

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **Fulphila**<sup>TM</sup>  
(pegfilgrastim)

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

Norme reconnue

Agent hématopoïétique  
Facteur de croissance granulocytaire

BGP Pharma ULC  
85, chemin Advance  
Etobicoke, ON  
M8Z 2S6

Date d'approbation initiale :  
Le 24 décembre 2018

Date de révision :  
Le 07 juin 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 200807

## TABLE DES MATIÈRES

<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
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>4</b>
<b>4 DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
4.3 Administration .....	5
4.4 Reconstitution .....	5
4.5 Dose oubliée.....	5
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>5</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>6</b>
<b>7 DESCRIPTION</b> .....	<b>6</b>
<b>8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>6</b>
8.1 Populations particulières .....	10
8.1.1 Femmes enceintes .....	10
8.1.2 Allaitement.....	10
8.1.3 Enfants .....	10
8.1.4 Personnes âgées.....	10
<b>9 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>10</b>
9.1 Aperçu des indésirables du médicament .....	10
9.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques .....	11
9.3 Effets indésirables peu courants (<1 %) observés au cours des essais cliniques .....	13
9.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives .....	13
9.5 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants).....	13
9.6 Immunogénicité .....	13
9.7 Effets indésirables identifiés après la mise en marché.....	14
<b>10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>14</b>
10.1 Aperçu.....	14
10.2 Interactions médicament-médicament .....	15
10.3 Interactions médicament-aliment .....	15
10.4 Interactions médicament-plante médicinale.....	15
10.5 Interactions médicament-épreuve de laboratoire .....	15
10.6 Interactions médicament-style de vie.....	15
<b>11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	<b>15</b>
11.1 Mode d'action .....	15
11.2 Pharmacodynamique et pharmacocinétique.....	15
<b>12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT</b> .....	<b>16</b>
<b>13 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION</b> .....	<b>17</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>18</b>

<b>14</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>18</b>
<b>15</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS.....</b>	<b>19</b>
15.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude.....	19
15.2	Résultats des études comparatives .....	20
15.2.1	Études de biodisponibilité comparative .....	20
15.2.1.1	Pharmacocinétique .....	20
15.2.1.2	Pharmacodynamique .....	21
15.2.2	Innocuité comparative.....	22
15.2.2.1	Innocuité.....	22
15.2.2.2	Immunogénicité.....	22
<b>16</b>	<b>PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE NON-CLINIQUES COMPARATIVES.....</b>	<b>23</b>
16.1	Pharmacodynamie non clinique comparative .....	23
16.2	Toxicologie comparative.....	24
<b>17</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE .....</b>	<b>24</b>
<b>18</b>	<b>TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE</b>	<b>28</b>
<b>19</b>	<b>MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>30</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....</b>	<b>31</b>

*Fulphila (pegfilgrastim) est un médicament biologique biosimilaire (produit biosimilaire) à Neulasta<sup>MD</sup>.*

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

### **1 INDICATIONS**

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

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

#### **1.1 Enfants**

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

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

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

### **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**

#### **Mises en garde et précautions importantes**

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

## 4 DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

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

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

### 4.2 Posologie recommandée et modification posologique

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

Santé Canada n'a pas autorisé une indication pour l'emploi chez les enfants (voir **INDICATIONS : Enfants**).

### 4.3 Administration

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

Fulphila ne doit pas être agité vigoureusement.

Après l'administration de Fulphila avec une seringue préremplie à dose unique, le patient doit activer le garde-aiguille UltraSafe<sup>MC</sup> Plus Passive Needle Guard. Vous devez relâcher le piston pour permettre à la seringue de remonter jusqu'à ce que l'aiguille soit recouverte par le garde-aiguille.

*À noter : Le garde-aiguille ne peut être activé que si la dose complète a été injectée.*

### 4.4 Reconstitution

Ne s'applique pas; Fulphila est administré à partir d'une seringue préremplie et ne devrait pas être mélangé à d'autres diluants.

### 4.5 Dose oubliée

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

## 5 SURDOSAGE

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

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Sous-cutanée	Solution stérile pour injection 6 mg (10 mg/mL)	Acétate, D-sorbitol, polysorbate 20

### **Présentation**

Fulphila est présenté sous forme de solution (0,6 mL) sans agent de conservation, contenant 6 mg de pegfilgrastim (10 mg/mL) dans une seringue à dose unique avec aiguille de calibre 29 munie d'un garde-aiguille UltraSafe<sup>MC</sup> Plus Passive Needle Guard.

Afin de réduire le risque de piqûres accidentelles pour les usagers, chaque seringue préremplie à dose unique est munie d'un garde-aiguille UltraSafe<sup>MC</sup> Plus Passive Needle Guard qui est activé pour couvrir l'aiguille après utilisation.

Fulphila est offert dans un emballage distributeur contenant une seringue.

### **Composition**

Fulphila (pegfilgrastim) est un liquide stérile, limpide, incolore et sans agent de conservation pour administration par voie sous-cutanée. Chaque seringue à dose unique (0,6 mL) de Fulphila (10 mg/mL) contient 6 mg de pegfilgrastim (selon la masse protéinique seulement). Le produit est formulé à un pH de 4,0 dans une solution tampon acétate avec 5 % de sorbitol et 0,004 % de polysorbate 20.

## 7 DESCRIPTION

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

## 8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

## Généralités

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

### Rupture splénique

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

### Emploi en association avec une chimiothérapie ou une radiothérapie

L'innocuité et l'efficacité de Fulphila 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 Fulphila dans les 14 jours précédant une chimiothérapie cytotoxique ni dans les 24 heures suivant cette chimiothérapie (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

L'innocuité et l'efficacité de Fulphila 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 Fulphila et de 5-FU ou d'autres antimétabolites n'a pas été évaluée chez l'humain, mais des études menées avec des modèles animaux ont montré que cette association pouvait intensifier la myélosuppression (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**).

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

### Carcinogenèse et mutagenèse

Aucune étude de carcinogenèse ou de mutagenèse n'a été menée avec Fulphila.

### *Effet potentiel sur les cellules cancéreuses*

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

## Troubles cardiovasculaires

### *Aortite*

Une aortite a été signalée chez des patients qui recevaient du pegfilgrastim et peut présenter des signes et des symptômes généralisés comme la fièvre et une augmentation des marqueurs inflammatoires. On doit considérer l'aortite chez les patients qui développent ces signes et symptômes sans étiologie connue.

### *Syndrome de fuite capillaire*

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

### *Vascularite cutanée*

De cas peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) de vascularite cutanée ont été signalés chez les patients traités par la solution de pegfilgrastim stérile pour injection. Le mécanisme de la vascularite chez les patients recevant du pegfilgrastim n'est pas connu.

## Troubles hématologiques

### *Crises de drépanocytose*

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

### *Leucocytose*

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

Dans des études sur l'emploi de pegfilgrastim après une chimiothérapie, la majorité des effets secondaires signalés correspondaient aux effets habituellement observés après une chimiothérapie cytotoxique (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Étant donné que les patients sont susceptibles de recevoir des doses complètes de chimiothérapie selon le programme établi, ils pourraient courir un risque plus élevé de présenter une thrombopénie ou une anémie, ou de subir certaines des conséquences non hématologiques de l'augmentation des doses de chimiothérapie (veuillez consulter les renseignements thérapeutiques sur les agents chimiothérapeutiques concernés). Une surveillance régulière de l'hématocrite et de la numération plaquettaire est



recommandée. Il faut également faire preuve de prudence lorsqu'on administre Fulphila en concomitance avec des agents dont on sait qu'ils peuvent réduire le nombre de plaquettes.

### **Hypersensibilité/réactions allergiques**

Des cas d'hypersensibilité, y compris des réactions allergiques graves et des réactions anaphylactiques, des éruptions cutanées, une urticaire et un érythème ou des bouffées vasomotrices ont été signalés tant avec le pegfilgrastim qu'avec le filgrastim lors du premier traitement ou de traitements ultérieurs. Dans certains cas, les symptômes sont réapparus à la reprise du traitement, ce qui porte à croire à une relation de cause à effet. Dans de rares cas, les réactions allergiques, y compris les réactions anaphylactiques, sont réapparues après 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 Fulphila de façon définitive.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

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

### **Troubles rénaux**

#### ***Glomérulonéphrite***

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

### **Troubles respiratoires**

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

### **Santé sexuelle**

#### ***Reproduction***

Aucune étude n'a évalué l'effet de Fulphila sur la reproduction chez l'humain.

