

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrSOMAVERT*

pegvisomant pour injection

10, 15, 20, 25 et 30 mg par fiole pour injection sous-cutanée

Antagoniste des récepteurs de la GH

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :
17 octobre 2005

Date de révision :
11 janvier 2024

* M.C. de Pfizer Enterprises, SARL

Pfizer Canada SRI, licencié

© Pfizer Canada SRI 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 271859

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Sans objet	
------------	--

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	4
4.3 Reconstitution	5
4.4 Administration	5
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières.....	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Femmes qui allaitent	12
7.1.3 Enfants	12
7.1.4 Personnes âgées	12
7.1.5 Fertilité.....	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
8.1 Aperçu des effets indésirables	13
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	13
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques,	

	données biochimiques et autres données quantitatives	14
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	15
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
9.4	Interactions médicament-médicament.....	16
9.5	Interactions médicament-aliment.....	16
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	16
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	16
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
10.2	Pharmacodynamie.....	16
10.3	Pharmacocinétique.....	17
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	18
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
14	ÉTUDES CLINIQUES	21
14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude	21
14.2	Résultats de l'étude	21
14.4	Immunogénicité.....	25
15	MICROBIOLOGIE.....	26
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	26
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	29

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

SOMAVERT (pegvisomant pour injection) est indiqué pour le traitement de l'acromégalie chez les patients qui ne répondent pas adéquatement à une intervention chirurgicale et/ou à la radiothérapie ou chez qui ces traitements ne sont pas appropriés. L'objectif du traitement est de normaliser le taux sérique du facteur de croissance insulino-mimétique I (IGF-I) et d'atténuer les signes cliniques et les symptômes de l'acromégalie.

1.1 Enfants

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

1.2 Personnes âgées

On ne dispose que de renseignements limités sur l'utilisation de ce produit chez les patients âgés de plus de 65 ans (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Somavert est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Chez les patients acromégales et diabétiques, les besoins en insuline et/ou en hypoglycémifiants oraux peuvent diminuer par suite de la mise en route d'un traitement par Somavert (pegvisomant pour injection) (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Métabolisme du glucose et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Il se peut que des concentrations sériques plus élevées de pegvisomant soient nécessaires pour supprimer adéquatement l'IGF-I chez certains patients prenant des opioïdes en concomitance (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose d'attaque recommandée de pegvisomant est de 40 mg, administrée par voie sous-cutanée sous la supervision d'un professionnel de la santé. La bonne technique d'injection sous-cutanée doit être enseignée aux patients ou à leurs soignants afin que les patients puissent recevoir leur injection sous-cutanée quotidienne. Il faut informer les patients ou leurs soignants de commencer les injections quotidiennes de 10 mg de pegvisomant par voie sous-cutanée le jour suivant l'administration de la dose d'attaque.

La dose de pegvisomant doit être ajustée de façon à normaliser la concentration sérique d'IGF-I, qui doit être mesurée toutes les 4 à 6 semaines. La dose ne doit pas être fondée sur la concentration sérique d'hormone de croissance (GH). On ignore si les patients qui demeurent symptomatiques malgré la

normalisation de la concentration d'IGF-I pourraient bénéficier d'une augmentation de la dose de pegvisomant.

- La dose doit être augmentée par paliers de 5 mg toutes les 4 à 6 semaines si la concentration sérique d'IGF-I demeure élevée.
- La dose doit être réduite par paliers de 5 mg toutes les 4 à 6 semaines si la concentration sérique d'IGF-I est inférieure à la normale.
- Le taux d'IGF-I doit être surveillé lorsque la dose de pegvisomant normalement administrée en injections multiples est convertie en une seule injection quotidienne.

La posologie recommandée est de 10 à 30 mg par voie sous-cutanée, une fois par jour, et la dose quotidienne maximale est de 30 mg une fois par jour, par voie sous-cutanée.

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux

Tableau 1 – Reconstitution

Produits parentéraux :

Volume de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume approximatif du mélange obtenu	Concentration par mL
8 mL	1 mL d'eau stérile pour injection, Ph Eur	1 mL (seringue préremplie)	10, 15, 20, 25 ou 30 mg de la protéine pegvisomant dans 1 mL de solution

4.4 Administration

Somavert est offert sous forme de poudre lyophilisée se présentant dans une fiole. Il faut reconstituer chaque fiole de Somavert à l'aide de 1 mL du diluant (eau stérile pour injection, Ph Eur) fourni dans l'emballage en seringue préremplie. On doit suivre à la lettre les directives détaillées concernant la reconstitution et l'administration de Somavert qui figurent dans l'emballage.

