

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

^{Pr}**ZIEXTENZO**[®]

Injection de pegfilgrastim

Solution stérile pour injection, 6 mg (10 mg/mL)

Uniquement pour injection sous-cutanée

Norme reconnue

Agent hématopoïétique

Facteur de croissance granulocytaire (G-CSF)

Sandoz Canada Inc.
110, rue de Lauzon
Boucherville, Québec
J4B 1E6
<https://www.sandoz.ca>

Date d'approbation initiale :
21 avril 2020

Date de révision :
10 juin 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 283836

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogénèse et mutagenèse	2021-02
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologiques	2021-02

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose 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 EMBALLAGE	5
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Femmes enceintes.....	9
7.1.2 Allaitement	9
7.1.3 Enfants.....	9
7.1.4 Personnes âgées	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1 Aperçu des effets indésirables	10
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	10
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants	12
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	12

8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	13
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché	14
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	14
9.3	Interactions médicament-comportement	14
9.4	Interactions médicament-médicament	14
9.5	Interactions médicament-aliment	14
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	14
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	15
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
10.1	Mode d'action	15
10.2	Pharmacodynamie	15
10.3	Pharmacocinétique	15
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	16
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	16
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		17
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	17
14	ESSAIS CLINIQUES	17
14.1	Essais cliniques par indication.....	17
15	MICROBIOLOGIE	19
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	20
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	21
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		22

ZIEXTENZO® (INJECTION DE PEGFILGRASTIM) EST UN MÉDICAMENT BIOLOGIQUE BIOSIMILAIRE (BIOSIMILAIRE) À NEULASTA®.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les indications ont été autorisées sur la base de la similarité entre ZIEXTENZO et le médicament biologique de référence, Neulasta.

ZIEXTENZO (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

Enfants et adolescents (< 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.

1.2 Personnes âgées

Aucune différence globale quant à l'innocuité ou à l'efficacité de 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.

2 CONTRE-INDICATIONS

ZIEXTENZO (pegfilgrastim) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux protéines dérivées d'*Escherichia coli*, au pegfilgrastim, au filgrastim ou à tout autre ingrédient de ce produit. Pour connaître la liste complète des ingrédients, 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 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, Hématologique**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- ZIEXTENZO 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 au stade terminal, ne semble exercer aucun effet sur la pharmacocinétique de pegfilgrastim et n'exige aucune modification de la posologie.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose recommandée de ZIEXTENZO est une injection sous-cutanée unique de 6 mg par cycle de chimiothérapie (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Enfants et adolescents (< 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 (voir **1.1 Enfants**).

Aucun ajustement posologique requis en cas d'insuffisance rénale.

4.3 Reconstitution

Pas applicable. Le produit n'a pas besoin d'être reconstitué.

4.4 Administration

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

Une fois que le médicament a été injecté, le protège-aiguille est activé pour recouvrir l'aiguille. Ceci est conçu pour protéger des blessures par piqûres d'aiguille accidentelles: les professionnels de santé, les patients s'injectant eux-mêmes des médicaments prescrits par un médecin et les personnes aidant les patients à faire leur injection.

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

La dose maximale tolérée de ZIEXTENZO (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 à 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 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Solution stérile pour injection / 6 mg (10 mg/mL)	Acide acétique, polysorbate 20, sorbitol, hydroxyde de sodium et eau pour injection, USP.

ZIEXTENZO est offert sous forme d'une solution (0,6 mL) sans agent de conservation contenant 6 mg de pegfilgrastim (10 mg/mL), dans une seringue à usage unique munie d'une aiguille de calibre 29 de 12,7 mm (½ pouce) et d'un dispositif de protection *BD UltraSafe Passive^{MD}, pour réduire le risque de piqûres accidentelles pour l'utilisateur.

* BD UltraSafe Passive^{MD} est une marque commerciale de Becton, Dickinson and Company.

ZIEXTENZO est fourni dans une boîte contenant une seringue préremplie sous emballage alvéolé.

Description

ZIEXTENZO (pegfilgrastim), un produit biologique biosimilaire, est une forme à action prolongée du facteur de croissance granulocytaire humain recombinant (r-metHuG-CSF), ou filgrastim. ZIEXTENZO 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; ZIEXTENZO a un poids moléculaire total de 39 000 daltons.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter « **ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** » de la section 3.

Généralités

Aucune étude n'a été faite pour évaluer si ZIEXTENZO (pegfilgrastim) entraîne une mobilisation des cellules souches périphériques (CSP); il ne doit donc pas 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 ZIEXTENZO qui se plaint d'une douleur au quadrant supérieur gauche de l'abdomen et/ou au sommet de l'épaule gauche.