## **Fonction**

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

## **8.1 Populations particulières**

### **8.1.1 Femmes enceintes**

Aucune femme enceinte n'a été exposée à Fulphila lors des essais cliniques. Fulphila ne doit être utilisé pendant la grossesse que si ses avantages potentiels l'emportent sur les risques pour le fœtus (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENTS BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**).

### **8.1.2 Allaitement**

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

### **8.1.3 Enfants**

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

### **8.1.4 Personnes âgées**

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

## **9 EFFETS INDÉSIRABLES**

Les profils d'effets indésirables au médicament signalés lors des études cliniques comparant Fulphila au médicament biologique de référence étaient comparables. La description des effets indésirables figurant dans cette section reposent sur l'expérience clinique avec le médicament biologique de référence.

### **9.1 Aperçu des indésirables du médicament**

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

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

## 9.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

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

Les données d'innocuité proviennent de 7 essais cliniques avec randomisation menés auprès de 932 patients porteurs d'un lymphome ou d'une tumeur solide (au niveau du sein ou du thorax) et ayant reçu le pegfilgrastim après une chimiothérapie cytotoxique non myéloablative. Les taux des événements indésirables fréquents étaient similaires dans les divers groupes de traitement, tant lors des essais contrôlés par le filgrastim (pegfilgrastim, n = 465; filgrastim, n = 331) que lors de l'essai contrôlé par placebo (pegfilgrastim, n = 467; placebo, n = 461). La plupart des manifestations indésirables ont été jugées par l'investigateur comme étant des séquelles du cancer sous-jacent ou de la chimiothérapie cytotoxique. Au cours des essais contrôlés par le filgrastim, les manifestations indésirables sont survenues à des fréquences variant entre 15 et 72 %, et comprenaient : nausées, fatigue, alopecie, diarrhée, vomissements, constipation, fièvre, anorexie, douleurs squelettiques, céphalées, altération du goût, dyspepsie, myalgie, insomnie, douleurs abdominales, arthralgie, faiblesse généralisée, œdème périphérique, étourdissements, granulocytopenie, stomatite, mucosite et neutropénie fébrile. Le Tableau 2 et le Tableau 3 résument les effets indésirables les plus souvent signalés au cours de ces essais cliniques avec randomisation.

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

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

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

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

Système organique et terme préconisé	Pegfilgrastim (n = 465)	Filgrastim (n = 331)
<b>Site d'administration</b>		
Douleur au point d'injection	16 (3 %)	9 (3 %)
<b>Organisme entier</b>		
Douleur	8 (2 %)	4 (1 %)
Douleur thoracique (non d'origine cardiaque)	4 (1 %)	3 (1 %)
Œdème périorbitaire	3 (1 %)	0 (0 %)
Fièvre	3 (1 %)	4 (1 %)
<b>SNC/SNP</b>		
Céphalées	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 %)

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

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

Système organique et terme préconisé	Pegfilgrastim (n = 467)	Placebo (n = 461)
<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 / touchant le site 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>		
Céphalées	6 (1 %)	2 (0 %)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		
Alopécie	8 (2 %)	9 (2 %)

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

### **9.3 Effets indésirables peu courants (<1 %) observés au cours des essais cliniques**

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

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

**Infections et infestations**: rhinite

**Troubles du système nerveux** : hypertonie

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

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

### **9.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives**

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

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

### **9.5 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants)**

D'après les données soumises et évaluées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du produit de référence (pegfilgrastim) n'ont pas été établies chez les enfants (< 18 ans); par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'emploi pédiatrique.

### **9.6 Immunogénicité**

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité avec le pegfilgrastim. La fréquence d'apparition 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 d'anticorps dépend grandement de la sensibilité et de la spécificité du test et plusieurs facteurs, comme la façon de manipuler les échantillons, la prise concomitante d'autres médicaments et la maladie sous-jacente, peuvent influencer sur la fréquence de détection d'anticorps lors d'une épreuve. La comparaison de la fréquence d'apparition d'anticorps dirigés contre 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 théorie, il se peut qu'un anticorps dirigé contre Fulphila puisse entraîner une réaction croisée vis-à-vis du G-CSF endogène, et provoquer ainsi une neutropénie à médiation immunitaire, mais ce phénomène n'a pas été observé lors des études cliniques.

## 9.7 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

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

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

## 10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 10.1 Aperçu

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 le nombre de neutrophiles devra être mesuré plus souvent chez les patients recevant de tels agents.

### **10.2 Interactions médicament-médicament**

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

### **10.3 Interactions médicament-aliment**

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

### **10.4 Interactions médicament-plante médicinale**

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

### **10.5 Interactions médicament-épreuve de laboratoire**

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

### **10.6 Interactions médicament-style de vie**

Les interactions avec le style de vie n'ont pas été établies.

## **11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **11.1 Mode d'action**

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

### **11.2 Pharmacodynamique et pharmacocinétique**

La pharmacocinétique et la pharmacodynamique du pegfilgrastim ont été étudiés chez des patients atteints de cancer. La pharmacocinétique du pegfilgrastim s'est révélée non linéaire chez les patients cancéreux, et sa clairance a diminué avec l'augmentation de la dose. Les neutrophiles jouent un rôle important dans la clairance du pegfilgrastim, et la clairance sérique est liée à leur nombre. Par exemple, la concentration de pegfilgrastim a baissé rapidement lorsque le nombre de neutrophiles est revenu à la normale après la chimiothérapie myélosuppressive. Outre le nombre de neutrophiles, le poids corporel semble également jouer un rôle. Les patients dont le poids corporel est élevé ont connu une exposition générale supérieure au pegfilgrastim après

avoir reçu une dose ajustée en fonction de leur poids. On a noté une grande variabilité dans la pharmacocinétique du pegfilgrastim chez les patients cancéreux. La demi-vie du pegfilgrastim après une injection sous-cutanée variait entre 25 et 49 heures (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

**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	5640-15000 ng h/mL	6,68-17,7 mL/h/kg

\* Doses de 100 µg/kg et 6 mg

### Populations et états particuliers

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

**Personnes âgées:** On n'a observé aucune distinction entre les personnes âgées atteintes de cancer ( $\geq 65$  ans) et les sujets plus jeunes ( $< 65$  ans) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées**).

**Sexe :** On n'a observé aucune différence liée au sexe dans la pharmacocinétique du pegfilgrastim.

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

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

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

## 12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Fulphila (pegfilgrastim) doit être conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C (36 °F à 46 °F). Conserver le contenant dans sa boîte d'origine pour le protéger de la lumière. Avant l'injection, on peut laisser Fulphila atteindre la température ambiante pendant un maximum de 72 heures. Si Fulphila est laissé à la température ambiante pendant plus de 72 heures, on doit le jeter. On doit éviter le gel; toutefois, si Fulphila est accidentellement congelé, on doit le laisser décongeler au réfrigérateur avant l'administration. Si congelé une deuxième fois, Fulphila doit être jeté.

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



Fulphila doit être éliminé en plaçant tous les garde-aiguilles et les seringues préremplies usagées dans un récipient pour objets tranchants approuvé dès la fin de l'utilisation (consulter le feuillet **Mode d'emploi** pour davantage d'information sur l'activation du dispositif de sécurité et la disposition sécuritaire des seringues préremplies usagées).

### **13 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Fulphila (pegfilgrastim) ne doit pas être agité vigoureusement.

Le mode d'emploi complet figure à la Partie III.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 14 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

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

## 15 ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS

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

Trois études cliniques ont été menées pour étayer la similarité entre Fulphila et le médicament biologique de référence :

- Une étude de biodisponibilité comparative menée auprès de volontaires en santé.
- Une étude d'immunogénicité comparative menée auprès de volontaires en santé.
- Une étude clinique menée auprès de patients atteints de cancer du sein.

Un aperçu de la conception des études et des aspects démographiques des patients inscrits dans chacune des études cliniques est présenté au Tableau 5.

