

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

PrNIOPEG

Injection de pegfilgrastim

Solution stérile pour injection, 6 mg dans une solution de 0,6 mL (10 mg/mL)

Uniquement pour injection sous-cutanée

Norme reconnue

Agent hématopoïétique
Facteur de croissance granulocytaire

Code ATC : L03AA02

Nora Pharma Inc.
1565, boul. Lionel-Boulet,
Varenes, QC
J3X 1P7

Date d'approbation initiale :
17 AVR 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 262438

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogenèse et mutagenèse	AVR 2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hématologiques	AVR 2024

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE LA MONOGRAPHIE

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 <i>Enfants (< 18 ans)</i>	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 <i>Considérations posologiques</i>	4
4.2 <i>Posologie recommandée et modification posologique</i>	5
4.3 <i>Reconstitution</i>	5
4.4 <i>Administration</i>	5
4.5 <i>Dose oubliée</i>	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	5
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 <i>Populations particulières</i>	9
7.1.1 <i>Femmes enceintes</i>	9
7.1.2 <i>Allaitement</i>	10
7.1.3 <i>Enfants</i>	10
7.1.4 <i>Personnes âgées</i>	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.1 <i>Aperçu des effets indésirables du médicament</i>	10
8.2 <i>Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques</i>	10
8.3 <i>Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques</i>	12
8.4 <i>Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives</i>	13
8.5 <i>Effets indésirables observés après la mise en marché</i>	13
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
9.1 <i>Interactions médicamenteuses graves</i>	14
9.2 <i>Aperçu des interactions médicamenteuses</i>	14
9.3 <i>Interactions médicament-comportement</i>	14
9.4 <i>Interactions médicament-médicament</i>	14
9.5 <i>Interactions médicament-aliment</i>	14
9.6 <i>Interactions médicament-plante médicinale</i>	14

9.7	<i>Interactions médicament-tests de laboratoire</i>	14
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
10.1	<i>Mode d'action</i>	14
10.2	<i>Pharmacodynamique</i>	15
10.3	<i>Pharmacocinétique</i>	15
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	17
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	18
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
14	ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS	19
14.1	<i>Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude</i>	19
15	MICROBIOLOGIE	21
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	21
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN	22
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	23

Niopeg (pegfilgrastim) est un médicament biologique biosimilaire (produit biosimilaire) à Pegfilgrastim^{MD}. Un médicament biosimilaire est un médicament biologique qui a été autorisé sur la base d'une démonstration de similitude avec une version déjà autorisée au Canada, connue sous le nom de médicament biologique de référence.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

L'indication a été octroyée sur la base de la similarité entre Niopeg et le médicament biologique de référence Pegfilgrastim (pegfilgrastim).

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

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

Niopeg (pegfilgrastim) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux protéines dérivées d'*E. coli*, au pegfilgrastim, au filgrastim ou à tout autre composant de ce produit. Pour une liste complète des composants, voir la section **6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Des cas de rupture splénique, dont certains ayant entraîné la mort, ont été signalés à la suite de l'administration de solution de pegfilgrastim stérile pour injection 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 solution de pegfilgrastim stérile pour injection chez 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

Niopeg (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 du pegfilgrastim et n'exige aucune modification de la posologie.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

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

4.3 Reconstitution

Sans objet. Le produit ne requiert aucune reconstitution.

4.4 Administration

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

Niopeg ne doit pas être agité vigoureusement.

Niopeg est offert en seringues préremplies à usage unique munies d'un dispositif de protection de l'aiguille passive BD UltraSafe Plus^{MC} 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.

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

La dose maximale tolérée de 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 qu'on observe avec la dose recommandée.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

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 numérique de drogue (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
Sous-cutanée	Solution stérile pour injection 6 mg (10 mg/mL)	Acide acétique Polysorbate 20 Hydroxyde de sodium Sorbitol Eau pour injection

Niopeg est présenté sous forme de solution (6 mg / 0,6 mL) sans agent de conservation, dans une seringue préremplie à dose unique avec aiguille de ½ pouce de calibre 27 munie d'un garde-aiguille passif BD UltraSafe^{MC} Plus destiné à l'administration sous-cutanée manuelle. La seringue préremplie ne présente aucune marque de graduation et est conçue pour livrer l'entièreté du contenu de la seringue.

L'embout du piston et le capuchon de l'aiguille de la seringue servant à administrer Niopeg ne contiennent pas de latex de caoutchouc naturel. Niopeg est offert dans un emballage contenant une seringue préremplie sous emballage alvéolé, avec la notice d'emballage.

Description

Niopeg (pegfilgrastim), un produit biologique biosimilaire (produit biosimilaire) à Pegfilgrastim, une forme à action prolongée du facteur de croissance granulocytaire humain recombinant (r- metHuG-CSF), ou filgrastim. Niopeg est constitué de filgrastim dont le résidu de méthionine N-terminal forme une liaison covalente avec une molécule de polyéthylèneglycol (PEG) de 20 000 daltons. Le filgrastim est exprimé en Escherichia coli (E. coli) as une protéine de 175 acides aminés dont la masse moléculaire est de 18 799 daltons; Niopeg se présente une dispersion du poids moléculaire ayant une distribution observée d'environ 37,0 à 42,5 kD

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Rupture splénique

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

Emploi en association avec une chimiothérapie ou une radiothérapie

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

L'innocuité et l'efficacité de Niopeg n'ont pas été évaluées chez des 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 de carcinogénèse ou de mutagenèse n'a été menée avec Niopeg.

Effet potentiel sur les cellules cancéreuses

Niopeg (pegfilgrastim) et le filgrastim sont des facteurs de croissance qui stimulent principalement la production des neutrophiles et de leurs précurseurs par leur liaison au récepteur du G-CSF. Compte tenu des données, la possibilité que Niopeg agisse comme facteur de croissance pour tout type de tumeur ne peut être écartée. L'emploi de Niopeg en présence de LMA, de leucémie myéloïde chronique (LMC) et d'un syndrome myélodysplasique (SMD) n'a pas été étudié.

SMD et LMA pour les patients atteints de cancer du sein ou du poumon :

L'étude observationnelle postcommercialisation a montré que le pegfilgrastim est associé à un risque accru de SMD et de LMA chez les patients atteints de cancer du sein et des poumons lorsqu'il est utilisé en association avec une chimiothérapie ou une radiothérapie. Dans ces cas, surveiller les patients pour détecter les signes et les symptômes de SMD/LMA.