Présentation du diluant en seringue préremplie :

Pour préparer la solution, injecter le diluant (eau stérile pour injection, Ph Eur) de la seringue préremplie dans la fiole de Somavert en dirigeant le jet vers la paroi intérieure de cette dernière. Tenir la fiole entre les paumes des 2 mains et la faire rouler doucement afin de dissoudre la poudre. **NE PAS SECOUER LA FIOLE** pour ne pas dénaturer le pegvisomant. Chaque fiole de Somavert reconstitué contient 10, 15, 20, 25 ou 30 mg de la protéine pegvisomant dans 1 mL de solution. Il faut inspecter à l'œil nu les produits pour emploi parentéral avant de les administrer afin de déceler la présence de particules ou tout changement de couleur. La solution reconstituée doit être limpide. Ne pas l'injecter si elle est trouble. Une seule dose doit être prélevée de chaque fiole. Somavert doit être administré dans les 3 heures qui suivent sa reconstitution. Il faut choisir un point d'injection différent chaque jour pour aider à prévenir la lipohypertrophie.

5 SURDOSAGE

Un cas de surdosage aigu a été signalé durant les études cliniques de précommercialisation, après qu'un patient se soit administré 80 mg/jour de Somavert (pegvisomant pour injection) pendant 7 jours. Le patient en question ne s'est plaint que d'une fatigue légèrement accrue, et l'épisode n'a entraîné aucune anomalie cliniquement significative des résultats des épreuves de laboratoire.

En cas de surdosage, il faut cesser l'administration de Somavert et ne la reprendre qu'une fois le taux d'IGF-I revenu dans les limites ou au-dessus de la normale.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée (injection)	Poudre lyophilisée / 10, 15, 20, 25 et 30 mg par fiole; l'emballage inclut un diluant (eau stérile pour injection, Ph Eur) en seringue préremplie	Glycine, mannitol, phosphate dibasique de sodium anhydre et dihydrogénophosphate de sodium monohydraté

Description

Somavert est offert sous forme de poudre lyophilisée blanche et stérile destinée à être injectée par voie sous-cutanée après sa reconstitution avec 1 mL d'eau stérile pour injection, Ph Eur. Il est vendu en fioles unidoses contenant 10, 15, 20, 25 et 30 mg de la protéine pegvisomant. Le diluant (eau stérile pour injection, Ph Eur) est fourni en seringue préremplie dans l'emballage de la fiole de Somavert. Chaque fiole de 10, de 15 et de 20 mg contient également 1,36 mg de glycine, 36,0 mg de mannitol, 1,04 mg de phosphate dibasique de sodium anhydre et 0,36 mg de dihydrogénophosphate de sodium monohydraté. Chaque fiole de 25 mg contient également 1,7 mg de glycine, 45,0 mg de mannitol, 1,3 mg de phosphate dibasique de sodium anhydre et 0,45 mg de dihydrogénophosphate de sodium monohydraté. Chaque fiole de 30 mg contient également 2,04 mg de glycine, 54,0 mg de mannitol, 1,56 mg de phosphate dibasique de sodium anhydre et 0,54 mg de dihydrogénophosphate de sodium monohydraté.

Présentation

Somavert (pegvisomant pour injection) est offert en 5 teneurs et est conditionné en fioles unidoses vendues soit dans un emballage de 1 unité renfermant également 1 seringue préremplie de 1 mL d'eau stérile pour injection, Ph Eur, soit dans un emballage de 30 unités renfermant également 30 seringues préremplies de 1 mL d'eau stérile pour injection, Ph Eur.

Somavert à 10 mg, à 15 mg, à 20 mg, à 25 mg et à 30 mg est offert dans les emballages suivants :

- Emballage de 1 fiole de poudre Somavert et de 1 seringue préremplie de diluant

- Emballage de 30 fioles de poudre Somavert et de 30 seringues préremplies de diluant
Le bouchon de la fiole de Somavert ne contient pas de latex.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les patients de même que toutes les personnes appelées à administrer Somavert devraient être dûment formés par un professionnel de la santé quant à la bonne façon de reconstituer et d'injecter la solution (voir RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS).

Dans les études cliniques, il fallait souvent utiliser des concentrations sériques de pegvisomant plus élevées pour supprimer adéquatement l'IGF-I chez les patients prenant des opioïdes en concomitance (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique).