**Tableau 5 – Résumé de la conception des essais et aspects démographiques des patients**

Numéro de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée de l'étude	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (Intervalle)	Sexe
MYL-1401H-1001	Unicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, 3 périodes, 3 traitements, croisée avec 3 permutations, pour comparer les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, l'innocuité et la tolérabilité de Fulphila et Neulasta	Fulphila ou Neulasta (de source EU (Union Européenne) et US (États-Unis)) 2 mg par injection s.-c. Dose unique	216 sujets ont été aléatoirement répartis et traités pour au moins 1 de 3 périodes; 196 sujets ont complété les 3 périodes conformément au protocole.  Sujets sains	37 (18-65)	Hommes-170 (78,7 %) Femmes-46 (21,3 %)
MYL-1401H-1002	Étude unicentrique, à répartition aléatoire, au su, 2 doses, groupes parallèles, étude d'immunogénicité.	Fulphila ou Neulasta (Source : US [États-Unis]) 6 mg par injection s.-c. 2 doses	50 sujets ont été traités  Sujets sains	38 (19-65)	Hommes- 24 (48 %) Femmes-26 (52 %)

Numéro de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée de l'étude	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (Intervalle)	Sexe
MYL-1401H-3001	Étude clinique multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu	Fulphila ou Neulasta (Source : EU [Union Européenne]) 6 mg par injection s.-c. après la chimiothérapie  Dose unique de Fulphila au Jour 2 de chaque cycle de chimiothérapie. Chaque cycle durait environ 3 semaines (de la première journée de la chimiothérapie [Jour 1 Cycle 1] à la dernière évaluation prévue au Cycle 1). Jusqu'à 6 cycles de chimiothérapie	194 patients assignés aléatoirement pour prendre soit Fulphila (N=127 patients) soit EU-Neulasta (N=67 patients)  Patientes atteintes d'un cancer du sein envahissant de stade II/III.	49,7 (25-79)	Hommes-1 (0,5 %) Femmes-193 (99,5 %)

## 15.2 Résultats des études comparatives

### 15.2.1 Études de biodisponibilité comparative

#### 15.2.1.1 Pharmacocinétique

Les résultats des études pharmacocinétiques comparatives sont présentés au Tableau 6 ci-dessous.

**Tableau 6: Résumé des paramètres pharmacocinétiques pour le pegfilgrastim sérique (Moyenne géométrique [CV]; Étude MYL-1401H-1001)**

Résumé de données : Fulphila vs EU Neulasta				
Pegfilgrastim				
Injection sous-cutanée fixe unique de 2 mg (données non corrigées pour la puissance)				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude <sup>1</sup> N=204	Référence <sup>2</sup> N=203	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 % <sup>3</sup>
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	888,6 1158 (74,22)	841,6 1119 (76,01)	105,6 %	98,1 % – 113,7 %
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	974,9 1220 (70,89)	933,6 1164 (74,47)	104,4 %	
C <sub>max</sub> (ng/mL)	36,80 48,89 (72,09)	34,33 46,43 (72,05)	107,2 %	
$\lambda$ (h <sup>-1</sup> ) <sup>4</sup>	0,0191 (52,89)	0,0188 (53,82)		
t <sub>1/2</sub> (h) <sup>4</sup>	45,14 (46,34)	45,57 (45,95)		
t <sub>max</sub> (h) <sup>4</sup>	11,52 (23,36)	11,57 (32,79)		

Analyse statistique reposant sur un modèle d'analyse de variance (ANOVA) menée sur les paramètres transformés par logarithme de l'ASC<sub>T</sub>, de l'ASC<sub>I</sub>, et de la C<sub>max</sub> et les paramètres non transformés par logarithme, soit  $\lambda$ , t<sub>1/2</sub>, et t<sub>max</sub>, avec le traitement, la séquence et la période en tant qu'effets fixes et le sujet dans la séquence en tant qu'effet aléatoire.

- 1 Solution stérile pour injection Fulphila (pegfilgrastim), 10 mg/mL, BGP Pharma ULC.  
 2 Neulasta (EU) (pegfilgrastim) pour injection, 10 mg/mL, (Amgen Inc.), (acheté en Irlande).  
 3 Ont utilisé des paramètres naturels transformés par logarithme.  
 4 Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

### 15.2.1.2 Pharmacodynamique

Les résultats des études pharmacocinétiques comparatives sont présentés au Tableaus 7 et 8 ci-dessous.

**Tableau 7 : Résumé des paramètres pharmacodynamiques des numérations absolues des neutrophiles (NAN) (paramètres des numérations absolues des neutrophiles (NAN) corrigée en fonction des valeurs de référence chez des sujets adultes, sains, de sexe masculin, après une injection sous-cutanée unique de 2 mg; Étude MYL-1401H-1001)**

<b>Résumé des données : Fulphila vs EU Neulasta</b>				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %) A = MYL-1041H N=204	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %) B = EU-Neulasta® N=203	Rapport des moyennes géométriques % (A/B)*	Intervalle de confiance à 95 %**
NAN ASC <sub>T</sub> (10 <sup>9</sup> •h/L)	2815 2923 (28,24)	2830 2960 (29,05)	99,5 %	96,4 % – 102,7 %
NAN C <sub>max</sub> (10 <sup>9</sup> /L)	22,58 23,29 (25,68)	22,66 23,48 (25,87)	99,6 %	96,7 % – 102,7 %
NAN t <sub>max</sub> (h) <sup>§</sup>	37,65 (40,77)	37,30 (39,04)		

Traitement A : Solution stérile pour injection Fulphila (pegfilgrastim), 10 mg/mL

Traitement B : Solution stérile pour injection EU-Neulasta<sup>MD</sup> (pegfilgrastim), 10 mg/mL (provenant de l'Irlande)

Analyse statistique reposant sur un modèle d'analyse de variance (ANOVA) menée sur les paramètres transformés par logarithme de l'ASC<sub>T</sub> et de la C<sub>max</sub> et les paramètres non transformés par logarithme, soit t<sub>max</sub>, avec le traitement, la séquence et la période en tant qu'effets fixes et le sujet dans la séquence en tant qu'effet aléatoire.

<sup>§</sup>Seule la moyenne arithmétique (CV en %) est présentée;

\* Rapport (A/B) = 100 % x e<sup>[LSMEANS of (LNA - LNB)]</sup>.

\*\* Ont utilisé des paramètres naturels transformés par logarithme

**Tableau 8 : Résumé des paramètres pharmacodynamiques des antigènes des cellules progénitrices hématopoïétiques (CD34+) (Paramètres des CD34+ corrigés en fonction des valeurs de référence chez des sujets adultes, sains, de sexe masculin, après une injection sous-cutanée unique de 2 mg; Étude MYL-1401H-1001)**

**Résumé des données : Fulphila vs EU Neulasta**

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %) A = MYL-1041H N=204	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %) B = EU-Neulasta® N=203	Rapport des moyennes géométriques % (A/B)*	Intervalle de confiance à 95 %**
CD34+ ASC <sub>T</sub> (10 <sup>9</sup> •h/L)	1641 2206 (77,76)	1658 2250 (79,73)	99,0 %	93,6 % – 104,8 %
NAN C <sub>max</sub> (10 <sup>9</sup> /L)	17,39 22,83 (76,55)	17,50 23,21 (77,01)	99,4 %	
NAN t <sub>max</sub> (h) <sup>§</sup>	106,6 (17,68)	108,5 (20,08)		

Traitement A : Solution stérile pour injection Fulphila (pegfilgrastim), 10 mg/mL

Traitement B : Solution stérile pour injection EU-Neulasta<sup>MD</sup> (pegfilgrastim), 10 mg/mL (provenant de l'Irlande)

<sup>§</sup>Seule la moyenne arithmétique (CV en %) est présentée;

\* Rapport (A/B) = 100 % x e<sup>[LSMEANS of (LNA - LNB)]</sup>;

\*\* Ont utilisé des paramètres naturels transformés par logarithme

## 15.2.2 Innocuité comparative

### 15.2.2.1 Innocuité

Les types d'effets indésirables, leur fréquence et leur gravité étaient comparables entre Fulphila et Neulasta.

