

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**PrArmlupeg<sup>MD</sup>**

Pegfilgrastim injection

Solution stérile, 6 mg (10 mg/mL)

Pour administration sous-cutanée seulement

Norme reconnue

Agent hématopoïétique

Facteur de croissance granulocytaire (G-CSF)

Lupin Pharma Canada Limited  
1111, rue St-Charles Ouest Suite 550  
Longueuil, Québec  
J4K 5G4

Date d'approbation initiale :  
16 AOÛT 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 262990

## TABLEAU DES MATIÈRES

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

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b>	<b>5</b>
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
<b>5 SURDOSAGE</b>	<b>5</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b>	<b>5</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b>	<b>6</b>
7.1 Populations particulières	10
7.1.2 Allaitement	10
7.1.3 Enfants	10
7.1.4 Personnes âgées	10
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b>	<b>10</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables	10
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	10
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	13
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	13
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	14
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b>	<b>14</b>
9.1 Interactions médicamenteuses graves	14
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	14
9.3 Interactions médicament-comportement	15
9.4 Interactions médicament-médicament	15
9.5 Interactions médicament-aliment	15

9.6	Interactions médicament- plante médicinale .....	15
9.7	Interactions médicament- tests de laboratoire .....	15
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>15</b>
10.1	Mode d'action .....	15
10.2	Pharmacodynamie .....	15
10.3	Pharmacocinétique .....	15
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>17</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>17</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>18</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>18</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>19</b>
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>25</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>25</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>27</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>28</b>

Pr Armlupeg<sup>MD</sup> (pegfilgrastim injectable) est un médicament biosimilaire (biosimilaire) de Neulasta<sup>MD</sup>.

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

Les indications ont été accordées sur la base de la similarité entre Armlupeg et le médicament biologique de référence Neulasta.

Armlupeg (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 (< 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

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

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

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

Pédiatrie (<18 ans) : Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique. (voir **1.1 ENFANTS**).

### 4.3 Reconstitution

Sans objet. Le produit ne requiert aucune reconstitution.

### 4.4 Administration

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

Armlupeg ne doit pas être agité vigoureusement.

Après l'injection d'Armlupeg au moyen d'une seringue pré-remplie à usage unique, le patient doit activer le dispositif de protection UltraSafe<sup>MD</sup> Plus Passive Needle Guard en gardant les doigts derrière l'aiguille, puis en tenant la seringue d'une main par la prise pour les doigts et en faisant glisser le dispositif de protection de l'autre main de manière à recouvrir entièrement l'aiguille. Un déclic se fait entendre lorsque le dispositif de protection est en place. REMARQUE : Si le déclic ne se fait pas entendre, il est possible que le dispositif de protection n'ait pas été activé complètement.

### 4.5 Dose oubliée

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

## 5 SURDOSAGE

La dose maximale tolérée d'Armlupeg (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 du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

**Tableau 1. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique / concentration / composition</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Sous-cutanée	Solution stérile pour injection / 6 mg (10 mg/mL)	sorbitol, acide acétique glacial, acétate de sodium trihydraté, polysorbate 20, et eau pour injection

Armlupeg est une solution stérile, claire, incolore, sans agent de conservation pour l'administration sous-cutanée, présentée sous forme de seringue pré-remplie unidose (PFS) qui contient 6 mg de pegfilgrastim (sur la base de la masse protéique uniquement) dans 0,6 ml de solution pour injection Le pH du produit est de  $4,00 \pm 0,20$ .

### **Formes posologiques**

Armlupeg 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 27 ( $\frac{1}{2}$  pouce) et du dispositif de protection UltraSafe<sup>MD</sup> Plus Passive Needle Guard.

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

Pour réduire le risque de piqûres accidentelles pour l'utilisateur, chaque seringue pré-remplie à usage unique est munie du dispositif de protection UltraSafe<sup>MD</sup> Plus Passive Needle Guard qui est activé manuellement de manière à recouvrir l'aiguille après usage.

Armlupeg est fourni dans une boîte contenant 1 seringue.

### **Description**

Armlupeg (pegfilgrastim) est un médicament biologique biosimilaire qui est une forme à action prolongée du facteur humain recombinant de stimulation des colonies de granulocytes (r-metHuG-CSF) ou filgrastim. Armlupeg est composé de filgrastim avec une molécule de polyéthylène glycol (PEG) de 20 000 daltons liée de manière covalente au résidu méthionine N-terminal. Filgrastim est une protéine de 175 acides aminés dont le poids moléculaire est de 18 800 daltons; Armlupeg a un poids moléculaire total de 39 000 daltons.

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Veuillez consulter l'encadré **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **IMPORTANTES** ».

#### **Généralités**

Aucune étude n'a été faite pour évaluer si Armlupeg (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 Armlupeg 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 d'Armlupeg 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 Armlupeg 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 d'Armlupeg 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 d'Armlupeg 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 d'Armlupeg 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.

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

Aucune étude sur la cancérogenèse ou la mutagenèse d'Armlupeg n'a été menée.

### Effet potentiel sur les cellules cancéreuses

Armlupeg (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 Armlupeg agisse comme facteur de croissance pour tout type de tumeur ne peut être écartée. L'emploi d'Armlupeg en présence de leucémie myéloïde chronique (LMC) et d'un syndrome myélodysplasique (SMD) n'a pas été étudié.

### SMD et leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez des personnes atteintes d'un cancer du sein ou d'un cancer du poumon

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

### **Troubles cardiovasculaires**

#### Aortite

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

#### 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.

## **Troubles hématologiques**

### Crises de drépanocytose

L'administration de 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 Armlupeg 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 pegfilgrastim, un nombre de leucocytes égal ou supérieur à  $100 \times 10^9/L$  a été signalé chez moins de 1 % des patients atteints de cancer et recevant une chimiothérapie myélosuppressive (n = 930). Ces leucocytoses n'ont été associées à aucun des effets cliniques indésirables signalés (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Dans des études sur l'emploi de pegfilgrastim après une chimiothérapie, la majorité des effets indésirables signalés correspondaient aux effets habituellement observés après une chimiothérapie cytotoxique (voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES**). Étant donné la possibilité que les patients reçoivent des doses complètes de chimiothérapie selon le programme établi, les patients pourraient courir un risque plus élevé de présenter une 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 Armlupeg est administré en concomitance avec des agents qui peuvent réduire le nombre de plaquettes.

### Thrombocytopénie

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

## **Troubles immunitaires**

### Hypersensibilité et réactions allergiques

Des cas d'hypersensibilité – y compris des réactions allergiques graves et des réactions anaphylactiques, des éruptions cutanées, une urticaire et un érythème ou des bouffées vasomotrices – ont été signalés tant avec le pegfilgrastim qu'avec le filgrastim lors du premier traitement ou de traitements ultérieurs. Dans certains cas, les symptômes sont réapparus à la reprise du traitement, ce qui 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 d'Armlupeg 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 du pegfilgrastim 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. 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.