Troubles cardiovasculaires

Aortite

Une aortite a été signalée chez des patients qui recevaient du pegfilgrastim et peut présenter des signes et des symptômes généralisés comme la fièvre et une augmentation des marqueurs inflammatoires. On doit considérer l'aortite chez les patients qui développent ces signes et symptômes sans étiologie 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 pegfilgrastim chez 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, parfois menant 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 Niopeg à de tels patients, et ils ne doivent recourir à cette solution qu'après en avoir bien pesé les risques et les avantages potentiels.

Leucocytose

Dans des études cliniques menées avec 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 secondaires signalés correspondaient aux effets habituellement observés après une chimiothérapie cytotoxique (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Étant donné que les patients sont susceptibles de recevoir des doses complètes de chimiothérapie selon le programme établi, ils pourraient courir un risque plus élevé de présenter une thrombopénie ou une anémie, ou de subir certaines des conséquences non hématologiques de l'augmentation des doses de chimiothérapie (veuillez consulter les renseignements thérapeutiques sur les agents chimiothérapeutiques concernés). Une surveillance régulière de l'hématocrite et de la numération plaquettaire est recommandée. Il faut également faire preuve de prudence lorsqu'on administre Niopeg en concomitance avec des agents dont on sait qu'ils 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 près à intervalles réguliers selon les indications cliniques.

Troubles immunitaires

Hypersensibilité/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 porte à croire à 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 Niopeg 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](#)). Le filgrastim ne doit pas être administré aux patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité au filgrastim ou au pegfilgrastim.

Vascularite cutanée

Des cas peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) de vascularite cutanée ont été signalés chez les patients traités par Niopeg. Le mécanisme de la vascularite chez les patients recevant Niopeg 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 numération absolue des neutrophiles (NAN) similaires à ceux du filgrastim administré quotidiennement, dont un nadir hâtif, une durée plus courte de la neutropénie grave et un retour accéléré à une NAN normale, comparativement aux profils de NAN observés en l'absence d'un traitement par facteur de croissance. On recommande donc de vérifier régulièrement l'hématocrite, la numération leucocytaire et la numération plaquettaire, conformément aux indications cliniques.

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 ou du pegfilgrastim. Il est recommandé d'assurer une surveillance par des analyses d'urine.

Troubles respiratoires

Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SRDA)

Des cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ont été signalés après l'administration de solution de pegfilgrastim stérile pour injection et ont été jugés comme étant secondaires à un afflux de neutrophiles aux sites d'inflammation pulmonaire. Tout patient neutropénique traité par Niopeg chez qui on observe fièvre, infiltrats pulmonaires ou détresse respiratoire doit faire l'objet d'une évaluation afin de déterminer la présence d'un SDRA. En cas de SDRA, il faut mettre fin au traitement par Niopeg 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 de Niopeg sur la fonction sexuelle ou la reproduction chez l'humain.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune femme enceinte n'a été exposée à Niopeg lors des essais cliniques. Niopeg ne doit être utilisé pendant la grossesse que si ses avantages potentiels l'emportent sur les risques pour le fœtus (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

Enfants (<18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de Niopeg 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 (15 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, et 18 (2 %), de 75 ans ou plus. Aucune différence globale quant à l'innocuité ou à l'efficacité 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, on ne peut exclure l'existence de différences faibles, mais cliniquement pertinentes, ne peut être exclue.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

Les profils d'effets indésirables du médicament signalés lors des études cliniques comparant Niopeg (pegfilgrastim) au produit biologique de référence étaient comparables. La description des effets indésirables dans cette section est fondée sur l'expérience clinique avec le médicament biologique de référence.

8.1 Aperçu des effets indésirables du médicament

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 pegfilgrastim et chez ceux ayant reçu le filgrastim. En règle générale, cette douleur était d'intensité légère ou modérée, et pouvait être soulagée chez la majorité des patients par des analgésiques non narcotiques.

Voir la section intitulée [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 identifiés lors des essais cliniques

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

Les données d'innocuité proviennent de 7 essais cliniques avec randomisation menés auprès de 932 patients porteurs d'un lymphome ou d'une tumeur solide (au niveau du sein ou du thorax) et ayant reçu le 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 le filgrastim (pegfilgrastim, n = 465; filgrastim, n = 331) que lors de l'essai contrôlé par placebo (pegfilgrastim, n = 467; placebo, n = 461). La plupart des manifestations

indésirables ont été jugées par l'investigateur comme étant des séquelles du cancer sous-jacent ou de la chimiothérapie cytotoxique. Au cours des essais contrôlés par 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 les plus souvent signalés au cours de ces essais cliniques avec randomisation.

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 qu'on a 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 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 à risque mortel 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 significatif n'a été observé dans les signes vitaux, et aucun signe d'interaction du pegfilgrastim avec d'autres médicaments n'a été noté au cours des essais cliniques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Tableau 2 : Effets indésirables les plus souvent* signalés lors des essais cliniques avec randomisation utilisant le filgrastim comme agent de comparaison

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

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

Tableau 3 : Effets indésirables les plus souvent* signalés lors des essais cliniques avec randomisation utilisant un placebo comme témoin

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

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

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

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

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

Infections et infestations: rhinite

Troubles du système nerveux : hypertonie

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

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

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

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

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

Au cours des études cliniques menées avec 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 pegfilgrastim. La fréquence de formation d'anticorps chez les patients traités par le pegfilgrastim 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 des 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 provoque ainsi une neutropénie à médiation immunitaire, mais ce phénomène n'a pas été observé lors des études cliniques

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

- Splénomégalie (augmentation du volume de la rate) et rupture splénique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, 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 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-tests de laboratoire

L'activité hématopoïétique accrue de la moelle osseuse notée en réponse au traitement par un 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 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 un mode d'action similaire. Le pegfilgrastim a une clairance rénale plus faible et une activité *in vivo* plus longue que le filgrastim.

10.2 Pharmacodynamique

Voir la section 10.3 ci-dessous.