### 15.2.2.2 Immunogénicité

L'étude MYL-1401H-1002 était une étude unicentrique, à répartition aléatoire, avec groupes parallèles menée au su auprès de sujets sains. Cette étude évaluait l'immunogénicité, l'innocuité et la tolérabilité de Fulphila par comparaison au produit de référence, US-Neulasta, après deux injections (s.c.) sous-cutanées (6 mg chacune) chez un total de 50 sujets sains (n = 25 dans chaque groupe de traitement).

On a prélevé des échantillons pour la détermination des anticorps anti-médicament (AAM) à chacune des périodes le jour précédant l'administration du médicament à l'étude, aux jours 7, 14 et 21 post-dose et au moment du suivi, environ 28 jours après l'administration de la dose de la dernière période. Le nombre de sujets présentant des résultats positifs d'AAM à tout moment était de 8/25 (32 %) dans chacun des deux groupes de traitement. Le titre d'AAM était faible (jusqu'à 30) chez les patients qui recevaient soit Fulphila ou US-Neulasta. L'anticorps neutralisant des suites du traitement a été détecté chez un sujet après avoir reçu une dose de US-Neulasta.

MYL-1401H-3001 était une étude multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire comparant l'efficacité et l'innocuité de Fulphila à celles d'EU-Neulasta auprès de patients avec un cancer du sein au stade II/III récemment diagnostiqué qui recevaient un schéma chimiothérapeutique néoadjuvant ou adjuvant de doxorubicine, cyclophosphamide, et docétaxel (TAC). Fulphila ou EU-Neulasta (6 mg) était administré par voie sous-cutanée au Jour 2 de chaque cycle de chimiothérapie. La durée de l'étude était de 24 semaines (période de traitement de 18 semaines, suivie d'une période de suivi de 6 semaines). L'incidence d'anticorps anti-médicament (AAM) induits par le traitement était de 0,8 % dans le groupe Fulphila et de 3 % dans le groupe EU-Neulasta. Aucun sérum positif ne présentait d'anticorps neutralisants.

## 16 PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE NON-CLINIQUES COMPARATIVES

### 16.1 Pharmacodynamie non clinique comparative

**Tableau 9 : Résumé des études comparant l'activité pharmacodynamique de Fulphila et Neulasta**

Type d'étude	Principal paramètre mesuré	Résumé
Étude de fixation <i>in vitro</i> au GCSF-R	Cinétique d'association, cinétique de dissociation, et valeurs de la constante de dissociation à l'équilibre pour la fixation du pegfilgrastim au GCSF-R.	Tous les lots de Fulphila, EU-Neulasta, et US-Neulasta présentaient des constantes de dissociation comparables.
essai d'activité biologique <i>in vitro</i>	Puissance biologique relative mesurée par induction de prolifération de cellules myéloïdes M-NFS-60 de souris.	Pour tous les lots de Fulphila, EU-Neulasta, et US-Neulasta, les valeurs de puissance relative étaient à l'intérieur de la marge de puissance de 0,80-1,25.
Études pharmacodynamique comparative à 3 bras sur des rats neutropéniques	Hématologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aucun décès documenté.</li> <li>Aucun changement lié aux substances à l'étude au niveau du comportement, de l'aspect externe, des fèces, du poids corporel, ou de la consommation d'eau et d'aliments.</li> <li>Le traitement par le CPA (agent inducteur de neutropénie) seul a donné lieu à des numérations réduites des globules rouges et blancs.</li> <li>Le traitement par Fulphila, US-Neulasta, ou EU-Neulasta de rats rendus neutropéniques par le CPA a donné lieu à des augmentations semblables du nombre de leucocytes et de la numération absolue des neutrophiles (NAN).</li> <li>La DE<sub>50</sub> selon l'ASEC<sub>eff</sub> calculée pour la NAN est la suivante : <ul style="list-style-type: none"> <li>US-Neulasta : 362 µg/kg (limites de confiance à 90 % de 168–782 µg US-Neulasta/kg)</li> <li>EU-Neulasta : 426 µg/kg (limites de confiance à 90 % de 249–730 µg EU-Neulasta/kg)</li> <li>Fulphila : 387 µg/kg (limites de confiance à 90 % de 171–878 µg MYL-1401H/kg)</li> </ul> </li> <li>On n'a observé aucune réaction d'intolérance locale aux points d'injection.</li> </ul>

## 16.2 Toxicologie comparative

**Tableau 10 : Résumé d'une étude de toxicité comparative de doses répétées de Fulphila et Neulasta**

Identification de l'étude	Description/Titre de l'étude	Description du groupe	No. / Sexe	Dose (mg/kg/jour)
TOX 071-001	Étude de toxicité comparative à 2 bras, à doses répétées (28 jours) sur des rats SD par voie sous-cutanée avec période de récupération de 2 semaines	Véhicule témoin	10/M, 10/F	0
		Fulphila	10/M, 10/F pour chaque posologie	0,15, 0,65, 1,5
		Neulasta	10/M, 10/F pour chaque posologie	0,15, 1,5

Il n'y a eu aucune observation notable liée au traitement pour l'examen physique, les signes cliniques, le gain de poids net, ou la consommation d'aliments; pour l'un ou l'autre des produits. Les observations au point d'injection étaient comme prévu pour l'administration sous-cutanée répétée, et étaient comparables pour Fulphila, EU-Neulasta, et les témoins sous placebo. Les observations en matière de pathologie clinique et de pathologie étaient similaires entre les groupes Fulphila et Neulasta. Il y a eu 1 cas de mortalité (sacrifié après avoir été retrouvé moribond, signes cliniques associés à la leucémie) dans le groupe Neulasta (femelle) à forte dose; une relation avec le traitement ne pouvait être exclue.

## 17 ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE

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

Un aperçu des essais cliniques sur Neulasta est présenté dans le Tableau 11.

**Tableau 11 : Résumé des aspects démographiques des patients pour les essais cliniques portant sur une indication spécifique**

Numéro de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée de l'étude	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (Intervalle) ans	Sexe
980226	Phase III, double-insu, répartition aléatoire, contrôlé par filgrastim	Dose SC unique de 100 µg/kg/jour de pegfilgrastim ou dose SC quotidienne de 5 µg/kg/jour de filgrastim, jusqu'à 4 cycles	310 (154 pegfilgrastim, 156 filgrastim)	50,9 (25-81) pegfilgrastim 51,8 (26-87) filgrastim	306 femmes, 4 hommes
990749	Phase III, double-insu, répartition aléatoire, contrôlé par filgrastim	Dose SC unique de pegfilgrastim à 6 mg ou 5 µg/kg/jour de filgrastim jusqu'à 14 jours, jusqu'à 4 cycles	157 (80 pegfilgrastim, 77 filgrastim)	51.9 (31-75) pegfilgrastim 52.6 (30-74) filgrastim	156 femmes, 1 homme



Numéro de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée de l'étude	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (Intervalle) ans	Sexe
20010144	Phase III, double-insu, contrôlé par placebo, répartition aléatoire	Dose SC unique de pegfilgrastim, 6 mg, dose unique toutes les 3 semaines, jusqu'à 12 semaines	928 (463 pegfilgrastim, 465 placebo)	51,9 (21-88) pegfilgrastim 52,1 (24-76) placebo	99 % femmes

## Résultats d'étude

### Expérience clinique : réponse au pegfilgrastim

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

Le pegfilgrastim a été évalué dans le cadre de trois essais contrôlés de phase III à double insu et avec randomisation. Les résultats de deux essais contrôlés par traitement actif (n = 467) menés chez des sujets atteints d'un cancer du sein et traités par 4 cycles d'un schéma chimiothérapeutique incluant de la doxorubicine et du docétaxel ont montré la noninfériorité du pegfilgrastim par rapport au filgrastim. Une réduction similaire sur les plans clinique et statistique de la durée de la neutropénie grave (NAN < 0,5 x 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 µg/kg), comparativement aux sujets qui ont reçu en moyenne 11 injections quotidiennes (cycle 1) de filgrastim à raison de 5 µg/kg/jour.