### **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 (SDRA)

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 Armlupeg 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 Armlupeg 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 d'Armlupeg 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 pegfilgrastim lors des essais cliniques. Armlupeg ne doit être utilisé pendant la grossesse que si ses bienfaits potentiels l'emportent sur les risques pour le fœtus (voir **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

### 7.1.2 Allaitement

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

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 18 ans)** : L'innocuité et l'efficacité d'Armlupeg chez les enfants n'ont pas été établies.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans)** : Parmi l'ensemble des sujets cancéreux ayant reçu 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 d'effets indésirables signalés dans les études cliniques qui ont comparé Armlupeg au médicament biologique de référence étaient comparables. La description des effets indésirables dans cette section est basée sur l'expérience clinique 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 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 syndrome de détresse respiratoire aiguë, de l'hypersensibilité et des réactions allergiques ainsi que 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 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 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 1 et 2 résument les effets indésirables le plus souvent signalés au cours de ces essais cliniques à répartition aléatoire.

Lors des essais cliniques comparant pegfilgrastim au filgrastim, des douleurs osseuses médullaires ont été signalées chez 26 % des patients traités par pegfilgrastim, soit une fréquence comparable à celle observée chez les patients traités par le filgrastim. Lors de l'étude comparant 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 au pegfilgrastim. Un seul événement indésirable grave (dyspnée), survenu chez un seul patient, a été considéré comme possiblement lié au pegfilgrastim. Aucun cas de pleurésie, de péricardite ou de réaction généralisée majeure au pegfilgrastim n'a été signalé.

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

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

<b>Classification par appareil, système et organe Terme privilégié</b>	<b>Pegfilgrastim (n = 465)</b>	<b>Filgrastim (n = 331)</b>
<b>Point d'administration</b>		
Douleur au point d'injection	16 (3 %)	9 (3 %)
<b>Organisme entier</b>		
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 %)
<b>SNC ou SNP</b>		

Céphalée	20 (4 %)	12 (4 %)
<b>Appareil locomoteur</b>		
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  $\geq 1$  % des patients du groupe pegfilgrastim ont été classés parmi les événements les plus fréquents.

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

<b>Classification par appareil, système et organe Terme privilégié</b>	<b>Pegfilgrastim (n = 467)</b>	<b>Placebo (n = 461)</b>
<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>		
Leucocytose	5 (1 %)	1 (0 %)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Diarrhée	9 (2 %)	10 (2 %)
<b>Troubles généraux et atteintes au point d'administration</b>		
Pyrexie	8 (2 %)	9 (2 %)
Fatigue	3 (1 %)	5 (1 %)
<b>Infections et infestations</b>		
Grippe	6 (1 %)	5 (1 %)
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs</b>		
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 %)

<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalée	6 (1 %)	2 (0 %)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		
Alopécie	8 (2 %)	9 (2 %)

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

### 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 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 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 pegfilgrastim. La fréquence de formation d'anticorps chez les patients traités par 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 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 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 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 informations détaillées sur l'immunogénicité d'Armlupeg, voir **14.3 ESSAIS CLINIQUES, 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**)
- 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 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**

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 la section 10.3 ci-dessous.

### **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 ces patients, et sa clairance a diminué avec l'augmentation de la dose. Les neutrophiles jouent un rôle important dans la clairance du pegfilgrastim, et la clairance sérique est liée à leur nombre (clairance autorégulée à médiation neutrophilique). Par ce mécanisme d'autorégulation, la concentration sérique de pegfilgrastim diminue rapidement lors du retour vers la normale du nombre de neutrophiles après la chimiothérapie myélosuppressive (voir la figure 1). Outre le nombre de neutrophiles, le poids corporel semble également jouer un rôle. Les patients dont le poids corporel est élevé ont connu une exposition générale supérieure au pegfilgrastim après avoir reçu une dose ajustée en fonction de leur poids. Une grande variabilité dans la pharmacocinétique du pegfilgrastim a été notée chez les patients cancéreux. La demi-vie du pegfilgrastim après une injection sous-cutanée variait entre 25 et 49 heures.

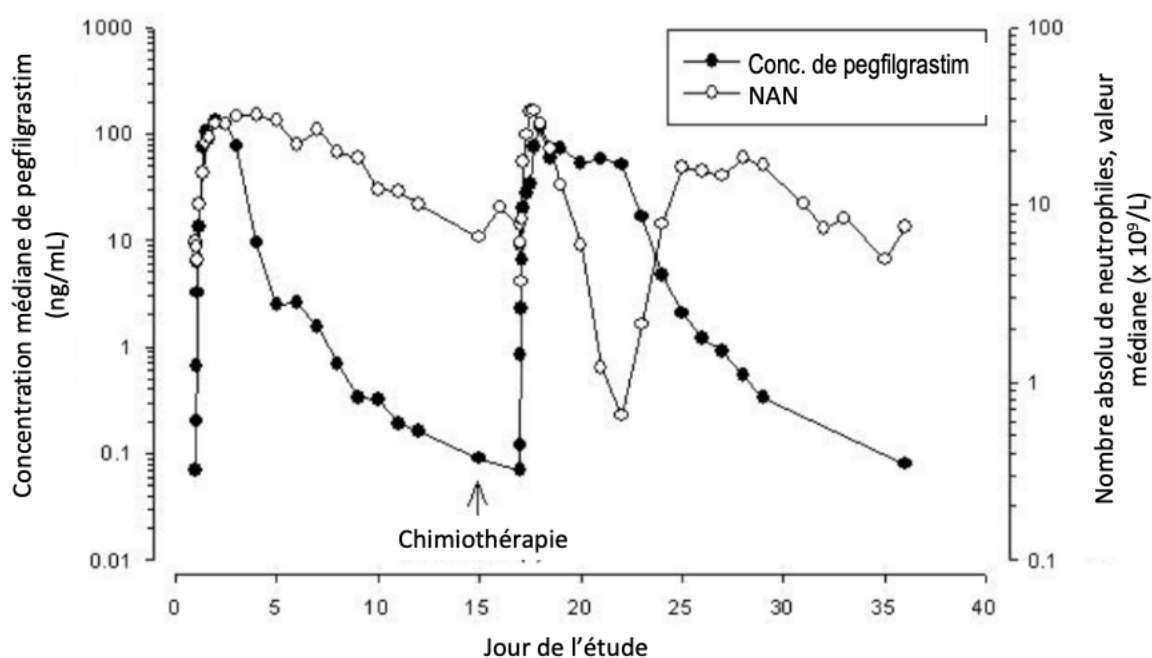
#### **Tableau 4. Résumé des paramètres pharmacocinétiques du pegfilgrastim après**

## administration sous-cutanée à des patients cancéreux

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

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

**Figure 1. Concentration sérique médiane de pegfilgrastim et profil du nombre absolu de neutrophiles chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (n = 3) après l'injection d'une dose unique de pegfilgrastim de 100 mcg/kg avant et après la chimiothérapie**



### Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : Le profil pharmacocinétique des populations pédiatriques n'a pas été évalué. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique.
- **Gériatrie** : Aucune différence n'a été observée dans la pharmacocinétique des patients gériatriques atteints de cancer ( $\geq 65$  ans) par rapport aux patients plus jeunes ( $< 65$  ans) (voir **7.1.4 Personnes âgées**).
- **Sexe** : Aucune différence liée au sexe n'a été observée dans la pharmacocinétique du pegfilgrastim.
- **Origine ethnique** : L'effet de la race sur la pharmacocinétique n'a pas été correctement évalué.
- **Insuffisance hépatique** : Le profil pharmacocinétique des patients souffrant d'insuffisance hépatique n'a pas été évalué.
- **Insuffisance rénale** : L'insuffisance rénale, y compris l'insuffisance rénale terminale, ne semble pas avoir d'effets sur la pharmacocinétique du pegfilgrastim.



## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Armlupeg (pegfilgrastim) doit être conservé au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C. Conserver le produit dans sa boîte originale pour le protéger de la lumière. Avant l'injection, Armlupeg peut être laissé à la température ambiante pendant une période maximale de 48 heures. Armlupeg doit être jeté s'il est resté à la température ambiante pendant plus de 48 heures. Éviter de congeler Armlupeg; toutefois, si le produit est congelé par mégarde, le laisser décongeler au réfrigérateur avant de l'administrer. Jeter Armlupeg s'il est congelé une seconde fois.

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

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Armlupeg (pegfilgrastim) ne doit pas être agité vigoureusement.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :	pegfilgrastim
Nom chimique :	Facteur de stimulation de la N-(3-hydroxypropyl) méthionylcolonie (humain) recombinant, 1-éther avec alpha-méthyl-oméga-hydroxypoly (oxyéthylène)
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$(C_2H_4O)_n C_{845} H_{1339} N_{223} O_{243} S_9$ Le pegfilgrastim a un poids moléculaire total de 39 000 daltons.

Formule développée : Le pegfilgrastim est composé de filgrastim (G-CSF humain méthionylé recombinant) dont le résidu de méthionine N-terminal forme une liaison covalente avec une molécule de polyéthylèneglycol (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 *Escherichia coli* (*E. coli*) 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 *E. coli*. Étant donné que le filgrastim est produit par la bactérie *E. coli*, il n'est pas glycosylé et est donc différent du G-CSF humain.

#### Caractéristiques du produit

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

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

Les études cliniques menées pour établir la similarité entre Armlupeg et le médicament biologique de référence sont les suivantes :

- Une étude comparative randomisée, en double aveugle, à double sens, portant sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique chez des adultes volontaires en bonne santé (ALR/18/360/LBC-19-146)
- Une étude clinique ouverte, randomisée et comparative pour évaluer l'immunogénicité chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et recevant une chimiothérapie myélosuppressive (LRP/PegGCSF/2016/004).

Une vue d'ensemble de la conception de l'étude et des caractéristiques démographiques des sujets recrutés dans chaque étude clinique est présentée dans le tableau 5.

**Tableau 5 - Résumé de la conception de l'étude et des caractéristiques démographiques des patients**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
ALR/18/360/LBC-19-146	Étude pharmacocinétique et pharmacodynamique en double aveugle, équilibrée, randomisée, à dose unique, à deux traitements, à deux séquences et à deux périodes croisées chez des sujets humains adultes en bonne santé.	Dose unique sous-cutanée d'Armlupeg et de Neulasta sous licence américaine, 6 mg / 0,6 mL.  Durée du stage : 14 jours  Période de lavage : au moins 42 jours	Randomisé : 268 (264 dosés) Ont reçu à la fois Armlupeg et Neulasta et ont terminé l'étude : 218	34,5 (18 - 44 ans)	Hommes : 169 Femmes : 95

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
LRP/PegGCSF/2016/004	Étude clinique ouverte, randomisée, comparative, en groupes parallèles, à deux bras, multicentrique, visant à évaluer l'immunogénicité d'Armlupeg par rapport à Neulasta chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et recevant une chimiothérapie myélosuppressive.	Dose unique sous-cutanée d'Armlupeg ou Neulasta sous licence américaine, 6 mg / 0,6 mL	138 (70 Armlupeg, 68 Neulasta)	51,1 (29-75) ans	Femmes

### Innocuité comparative

Dans une étude d'immunogénicité ouverte (LRP/PegGCSF/2016/004), des patientes atteintes d'un cancer du sein et recevant une chimiothérapie myélosuppressive ont été randomisées 1:1 pour recevoir soit Armlupeg, soit US-Neulasta, administré le jour 2/3 de chaque cycle de chimiothérapie de 21 jours, jusqu'à 4 cycles. Aucune différence de sécurité entre Armlupeg et US-Neulasta n'a été observée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein dans les conditions de l'étude.

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

La comparabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique d'Armlupeg et de Neulasta a été évaluée dans une étude comparative croisée à double sens (ALR/18/360/LBC-19-146) chez des sujets humains adultes en bonne santé, avec une seule administration sous-cutanée d'Armlupeg et du médicament biologique de référence (Neulasta sous licence américaine).

#### Pharmacocinétique

Les résultats des comparaisons pharmacocinétiques sont présentés dans le tableau 6.

#### Tableau 6 - Étude ALR/18/360/LBC-19-146 : analyse des paramètres pharmacocinétiques primaires

<b>(Pegfilgrastim 6mg/0,6ml injection sous-cutanée)</b> <b>À partir des données mesurées</b>  <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Armlupeg<sup>1</sup> N = 218</b>	<b>US-Neulasta<sup>2</sup> N = 218</b>	<b>Rapport des moyennes géométriques (%)</b>	<b>Intervalle de confiance à 90</b>
ASC <sub>0-t</sub> (pg*h/ml)	8766542,8 11233917,9 (66,9 %)	9175470,7 11529152,3 (64,43 %)	94,8	89,9-100,0
ASC <sub>0-∞</sub> (pg*h/ml)	8803955,8 11270017,4 (66,8 %)	9213400,3 11559388,1 (64,3 %)	94,9	90,0-100,0
C <sub>MAX</sub> (pg / ml)	233006,5 281978,1 (57,7 %)	245739,1 292009,3 (55,3 %)	94,4	89,5-99,5
T <sub>MAX</sub> (h)	20,8 (40,4 %)	20,5 (37,8 %)	Sans objet	Sans objet
T <sub>1/2</sub> (h)	25,3 (56,2 %)	28,8 (110,0 %)	Sans objet	Sans objet

1. Armlupeg (pegfilgrastim) par Lupin Pharma

2. US-Neulasta (pegfilgrastim) par Amgen Inc

ASC<sub>0-t</sub> = Aire sous la courbe des concentrations sériques en fonction du temps, mesurée à partir du moment de l'administration jusqu'à la dernière concentration mesurable.

ASC<sub>0-∞</sub> = Aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps mesurée à partir du moment de l'administration et extrapolée à l'infini.

C<sub>max</sub> = concentration maximale

T<sub>max</sub> = temps nécessaire pour atteindre la C<sub>max</sub>. Le T<sub>max</sub> est exprimé comme la moyenne arithmétique (CV %).