Emploi en association avec une chimiothérapie ou une radiothérapie : L'innocuité et l'efficacité de ZIEXTENZO 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 ZIEXTENZO 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 ZIEXTENZO 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 ZIEXTENZO 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 ZIEXTENZO n'ont pas été évaluées chez des patients recevant une radiothérapie, sauf pour les patients atteints de cancers du sein ou du poumon.

Cancérogène et mutagène

Aucune étude sur la carcinogénèse ou la mutagénèse de ZIEXTENZO n'a été menée.

Effet potentiel sur les cellules cancéreuses : ZIEXTENZO (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 ZIEXTENZO agisse comme facteur de croissance pour tout type de tumeur ne peut être écartée. L'emploi du pegfilgrastim en présence 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 post-commercialisation 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.

Cardiovasculaire

Syndrome de fuite capillaire : Des cas du 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.

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.

Hématologique

Crises de drépanocytose : L'administration du pegfilgrastim 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, 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 ZIEXTENZO 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 tests 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 thrombopénie ou une anémie, ou encore 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 lorsque ZIEXTENZO est administré en concomitance avec des agents qui peuvent réduire le nombre de plaquettes.

Thrombocytopénie: Une thrombocytopénie, incluant des événements graves, a été signalée chez des patients qui reçoivent du pegfilgrastim. Les numérations plaquettaires doivent être surveillées régulièrement comme indiqué cliniquement.

Immunitaire

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 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 ZIEXTENZO 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 pegfilgrastim. Le mécanisme de la vascularite chez les patients recevant ZIEXTENZO n'est pas connu.

Rénal

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.

Respiratoire

Des cas du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ont été signalés après l'administration de pegfilgrastim et ont été jugés comme secondaires à un afflux de neutrophiles aux sites d'inflammation pulmonaire. Tout patient neutropénique traité par ZIEXTENZO qui présente une fièvre, des infiltrats pulmonaires ou une détresse respiratoire doit faire l'objet d'une évaluation afin de déterminer s'ils sont causés par un SDRA. En cas de SDRA, il faut mettre fin au traitement par ZIEXTENZO ou

interrompre ce dernier jusqu'à la guérison du SDRA par un traitement médical approprié.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

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

Surveillance et tests 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 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 un NAN normal, comparativement aux profils de NAN observés en l'absence d'un traitement par 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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune femme enceinte n'a été exposée à pegfilgrastim lors des essais cliniques. ZIEXTENZO 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

On ignore si ce ZIEXTENZO (pegfilgrastim) est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Il convient de prendre des précautions, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel. Lorsque l'évaluation des avantages et des risques justifie l'administration de ce produit à des femmes qui allaitent, l'allaitement au sein doit être remplacé par un allaitement artificiel.

7.1.3 Enfants

Enfants et adolescents (< 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.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Parmi l'ensemble des sujets cancéreux ayant reçu le 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 de 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 ZIEXTENZO 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 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

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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 pegfilgrastim après une chimiothérapie cytotoxique non myéloablatrice. Les taux des événements indésirables fréquents étaient similaires dans les divers groupes de traitement, tant lors des essais contrôlés par le 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, douleur squelettique, céphalée, altération du goût, dyspepsie, myalgie, insomnie, douleur abdominale, arthralgie, faiblesse généralisée, œdème périphérique, étourdissements, granulocytopenie, stomatite, mucosite et neutropénie fébrile. Les tableaux 2 et 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 mortel ou mettant la vie en danger n'a été attribué à 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 à 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 1 – 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		
Céphalée	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 2 – 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 %)

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Pegfilgrastim n = 467 (%)	Placebo n = 461 (%)
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 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		
Céphalée	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.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

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

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours 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 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 (chez plus de 1 patient et à une fréquence supérieure à celle 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

Des élévations spontanément réversibles, d'intensité légère à modérée, touchant les LDH, les phosphatases alcalines et l'acide urique ont été signalées. 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 %), 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 portant sur 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 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.

Pour des renseignements détaillés sur l'immunogénicité de ZIEXTENZO, voir **14 ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS, Immunogénicité**.