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

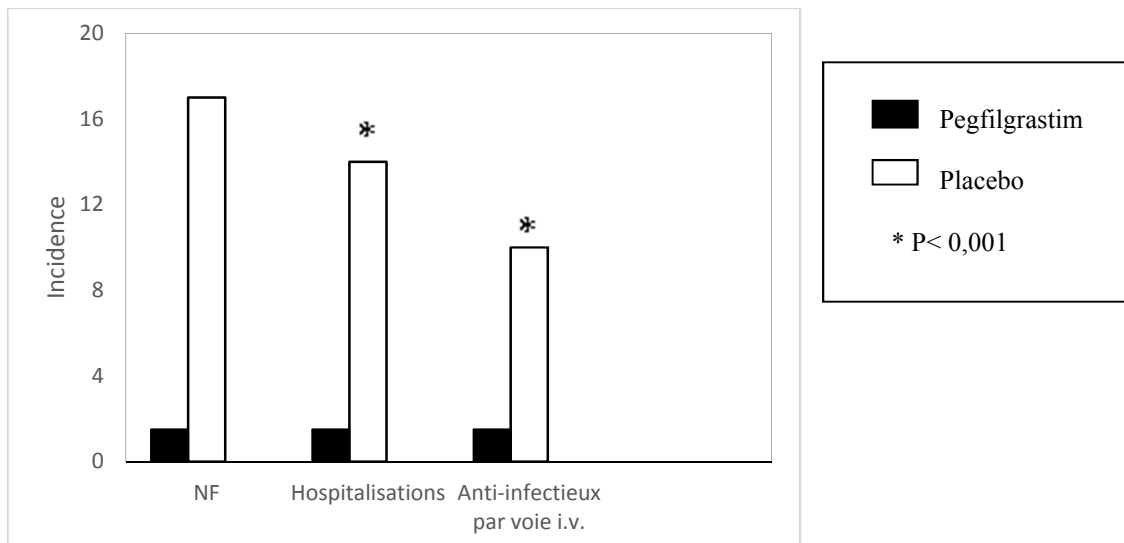
Le troisième essai a utilisé un placebo en guise de témoin et a évalué l'effet du pegfilgrastim sur la fréquence des neutropénies fébriles lors de la première administration, puis lors de tous les cycles suivants d'une chimiothérapie modérément myélosuppressive (docétaxel, 100 mg/m<sup>2</sup> toutes 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<sup>e</sup> jour du cycle 1, ils ont été assignés au hasard à une dose s.-c.

unique de 6 mg de pegfilgrastim ou à un placebo. Les sujets ayant reçu le pegfilgrastim ou le placebo au cours du cycle 1 devaient continuer à recevoir respectivement Fulphila ou le placebo pour tous les cycles suivants. Toutefois, les patients ayant présenté une neutropénie fébrile devaient être traités ouvertement par le pegfilgrastim.

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

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

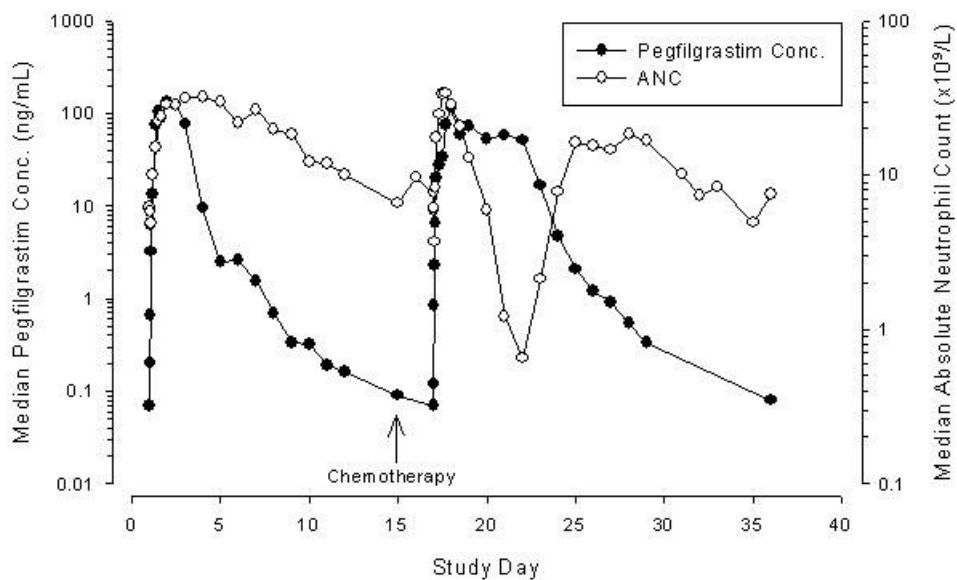


Les données issues des études de phase II menées auprès de patients recevant divers schémas chimiothérapeutiques visant différents types de cancers sont également venues étayer l'innocuité et l'efficacité du pegfilgrastim. Les études de détermination de la dose menées chez des sujets atteints d'un cancer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

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Dans les études avec le produit de référence (Neulasta), la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du pegfilgrastim ont été étudiées chez des patients atteints de cancer. La pharmacocinétique du pegfilgrastim s'est révélée non linéaire chez les patients cancéreux, et sa clairance a diminué avec l'augmentation de la dose. Les neutrophiles jouent un rôle important dans la clairance du pegfilgrastim, et la clairance sérique est liée au nombre de neutrophiles (clairance autorégulée à médiation par neutrophiles). Conformément au mécanisme de clairance autorégulateur, la concentration sérique du pegfilgrastim a rapidement baissé lorsque la numération des neutrophiles est revenue à la normale après une chimiothérapie myélosuppressive (voir la Figure 3). Outre le nombre de neutrophiles, le poids corporel semble également jouer un rôle. Les patients de poids corporel élevé ont connu une exposition générale supérieure au pegfilgrastim après avoir reçu une dose ajustée en fonction de leur poids. On a noté une grande variabilité dans la pharmacocinétique du pegfilgrastim chez les patients cancéreux. La demi-vie du pegfilgrastim après une injection sous-cutanée variait entre 25 et 49 heures.

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



Median Pegfilgrastim Conc. (ng/mL) = Concentration médiane de pegfilgrastim (ng/mL) Pegfilgrastim Conc. = Concentration de pegfilgrastim

ANC = NAN

Median Absolute Neutrophil Count (x10<sup>9</sup>/L) = Numération absolue des neutrophiles – médiane (x 10<sup>9</sup>/L) Chimiothérapie = Chimiothérapie

Study Day = Jour de l'étude

## **Effets pharmacologiques du pegfilgrastim sur les animaux**

On a montré que le pegfilgrastim augmentait le nombre de neutrophiles chez les souris, les rats et les primates après l'administration d'une dose unique, tout comme le filgrastim en prises quotidiennes. L'augmentation de la concentration de neutrophiles circulants en réponse au pegfilgrastim est proportionnelle à la dose, peu importe la voie d'administration (i.v. ou s.-c.) à laquelle on a recours. Malgré la biodisponibilité plus faible liée aux doses administrées par voie s.-c., l'effet pharmacologique produit est semblable à celui de doses comparables administrées par voie i.v. On a montré dans des modèles animaux que le pegfilgrastim accélérât la normalisation du nombre de neutrophiles par suite de l'exposition à divers agents chimiothérapeutiques, et qu'il entraînait le déplacement d'un nombre important de cellules souches vers le sang périphérique. Les modèles animaux ont également permis de montrer qu'une administration de pegfilgrastim, soit le même jour qu'une chimiothérapie, soit 24 heures plus tard, permettait d'élever le nombre de neutrophiles. Chez la souris, les fluctuations quotidiennes du nombre de neutrophiles sont moins importantes sous pegfilgrastim que sous filgrastim.

## **18 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**

Dans les études portant sur le produit de référence (Neulasta), la toxicologie préclinique du pegfilgrastim a été étudiée chez des rats Sprague-Dawley<sup>MD</sup> et des singes cynomolgus. Un essai a porté sur les effets d'une dose i.v. unique sur des rats. L'administration à des rats de doses i.v. uniques de pegfilgrastim allant jusqu'à 10 000 µg/kg n'a entraîné ni signe clinique, ni décès.