Cancérogenèse et mutagenèse

Croissance tumorale

Étant donné que les tumeurs sécrétant de la GH peuvent augmenter de volume et entraîner de graves complications, tous les porteurs de telles tumeurs, y compris ceux qui reçoivent Somavert (pegvisomant pour injection), doivent faire l'objet d'une surveillance attentive et se soumettre à des épreuves d'imagerie de la selle turcique à intervalles réguliers. Dans les études cliniques sur Somavert, une croissance tumorale progressive a été observée chez 2 patients qui présentaient, au départ, une tumeur globulaire imposante qui empiétait sur le chiasma optique. Ces tumeurs avaient relativement peu répondu aux traitements antérieurs contre l'acromégalie. Au cours des études cliniques, le volume tumoral moyen n'a, dans l'ensemble, pas varié durant le traitement par Somavert.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets du médicament sur la capacité de conduire une voiture ou d'utiliser des machines.

Système endocrinien et métabolisme

Métabolisme du glucose

En réduisant la sensibilité à l'insuline, la GH s'oppose aux effets de cette dernière sur le métabolisme glucidique. C'est pourquoi la tolérance au glucose peut s'accroître chez certains patients traités par Somavert. Bien qu'aucun cas cliniquement pertinent d'hypoglycémie n'ait été recensé durant les essais cliniques menés auprès de patients acromégales atteints de diabète et traités par Somavert, il convient de surveiller de près ces patients et de réduire au besoin la dose d'antidiabétiques (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique).

Déficit en GH

Somavert est un antagoniste puissant de la GH. Aussi son administration peut entraîner un déficit fonctionnel en GH malgré la présence de taux sériques élevés de cette hormone. On se doit donc de rester à l'affût de tout signe clinique ou symptôme de déficit en GH chez les patients traités par Somavert. Il faut par ailleurs régler la dose de Somavert de façon à maintenir le taux sérique d'IGF-I dans les limites de la normale corrigées selon l'âge.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Épreuves de la fonction hépatique

Des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) > 10 fois plus élevés que la limite supérieure de la normale (LSN) ont été signalés chez 2 patients (0,8 %) traités par Somavert durant les études cliniques de précommercialisation. La nouvelle hausse du taux des transaminases survenue par suite de la réintroduction de Somavert chez un de ces patients évoque la probabilité d'une relation de cause à effet entre l'administration du médicament et l'élévation des enzymes hépatiques. Les résultats d'une biopsie du foie effectuée chez le second patient cadraient avec une hépatite chronique d'origine inconnue. L'arrêt du médicament a entraîné le retour à la normale du taux de transaminases chez les 2 patients.

Au cours des études cliniques de précommercialisation, une hausse du taux d'ALAT supérieure à 3 fois, mais égale ou inférieure à 10 fois la LSN a été observée à une fréquence de 1,2 % et de 2,1 %, respectivement, chez les patients traités par Somavert et les sujets ayant reçu un placebo.

L'élévation des taux d'ALAT et d'ASAT n'a été associée à aucune augmentation du taux sérique de bilirubine totale ni du taux des phosphatases alcalines, sauf chez 2 patients pour qui ce dernier a augmenté de façon minimale (soit moins de 3 fois la LSN). La hausse des transaminases n'a pas semblé avoir de lien avec la dose de Somavert administrée et est survenue généralement de 4 à 12 semaines après la mise en route du traitement. Elle n'était par ailleurs associée à aucun indice biochimique, phénotypique ou génétique connu.

Au cours d'une étude internationale de pharmacovigilance réalisée sur un analogue de la somatostatine, 1 patient sur les 25 du groupe pegvisomant et 1 patient sur les 27 du groupe acétate d'octréotide ont présenté un taux de transaminases au moins 3 fois plus élevé que la limite supérieure de la normale (LSN). Par ailleurs, 3 patients sur les 26 (soit environ 10 %) traités par l'association des deux médicaments ont présenté des concentrations sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) de 13 à 45 fois plus élevées que la LSN dans les 3 mois qui ont suivi l'amorce du traitement. Deux de ces patients avaient reçu des doses suprathérapeutiques d'acétate d'octréotide (30 mg toutes les deux semaines) associées à des doses normales de Somavert (10 mg par jour). Les 3 patients se sont totalement remis après l'arrêt du traitement. On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité du pegvisomant en association avec d'autres médicaments, y compris des analogues de la somatostatine, dans le traitement de l'acromégalie; par conséquent, l'association d'analogues de la somatostatine et de pegvisomant n'est pas recommandée.