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 pegfilgrastim, y compris :

- Splénomégalie (augmentation du volume de la rate) et rupture splénique (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Rupture splénique**)
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire**)
- Réactions allergiques (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité et réactions allergiques**)
- Crise provoquée par la drépanocytose (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique**)
- Le syndrome myélodysplasique (SMD) et la leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez les patients atteints de cancer du sein et du poumon (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogenèse et mutagenèse**)
- Réactions au point d'injection (douleur, induration et érythème local)
- Érythème et bouffées vasomotrices généralisés
- Syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique)
- Vasculite cutanée (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire**)
- Syndrome de fuite capillaire (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**)
- Glomérulonéphrite (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal**)
- Aortite (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

Les interactions médicament-comportement n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

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

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

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

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. Toutefois, le pegfilgrastim a une clairance rénale plus faible et une activité in vivo plus longue que le filgrastim.

10.2 Pharmacodynamie

Voir information ci-dessous, section 10.3.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique et la pharmacodynamie de pegfilgrastim ont été étudiées chez des patients atteints de cancer. La pharmacocinétique du pegfilgrastim s'est révélée non linéaire chez les patients cancéreux, et sa clairance a diminué avec l'augmentation de la dose. Les neutrophiles jouent un rôle important dans la clairance du pegfilgrastim, et la clairance sérique est liée au nombre de neutrophiles (clairance autorégulatrice médiée par les neutrophiles). De façon cohérente avec le mécanisme de clairance autorégulatrice, la concentration de pegfilgrastim dans le sérum a baissé rapidement lors du retour vers la normale du nombre de neutrophiles 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. 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 3 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du pegfilgrastim après administration sous-cutanée à des patients cancéreux

	C_{max}	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$	CL
Dose unique* moyenne	78,3 - 175 ng/mL	25 - 49	5 640 - 15 000 ng·h/mL	6,68 - 17,7 mL/h/kg

* Doses de 100 mcg/kg et de 6 mg

Populations et états pathologiques particuliers

Il n'y a pas eu de différence liée au sexe, ni de distinction entre les personnes âgées atteintes de cancer (≥ 65 ans) et les sujets 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**). L'insuffisance

rénale, y compris la maladie rénale au stade terminal, ne semble exercer aucun effet sur la pharmacocinétique du pegfilgrastim. Le profil pharmacocinétique du produit n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents, ni chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. L'effet de la race sur la pharmacocinétique n'a pas été évalué de façon adéquate.

Enfants et adolescents (< 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.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

ZIEXTENZO (pegfilgrastim) doit être conservé au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Conserver le produit dans sa boîte originale pour le protéger de la lumière. Ne pas agiter. Ne pas congeler. ZIEXTENZO peut être laissé à la température ambiante (ne dépassant pas 35 °C) pendant une période maximale de 120 heures. ZIEXTENZO doit être jeté s'il est resté à la température ambiante pendant plus de 120 heures.

Éviter de congeler ZIEXTENZO; toutefois, si le produit est congelé par mégarde, le laisser décongeler au réfrigérateur avant de l'administrer. Jeter ZIEXTENZO s'il est congelé plus d'une fois.

Avant d'administrer ZIEXTENZO, il faut inspecter le produit pour s'assurer qu'il n'a pas changé de couleur et qu'il ne contient pas de particules.

ZIEXTENZO ne doit pas être administré dans l'une ou l'autre de ces éventualités.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

ZIEXTENZO ne doit pas être agité vigoureusement. La congélation doit être évitée. Conserver le produit dans la boîte fournie afin de le protéger de la lumière.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	pegfilgrastim
Nom chimique :	Facteur de croissance granulocytaire humain méthionylé recombinant
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 d'environ 40,000 daltons.
Formule de structure :	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, si ce n'est de l'addition d'une méthionine à l'extrémité N-terminale, nécessaire à son expression par <i>E. coli</i> . Étant donné que le filgrastim est produit par la bactérie <i>E. coli</i> , il n'est pas glycosylé et est donc différent du G-CSF humain.

Caractéristiques du produit :

ZIEXTENZO (pegfilgrastim) est un liquide stérile, limpide et incolore.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

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

No de l'essai	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (plage) en années	Sexe
980226	Essai de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par le filgrastim	Dose s.-c. unique de 100 mcg/kg de pegfilgrastim ou dose s.-c. quotidienne de 5 mcg/kg 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

No de l'essai	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (plage) en années	Sexe
990749	Essai de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par le filgrastim	Dose s.-c. unique de 6mg 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

Résultats des études

Expérience clinique : réponse à 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.

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 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.