Les essais comportant des administrations répétées ont notamment porté sur des périodes de 2 semaines d'injections s.-c. (1 aux 2 jours), ou de 6 mois d'injections s.-c. ou i.v. (1 fois par semaine) chez des rats, ainsi que sur 1 mois d'injections s.-c. (1 fois par semaine) chez des singes. Ces administrations étaient intermittentes pour simuler le mode d'utilisation du pegfilgrastim prévu chez l'humain. Le pegfilgrastim a été bien toléré par les rats pendant les 6 mois d'administrations hebdomadaires de doses allant jusqu'à 1 000 µg/kg par voie s.-c., ou jusqu'à 300 µg/kg par voie i.v. Il en a été de même pour les singes cynomolgus recevant pendant 1 mois des injections s.-c. hebdomadaires allant jusqu'à 750 µg/kg. On n'a observé aucun effet sur le poids corporel, la consommation alimentaire ou la survie. Le pegfilgrastim a entraîné une hausse du nombre de leucocytes, principalement des neutrophiles segmentés, ainsi qu'une augmentation des granulocytes neutrophiles non segmentés à noyau incurvé, des monocytes et des lymphocytes. Le pegfilgrastim a également entraîné une réduction modeste du nombre d'érythrocytes, de la concentration d'hémoglobine et de l'hématocrite, une réduction des concentrations sériques de cholestérol, et une légère réduction des concentrations sériques de potassium, et il a augmenté le taux sérique des phosphatases alcalines. La constatation d'une splénomégalie a constitué la principale observation pathologique clinique. L'examen histopathologique a révélé une augmentation de la granulopoïèse neutrophile dans la moelle osseuse, ainsi qu'une hématopoïèse extramédullaire dans la rate, le foie et/ou les ganglions lymphatiques. Une leucocytose a également été observée dans la rate, le foie et les ganglions lymphatiques. Une légère inflammation, accompagnée d'une infiltration du point d'injection par des cellules mononucléaires, a été notée chez des singes traités au pegfilgrastim. Les

changements observés ont eu tendance à se corriger à l'arrêt du traitement. Parmi les modifications observées spécifiquement lors des administrations effectuées tous les 2 jours chez des rats ( $\geq 500 \mu\text{g}/\text{kg}$  uniquement), mentionnons une faible élévation des ALT et/ou des AST, une légère myélofibrose de la moelle osseuse et un accroissement de l'activité ostéoblastique et ostéoclastique des os. La séroréactivité liée au pegfilgrastim s'est révélée nulle ou faible chez les rats, alors qu'elle a augmenté chez les singes en fonction de la dose et du temps; l'augmentation des neutrophiles sous l'action du pegfilgrastim s'est toutefois maintenue.

Le pegfilgrastim a entraîné des effets indésirables chez des lapines gravides exposées à des doses d'à peine  $50 \mu\text{g}/\text{kg}$  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  $250 \mu\text{g}/\text{kg}$ , tous les 2 jours, durant la période d'organogenèse a été associée à une augmentation de la fréquence des avortements.

On a observé un accroissement des pertes par résorption précoce suivant l'implantation, ainsi qu'une diminution du nombre de fœtus vivants après administration, tous les 2 jours, de doses de pegfilgrastim de 200 à  $1\ 000 \mu\text{g}/\text{kg}$ . 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  $1\ 000 \mu\text{g}/\text{kg}$ . Le pegfilgrastim n'a entraîné ni malformations viscérales ou osseuses chez des fœtus de lapin exposés à des doses allant jusqu'à  $200 \mu\text{g}/\text{kg}$  tous les 2 jours, ni malformations externes chez des fœtus de lapin traités par des doses pouvant atteindre  $1\ 000 \mu\text{g}/\text{kg}$  tous les 2 jours.

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

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

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

au filgrastim de certaines de ces lignées cellulaires, et plus particulièrement de celles de la leucémie myéloïde aiguë (LMA).

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

## **19 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN**

Monographie de produit NEULASTA<sup>MD</sup> (Solution stérile pour injection, 10 mg/mL), Numéro de contrôle 212786, Amgen Canada Inc., 12 avril 2018

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

## RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

### **PrFulphila<sup>MC</sup>** (prononcé FULL-FIL-A) **Solution stérile de pegfilgrastim pour injection**

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

**Fulphila** est un médicament biologique biosimilaire au médicament biologique de référence, Neulasta<sup>MD</sup>. Un médicament est autorisé en tant que biosimilaire en raison de sa similitude avec le médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

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

#### **Pourquoi Fulphila est-il utilisé?**

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

#### **Comment Fulphila agit-il?**

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

#### **Quels sont les ingrédients de Fulphila?**

Ingrédient médicamenteux : pegfilgrastim

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

**Fulphila est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

Seringues préremplies contenant 6 mg (10 mg/mL) de pegfilgrastim.

**Ne prenez pas Fulphila dans les cas suivants :**

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

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

- Si vous êtes porteur du trait drépanocytaire ou atteint de drépanocytose.
- Si vous êtes enceinte, planifiez une grossesse, pensez être enceinte ou si vous allaitez.
- Si vous prenez d'autres médicaments.

**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). Fulphila ne doit être injecté que le jour choisi par le médecin. Il ne doit pas être injecté dans les 24 heures suivant la dernière dose de chaque cycle de chimiothérapie.

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

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

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

Si vous êtes porteur du trait drépanocytaire ou que vous avez la drépanocytose, signalez-le à votre médecin avant de commencer le traitement. Si vous ressentez une douleur dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule, prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmière.

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

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



## **Emploi de Fulphila pendant la grossesse ou l'allaitement**

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

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

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

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

### **Comment prendre Fulphila :**

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

### **Avant d'injecter Fulphila, vérifiez toujours ce qui suit :**

- Le nom Fulphila doit figurer sur l'emballage, ainsi que sur l'étiquette de la seringue préremplie.
- La date de péremption inscrite sur la seringue préremplie ne doit pas être dépassée.

N'utilisez pas de seringue préremplie après la date de péremption indiquée sur l'étiquette;

La solution Fulphila doit toujours être limpide et incolore. N'utilisez pas Fulphila si le contenu de la seringue préremplie vous semble avoir changé de couleur ou être trouble, ou encore si la seringue préremplie semble contenir des grumeaux, des flocons ou des particules.

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

### **Dose habituelle :**

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

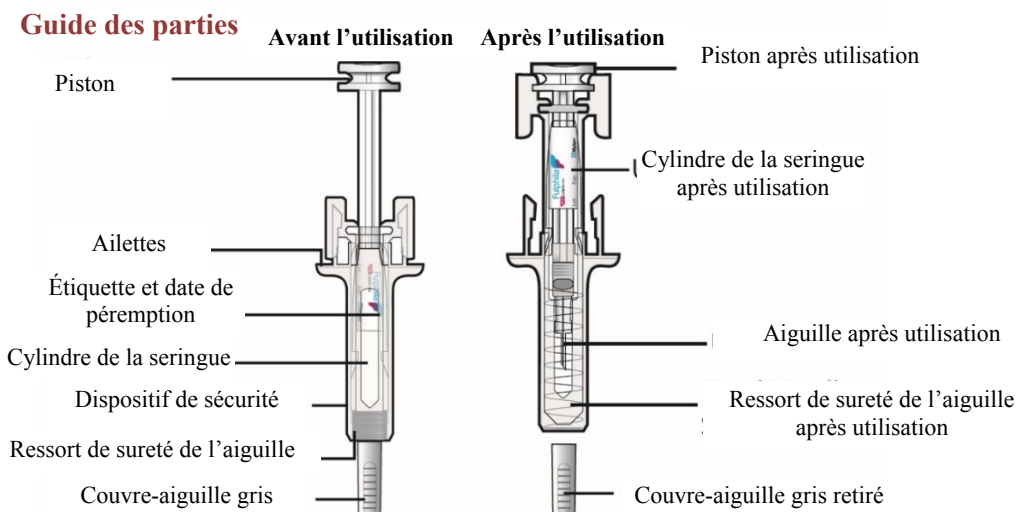
### **Surdosage :**

Si vous croyez avoir pris trop de Fulphila, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