Il convient de mesurer les taux sériques d'ALAT, d'ASAT, de bilirubine totale et de phosphatases alcalines avant la mise en route du traitement par Somavert. On ne doit pas amorcer ou poursuivre le traitement par Somavert chez les patients qui présentent des signes de maladie du foie avant d'avoir évalué la fonction hépatique de façon exhaustive. Le tableau 3 dresse la liste des recommandations à suivre lors de la mise en route du traitement par Somavert, compte tenu des résultats des épreuves de la fonction hépatique.

Advenant une hausse des résultats des épreuves de la fonction hépatique ou l'apparition de signes ou symptômes de dysfonctionnement hépatique durant le traitement par Somavert, il est recommandé de prendre le patient en charge selon les directives données au tableau 4.

Tableau 3 – Mise en route du traitement par Somavert compte tenu des résultats des épreuves de la fonction hépatique

Résultats initiaux	Recommandations
--------------------	-----------------

Normaux	Traitement possible par Somavert. La première année, évaluer la fonction hépatique chaque mois durant les 6 premiers mois, et tous les 3 mois par la suite. La deuxième année, espacer les évaluations de 6 mois.
Élevés, tout en demeurant inférieurs ou égaux à 3 fois la LSN	Traitement possible par Somavert. Il convient toutefois d'évaluer la fonction hépatique tous les mois pendant la première année au moins, puis chaque semestre à compter de la deuxième année.
Plus de 3 fois la LSN	Ne pas instaurer de traitement par Somavert avant d'avoir effectué un bilan complet pour cerner la cause du dysfonctionnement hépatique. Évaluer la présence possible de calculs biliaires ou du cholédoque, particulièrement chez les patients déjà traités à l'aide d'analogues de la somatostatine. Considérer l'instauration du traitement par Somavert à la lumière des résultats du bilan. S'il est convenu de traiter le patient, il faudra surveiller de très près sa fonction hépatique et ses symptômes cliniques.

Tableau 4 – Poursuite du traitement par Somavert compte tenu des résultats des épreuves de la fonction hépatique

Résultats de la fonction hépatique et signes et/ou symptômes cliniques	Recommandations
Élevés, tout en demeurant inférieurs ou égaux à 3 fois la LSN	Poursuite possible du traitement par Somavert. Il convient toutefois d'évaluer la fonction hépatique chaque mois pour déceler toute nouvelle hausse.
Supérieurs à 3 fois, mais inférieurs à 5 fois la LSN (en l'absence de tout signe ou symptôme d'hépatite ou d'autre lésion hépatique, ou encore d'augmentation du taux sérique de bilirubine totale)	Poursuite possible du traitement par Somavert. Évaluer cependant la fonction hépatique chaque semaine pour déceler toute nouvelle hausse (<i>voir ci-après</i>). Effectuer aussi un bilan hépatique complet pour déterminer si un autre facteur pourrait expliquer le dysfonctionnement hépatique.
Au moins 5 fois la LSN ou hausse des transaminases d'au moins 3 fois la LSN associée à une élévation quelconque du taux sérique de bilirubine totale (en présence ou non de signes ou de symptômes d'hépatite ou d'une autre lésion hépatique)	Interrompre sans délai le traitement par Somavert. Effectuer un bilan hépatique complet, incluant un dosage en série des enzymes hépatiques pour savoir si et quand les concentrations sériques reviendront à la normale. Envisager de reprendre avec précaution le traitement par Somavert si la fonction hépatique se régularise (peu importe qu'une autre cause de dysfonctionnement ait été découverte ou non), en surveillant de près cette dernière.
Signes ou symptômes évocateurs d'une hépatite ou d'une autre lésion hépatique (ictère, bilirubinurie, fatigue, nausées, vomissements, douleur dans le quadrant supérieur droit, ascite, œdème inexpliqué ou fragilité cutanée aux traumatismes)	Interrompre sans délai le traitement par Somavert. Effectuer sans tarder un bilan hépatique complet. En cas de lésion hépatique confirmée, cesser définitivement l'administration du médicament.

On doit informer les patients de la nécessité de se soumettre à un dosage périodique des enzymes hépatiques et leur dire d'interrompre immédiatement le traitement et de communiquer sans délai avec leur médecin en cas d'ictère. Les patients doivent par ailleurs être au fait qu'un dosage en série de l'IGF-I sera nécessaire pour que leur médecin puisse régler correctement la dose de Somavert.

Système immunitaire

Immunogénicité

Dans les études cliniques de précommercialisation, quelque 17 % des patients présentaient un faible titre d'anticorps anti-GH non neutralisants. Ces anticorps ne semblent pas avoir d'importance sur le plan

clinique. Il n'existe aucune trousse sur le marché permettant de doser les anticorps anti-pegvisomant chez un patient recevant Somavert.