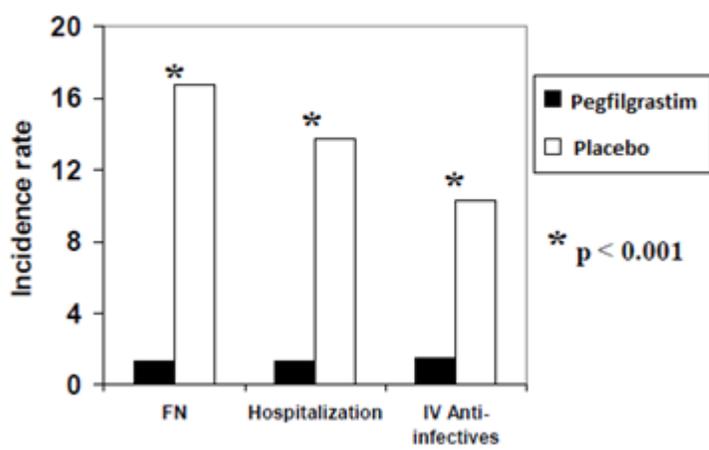
La durée moyenne (écart-type) de la neutropénie grave observée lors du cycle 1 chez des sujets ayant reçu une injection s.-c. unique de pegfilgrastim (dose fixe de 6 mg; n = 68) a été de 1,8 (1,4) jour contre 1,6 (1,1) jour chez ceux qui recevaient des injections quotidiennes de filgrastim (plage : de 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 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 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 1]).

Figure 1 : 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-DawleyMD 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 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.

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-DawleyMD après l'administration s.-c. hebdomadaire de doses allant jusqu'à 1000 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.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

NEULASTA (Solution stérile pour injection, 6 mg (10 mg/mL)), Numéro de contrôle : 242732, Monographie de produit, Amgen Canada Inc. (8 janvier 2021)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

ZIEXTENZO® (prononcé <zee-ex-ten-zoh>)

Injection de pegfilgrastim

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ZIEXTENZO** 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. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **ZIEXTENZO**.

ZIEXTENZO 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

- Il est possible que votre rate grossisse et se déchire (rupture de la rate) pendant que vous prenez **ZIEXTENZO**. 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 (une sorte d'anémie), vous devez en informer votre médecin avant de commencer à prendre **ZIEXTENZO** afin 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 drépanocytose ont été associées à l'emploi de pegfilgrastim. Des crises graves de drépanocytose ayant entraîné la mort dans certains cas ont également été associées au filgrastim, le composé d'origine du pegfilgrastim.

Pour quoi **ZIEXTENZO** est-il utilisé?

ZIEXTENZO 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 **ZIEXTENZO** pour augmenter le nombre de neutrophiles (**nu**-tro-fils) qui combattent les infections.

ZIEXTENZO est une forme synthétique à action prolongée de facteur de stimulation des colonies granulocytaires (G-CSFF), une substance naturellement produite par le corps.

Comment **ZIEXTENZO** agit-il?

ZIEXTENZO exerce son action en stimulant la production de globules blancs par la moelle osseuse. Pour s'assurer que **ZIEXTENZO** exerce bien son action, il se peut que votre médecin vous demande de subir régulièrement des prises de sang afin de 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 ZIEXTENZO?

Ingrédient médicamenteux : Pegfilgrastim.

Ingrédients non médicamenteux : Acide acétique, polysorbate 20, sorbitol, hydroxyde de sodium et eau pour injection, USP.

ZIEXTENZO est disponible sous les formes posologiques suivantes :

ZIEXTENZO est disponible sous forme de solution liquide incolore à légèrement jaunâtre en seringues à usage unique préremplies munies d'un garde-aiguille BD UltraSafe PassiveMC. Chaque seringue à usage unique (0,6 mL) de ZIEXTENZO (10 mg/mL) contient 6 mg de pegfilgrastim (mesuré en fonction de la masse protéique uniquement).

Ne prenez pas ZIEXTENZO si :

- Vous êtes allergique au pegfilgrastim, au filgrastim, ou à tout ingrédient de ZIEXTENZO. Consultez la section ci-dessus **Quels sont les ingrédients de ZIEXTENZO?** et la monographie de produit pour la liste des ingrédients de ZIEXTENZO.
- Vous êtes allergique à tout autre produit fabriqué à l'aide de la bactérie Escherichia coli. Si vous avez des questions à ce sujet, adressez-vous à votre médecin.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ZIEXTENZO, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous avez des signes courants d'infection, tels que la fièvre, les frissons, l'éruption cutanée, 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 constatez n'importe lequel de ces symptômes durant le traitement par ZIEXTENZO, signalez-le immédiatement à votre médecin ou à votre infirmière. ZIEXTENZO peut réduire le risque d'infection, mais il ne prévient pas toutes les infections. Une infection peut survenir pendant la courte période où votre nombre de globules blancs est faible.
- Si vous constatez la présence persistante d'une bosse, d'une contusion (un « bleu ») ou d'enflure 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 gauche au cours du traitement, prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmière.