### **Dose oubliée :**

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

## Comment préparer et administrer une injection Fulphila



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

### Renseignements importants

**Avant d'utiliser une seringue préremplie Fulphila<sup>MC</sup> avec couvre-aiguille automatique, veuillez lire ces renseignements importants :**

- Il est important de ne pas tenter de vous faire une injection à moins d'avoir reçu une formation adéquate de la part de votre médecin ou professionnel de la santé.
- Fulphila<sup>MC</sup> est administré par une injection dans les tissus juste sous la peau (injection sous-cutanée).
- Appelez votre médecin ou votre professionnel de la santé si vous avez des questions.
- **Gardez les seringues préremplies hors de la portée des enfants.**

x **Ne pas** agiter la seringue préremplie. Si la seringue préremplie a été agité vigoureusement, la solution peut paraître mousseuse et ne doit pas être utilisée.

x **Ne pas** utiliser la seringue préremplie si la boîte est ouverte ou endommagée.

x **Ne pas** retirer le couvre-aiguille gris de la seringue préremplie jusqu'à ce qu'on soit prêt à injecter.

x **Ne pas** utiliser la seringue préremplie si elle a été échappée sur une surface dure. La seringue pourrait être brisée, même si on ne peut voir de cassure. Utilisez une nouvelle seringue préremplie.

x **Ne pas** tenter d'activer la seringue préremplie avant l'injection.

x **Ne pas** tenter de retirer le dispositif de sécurité transparent de la seringue préremplie de la seringue préremplie.

x **Ne pas** tenter de retirer l'étiquette du cylindre de la seringue préremplie avant d'avoir administré l'injection.

## Entreposage

Fulphila<sup>MC</sup> doit être conservé au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F), **et non** au congélateur. Conservez la seringue préremplie dans sa boîte d'origine pour la protéger de la lumière et éviter de l'endommager. Si Fulphila<sup>MC</sup> est accidentellement congelé, on doit le dégeler au réfrigérateur avant de l'injecter. **Ne pas** tenter de le réchauffer à l'aide d'une source de chaleur comme l'eau chaude ou le four à micro-ondes. Au cas où Fulphila serait congelé une seconde fois, **ne l'utilisez pas**. Jetez toute seringue Fulphila<sup>MC</sup> qui serait restée à la température ambiante, 20 °C et 25 °C (68 °F à 77 °F), pendant plus de 72 heures. **Ne pas** exposer directement Fulphila<sup>MC</sup> aux rayons du soleil. Pour toute question au sujet de l'entreposage du produit, contactez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

## Étape 1 : Assemblez toutes les fournitures requises

- A – Trouvez une surface de travail plane propre et bien éclairé, comme une table.
- B – Sortez une seringue préremplie du réfrigérateur 30 minutes avant l'utilisation et laissez-la atteindre la température ambiante avant de procéder à l'injection. Remettez toutes les seringues préremplies restantes au réfrigérateur.
- C – Assurez-vous que le nom Fulphila<sup>MC</sup> figure sur la boîte et l'étiquette de la seringue préremplie et que la teneur de la dose est de 6 mg/ 0,6 mL.
- D – Retirez le plateau de la seringue préremplie de la boîte.
- E – Assemblez toutes les fournitures requises pour l'injection : tampons imbibés d'alcool et un tampon d'ouate ou une gaze et un contenant à rebords résistant aux perforations.
- F – Lavez soigneusement vos mains avec de l'eau et du savon.

## Étape 2 : Préparez-vous pour l'injection

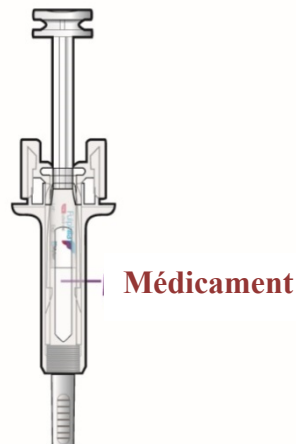
- A – Retirez la pellicule recouvrant le plateau. Saisissez le dispositif de sécurité de la seringue préremplie pour retirer la seringue préremplie du plateau.



Pour des raisons de sécurité :

- × **Ne pas** saisir par le piston.
- × **Ne pas** prendre par le couvre-aiguille gris.

- B – Inspectez le médicament et la seringue préremplie. **La solution doit être limpide et incolore.**

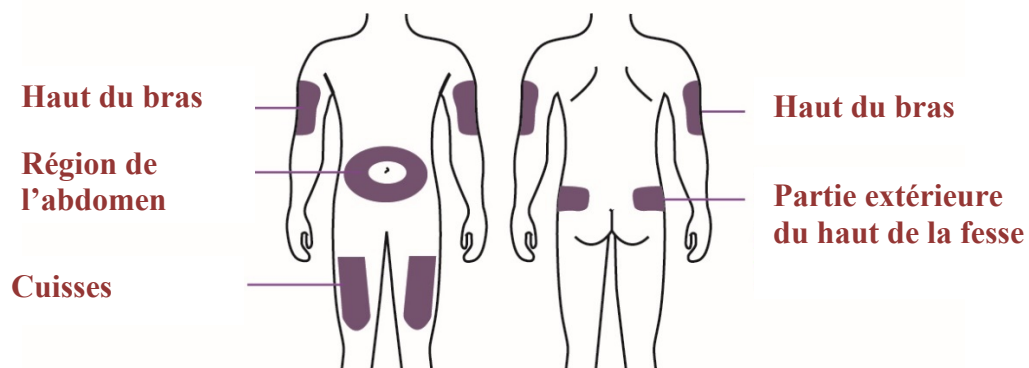


**Ne pas** utiliser la seringue préremplie si :

- Le médicament est trouble ou décoloré, ou s'il contient des flocons ou des particules.
- La seringue préremplie a été échappée.
- N'importe quelle partie semble être fissurée ou brisée.
- Le couvre-aiguille gris est manquant ou s'il n'est pas fixé de façon sécuritaire.
- La date de péremption figurant sur l'étiquette est dépassée.

Dans tous les cas, utilisez une nouvelle seringue préremplie et appelez votre professionnel de la santé.

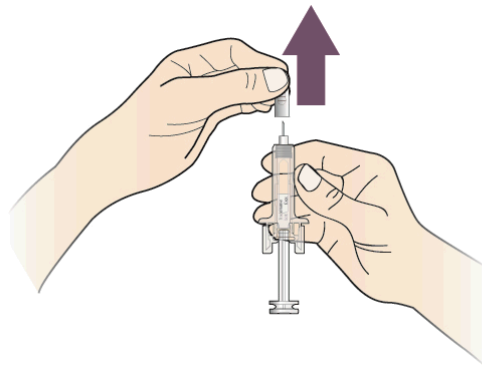
**C** - Nettoyez le point d'injection à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool. Laissez la peau sécher. Il y a quatre points d'injection recommandés: la cuisse; l'abdomen sauf pour une région de 2 pouces autour du nombril; la partie extérieure du haut de la fesse; et la région postérieure du haut du bras (uniquement si quelqu'un d'autre fait votre injection).



× **Ne pas** toucher à nouveau à cette région avant de faire l'injection.  
 × **Ne pas** injecter dans une région où la peau est sensible, contusionnée, rougie ou durcie. Évitez d'injecter dans les cicatrices ou les vergetures.

- Si vous souhaitez utiliser la même région d'injection, assurez-vous de ne pas utiliser le même point d'injection qu'une injection antérieure.

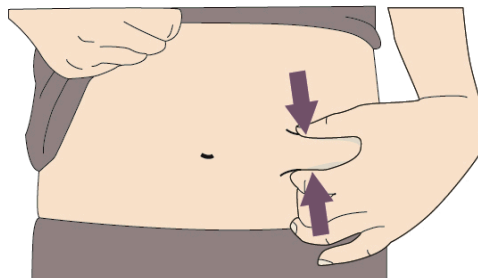
**D** – Tenez la seringue préremplie par le dispositif de sécurité. Lorsque vous êtes prêt, retirez soigneusement le couvre-aiguille gris en tirant en ligne droite, en vous éloignant de votre corps.



- × **Ne pas** tourner ou plier le couvre-aiguille gris.
- × **Ne pas** tenir la seringue préremplie par le piston.
- × **Ne pas** replacer le couvre-aiguille gris sur la seringue préremplie.