T<sub>1/2</sub> = demi-vie. T<sub>1/2</sub> est exprimé comme la moyenne arithmétique (CV %).

## Pharmacodynamie

Les résultats des comparaisons pharmacodynamiques sont présentés dans le tableau 7.

**Tableau 7 - Étude ALR/18/360LBC-19-146 : analyse des paramètres pharmacodynamiques primaires [nombre absolu de neutrophiles (ANC)].**

<b>(Pegfilgrastim 6mg/0,6ml injection sous-cutanée)</b> <b>À partir des données mesurées</b>  <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
Paramètre	À l'étude <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 % <sup>3</sup>
NAN_AUEC <sub>(0-t<sub>last</sub>)</sub> (h*10 <sup>9</sup> /L)	5836,0 6015,9 (23,8 %)	5822,9 6013,3(22,54 %)	100,2	98,7-101,8
NAN_C <sub>max</sub> (10 <sup>9</sup> /L)	36,4 38,0 (27,8 %)	36,3 38,0 (27,9 %)	100,3	98,4-102,3

1. Armlupeg (pegfilgrastim) par Lupin Pharma

2. US-Neulasta (pegfilgrastim) par Amgen Inc

NAN\_AUEC<sub>0-t</sub> = aire sous la courbe de l'effet ANC-temps du temps zéro au dernier point de temps mesurable

NAN\_C<sub>max</sub> = effet maximal sur les NAN

### Comparaison de l'innocuité

Des profils de sécurité similaires entre Armlupeg et Neulasta ont été observés dans l'étude pharmacocinétique et pharmacodynamique chez des volontaires sains (ALR/18/360/LBC-19-146).

### 14.4. Immunogénicité

Une approche par étapes a été utilisée pour la recherche d'anticorps anti-médicament (pegfilgrastim). L'immunogénicité a été évaluée à l'aide d'un test d'électrochimiluminescence (ECL) validé contre les anticorps anti-médicament. Un test cellulaire a été utilisé pour détecter les anticorps neutralisants.

#### ALR/18/360/LBC-19-146 (étude croisée à dose unique chez des sujets sains)

Dans l'étude ALR/18/360/LBC-19-146, les anticorps anti-médicaments ont été évalués à partir d'échantillons de sang prélevés avant l'administration de la dose et 336 heures après l'administration de la dose au cours de chaque période. Dans le groupe séquentiel recevant Armlupeg au cours de la première période, 36 des 114 (31,6 %) sujets étaient positifs pour les anticorps anti-médicaments apparus au cours du traitement. Dans le groupe séquentiel recevant Neulasta au cours de la première période, 23 sujets sur 111 (20,7 %) étaient positifs pour les anticorps anti-médicaments apparus en cours de traitement. Parmi eux, 3 sujets sur 36 (8,3 %) étaient positifs aux anticorps neutralisants chez les sujets ayant reçu Armlupeg au cours de la première période, et 5 sujets sur 23 (21,7 %) étaient positifs aux anticorps neutralisants chez les sujets ayant reçu Neulasta au cours de la première période.

#### LRP/PegGCSF/2016/004 (étude d'immunogénicité chez des patientes atteintes d'un cancer du sein)

Dans l'étude d'immunogénicité (LRP/PegGCSF/2016/004) menée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et recevant une chimiothérapie myélosuppressive, une patiente (1,7 %) du groupe Armlupeg et 3 patientes (5,4 %) du groupe Neulasta ont présenté des anticorps anti-médicament [ADA] apparus sous traitement (définis comme un passage d'un résultat négatif au départ à un résultat positif après le traitement) qui se sont développés 1 à 9 semaines après l'administration du médicament à l'étude. Aucun patient n'a eu d'ADA positif détecté à la fin de l'étude (jour 84). Aucun des anticorps de

liaison n'était neutralisant.

#### 14.5 Essais cliniques – Médicament biologique de référence

**Tableau 8. Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour une indication particulière**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
980226	Essai de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par le filgrastim	Dose s.-c. unique de 100 mcg/kg/jour de pegfilgrastim ou dose s.-c. quotidienne de 5 mcg/kg/jour de filgrastim durant jusqu'à 4 cycles	310 (154 sous pegfilgrastin, 156 sous filgrastim)	pegfilgrastim : 50,9 (25-81) filgrastim : 51,8 (26-87)	306 femmes, 4 hommes
990749	Essai de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par le filgrastim	Dose s.-c. unique de 6 mg de pegfilgrastim ou dose de 5 mcg/kg/jour de filgrastim durant jusqu'à 14 jours et jusqu'à 4 cycles	157 (80 sous pegfilgrastin, 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 pegfilgrastin, 465 sous placebo)	pegfilgrastim : 51,9 (21-88) placebo : 52,1 (24-76)	99 % de femmes

#### Résultats des études

##### 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.

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 10<sup>9</sup>/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.

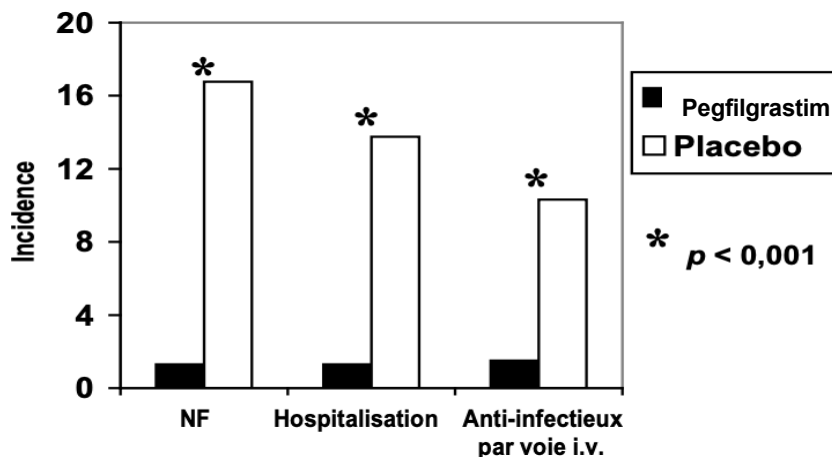
La durée moyenne (écart-type) de la neutropénie grave observée lors du cycle 1 chez des sujets ayant reçu une injection s.-c. unique de pegfilgrastim (dose fixe de 6 mg; n = 68) a été de 1,8 (1,4) jour contre 1,6 (1,1) jour chez ceux qui recevaient des injections quotidiennes de filgrastim (plage : de 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  $\geq 38,2$  °C associée à un NAN  $< 0,5 \times 10^9/L$ ) 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 INDESIRABLES**).

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/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines pendant 4 cycles) associée à une fréquence de neutropénie fébrile de 10 à 20 %.

Dans cette étude, 928 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ou non métastatique ont été traitées par docétaxel. Au jour 2 du cycle 1, les patientes ont été randomisées pour recevoir soit une dose SC unique de 6 mg de pegfilgrastim, soit un placebo. Les patientes qui ont reçu du pegfilgrastim au cycle 1 ont été programmées pour recevoir du pegfilgrastim dans tous les cycles suivants. Les patients qui ont reçu un placebo au cycle 1 devaient recevoir un placebo dans tous les cycles suivants ; toutefois, les patients qui présentaient une neutropénie fébrile recevaient du pegfilgrastim en ouvert.

