellules immatures dans la moelle osseuse (syndrome myélodysplasique) pouvant mener à un type de cancer (leucémie myéloïde aiguë) (y compris les symptômes suivants : fièvre, douleur osseuse, ecchymoses [« bleus »], difficultés à respirer, saignements et sensation générale de fatigue)		√	√

*Effets signalés dans le cadre de la pharmacovigilance et dont la fréquence n'est pas connue.

** Effets indésirables notés chez des patients atteints de cancer du sein ou de cancer du poumon traités par chimiothérapie et/ou radiothérapie.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Téléphonant au numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage

- Lapelga^{MD} doit être conservé au réfrigérateur, à une température de 2 °C à 8 °C (de 36 °F à

- 46 °F). Ne le congeler pas. Évitez de secouer Lapelga^{MD}.
- Si le produit est congelé accidentellement, laissez-le décongeler au réfrigérateur avant de l'administrer. Toutefois, s'il est gelé une deuxième fois, NE L'UTILISEZ PAS et communiquez avec votre médecin ou votre infirmière pour d'autres directives.
 - Lapelga^{MD} peut être sorti du réfrigérateur et laissé à la température ambiante (n'excédant pas 25 °C) une seule fois, pendant une période maximale de 15 jours se terminant avant la date de péremption indiquée sur l'étiquette. Quand Lapelga^{MD} a été laissé à la température ambiante, il ne doit pas être remis au réfrigérateur. Toute auto-injecteur de Lapelga^{MD} laissé à l'extérieur du réfrigérateur pendant plus de 15 jours ne doit pas être utilisé et doit être jeté conformément aux exigences locales.
 - Lapelga^{MD} doit être protégé de la lumière et vous devez donc le conserver dans sa boîte jusqu'au moment de l'administration. Évitez d'exposer Lapelga^{MD} à la lumière directe du soleil.

Pour toute question concernant la conservation du produit, communiquez avec votre médecin ou votre infirmière.

Gardez le produit hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur Lapelga^{MD} :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements sur le médicament destinés aux patients), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en communiquant avec DISpedia, le Service d'information sur les médicaments d'Apotex, au numéro de téléphone suivant : 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision : 22 juillet 2022