Hypersensibilité générale

Des réactions d'hypersensibilité générales, y compris réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, laryngospasme, œdème de Quincke et réactions cutanées généralisées ont été signalées durant le traitement par Somavert. Il faut faire preuve de prudence et effectuer un suivi étroit des patients lors de la reprise du traitement par Somavert (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Système immunitaire*).

Réactions croisées avec les trousse de dosage de la GH

Somavert est doté d'une structure très similaire à celle de la GH, d'où les réactions croisées observées avec les trousse de dosage de la GH offertes sur le marché. Comme les concentrations sériques suivant l'administration de Somavert aux doses efficaces sur le plan thérapeutique sont généralement de 100 à 1000 fois supérieures aux taux sériques de GH réels chez les patients acromégales, les mesures de ce taux sembleront faussement élevées.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Épreuves de la fonction hépatique

Veillez vous reporter aux recommandations déjà mentionnées concernant la surveillance de la fonction hépatique (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique, Épreuves de la fonction hépatique*).

Taux d'IGF-I

Il convient d'évaluer l'efficacité de Somavert en mesurant le taux sérique d'IGF-I de 4 à 6 semaines après la mise en route du traitement, chaque fois que la dose est modifiée, de même qu'au moins tous les 6 mois, une fois le taux d'IGF-I normalisé. Le traitement doit viser à maintenir le taux sérique d'IGF-I dans les limites de la normale corrigées selon l'âge et à maîtriser les signes et les symptômes de l'acromégalie.

Taux de GH

Le pegvisomant fausse les résultats des trousse commerciales de dosage de la GH (*voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-épreuves de laboratoire*). Qui plus est, même lorsqu'il est mesuré correctement, le taux de GH augmente habituellement durant le traitement par Somavert. Il ne faut donc pas s'y fier pour évaluer ou modifier ce dernier.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

Femmes en mesure de procréer

Le pegvisomant pourrait avoir une incidence indirecte sur l'aptitude à procréer des femmes en raison de ses effets sur la fertilité et la grossesse, comme il est indiqué dans la section Fertilité ci-dessous. Il faut aviser les patientes d'informer leur professionnel de la santé si elles sont enceintes, le deviennent ou ont l'intention de le devenir.

Peau

Lipohypertrophie

Des cas de lipohypertrophie ont été signalés chez des patients traités par Somavert. Un cas de lipohypertrophie au point d'injection est survenu dans le cadre d'une étude comparative avec placebo

menée à double insu pendant 12 semaines chez un sujet (1,3 %) recevant la dose de 10 mg/jour. Le sujet s'est rétabli durant le traitement. Lors de deux études sans insu (auxquelles ont participé 147 patients au total), deux sujets, tous deux traités par 10 mg/jour, ont présenté une lipohypertrophie. Un d'entre eux s'est rétabli durant le traitement, et l'autre a cessé de prendre le médicament. Il faut choisir un point d'injection différent chaque jour (à chaque injection) pour aider à prévenir la lipohypertrophie.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude comparative adéquate n'ayant été menée chez la femme enceinte, l'innocuité de Somavert n'a pas été établie dans cette population. On ignore si Somavert peut nuire au développement du fœtus humain lorsqu'il est administré durant la grossesse. Par conséquent, Somavert n'est pas recommandé durant la grossesse et ne devrait être utilisé que si les bienfaits éventuels l'emportent sur les risques auxquels la patiente est exposée.

Si le pegvisomant est utilisé pendant la grossesse, il faut suivre de près le taux d'IGF-I, particulièrement au cours du premier trimestre. Il pourrait être nécessaire de modifier la dose de pegvisomant pendant la grossesse.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ne sait pas si le pegvisomant est excrété dans le lait maternel. Cela dit, comme c'est le cas de nombreux médicaments, il convient d'employer Somavert avec circonspection durant l'allaitement.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de Somavert chez les enfants n'ont pas été établies.

7.1.4 Personnes âgées

Les participants âgés d'au moins 65 ans étaient trop peu nombreux dans les études cliniques sur Somavert pour que l'on puisse déterminer s'ils répondent au traitement différemment des sujets plus jeunes. En général, il faut définir avec soin la dose à administrer à un patient âgé et amorcer le traitement au début de la gamme posologique, de façon à tenir compte de la fréquence accrue d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que d'affections ou d'autres traitements médicamenteux concomitants.