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

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





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

## **15 MICROBIOLOGIE**

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

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### Études précliniques

La toxicologie préclinique de pegfilgrastim a été étudiée chez des rats Sprague- Dawley<sup>MD</sup> 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 ( $\geq 500$  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-Dawley<sup>MD</sup> après l'administration s.-c. hebdomadaire de doses allant jusqu'à 1 000 mcg/kg pendant 6 mois. Étant donné la similarité de l'activité biochimique du pegfilgrastim à celle du filgrastim, la nature chimique de la fraction PEG et la vaste expérience clinique accumulée avec le filgrastim, il semble peu probable que le pegfilgrastim soit carcinogène s'il est utilisé conformément aux instructions.

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

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

## 16.1 Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives

### 16.1.1 Pharmacodynamique comparative non clinique

#### Études in vitro

Les caractéristiques biologiques d'Armlupeg et de US-Neulasta ont été évaluées à l'aide d'un test de prolifération cellulaire et d'un test de liaison aux récepteurs, comme indiqué dans le tableau 9.

**Tableau 9 - Aperçu des études comparant l'activité in vitro entre Armlupeg et Neulasta.**

	Test	Résultats pour la comparaison
Essais de liaison aux récepteurs	Essai de liaison au G-CSFR (cinétique ( $k_a$ , $k_d$ et $K_D$ , Cinétique) et affinité ( $K_D$ , Equilibre) du pegfilgrastim se liant au récepteur du G-CSF)	Une cinétique de liaison très similaire entre Armlupeg et US-Neulasta a été démontrée.
Essai de bioactivité in vitro	Essai de prolifération in vitro (puissance biologique relative mesurée par la stimulation de la prolifération des cellules M-NFS-60)	Armlupeg et US-Neulasta ont présenté une activité biologique similaire.

## 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

NEULASTA (Pegfilgrastim injectable, solution stérile, 6 mg (10 mg/mL)), Numéro de contrôle de la présentation : 242732, Monographie du produit, Amgen Canada Inc. (08 JAN 2021)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **ARMLUPEG**<sup>MD</sup> (prononcé *arm-loo-peg*)

#### pegfilgrastim pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à prendre **Armlupeg** 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 d'**Armlupeg**.

**Armlupeg** 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 donc 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 Armlupeg. 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 Armlupeg 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 d'Armlupeg. Des crises graves de drépanocytose ayant entraîné la mort dans certains cas ont également été associées au filgrastim, le composé d'origine du pegfilgrastim.

#### Pourquoi Armlupeg est-il utilisé?

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

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

#### Comment Armlupeg agit-il?

Armlupeg exerce son action en stimulant la production de globules blancs par la moelle osseuse. Pour s'assurer que Armlupeg 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 Armlupeg?

Ingrédient médicamenteux : pegfilgrastim

Ingrédients non médicinaux : sorbitol, acide acétique glacial, acétate de sodium trihydraté, polysorbate 20 et eau pour injection.

Le capuchon de l'aiguille de la seringue pré-remplie contient un dérivé du latex (caoutchouc naturel sec). Si vous êtes allergique au latex, parlez-en à votre médecin avant d'utiliser Armlupeg.

**Armlupeg est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Armlupeg se présente sous la forme d'une seringue pré-remplie à usage unique avec BD UltraSafe<sup>MD</sup> Plus Passive Needle Guard, sous la forme d'une solution liquide claire et incolore. Chaque seringue à usage unique (0,6 mL) d'Armlupeg (10 mg/mL) contient 6 mg de pegfilgrastim, la substance active.

**Ne prenez pas Armlupeg si :**

- Vous êtes allergique au pegfilgrastim, au filgrastim ou à l'un des ingrédients d'Armlupeg. Consultez la section ci-dessus **Quels sont les ingrédients de Armlupeg** et la monographie du produit pour obtenir la liste des ingrédients contenus dans Armlupeg.
- 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 Armlupeg 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 Armlupeg, parlez-en immédiatement à votre médecin ou à votre infirmière. Armlupeg 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 infirmière.

**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). Armlupeg 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 Armlupeg à quelqu'un d'autre, il est important que vous appreniez comment et quand procéder à cette injection.

Veuillez-vous assurer de bien mentionner à votre médecin tous les médicaments que vous prenez avant de commencer à recevoir les injections de Armlupeg. Les patients qui prennent du lithium auront peut-

être besoin de tests sanguins plus fréquents.

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

### **Emploi d'Armlupeg pendant la grossesse ou l'allaitement**

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

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

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

Aucune étude n'a porté sur les interactions de Armlupeg 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 Armlupeg.

**Comment faut-il prendre Armlupeg :**

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

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

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

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

**Pièces constituant le dispositif**

### Avant l'utilisation

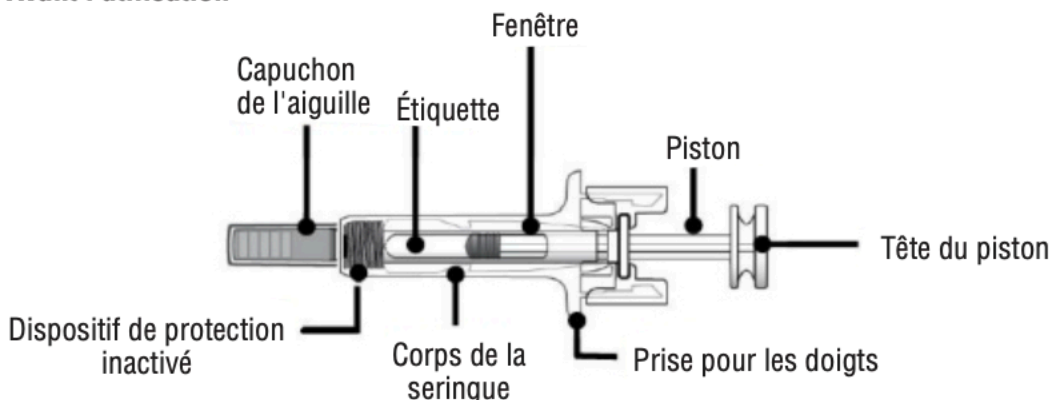


Figure 1

### Après utilisation

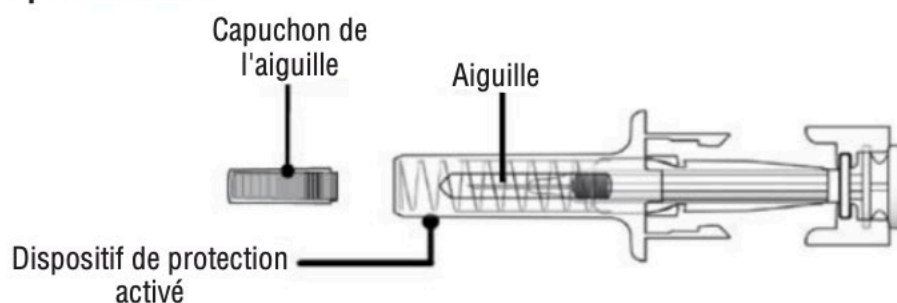


Figure 2

**Important :** L'aiguille est recouverte par le capuchon gris de l'aiguille avant utilisation.

**Renseignements importants :** Veuillez lire les Renseignements pour le patient pour d'importants renseignements que vous devez savoir au sujet d'Armlupeg avant d'utiliser ce mode d'emploi.