10.3 Pharmacocinétique

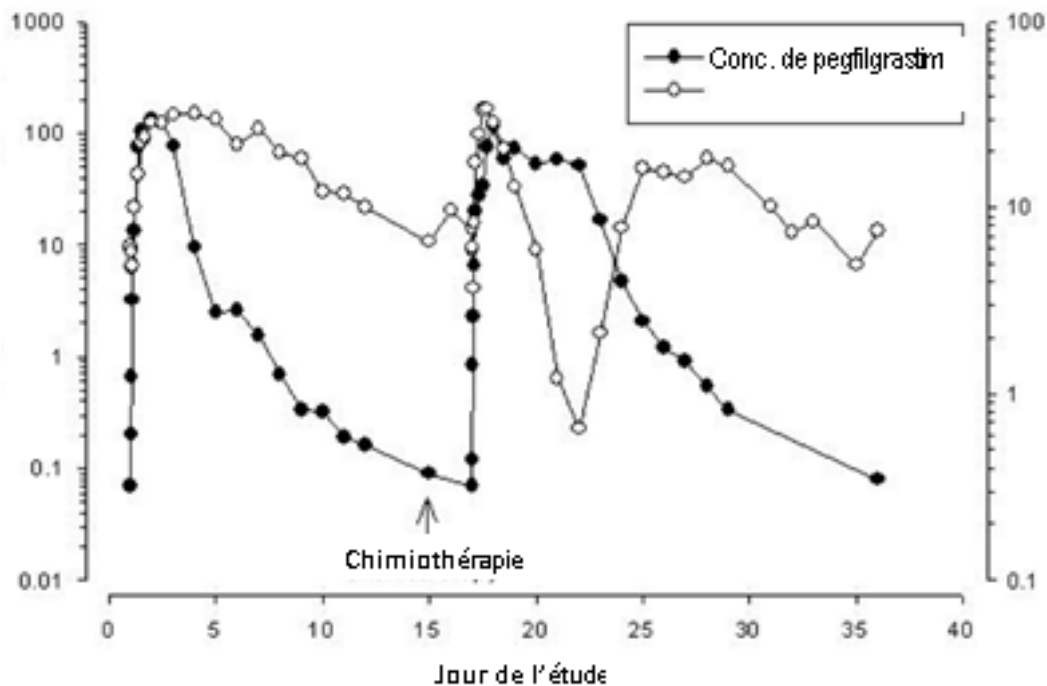
La pharmacocinétique et la pharmacodynamique du pegfilgrastim ont été étudiés chez des patients atteints de cancer. La pharmacocinétique du pegfilgrastim s'est révélée non linéaire chez les patients cancéreux, et sa clairance a diminué avec l'augmentation de la dose. Les neutrophiles jouent un rôle important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

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

	C_{max}	t_{1/2}	ASC_{0-∞}	Clairance
Dose unique* médiane	78,3-175 ng/mL	25-49 h	5640-15000 ng h/mL	6,68-17,7 mL/h/kg

* Doses de 100 mcg/kg et 6 mg

Figure 1. Concentration sérique médiane de Niopeg (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 Niopeg de 100 mcg/kg avant et après la chimiothérapie



Populations et états particuliers

Enfants : Le profil pharmacocinétique n'a pas été évalué dans les populations pédiatriques.

Personnes âgées : On n'a observé aucune distinction entre les personnes âgées atteintes de cancer (≥ 65 ans) et les sujets plus jeunes (< 65 ans) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées](#)).

Sexe : On n'a observé aucune différence liée au sexe dans 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 produit n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Niopeg (pegfilgrastim) doit être conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C (36 °F à 46 °F). Conserver le contenant dans sa boîte d'origine pour le protéger de la lumière.

L'exposition accidentelle à la température ambiante (jusqu'à 25 °C) ou l'exposition accidentelle au gel n'affecte pas négativement la stabilité du produit. Si Niopeg est accidentellement congelé, on doit le laisser dégeler au réfrigérateur avant l'administration. Si congelé une deuxième fois, Niopeg doit être jeté.

Avant l'injection, on peut laisser Niopeg atteindre la température ambiante pendant un maximum de 4 jours. Si Niopeg est laissé à la température ambiante pendant plus de 4 jours, on doit le jeter.

Niopeg doit être inspecté visuellement pour déceler toute décoloration ou particules avant l'administration. En présence d'une décoloration de la solution ou de particules, Niopeg ne doit pas être administré.

Niopeg doit être éliminé en plaçant tous les garde-aiguilles et les seringues préremplies usagées dans un récipient pour objets tranchants approuvé dès la fin de l'utilisation.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Niopeg (pegfilgrastim) ne doit pas être agité vigoureusement.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Nom propre/ dénomination commune :	Pegfilgrastim
Nom chimique :	facteur de croissance granulocytaire humain méthionylé recombinant
Formule moléculaire et masse moléculaire :	Le pegfilgrastim a un poids moléculaire total de 39 000 daltons
Formule développée :	<p>Le pegfilgrastim est composé de filgrastim (G-CSF humain méthionylé recombinant) dont le résidu de méthionine N-terminal forme une liaison covalente avec une molécule de polyéthylèneglycol (PEG) de 20 000 daltons. Le filgrastim, protéine composée de 175 acides aminés, est fabriqué par la technologie de l'ADN recombinant. Il est produit par la bactérie <i>Escherichia coli</i> (<i>E. coli</i>) dans laquelle on a inséré le gène humain du G-CSF. L'ordre des acides aminés du filgrastim est identique à la séquence naturelle prédite par l'analyse des séquences de l'ADN humain, si ce n'est l'addition d'une méthionine à l'extrémité N-terminale, nécessaire à son expression par <i>E. coli</i>. Étant donné que le filgrastim est produit par la bactérie <i>E. coli</i>, il n'est pas glycosylé et est donc différent du G-CSF humain.</p>
Propriétés physicochimiques :	pH de 3,8 – 4,3.
Caractéristiques du produit :	Niopeg (pegfilgrastim) est un liquide stérile, claire et incolore.

14 ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS

14.1 Essais cliniques par indication

Réduire l'incidence d'infection chez les patients présentant des tumeurs malignes non myéloïdes recevant des médicaments myélosuppresseifs antinéoplasiques

Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Tableau 5 : Résumé des aspects démographiques des patients pour les essais cliniques portant sur une indication spécifique

Numéro de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée de	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (Intervalle) ans	Sexe
980226	Phase III, double-insu, répartition aléatoire, contrôlé par filgrastim	Dose SC unique de 100 µg/kg/jour de pegfilgrastim ou dose SC quotidienne de 5 µg/kg/jour de filgrastim, jusqu'à 4 cycles	310 (154 pegfilgrastim, 156 filgrastim)	50,9 (25-81) pegfilgrastim 51,8 (26-87) filgrastim	306 femmes, 4 hommes
990749	Phase III, double-insu, répartition aléatoire, contrôlé par filgrastim	Dose SC unique de pegfilgrastim à 6 mg ou 5 µg/kg/jour de filgrastim jusqu'à 14 jours, jusqu'à 4 cycles	157 (80 pegfilgrastim, 77 filgrastim)	51,9 (31-75) pegfilgrastim 52,6 (30-74) filgrastim	156 femmes, 1 homme
20010144	Phase III, double-insu, contrôlé par placebo, répartition	Dose SC unique de pegfilgrastim, 6 mg, dose unique toutes les 3 semaines, jusqu'à 12 semaines	928 (463 pegfilgrastim, 465 placebo)	51,9 (21-88) pegfilgrastim 52,1 (24-76) placebo	99 % femmes

Résultats d'étude

Expérience clinique : réponse au pegfilgrastim

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.