Autres mises en garde à connaître :

Votre médecin décidera si vous êtes capable de vous faire vous-mêmes des injections sous-cutanées (c'est-à-dire sous la peau). ZIEXTENZO 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 ZIEXTENZO à quelqu'un d'autre, il est important que vous appreniez comment et quand procéder à cette injection.

ZIEXTENZO 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 ZIEXTENZO 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 un médecin avant d'utiliser ZIEXTENZO.

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

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ZIEXTENZO:

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

Comment prendre ZIEXTENZO :**Dose habituelle :**

La dose de ZIEXTENZO recommandée consiste en une seule injection sous-cutanée, juste sous la peau, de 6 mg (soit le contenu d'une seringue préremplie), 1 fois par cycle de chimiothérapie. Vous devez attendre au moins 24 heures après votre cycle de chimiothérapie anticancéreuse avant d'injecter ZIEXTENZO.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de ZIEXTENZO, 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 2 semaines entre l'administration de ZIEXTENZO et le prochain

cycle de chimiothérapie anticancéreuse, consultez votre médecin avant de prendre la dose oubliée.

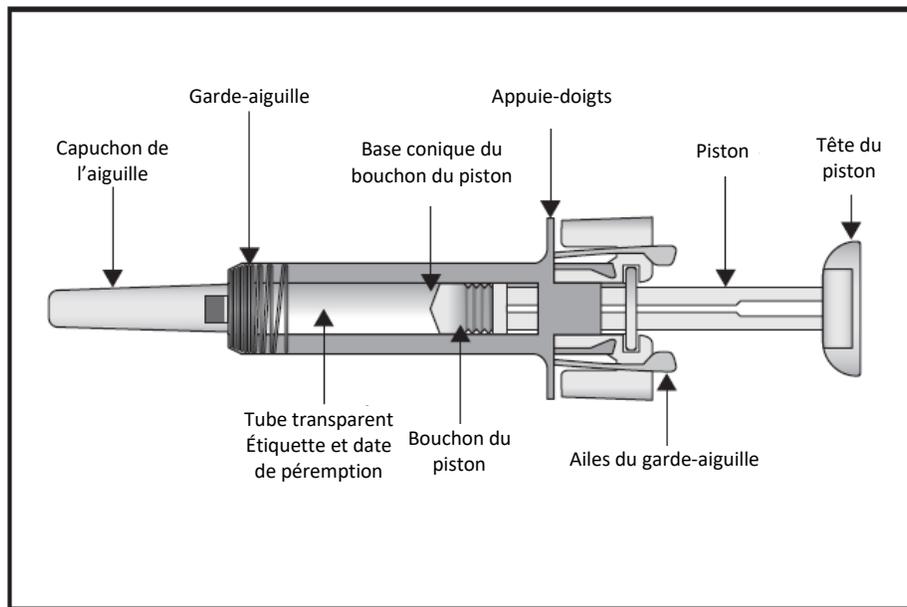
Mode d'emploi de la seringue préremplie de ZIEXTENZO avec un garde-aiguille:

IMPORTANT : SUIVEZ CES INSTRUCTIONS POUR ÉVITER LA POSSIBILITÉ DE CONTRACTER UNE INFECTION.

Il est important que vous ne procédiez pas à une injection sur vous-même ou sur quelqu'un d'autre avant d'avoir reçu une formation de votre médecin, d'une infirmière ou d'un pharmacien. Veuillez lire toutes les instructions avant de procéder à l'injection. Chaque plaquette alvéolée scellée contient une seringue préremplie. Chaque seringue préremplie contient 6 mg/0,6 mL de solution médicamenteuse ZIEXTENZO.

Éléments de la seringue préremplie de ZIEXTENZO (voir la Figure A) 6 mg/0,6 mL

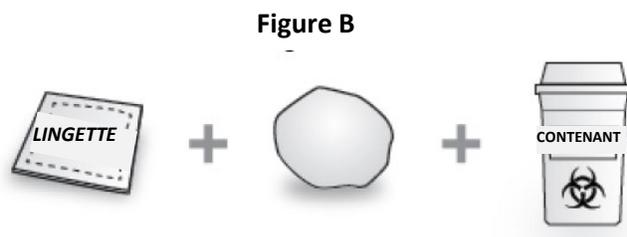
Figure A



Une fois le médicament injecté, le garde-aiguille se déclenche et recouvre l'aiguille. Le garde-aiguille sert à protéger les professionnels de la santé, les aidants et les patients des blessures accidentelles par piqûre d'aiguille pouvant survenir après l'injection.