**Avant d'utiliser une seringue pré-remplie d'Armlupeg, lisez ces informations importantes.**

#### Conservation de la seringue pré-remplie

- Conservez Armlupeg au réfrigérateur entre 36 °F et 46 °F (2 °C et 8 °C).
- **Ne pas** congeler.
- Conservez la seringue pré-remplie dans son emballage d'origine pour la protéger de la lumière ou des dommages physiques.
- Sortez la seringue pré-remplie du réfrigérateur 30 minutes avant son utilisation et laissez-la atteindre la température ambiante avant de préparer une injection.
- Jetez (éliminez) tout Armlupeg qui a été laissé à la température ambiante, 68 °F à 77 °F (20 °C à 25 °C), pendant plus de 48 heures.
- Gardez la seringue pré-remplie d'Armlupeg hors de portée des enfants.

#### Utilisation de la seringue pré-remplie

- **Il est important que vous n'essayiez pas d'administrer l'injection à moins que vous ou**

**votre soignant n'avez reçu une formation de votre prestataire de soins.**

- Assurez-vous que le nom Armlupeg figure sur la boîte et l'étiquette de la seringue pré-remplie.
- Vérifiez l'étiquette de la boîte et de la seringue pré-remplie pour vous assurer que la concentration de la dose est de 6 mg.
- Vous ne devez pas injecter une dose d'Armlupeg à des enfants pesant moins de 45 kg avec une seringue pré-remplie d'Armlupeg. Une dose inférieure à 0,6 mL (6 mg) ne peut pas être mesurée avec précision à l'aide de la seringue pré-remplie d'Armlupeg.
- **N'utilisez pas** une seringue pré-remplie après la date d'expiration indiquée sur l'étiquette.
- **Ne pas** agiter la seringue pré-remplie.
- **Ne retirez pas** le capuchon gris de l'aiguille de la seringue pré-remplie avant d'être prêt à injecter.
- **N'utilisez pas** la seringue pré-remplie si le carton est ouvert ou endommagé.
- **N'utilisez pas** la seringue pré-remplie si elle est tombée sur une surface dure. La seringue pré-remplie peut être cassée même si vous ne pouvez pas voir la cassure. Utilisez une nouvelle seringue pré-remplie.
- **N'essayez pas** d'activer la protection de l'aiguille avant l'injection.
- Le capuchon gris de l'aiguille de la seringue pré-remplie contient du caoutchouc naturel sec (fabriqué à partir de latex). **Informez votre professionnel de santé si vous êtes allergique au latex. Vous ne devez pas administrer Armlupeg à l'aide de la seringue pré-remplie si vous êtes allergique au latex.**

Appelez votre professionnel de santé si vous avez des questions.

**ÉTAPE 1 : Préparation**

**A.** Retirez le carton de seringues pré-remplies du réfrigérateur.

Remettez la boîte d'origine avec toutes les seringues pré-remplies non utilisées dans le réfrigérateur.

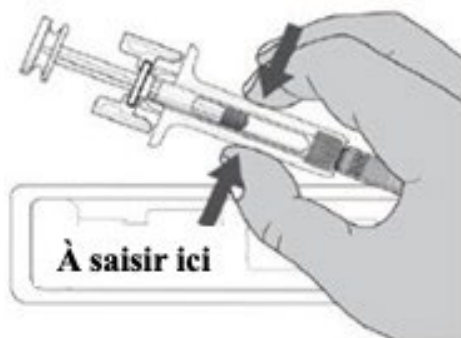
Vérifiez la date d'expiration imprimée sur la boîte.

**Important :** **Ne pas** utiliser si la date d'expiration est dépassée.

Retirez le plateau à seringues de son emballage. Sur une surface propre et bien éclairée, placez le plateau à seringues à température ambiante pendant **30** minutes avant de faire une injection.

- **Ne retirez pas** la seringue pré-remplie de son emballage d'origine avant d'être prêt à l'injecter.
- **N'utilisez pas** la seringue pré-remplie si le carton est endommagé.
- **N'essayez pas** de réchauffer la seringue pré-remplie en utilisant une source de chaleur telle que de l'eau chaude ou un micro-ondes.
- **Ne laissez pas** la seringue pré-remplie à la lumière directe du soleil.
- **Ne secouez pas** la seringue pré-remplie.





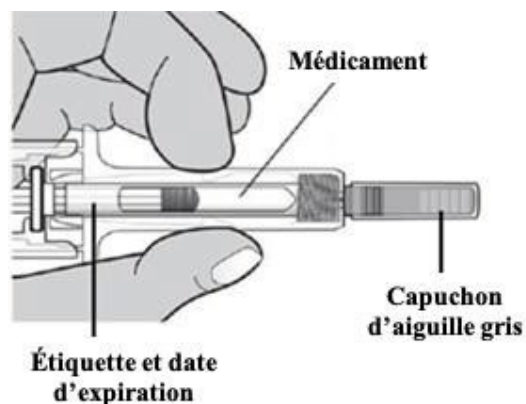
**Figure 3**

Ouvrez le plateau en décollant le couvercle. Saisissez la protection de sécurité pour retirer la seringue pré-remplie du plateau (Voir Figure 3).

Pour des raisons de sécurité :

- **Ne pas** saisir la tige du piston.
- **Ne pas** saisir le capuchon gris de l'aiguille.

**B.** Inspecter le médicament et la seringue pré-remplie.



**Figure 4**

**Assurez-vous que le médicament contenu dans la seringue pré-remplie est clair et incolore** (voir figure 4). Il est normal de voir une ou plusieurs bulles d'air dans la seringue.

**N'utilisez pas** la seringue pré-remplie si :

- Le médicament est trouble ou décoloré ou contient des flocons ou des particules.
- Une partie semble fissurée ou cassée.
- La seringue pré-remplie est tombée.
- Le capuchon gris de l'aiguille est absent ou mal fixé.
- La date d'expiration imprimée sur l'étiquette est dépassée.

Dans tous les cas, utilisez une nouvelle seringue pré-remplie et appelez votre professionnel de santé.