Le pegfilgrastim a été évalué dans le cadre de trois essais contrôlés de phase III à double insu et avec randomisation. Les résultats de deux essais contrôlés par traitement actif (n = 467) menés chez des sujets atteints d'un cancer du sein et traités par 4 cycles d'un schéma chimiothérapeutique incluant de la doxorubicine et du docétaxel ont montré la noninfériorité du 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 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)

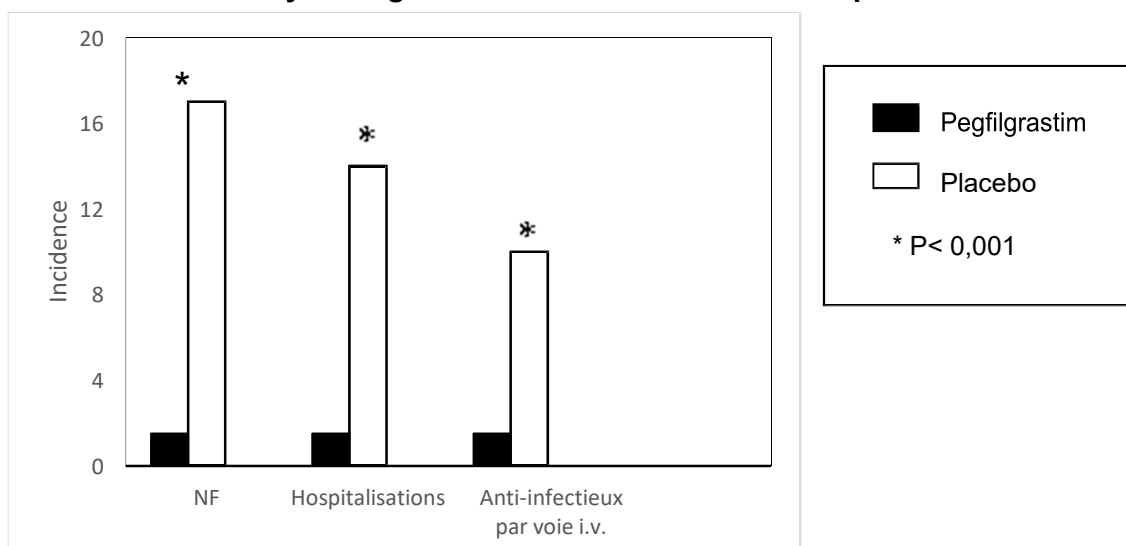
jour contre 1,6 (1,1) jour chez ceux qui recevaient des injections quotidiennes de filgrastim (plage : 7 à 14 injections; n = 62). La différence entre les moyennes a été de 0,18 jour (IC à 95 % : -0,23 à 0,61). La durée des neutropénies graves observées dans les divers groupes de traitement s'est également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

Le troisième essai a utilisé un placebo en guise de témoin et a évalué l'effet du 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, 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 le pegfilgrastim ou le placebo au cours du cycle 1 devaient continuer à recevoir respectivement Niopeg ou le placebo pour tous les cycles suivants. Toutefois, les patients ayant présenté une neutropénie fébrile devaient être traités ouvertement par le pegfilgrastim.

La fréquence de la neutropénie fébrile s'est révélée significativement inférieure sur le plan statistique chez les sujets assignés au pegfilgrastim plutôt qu'au placebo (1 % contre 17 %, $p \leq 0,001$). La fréquence des hospitalisations et de l'utilisation de produits anti-infectieux administrés par voie i.v. associées à un diagnostic clinique de neutropénie fébrile a été significativement inférieure dans le groupe 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), 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 recevant divers schémas chimiothérapeutiques visant différents types de cancers sont également venues étayer l'innocuité et l'efficacité du pegfilgrastim. Les études de détermination de la dose menées chez des sujets atteints d'un cancer du sein (n = 152) 8, d'une tumeur thoracique (n = 92) ou d'un lymphome non hodgkinien

(LNH; n = 49) ont montré que l'efficacité d'une injection unique de pegfilgrastim de 100 mcg/kg est semblable à celle d'injections quotidiennes de filgrastim (5 mcg/kg/jour) et supérieure à celle qu'on obtient 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 avec randomisation portant sur des sujets atteints d'un LNH ou d'un lymphome de Hodgkin (n = 60) appuie également l'innocuité et l'efficacité du pegfilgrastim.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce médicament.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Études précliniques :

La toxicologie préclinique du 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 du 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.

Carcinogénicité :

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.

Toxicologie sur la reproduction et le développement :

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 fœtus 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 fœtal 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 fœtus de lapin exposés à des doses allant jusqu'à 200 mcg/kg tous les 2 jours, ni malformations externes chez des fœtus 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 fœtus. Par contre, un accroissement de la fréquence des cas de côtes ondulées, une manifestation pathologique généralement considérée comme réversible, a été constaté chez des fœtus 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.

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.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

Monographie de produit Neulasta^{MD} (pegfilgrastim pour injection, 6 mg (10 mg/mL)), Numéro de contrôle 242732, Amgen Canada Inc., 08 janvier 2021

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PrNiopeg (prononcé <nee-oh-peg>)

Solution stérile de pegfilgrastim pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Niopeg** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Niopeg**.

Niopeg est un médicament biologique biosimilaire au médicament biologique de référence, Neulasta^{MD}. Un médicament est autorisé en tant que biosimilaire en raison de sa similitude avec le médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

Mises en garde et précautions importantes

- Il est possible que votre rate grossisse et qu'il y ait rupture pendant que vous prenez Niopeg. 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 atteint de drépanocytose, parlez-en à votre médecin avant de commencer à prendre Niopeg pour qu'il puisse discuter avec vous des risques et des bienfaits potentiels du traitement. Chez des patients porteurs du trait drépanocytaire ou atteints de drépanocytose, des crises graves de la maladie ont été associées à l'emploi du pegfilgrastim. Des crises graves de drépanocytose, ayant parfois entraîné la mort, ont également été associées au filgrastim, le composé d'origine du pegfilgrastim.