### Étape 3 : Injectez la dose

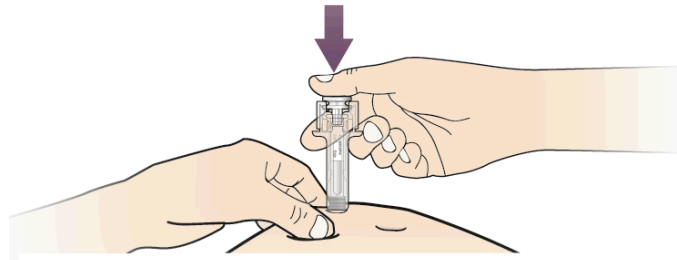
**A** – Pincez le point d’injection nettoyé pour créer une surface ferme. **Continuez de pincer la peau pendant l’injection.**



**B** – Gardez la peau pincée. Insérez l’aiguille dans la peau à un angle de 45 à 90 degrés.  
× **Ne pas** toucher à la région nettoyée de la peau.



**C** - En utilisant une pression lente et constante, appuyez sur le piston jusqu’au fond. **Le piston doit être complètement enfoncé pour administrer la dose complète.**

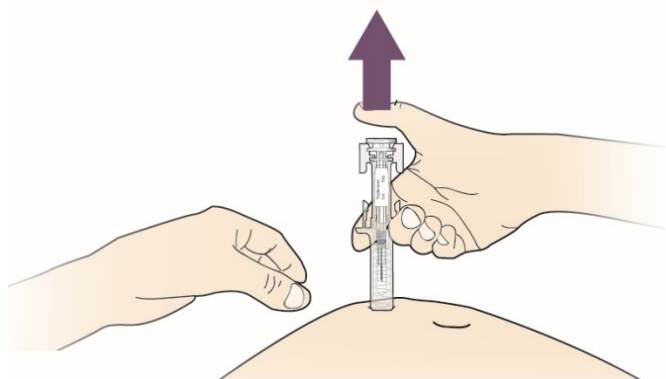


**D** – Lorsque toute la dose a été livrée, le dispositif de sécurité de l’aiguille sera déclenché et une des actions suivantes peut suivre :

- Relâchez le piston jusqu’à ce que l’aiguille soit entièrement couverte et puis retirez l’aiguille du point d’injection.

**Ou**

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



Une fois le piston relâché, le dispositif de sécurité de la seringue préremplie couvrira l’aiguille de façon sécuritaire.

- Lorsque l’aiguille a été retirée du point d’injection, jetez la seringue tel qu’indiqué à l’étape 4.

- **Si le dispositif de sécurité de l’aiguille n’est pas activé ou s’il n’est que partiellement activé, jetez le produit (sans remplacer le couvre aiguille), tel qu’indiqué à l’étape 4.**
- **Si une autre personne vous fait l’injection, il ou elle doit faire preuve de prudence lors du retrait de l’aiguille de votre peau pour éviter les piqûres d’aiguille accidentelles et la possibilité d’infections.**

- **Lorsque vous retirez la seringue, s'il semble y avoir du médicament restant dans le cylindre de la seringue, ça veut dire que vous n'avez pas reçu toute la dose. Appelez votre professionnel de la santé sans tarder.**

**E** - Examinez le point d'injection. S'il y a du sang, appliquez-y un tampon d'ouate ou de gaze en exerçant une légère pression. Ne frottez pas le point d'injection. Appliquez un pansement adhésif au besoin.

#### **Étape 4 : Élimination des fournitures**

**A** – Mettez toutes les seringues préremplies usagées et autres fournitures dans un récipient pour objets tranchants approuvé dès la fin de l'utilisation. Ne jetez pas la seringue dans les ordures ménagères.

- Si vous n'avez pas de récipient pour objets tranchants approuvé, vous pouvez utiliser un des contenants suivants :

- Fait de plastique dur
- Pouvant être fermé hermétiquement par un couvercle résistant aux objets tranchants
- Qui reste en position stable pendant l'utilisation
- À l'épreuve des fuites
- Étiqueté correctement pour prévenir des déchets dangereux à l'intérieur du contenant
- **Ne pas** utiliser des contenants de verre ou de plastique transparent.

**B** – Lorsque votre contenant pour objets tranchants est presque plein, vous devrez fixer le couvercle en place avec du ruban adhésif et :

- Vérifier avec votre médecin, infirmière ou pharmacien pour les instructions sur la disposition appropriée du contenant plein.

**Ne pas jeter le contenant dans les ordures ménagères. Ne pas recycler.**



**Important :** Gardez la seringue et le contenant pour objets tranchants hors de la portée des enfants.

× **Ne pas** réutiliser la seringue préremplie.

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

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Fulphila?**

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

**Lésion rénale (glomérulonéphrite).** Des cas ont été signalés chez des patients qui avaient pris du pegfilgrastim. Téléphonnez immédiatement à votre médecin en cas de bouffissure du visage ou d'enflure des chevilles, de sang dans l'urine ou d'urine de couleur brune, ou encore si vous urinez moins souvent que d'habitude.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
<b>TRÈS FRÉQUENT (≥ 10 %)</b> Douleur osseuse		√	
<b>PEU FRÉQUENT (≥ 0,1 % et &lt; 1 %)</b> <b>Réactions allergiques</b> (comprenant les symptômes suivants) : éruption sur l'ensemble du corps, essoufflement, chute de la tension artérielle (provoquant habituellement des étourdissements ou des vertiges), enflure autour de la bouche ou des yeux, accélération du pouls, faiblesse, transpiration; enflure, démangeaisons ou rougeurs intenses au point d'injection		√	√
<b>* Rupture de la rate</b> (comprenant les symptômes suivants : douleurs dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule)		√	√
<b>*Vascularite cutané</b> (comprenant les symptômes suivants : éruption cutanée très rare à la surface de la peau qui ressemble à des taches ou à des petites bosses de couleur pourpre ou rouge, à des grappes de petits points, des taches ou de l'urticaire. Cette éruption cutanée peut également être accompagnée de démangeaisons.)		√	√
<b>RARE (≥ 0,01 % et &lt; 0,1 %)</b> <b>Syndrome de détresse respiratoire aiguë</b> (comprenant les symptômes suivants : fièvre, essoufflement, toux ou congestion pulmonaire)		√	√



Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
<b>Syndrome de fuite capillaire</b> (y compris les symptômes suivants : enflure ou bouffissure pouvant être associée à : fréquence urinaire réduite, difficulté à respirer, gonflement de l'abdomen, sensation d'estomac rempli et fatigue générale)		√	√
<b>Lésion rénale (glomérulonéphrite)</b> (y compris les symptômes suivants) : 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.		√	√

\*Aucun effet grave n'a été signalé dans les essais cliniques, la fréquence représente tous les effets indésirables.

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

Déclaration des effets secondaires
<p>Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<a href="http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php">http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php</a>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou</li> <li>• en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345</li> </ul> <p><i>REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.</i></p>

#### Entreposage :

Fulphila doit être conservé au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F), et non au congélateur. Conservez le produit dans sa boîte originale pour le protéger de la lumière. Évitez d'agiter Fulphila. Si Fulphila est accidentellement congelé, on doit le décongeler au réfrigérateur avant de l'injecter. Au cas où Fulphila serait congelé une seconde fois, ne l'utilisez pas et communiquez avec votre médecin ou votre infirmière pour savoir ce qu'il faut faire. Fulphila peut être laissé à la température ambiante pendant 72 heures. Gardez-le hors de la portée des enfants. Pour toute question au sujet de l'entreposage du produit, contactez votre médecin ou votre infirmière.

#### Pour en savoir davantage au sujet de Fulphila :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui

renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>); le site web de Mylan ([www.mylan.ca](http://www.mylan.ca)), ou en téléphonant le 1-844-596-9526.

Le présent dépliant a été rédigé par BGP Pharma ULC  
Etobicoke, Ontario M8Z 2S6

Dernière révision : le 07 juin 2019



BGP Pharma ULC  
Etobicoke, ON M8Z 2S6  
1-800-575-1379  
[www.mylan.ca](http://www.mylan.ca)