**C.** Rassemblez tous les matériaux nécessaires à l'injection (voir figure 5).

Lavez-vous soigneusement les mains avec de l'eau et du savon

Sur un plan de travail propre et bien éclairé, placez la :

- Seringue pré-remplie
- Un tampon d'alcool
- Une boule de coton ou une compresse de gaze
- Un pansement adhésif
- Un récipient pour objets tranchants



Figure 5

## ÉTAPE 2 : Préparez-vous

### D. Préparer et nettoyer le(s) site(s) d'injection

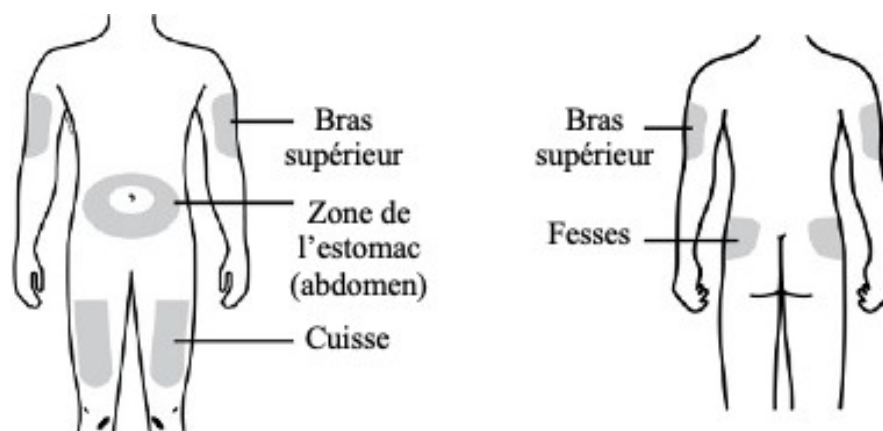
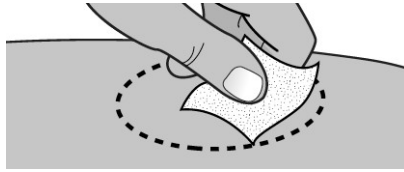


Figure 6

#### Vous pouvez utiliser :

- La cuisse
- La région de l'estomac (abdomen), à l'exception d'une zone de 2 pouces autour du nombril.
- La partie supérieure externe des fesses (uniquement si une autre personne vous fait l'injection)
- La partie extérieure de la partie supérieure du bras (uniquement si quelqu'un d'autre vous fait l'injection).

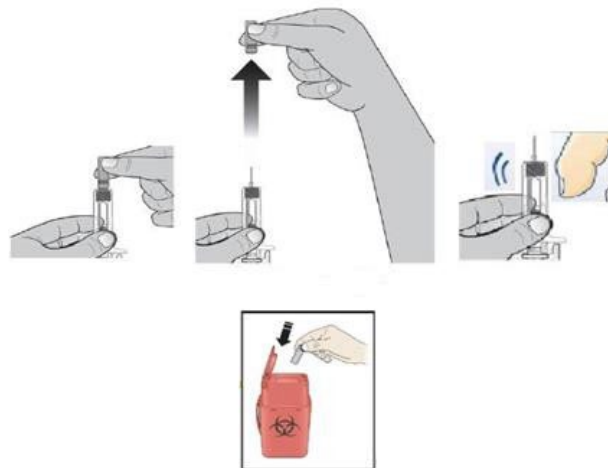
Nettoyez le site d'injection avec un tampon d'alcool. Laissez la peau sécher.



**Figure 7**

- **Ne touchez pas** cette zone à nouveau avant l'injection.
- Si vous voulez utiliser le même site d'injection, assurez-vous qu'il ne s'agit pas du même endroit que celui que vous avez utilisé pour une injection précédente.
- **N'injectez pas** dans les zones où la peau est sensible, meurtrie, rouge ou dure. Évitez d'injecter dans des zones présentant des cicatrices ou des vergetures.

**E.** Tenez la seringue pré-remplie par le cylindre de la seringue. Tirez délicatement sur le capuchon gris de l'aiguille gris et éloignez-le du corps.



**Figure 8**

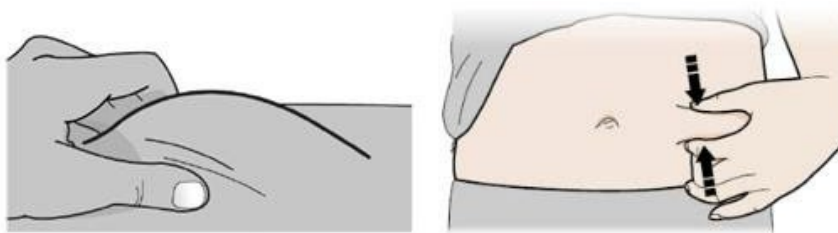
Éliminez la bulle d'air en tapant sur la seringue, le cas échéant (voir Figure 8).

- **Ne retirez pas** le capuchon gris de l'aiguille de la seringue pré-remplie avant d'être prêt à injecter.
- **Ne pas** tordre ou plier le capuchon de l'aiguille.
- **Ne tenez pas** la seringue pré-remplie par la tige du piston.
- **Ne remettez pas** le capuchon d'aiguille gris sur la seringue ou ne le recapuchonnez jamais. Si le capuchon de l'aiguille est retiré accidentellement et que vous n'êtes pas prêt pour l'injection, jetez la seringue ouverte et utilisez une nouvelle seringue lorsque vous êtes prêt.
- **N'utilisez pas** la seringue pré-remplie si elle est tombée avec le capuchon de l'aiguille enlevé.

**Important :** jetez le capuchon gris de l'aiguille dans le conteneur pour objets tranchants.

### ÉTAPE 3 : Injection sous-cutanée (sous la peau)

**F.** Pincez le site d'injection pour créer une surface ferme.

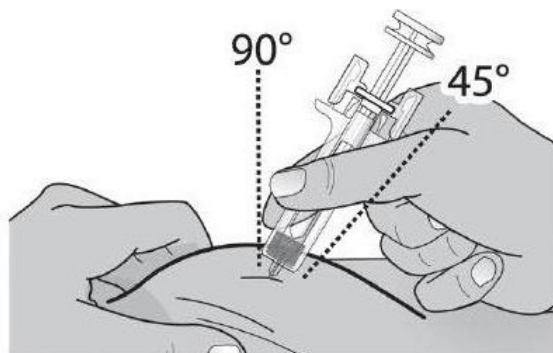


**Figure 9**

**Important** : Gardez la peau pincée pendant l'injection

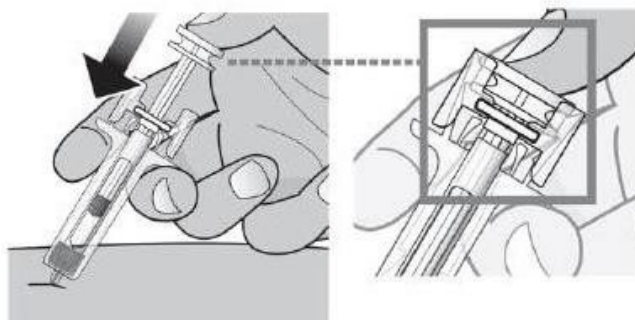
**G.** Maintenez le pincement. Insérez l'aiguille dans la peau à un angle de 45 à 90 degrés.

- **Ne touchez pas** la tige du piston et ne saisissez pas la seringue au-dessus des prises pour les doigts.