Autres fournitures nécessaires pour l'injection :

- 1 lingette imbibée d'alcool
- 1 tampon d'ouate ou gaze
- Contenant pour objets pointus et tranchants

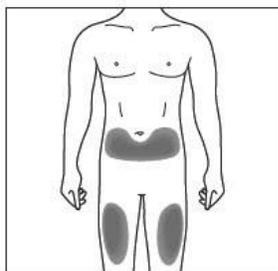


Renseignements importants sur la sécurité

1. N'ouvrez pas la boîte principale avant d'être prêt à utiliser la seringue préremplie de ZIEXTENZO.
2. N'utilisez pas la seringue préremplie de ZIEXTENZO si la plaquette alvéolée est brisée, car la seringue pourrait ne pas être sécuritaire.
3. N'utilisez pas la seringue préremplie de ZIEXTENZO s'il y a du liquide dans la plaquette. N'utilisez pas la seringue préremplie de ZIEXTENZO si le capuchon de l'aiguille est manquant ou mal fixé. Dans tous ces cas, rapportez l'ensemble du paquet de produit à la pharmacie.
4. Ne laissez jamais la seringue préremplie de ZIEXTENZO dans un endroit sans surveillance où d'autres personnes pourraient la manipuler.
5. Ne secouez pas la seringue préremplie de ZIEXTENZO.
6. Faites attention à ne pas toucher les ailes du garde-aiguille avant d'utiliser la seringue. Si vous les touchez, le garde-aiguille pourrait se déclencher trop tôt.
7. Ne retirez pas le capuchon de l'aiguille avant d'être sur le point de procéder à l'injection.
8. La seringue préremplie de ZIEXTENZO ne peut pas être réutilisée. Veuillez jeter la seringue préremplie de ZIEXTENZO dans un contenant pour objets pointus et tranchants dès que vous avez fini de l'utiliser.
9. Ne pas utiliser si la seringue est tombée sur une surface dure ou si elle est tombée après le retrait du capuchon de l'aiguille.

Sites d'injection

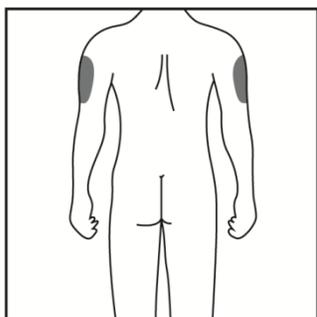
Figure C



Le point d'injection est l'endroit sur le corps où vous vous injecterez à l'aide de la seringue préremplie de ZIEXTENZO.

- L'endroit recommandé est le devant de vos cuisses. Vous pouvez aussi vous injecter dans le bas de l'abdomen, mais **pas** la zone de 5 centimètres (2 pouces) autour de votre nombril.
- Choisissez un endroit différent chaque fois que vous procédez à une injection sur vous-même.
- Ne faites pas l'injection là où la peau est sensible, contusionnée, rouge ou dure ou sur une peau recouverte de plaques. Évitez les régions avec des cicatrices ou des vergetures.

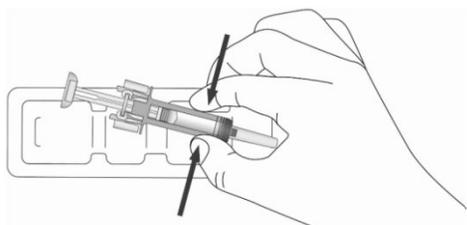
Figure D



Si un aidant vous administre l'injection, il peut aussi vous injecter sur la face extérieure du haut de vos bras.

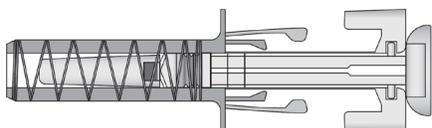
La préparation de la seringue préremplie de ZIEXTENZO en vue de son utilisation

1. Sortez la plaquette alvéolée contenant la seringue préremplie de ZIEXTENZO du réfrigérateur et laissez-la reposer **sans l'ouvrir** pendant 15 à 30 minutes pour qu'elle atteigne la température ambiante.
2. Quand vous êtes prêt à procéder à l'injection avec la seringue préremplie de ZIEXTENZO, ouvrez la plaquette et lavez-vous les mains minutieusement avec du savon et de l'eau.
3. Nettoyez le point d'injection à l'aide d'une lingette imbibée d'alcool.
4. Sortez la seringue préremplie de ZIEXTENZO de la plaquette alvéolée en la tenant dans le milieu comme indiqué ci-dessous. Ne saisissez pas le piston. Ne saisissez pas le capuchon de l'aiguille.