Pour quoi Niopeg est-il utilisé?

Niopeg 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 Niopeg pour augmenter le nombre de neutrophiles qui combattent les infections.

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

Comment Niopeg agit-il?

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

Quels sont les ingrédients de Niopeg?

Ingrédient médicinal : pegfilgrastim

Ingrédients non médicinaux : acide acétique, polysorbate 20, hydroxyde de sodium, sorbitol, eau pour injection.

Niopeg est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Une seringue préremplie avec un protège-aiguille passif BD UltraSafe Plus™ contenant 6 mg / 0,6 mL (10 mg/mL) de pegfilgrastim.

Le bouchon du piston de la seringue et le protège-aiguille ne sont pas fabriqués avec du latex de caoutchouc naturel.

Ne prenez pas Niopeg si :

- Vous êtes allergique au pegfilgrastim, au filgrastim ou à l'un des ingrédients de Niopeg. Vérifiez la section précédente appelée « Quels sont les ingrédients de Niopeg? » et la monographie pour la liste des ingrédients de Niopeg.
- 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 Niopeg afin de réduire le risque d'effets secondaires et d'assurer l'utilisation adéquate du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous présentez certains des signes ou symptômes courants d'infection, comme la fièvre, les frissons, les éruptions cutanées, le mal de gorge, la diarrhée ou encore la présence de rougeur, d'enflure ou de douleur autour d'une coupure ou d'une plaie. Si vous avez n'importe lequel de ces signes ou symptômes pendant le traitement par Niopeg, parlez-en immédiatement à votre médecin ou à votre infirmière. Niopeg peut diminuer le risque d'infection, mais il ne prévient pas toutes les infections. Une infection peut encore survenir pendant la courte période où le nombre de vos globules blancs est faible.
- En cas de bosse, d'enflure ou d'ecchymose (un « bleu ») qui persistent au point d'injection, communiquez avec votre médecin. Il arrive occasionnellement qu'un problème survient 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 gauche au cours du traitement, prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier

Autres mises en garde à connaître :

Votre médecin décidera si vous êtes capable de vous faire vous-même des injections sous-cutanées (c'est-à-dire sous la peau). Niopeg ne doit être injecté que le jour choisi par le médecin. Il ne doit pas être injecté dans les 24 heures qui suivent la dernière dose de chaque cycle de chimiothérapie. (Si vous administrez une injection de Niopeg 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 Niopeg. Les patients qui prennent du lithium auront peut-être besoin de tests sanguins plus fréquents.

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

Emploi de Niopeg pendant la grossesse ou l'allaitement

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

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 Niopeg :

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

Comment prendre Niopeg :

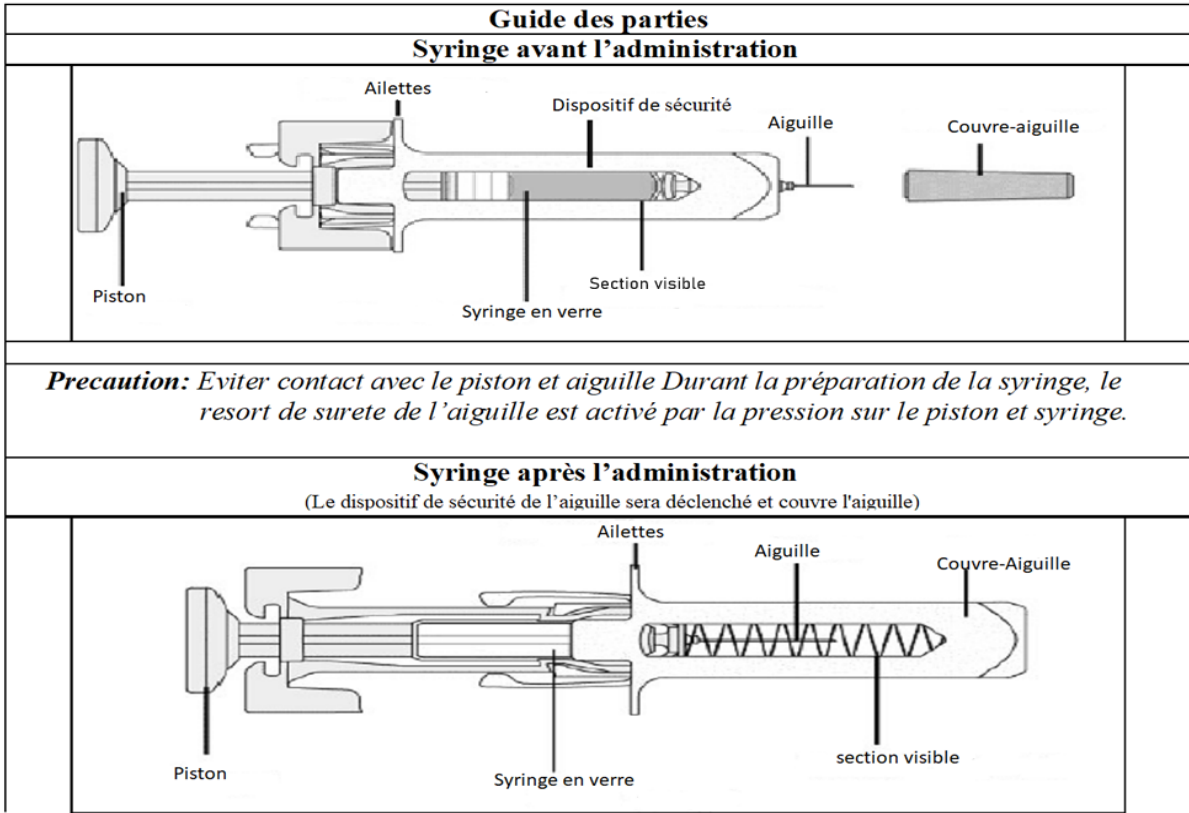
Niopeg est présenté en seringue préremplie. Les seringues de Niopeg doivent être conservées dans leur boîte pour les protéger de la lumière jusqu'au moment de leur utilisation. Si vous injectez Niopeg à quelqu'un d'autre, il est important que vous sachiez comment procéder.