**Figure 10**

**H.** En exerçant une pression lente et constante, poussez la tête du piston jusqu'à ce qu'elle atteigne le fond. Cela vous permettra de recevoir la dose complète (l'injection est terminée) (voir Figure 11).



**Figure 11**

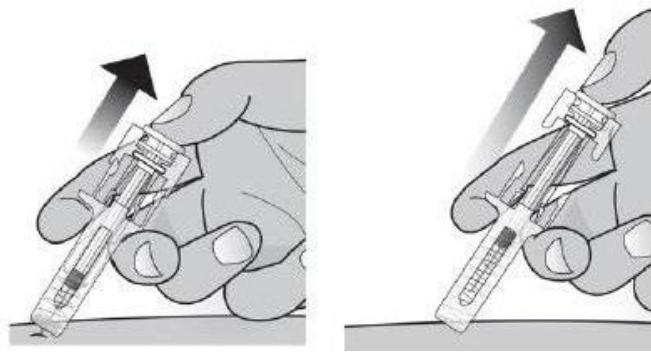


Figure 12

Alors que l'aiguille est toujours insérée, déplacez lentement votre pouce vers l'arrière, permettant à la tige du piston de remonter. Cela libérera la protection de l'aiguille pour qu'elle recouvre l'aiguille en toute sécurité. Retirez ensuite la seringue du site d'injection. (Voir Figure 12)

**Important** : Après avoir retiré la seringue, si la protection de l'aiguille n'est pas activée et/ou s'il semble qu'il reste du médicament dans la seringue, cela signifie que vous n'avez pas reçu une dose complète. Appelez immédiatement votre prestataire de soins.

**ÉTAPE 4 : Terminer**



**Avant de terminer!**

- I. **Pour votre sécurité, assurez-vous que la protection de l'aiguille est activée, c'est-à-dire que l'aiguille est entièrement couverte par la protection de l'aiguille.**

Une fois que la protection de l'aiguille est sortie, elle se verrouille en position et ne peut plus glisser sur l'aiguille.

**Important** : gardez vos mains éloignées de l'aiguille à tout moment.

- J. Mettez au rebut (jetez) la seringue pré-remplie usagée.



Figure 13

- Mettez la seringue pré-remplie usagée dans un récipient pour objets tranchants immédiatement

- après son utilisation (voir Figure 13). **Ne jetez pas** la seringue avec les ordures ménagères.
- Si vous n'avez pas de récipient pour objets tranchants, vous pouvez utiliser un récipient ménager qui est :
    - fabriqué dans un plastique résistant
    - peut être fermé par un couvercle hermétique et résistant aux perforations, sans que les objets tranchants puissent en sortir.
    - droit et stable pendant l'utilisation.
    - résistant aux fuites
    - correctement étiqueté pour avertir de la présence de déchets dangereux à l'intérieur du conteneur.
  - Lorsque votre conteneur d'élimination des objets tranchants est presque plein, vous devez suivre les directives de votre communauté quant à la bonne façon de disposer de votre conteneur d'élimination des objets tranchants.
  - **Ne réutilisez pas** la seringue pré-remplie.
  - **Ne recyclez pas** les seringues pré-remplies ou le récipient pour objets tranchants et ne les jetez pas dans les ordures ménagères.

**Important :** gardez toujours le récipient pour objets tranchants et piquants hors de portée des enfants.

#### **K.** Examinez le site d'injection.

S'il y a du sang, appuyez une boule de coton ou un tampon de gaze sur le site d'injection. Ne frottez pas le site d'injection. Appliquez un pansement adhésif si nécessaire.

#### **Dose habituelle :**

La dose recommandée d'Armlupeg est une injection sous-cutanée unique, juste sous la peau, de 6 mg (le contenu d'une seringue pré-remplie), administrée une fois par cycle de chimiothérapie. Vous devez attendre au moins 24 heures après votre cure de chimiothérapie anticancéreuse avant d'injecter Armlupeg.

#### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous prenez soin, avez pris trop d'Armlupeg, contactez immédiatement un professionnel de santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

Comme il doit y avoir une période de deux semaines entre Armlupeg et votre prochain traitement de chimiothérapie anticancéreuse, si vous oubliez une dose prévue, consultez votre médecin avant de prendre la dose manquée.

#### **Quels sont les effets secondaires graves qui pourraient être associés à Armlupeg?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez présenter lorsque vous prenez Armlupeg. Si vous présentez 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 Armlupeg. 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 d'Armlupeg, 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 obtenez immédiatement des soins d'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 Armlupeg. 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 d'Armlupeg?

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 d'Armlupeg 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	
<b>PEU COURANT ≥ 0,1 % et &lt; 1 %</b>			
Douleur osseuse		√	
Faible nombre de plaquettes (thrombocytopenie) (y compris les symptômes suivants : prédisposition aux ecchymoses [« bleus »] et saignements accrus)		√	



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	
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)		√	√
<b>TRÈS RARE</b> < 0,01 %			
Splénomégalie (y compris les symptômes suivants : douleur dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule gauche)		√	
<b>*FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
Rupture de la rate (y compris les symptômes suivants : douleur dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule gauche)		√	
Vascularite cutanée (y compris les symptômes suivants : éruption cutanée à la surface de la peau qui ressemble à des taches ou à des petites bosses de couleur rouge ou violacée, à des grappes de petits points, à des taches ou à de l'urticaire; cette éruption cutanée peut également être accompagnée de démangeaisons)		√	
Syndrome de fuite capillaire (y compris les symptômes suivants : enflure ou bouffissure pouvant être associées à une fréquence urinaire réduite, une difficulté à respirer, un gonflement de l'abdomen, une sensation d'estomac plein et une fatigue générale)		√	
Lésion rénale (glomérulonéphrite) (y compris les symptômes suivants : bouffissure du visage ou enflure des chevilles, sang dans l'urine ou urine de couleur brune, ou mictions moins fréquentes que d'habitude)		√	√

Effets secondaires graves et 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	
**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 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 les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou en
- téléphonant sans frais au 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

Armlupeg doit être conservé au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F), et non au congélateur. Conservez le produit dans sa boîte originale pour le protéger de la lumière. Évitez d'agiter Armlupeg. Si Armlupeg est congelé par mégarde, laissez-le décongeler au réfrigérateur avant d'administrer la dose suivante. Au cas où Armlupeg serait congelé une seconde fois, ne l'utilisez pas et communiquez avec votre médecin ou votre infirmière pour savoir ce qu'il faut faire. Armlupeg peut être laissé à la température ambiante pendant 48 heures. Gardez le produit hors de la portée des enfants. Pour toute question au sujet de l'entreposage du produit, contactez votre médecin ou votre infirmière.

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

### Pour en savoir davantage au sujet d'Armlupeg :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez 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>) et le site Web du fabricant, [www.lupinpharma.ca](http://www.lupinpharma.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 514.866.3863.

Ce dépliant a été rédigé par Lupin Pharma Canada Ltd.

Dernière révision : 16 AOÛT 2024