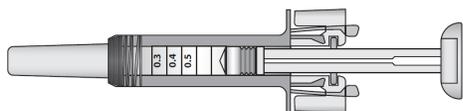
5. Vérifiez que le garde-aiguille en plastique transparent recouvre le corps de la seringue en verre. Si le garde-aiguille transparent recouvre le capuchon de l'aiguille (comme à la Figure E ci-dessous), le garde-aiguille de la seringue a été déclenché, **N'UTILISEZ PAS** cette seringue et prenez-en une nouvelle. La Figure F illustre une seringue prête à être utilisée.

Figure E NE PAS UTILISER



Un garde-aiguille dans cet état a été DÉCLENCHÉ – **N'UTILISEZ PAS** cette seringue préremplie.

Figure F Prête à être utilisée

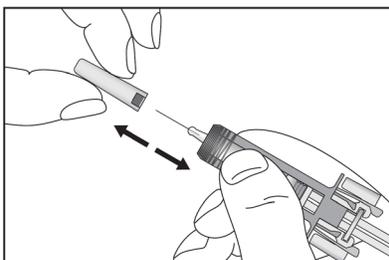


Un garde-aiguille dans cet état N’A PAS ÉTÉ DÉCLENCHÉ et la seringue préremplie peut être utilisée.

6. Inspectez la seringue préremplie de ZIEXTENZO. Le liquide qu’elle contient doit être limpide. Il doit être incolore ou légèrement jaunâtre. Il est possible que vous voyiez une petite bulle dans le liquide. C’est normal. N’UTILISEZ PAS la seringue préremplie si vous voyez d’autres particules et/ou une décoloration et rapportez-la plutôt à la pharmacie avec son emballage.
7. N’UTILISEZ PAS la seringue préremplie de ZIEXTENZO si elle est brisée ou si le garde-aiguille a été déclenché. Si c’est le cas, rapportez l’ensemble du produit et son emballage à la pharmacie.

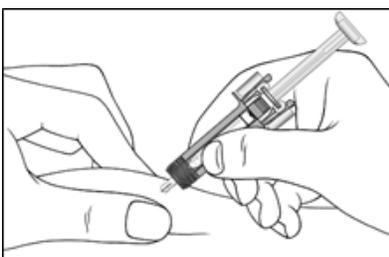
Comment utiliser la seringue préremplie de ZIEXTENZO

Figure G



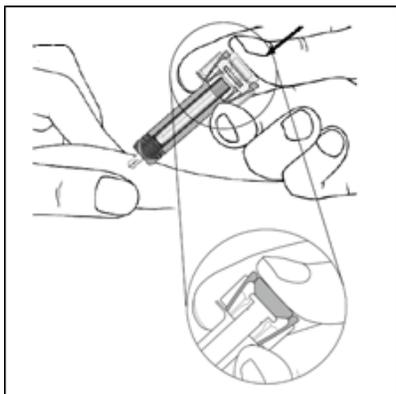
Retirez prudemment et en ligne droite le capuchon de l’aiguille de la seringue préremplie de ZIEXTENZO (**voir la Figure G**). Jetez le capuchon de l’aiguille. Vous pourriez voir une goutte au bout de l’aiguille. C’est normal.

Figure H



Pincez doucement votre peau au point d’injection et insérez-y l’aiguille comme à la **Figure H**. Enfoncez l’aiguille jusqu’au fond pour vous assurer que tout le médicament est administré.

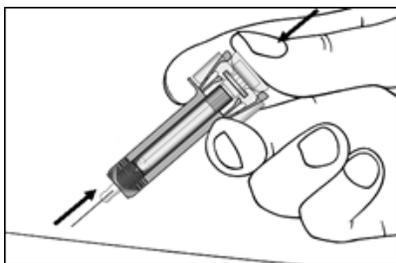
Figure I



En tenant la seringue préremplie de ZIEXTENZO comme illustré à la **Figure I**, **appuyez doucement** sur le piston **jusqu'à ce qu'il n'avance plus** et que la tête du piston se retrouve entièrement entre les deux ailes du garde-aiguille.

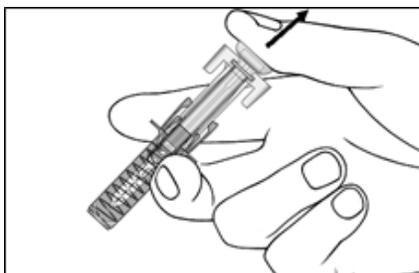
Maintenez la seringue en place pendant 5 secondes tout en gardant la pression sur le piston.