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

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

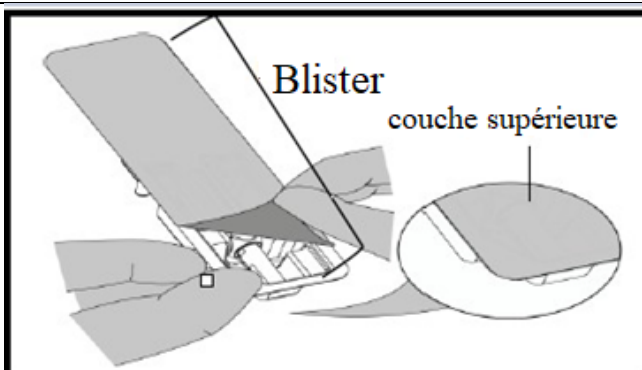
IMPORTANT : POUR RÉDUIRE LE RISQUE D'INFECTION, SUIVEZ À LA LETTRE LES INSTRUCTIONS SUIVANTES.

Renseignements d'usage importants :

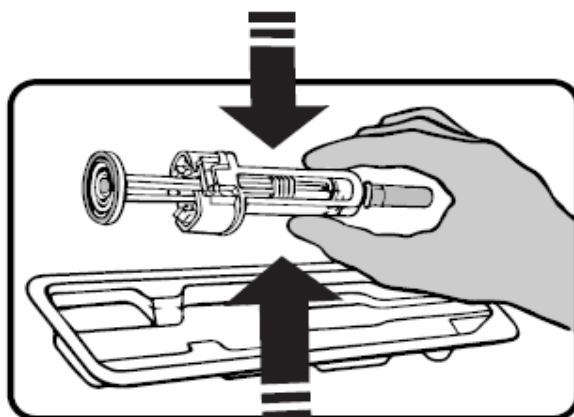


Important: L'aiguille est recouverte par le couvre-aiguille avant l'utilisation

Important	
Avant l'utilisation d'une seringue préremplie avec protège-aiguille automatique Niopeg, lisez ces informations importantes :	
<ul style="list-style-type: none">• Il est important de ne pas tenter de vous faire une injection à moins d'avoir reçu une formation adéquate de la part de votre médecin ou professionnel de la santé.• Niopeg est administré par une injection dans les tissus juste sous la peau (injection sous-cutanée).x Ne pas retirer le couvre-aiguille gris de la seringue préremplie jusqu'à ce qu'on soit prêt à injecter.x N'utilisez pas la seringue préremplie si elle est tombée sur une surface dure. Utilisez une nouvelle seringue préremplie et appelez votre médecin ou votre fournisseur de soins de santé.x N'essayez pas d'activer la seringue préremplie avant l'injection.x N'essayez pas de retirer le dispositif de protection transparent de la seringue préremplie.x N'essayez pas d'enlever l'étiquette pelable sur le corps de la seringue préremplie avant d'administrer votre injection.	
Appelez votre médecin ou votre fournisseur de soins de santé si vous avez des questions.	
Étape 1: Préparation	
A.	Retirez la seringue préremplie du plateau et assemblez tous les fournitures requises pour l'injection : tampons imbibés d'alcool et un tampon d'ouate ou une gaze et un contenant à rebuts résistant aux perforations (pas inclus).
Sortez une seringue préremplie du réfrigérateur 30 minutes avant l'utilisation et laissez-la atteindre la température ambiante avant de procéder à l'injection. Lavez soigneusement vos mains avec de l'eau et du savon.	
Trouvez une surface de travail plane propre et bien éclairé, comme une table. Placer la nouvelle seringue préremplie avec toutes les fournitures requises pour l'injection. Ne pas tenter de le réchauffer à l'aide d'une source de chaleur comme l'eau chaude ou le four à micro-ondes. Ne pas exposer directement la seringue préremplie aux rayons du soleil. Ne pas agiter la seringue préremplie.	
Gardez les seringues préremplies hors de la portée des enfants.	
B.	Avis/Précautions : Vérifiez qu'il n'y a pas de fragment détaché ou de liquide à l'intérieur de la boîte. En ces cas, NE PAS ouvrir la boîte et utilisez une nouvelle seringue préremplie. Retirez complètement la pellicule recouvrant le plateau, tel que démontré.



C. Avis/Précautions : **NE PAS** soulever le produit par le piston ou le couvre-aiguille. Retirez la seringue préremplie du plateau tel que démontré.



D. Inspectez le médicament par la fenêtre de visionnement de la seringue préremplie.

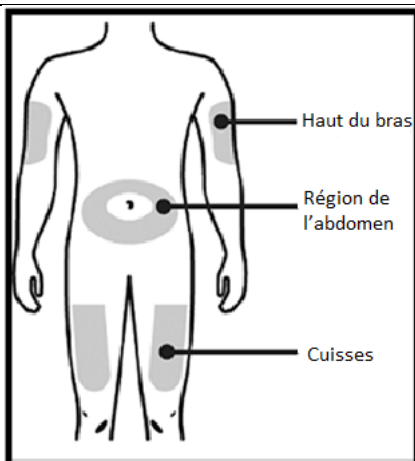
✘ Ne pas utiliser la seringue préremplie si :

- Le médicament est trouble ou décoloré, ou s'il contient des flocons ou des particules. Il doit se présenter sous forme de liquide clair et incolore.
- N'importe quelle partie semble être fissurée ou brisée.
- Le couvre-aiguille gris est manquant ou s'il n'est pas fixé de façon sécuritaire.
- La date de péremption figurant sur l'étiquette est dépassée.

Dans tous les cas, appelez votre professionnel de la santé.

Étape 2: Préparez-vous

A. Lavez minutieusement vos mains. Préparer et nettoyer le point d'injection.



Vous pouvez utiliser :

- Haute des cuisses
- l'abdomen sauf pour une région de 2 pouces autour du nombril.
- la région postérieure du haut du bras (uniquement si quelqu'un d'autre fait votre injection).

Nettoyez le point d'injection à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool. Laissez la peau sécher.

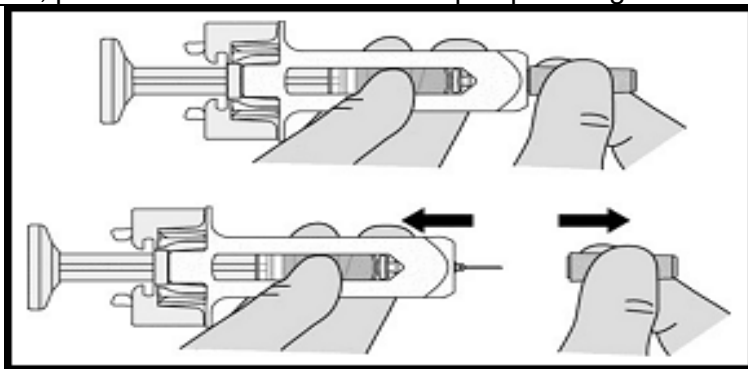
✗ Ne pas toucher à nouveau à cette région avant de faire l'injection.