7.1.5 Fertilité

Les bienfaits thérapeutiques associés à la baisse du taux d'IGF-I se traduisant par une amélioration de l'état clinique de la patiente pourraient accroître la fertilité chez la femme. Il faut conseiller à la patiente d'utiliser une méthode de contraception appropriée au besoin.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité du pegvisomant a été évaluée au cours d'une étude multicentrique comparative avec placebo et répartition aléatoire de 12 semaines durant laquelle des patients ont reçu 10 mg/jour (n = 26), 15 mg/jour (n = 26) ou 20 mg/jour (n = 28) de Somavert (pegvisomant pour injection) ou un placebo (n = 32).

Le tableau 5 indique les effets indésirables signalés pendant le traitement chez au moins 2 patients traités par Somavert et à une fréquence plus élevée que dans le groupe placebo durant les 12 semaines qu'a duré l'étude. La majorité des manifestations indésirables signalées étaient d'intensité légère à modérée et de durée limitée. Elles ne semblaient pas liées à la dose.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Tableau 5 – Nombre (et pourcentage) de patients acromégales ayant signalé des effets indésirables au cours d'une étude comparative avec placebo de 12 semaines sur Somavert¹

Effet indésirable	Somavert			Placebo n = 32
	10 mg/jour n = 26	15 mg/jour n = 26	20 mg/jour n = 28	
Ensemble de l'organisme				
Infection [†]	6 (23 %)	0	0	2 (6 %)
Douleur	2 (8 %)	1 (4 %)	4 (14 %)	2 (6 %)
Réaction au point d'injection*	2 (8 %)	1 (4 %)	3 (11 %)	0
Blessure	2 (8 %)	1 (4 %)	0	1 (3 %)
Dorsalgie	2 (8 %)	0	1 (4 %)	1 (3 %)
Grippe	1 (4 %)	3 (12 %)	2 (7 %)	0
Douleur thoracique	1 (4 %)	2 (8 %)	0	0
Appareil digestif				
Anomalie des résultats des épreuves de la fonction hépatique	3 (12 %)	1 (4 %)	1 (4 %)	1 (3 %)
Diarrhée	1 (4 %)	0	4 (14 %)	1 (3 %)
Nausées	0	2 (8 %)	4 (14 %)	1 (3 %)

Tableau 5 – Nombre (et pourcentage) de patients acromégales ayant signalé des effets indésirables au cours d’une étude comparative avec placebo de 12 semaines sur Somavert¹

Effet indésirable	Somavert			Placebo n = 32
	10 mg/jour n = 26	15 mg/jour n = 26	20 mg/jour n = 28	
Système nerveux				
Étourdissements	2 (8 %)	1 (4 %)	1 (4 %)	2 (6 %)
Paresthésie	0	0	2 (7 %)	2 (6 %)
Métabolisme et nutrition				
Œdème périphérique	2 (8 %)	0	1 (4 %)	0
Système cardiovasculaire				
Hypertension	0	2 (8 %)	0	0
Appareil respiratoire				
Sinusite	2 (8 %)	0	1 (4 %)	1 (3 %)

1. Le tableau n’indique que les effets indésirables signalés chez au moins 2 patients traités par Somavert et à une fréquence plus élevée que dans le groupe placebo.

† Les 6 effets regroupés sous « infection » dans le groupe Somavert 10 mg/jour sont : symptômes du rhume (3), infection des voies respiratoires supérieures (1), vésicule (1) et otite (1). Les 2 effets dans le groupe placebo sont : symptômes du rhume (1) et infection des voies respiratoires (1).

* Y compris hypersensibilité et/ou hypertrophie au point d’injection (p. ex., lipohypertrophie).

Neuf patients acromégales (5,6 %) ont abandonné les études cliniques de précommercialisation en raison d’effets indésirables. De ce nombre, 2 sujets ont accusé une hausse marquée du taux de transaminases (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique, Épreuves de la fonction hépatique*), 1 sujet a été victime d’une lipohypertrophie aux points d’injection et 1 sujet a présenté un gain de poids substantiel.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d’étude clinique

Modifications des résultats des épreuves de laboratoire

Une hausse des taux sériques d’ALAT et d’ASAT supérieure à 10 fois la LSN a été signalée chez 2 sujets (0,8 %) exposés à Somavert dans le cadre des études cliniques de précommercialisation (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique, Épreuves de la fonction hépatique*).

Immunogénicité

Dans les études cliniques de précommercialisation, quelque 17 % des patients présentaient un faible titre d'anticorps anti-GH non neutralisants. Ces anticorps ne semblent pas avoir d'importance sur le plan clinique. Il n'existe aucune trousse sur le marché permettant de doser les anticorps anti-pegvisomant chez un patient recevant Somavert.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été recensés après la mise sur le marché de Somavert. Comme ces effets sont signalés volontairement et qu'ils surviennent au sein d'une population dont on ne connaît pas la taille, il n'est pas possible de faire une estimation fiable de leur fréquence.