Figure J



Maintenez la pression sur le piston et retirez l'aiguille du point d'injection doucement et en ligne droite pour qu'elle en sorte complètement (**voir la Figure J**).

Figure K

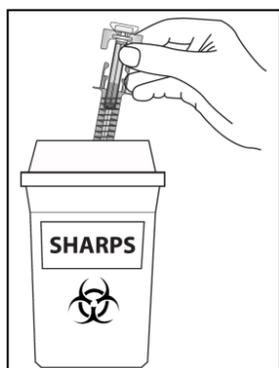


Relâchez doucement la pression sur le piston et le garde-aiguille recouvrira automatiquement l'aiguille nue (**voir la Figure K**).

Vous pourriez voir un peu de sang au point d'injection. Vous pouvez appliquer un tampon d'ouate ou de la gaze sur le point d'injection et l'y maintenir pendant 10 secondes. Ne frottez pas le point d'injection. Au besoin, vous pouvez couvrir le point d'injection d'un petit pansement adhésif.

Instructions de mise au rebut

Figure L



Jetez la seringue utilisée dans un contenant pour objets pointus et tranchants (un contenant qui peut être fermé et qui ne peut pas être percé). Afin de protéger la santé et la sécurité des autres et de vous-même, ne réutilisez **jamais** les aiguilles et les seringues ayant déjà servi.

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

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ZIEXTENZO. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- **Rupture de la rate.** Il est possible que votre rate grossisse et se déchire (rupture de la rate) pendant que vous prenez ZIEXTENZO. 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 a subi une 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 une sensation de tête légère ou des étourdissements), une enflure autour de la bouche ou des yeux, une accélération du pouls ou de la transpiration. Si une réaction allergique se déclenche durant une injection de ZIEXTENZO, cessez l'injection immédiatement. **Si, à n'importe quel moment, vous présentez une réaction allergique grave au produit, appelez immédiatement un médecin ou les services d'urgence (par exemple, le 911).**
- **Problème pulmonaire grave appelé syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).** Appelez votre médecin ou allez immédiatement à l'urgence si vous ressentez un essoufflement, avez de la difficulté à respirer ou avez une respiration rapide.
- **Lésion rénale (glomérulonéphrite).** Des cas de lésion rénale ont été signalés chez des patients qui avaient pris ZIEXTENZO. 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.

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

Certains patients présentent des rougeurs, de l'enflure ou des démangeaisons au point d'injection. Il peut s'agir d'une allergie aux ingrédients de ZIEXTENZO 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 des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU COMMUN ≥ 0,1 % et < 1 %			
Douleur osseuse.		✓	
Faible numération plaquettaire (thrombocytopenie) (y compris les symptômes suivants : tendance		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
aux ecchymoses et augmentation des saignements).			
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; 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 < 0.01%			
Splénomégalie (y compris les symptômes suivants : douleur dans la région supérieure gauche de l'estomac 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 cutanée 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).		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
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 miction plus rare que d'habitude).		✓	✓
**Nombre anormal de cellules immatures de la moelle osseuse (syndrome myélodysplasique) pouvant entraîner un type de cancer (leucémie myéloïde aiguë) (y compris les symptômes suivants: fièvre, douleur dans les os, ecchymose, difficulté à respirer, saignement et sensation générale de fatigue).		✓	✓
<p>* Rapportés après commercialisation et pour lesquels l'incidence n'est pas connue.</p> <p>** Évènements indésirables rapportés chez des patients qui reçoivent des traitements de chimiothérapie et/ou de radiothérapie</p>			

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitez 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 courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant 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 :

- Conservez la seringue préremplie de ZIEXTENZO dans sa boîte originale pour la protéger de la lumière. Conservez-le au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F). NE PAS CONGELER.
- N'oubliez pas de sortir la plaquette alvéolée de ZIEXTENZO du réfrigérateur pour la laisser atteindre la température ambiante en la laissant reposer de 15 à 30 minutes avant de préparer l'injection.

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

N'utilisez pas la seringue préremplie ZIEXTENZO après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur ou l'étiquette de la seringue préremplie. Si la date de péremption est dépassée, rapportez la boîte complète à la pharmacie.

Pour en savoir davantage au sujet de ZIEXTENZO :

- 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 sur le médicament pour le patient. 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>), le site Web du fabricant www.sandoz.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-3062.

Le présent dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 10 juin 2024