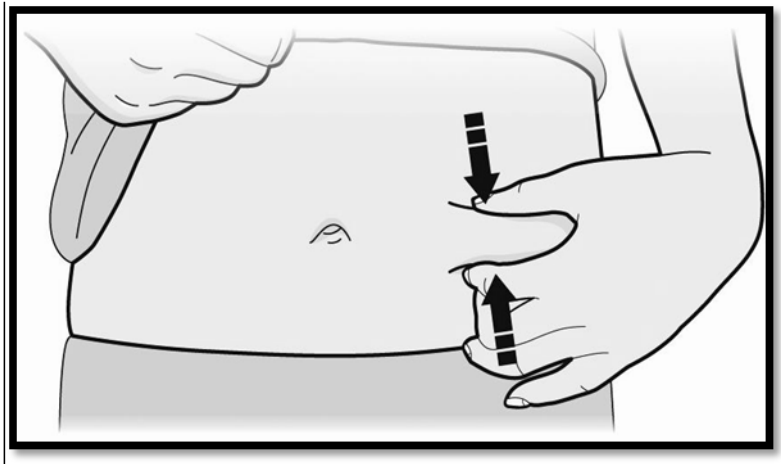
Ne pas injecter dans une région où la peau est sensible, contusionnée, rougeie ou durcie. Évitez d'injecter dans les cicatrices ou les vergetures.

B. Avis/Précaution : NE PAS tourner ou plier le couvre-aiguille gris, ni toucher l'aiguille ni le piston.

Lorsque vous êtes prêt, retirez soigneusement le couvre-aiguille gris en tirant en ligne droite, pour éviter les blessures et ne pas plier l'aiguille.



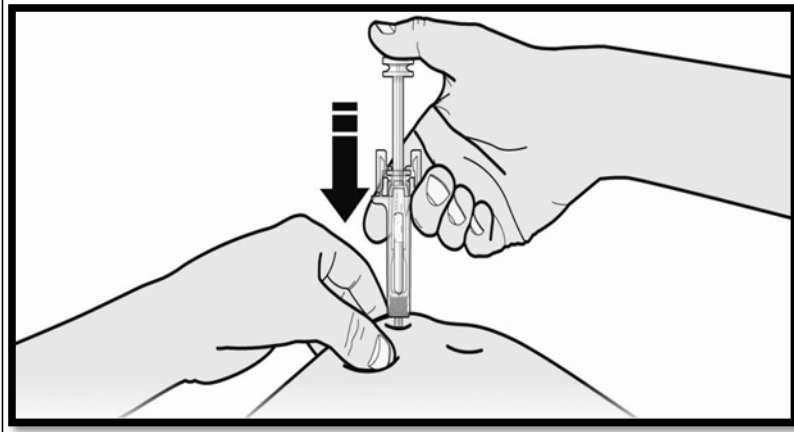
C. Pincez le point d'injection nettoyé pour créer une surface ferme.



Continuez de pincer la peau pendant l'injection.

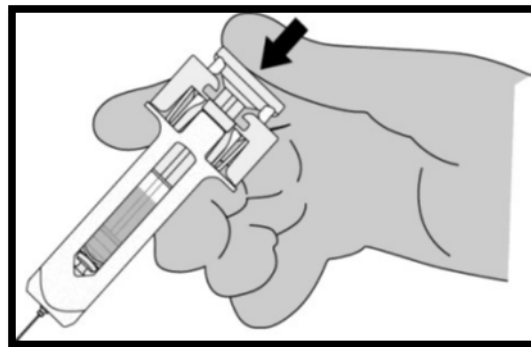
Étape 3 : Injecter

- A.** INSÉREZ l'aiguille dans la peau.
Appuyez sur le piston tout en tenant les ailettes.
Le piston doit être complètement enfoncé pour administrer la dose complète.



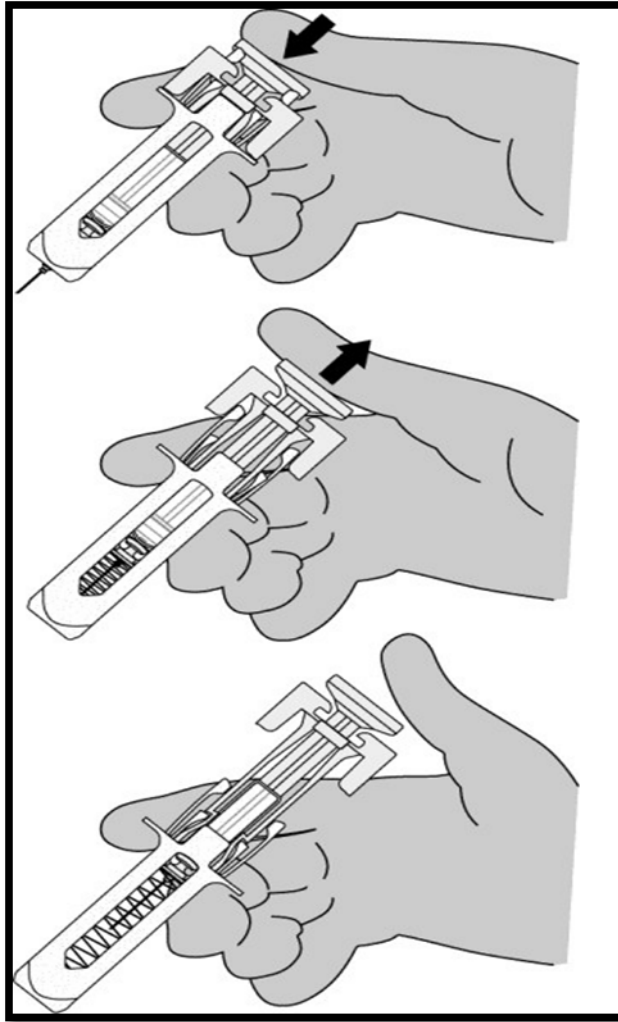
X Ne pas toucher au point d'injection site avant l'injection.
X

- B.** Toute la dose doit être livrée pour le dispositif de sécurité de l'aiguille sera déclenché.