Système immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité générales, y compris réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, laryngospasme, œdème de Quincke et réactions cutanées généralisées (éruptions, érythème, prurit, urticaire) ont été signalées durant le traitement par Somavert (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Certains patients ont dû être hospitalisés. Lors d'une administration subséquente, les symptômes ne sont pas réapparus chez tous les patients.

Registre de patients acromégales traités par Somavert

ACROSTUDY est un registre d'observation international dans lequel sont consignées des données sur l'innocuité à long terme relevées chez des patients acromégales traités par Somavert en contexte de pratique clinique. Le choix de la dose et du schéma thérapeutique est laissé à la discrétion du médecin traitant. Bien que la surveillance de l'innocuité selon un calendrier recommandé ait été obligatoire, les évaluations prévues n'ont pas toutes été réalisées chez chacun des patients inscrits. Il n'est donc pas indiqué de comparer les taux d'effets indésirables qui y sont notés avec ceux des essais cliniques originaux. Un rapport intérimaire indique que 1288 patients ont été inscrits au registre (durée moyenne du traitement : 3,7 ans).

Au début du traitement par Somavert, 648 patients ont reçu le médicament en monothérapie pour le traitement de l'acromégalie. Des 454 patients qui présentaient des taux initiaux d'ASAT et d'ALAT normaux, 4 ont obtenu des résultats > 3 fois supérieurs à la LSN, et 2, > 5 fois supérieurs à la LSN.

Une lipohypertrophie a été signalée chez 6 patients (0,5 %).

Des clichés d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont été comparés à ceux pris précédemment, le cas échéant, et une modification du volume de la tumeur a été considérée à l'échelle locale comme étant significative seulement si le diamètre de la tumeur avait augmenté de plus de 3 mm dans le cas des microadénomes ou si le volume avait augmenté de plus de 20 % dans le cas des macroadénomes. Tous les changements considérés comme étant significatifs à l'échelle locale ont fait l'objet d'une nouvelle analyse centralisée. Parmi les 747 patients qui avaient subi une IRM avant leur inscription au registre et au moins une fois durant le suivi prévu à l'étude, 51 (7 %) ont présenté une augmentation de la tumeur à l'IRM réalisée localement. De ceux-ci, 16 (2 %) ont obtenu une confirmation de l'augmentation volumique, 6 ont présenté une diminution de la tumeur, 12 n'ont eu aucun changement, 1 n'a pas été associé à des données suffisantes et 16 n'ont pas été inclus dans l'analyse centralisée.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Chez les patients acromégales et diabétiques, les besoins en insuline et/ou en hypoglycémifiants oraux peuvent diminuer par suite de la mise en route d'un traitement par Somavert (pegvisomant pour injection) (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Métabolisme du glucose *et* 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique).

Il a fallu des concentrations sériques de pegvisomant plus élevées pour supprimer adéquatement l'IGF-I chez certains patients prenant des opioïdes en concomitance, ce qui laisse croire que ces agents pourraient être à l'origine d'une résistance aux effets cliniques du pegvisomant. Le mode d'action de ces agents et la portée clinique de cette observation demeurent obscurs (ou inconnus) (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités *et* 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique).

Pegvisomant en association avec des analogues de la somatostatine

Des hausses des enzymes hépatiques (taux plus de 10 fois plus élevé que la limite supérieure de la normale [LSN]) ont été observées chez des patients traités par l'association Somavert et acétate d'octréotide, particulièrement lorsque les doses de ce dernier étaient plus élevées que les doses recommandées. On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité du pegvisomant en association avec d'autres médicaments, y compris des analogues de la somatostatine, dans le traitement de l'acromégalie; par conséquent, l'association d'analogues de la somatostatine et de pegvisomant n'est pas recommandée (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique).

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Le pegvisomant est doté d'une structure très similaire à celle de la GH, d'où les réactions croisées observées avec les trousse de dosage de la GH offertes sur le marché. Comme les concentrations sériques de pegvisomant aux doses efficaces sur le plan thérapeutique sont généralement de 100 à 1000 fois supérieures aux taux sériques de GH endogène chez les patients acromégales, les trousse commerciales de dosage surestiment le taux réel de GH. Il ne faut donc pas évaluer ni modifier le traitement par Somavert en fonction des taux sériques de GH mesurés à l'aide de ces trousse, mais bien uniquement en fonction des taux sériques d'IGF-I.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.2 Pharmacodynamie

Somavert (pegvisomant pour injection) contient du pegvisomant pour injection, un analogue de l'hormone de croissance (GH) humaine qui, grâce à une modification structurale, agit à titre d'antagoniste des récepteurs de la GH.