- C.** Lorsque toute la dose a été livrée, une des actions suivantes peut suivre :
-Relâchez le piston jusqu'à ce que l'aiguille soit entièrement couverte et puis retirez l'aiguille du point d'injection.

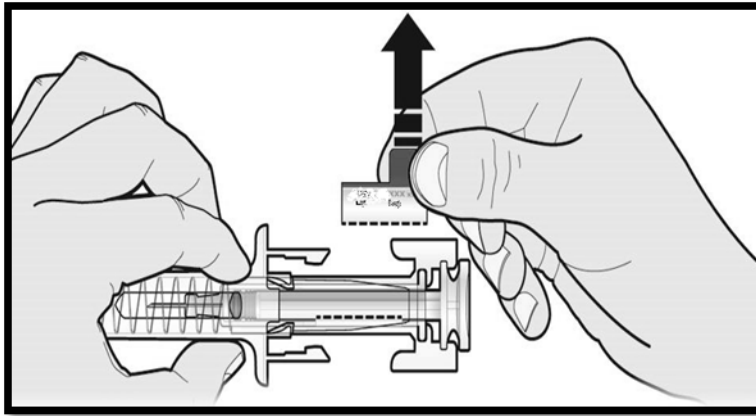
-Retirez doucement l'aiguille du point d'injection et relâchez le piston jusqu'à ce que l'aiguille soit entièrement recouverte par le dispositif de sécurité



Avis/Précaution : Si le dispositif de sécurité de l'aiguille n'est pas activé ou s'il n'est que partiellement activé, jetez le produit (sans remplacer le couvre-aiguille).

Professionnel de la santé seulement

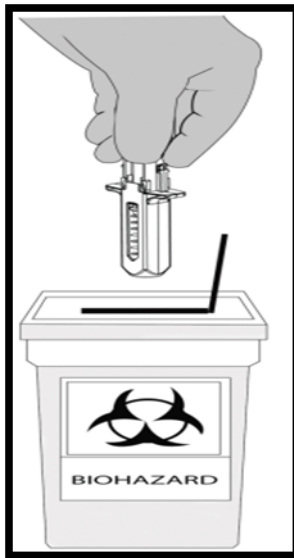
Le nom de marque et le nom non exclusif (ingrédient actif) ainsi que d'autres identifiants spécifiques au produit, tels que le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni, doivent être clairement enregistrés dans le dossier du patient.



Virer le piston pour que le label est facile à enlever de la seringue.

Étape 4 : Finir

- A.** Mettez toutes les seringues préremplies usagées et autres fournitures dans un récipient pour objets tranchants approuvé ou selon les instructions de votre fournisseur en soins de santé.



Les médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement. Gardez la seringue et le récipient pour objets tranchants hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas réutiliser la seringue préremplie.

Ne pas recycler les seringues préremplies ni les jeter dans les ordures ménagères.

- B.** Examinez le point d'injection.

S'il y a du sang, appliquez-y un tampon d'ouate ou de gaze en exerçant une légère pression.

Ne frottez pas le point d'injection. Appliquez un pansement adhésif au besoin.

Dose habituelle :

La posologie recommandée de Niopeg consiste en une injection sous-cutanée, juste sous la peau, de 6 mg/0,6 mL (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 Niopeg.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Niopeg, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes

Dose oubliée :

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Niopeg?

En prenant Niopeg, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communique avec votre professionnel de la santé.

- **Rupture de la rate.** Votre rate pourrait grossir et se rompre pendant le traitement par Niopeg. 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 Niopeg, 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 Niopeg. 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 Niopeg?

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 Niopeg ou d'une réaction locale. Si vous remarquez l'un de ces signes ou symptômes, appelez votre médecin.

Effets secondaires graves et mesure 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	
PEU FRÉQUENT (≥ 0,1 % et < 1 %)			
Douleur osseuse		√	
Faible nombre de plaquettes (thrombocytopénie) (y compris les symptômes suivants : prédisposition aux ecchymoses [« bleus »] et saignements accrus)		√	
Réaction allergique (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; rougeur intense, enflure ou démangeaisons au point d'injection)		√	√
Syndrome de détresse respiratoire aiguë (y compris les symptômes suivants : fièvre, essoufflement, toux ou congestion pulmonaire)		√	√
TRÈS RARE < 0,01 %			
Splénomégalie (y compris les symptômes suivants : douleur dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule gauche)		√	
*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 à la surface de la peau qui ressemble à des taches ou à des petites bosses de couleur pourpre ou rouge, à des grappes de petits points, 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 boursoufflement pouvant être associées à une fréquence urinaire réduite, à une difficulté à respirer, à un gonflement de l'abdomen, à une sensation d'estomac plein et à une fatigue générale)		√	

Effets secondaires graves et mesure 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	
Lésion rénale (glomérulonéphrite) (y compris les symptômes suivants : boursouffure du visage ou enflure des chevilles, sang dans l'urine ou urine de couleur brune, ou encore envie d'uriner moins fréquente que d'habitude)		√	√
** 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 signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage :

N'utilisez pas Niopeg après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et l'étiquette de la seringue préremplie.

- Niopeg doit être conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C mais pas au congélateur. Évitez de secouer.
- Si Niopeg est accidentellement congelé, laissez-le décongeler au réfrigérateur avant de donner la dose suivante. Cependant, s'il est congelé une deuxième fois, ne l'utilisez pas et

- contactez votre médecin ou votre infirmière pour obtenir des instructions supplémentaires.
- Niopeg peut être laissé à température ambiante (pas au-dessus de 25 °C) pendant une seule période allant jusqu'à 4 jours qui se termine avant la date de péremption indiquée sur l'étiquette. Une fois que Niopeg a été sorti à température ambiante, il ne doit pas être remis au réfrigérateur. Les seringues Niopeg qui sont sorties du réfrigérateur depuis plus de 4 jours ne doivent pas être utilisées et doivent être éliminées conformément aux exigences locales.
 - Conservez Niopeg dans le carton pour le protéger des dommages légers ou physiques. Ne laissez pas Niopeg à la lumière directe du soleil. Ne pas utiliser si vous remarquez qu'il est trouble ou qu'il contient des particules.
 - Si vous avez des questions sur le stockage ou sur la façon de transporter Niopeg lorsque vous voyagez, contactez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribueront à la protection de l'environnement.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de Niopeg :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou en téléphonant le 1-888-270-9874.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Nora Pharma Inc.
1565, boul. Lionel-Boulet
Varenes, Québec J3X 1P7 Canada

Dernière révision : 17 avril 2024