Le pegvisomant se lie de façon sélective aux récepteurs de la GH à la surface des cellules, empêchant ainsi la fixation de la GH endogène. Il constitue donc une entrave à la transduction du signal de la GH. Le pegvisomant, qui possède une grande affinité pour les récepteurs de la GH, n'entraîne aucune réaction croisée avec d'autres récepteurs des cytokines, dont la prolactine. L'inhibition de la GH entraîne une diminution du taux sérique d'IGF-I (somatomédine C) et d'autres protéines sériques sensibles à la GH, dont l'IGFBP-3 (*IGF binding protein-3*) et la sous-unité instable (labile) en milieu acide.

Qui plus est, le pegvisomant pourrait améliorer la sensibilité à l'insuline. On ne connaît pas avec certitude le mode d'action de cet effet. Il peut être nécessaire de réduire la dose d'insuline et des agents hypoglycémisants chez les patients acromégales atteints de diabète (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Les concentrations sériques maximales de pegvisomant ne sont généralement atteintes que de 33 à 77 heures après l'administration d'une dose sous-cutanée. Le taux d'absorption d'une dose de 20 mg administrée par voie sous-cutanée s'établissait à 57 % en moyenne par comparaison avec une dose de 10 mg administrée par voie intraveineuse.

Distribution

Le volume de distribution moyen apparent est de 7 L (coefficient de variation de 12 %), ce qui laisse croire que le pegvisomant n'est pas largement distribué dans les tissus. L'administration de doses uniques croissantes de pegvisomant ne se traduit pas par une augmentation proportionnelle des concentrations maximales (C_{max}) ni de l'aire sous la courbe (ASC). On observe toutefois une évolution des paramètres pharmacocinétiques sensiblement proportionnelle à la dose à l'état d'équilibre par suite de l'administration de doses multiples. Les concentrations sériques moyennes (\pm écart-type) de pegvisomant au terme d'un traitement prolongé à des doses quotidiennes de 10, de 15 et de 20 mg s'établissaient à 9300 ± 6300 , à $14\,300 \pm 7500$ et à $18\,100 \pm 10\,100$ ng/mL, respectivement.

Les études menées chez le rat ont révélé que le pegvisomant radiomarqué ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

Métabolisme et élimination

La molécule de pegvisomant est formée de polymères (polyéthylène glycol) liés par covalence dont le but est de réduire le taux de clairance. La clairance corporelle totale moyenne du pegvisomant par suite de l'administration de doses multiples est estimée à 28 mL/h (IC à 95 % : 23,8-32,4 mL/h) pour la gamme des doses sous-cutanées allant de 10 à 20 mg/jour. La clairance du pegvisomant augmente de 0,6 mL/h pour chaque kilogramme de poids corporel dépassant 94 kg. La demi-vie sérique moyenne du pegvisomant était de 138 ± 68 heures après l'administration sous-cutanée d'une dose de 20 mg. Moins de 1 % du médicament administré se retrouve dans les urines dans les 96 heures qui suivent, ce qui laisse croire que l'excrétion rénale n'est pas la principale voie d'élimination, laquelle n'a d'ailleurs pas fait l'objet d'études chez l'être humain.

La biodisponibilité relative de 1 dose de 30 mg de pegvisomant a été comparée à celle de 2 doses de 15 mg de pegvisomant lors d'une étude portant sur l'administration d'une dose unique. L' ASC_{∞} et la C_{max} du pegvisomant administré en une seule injection de 30 mg ont été plus élevées de 6 % et de 4 %, respectivement, que celles notées à la suite de l'administration de deux injections de 15 mg.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : La variation des propriétés pharmacocinétiques de Somavert chez cette population n'a fait l'objet d'aucune étude.
- **Personnes âgées** : La variation des propriétés pharmacocinétiques de Somavert chez cette population n'a fait l'objet d'aucune étude.
- **Sexe** : Selon une analyse démographique, le sexe n'a aucune incidence sur les propriétés pharmacocinétiques de Somavert.
- **Origine ethnique** : La variation des propriétés pharmacocinétiques de Somavert au sein des différents groupes ethniques n'a fait l'objet d'aucune étude.
- **Insuffisance hépatique et insuffisance rénale** : Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

- L'emballage de 30 jours contient 30 seringues préremplies de diluant et 30 fioles de poudre Somavert. (Les 30 fioles sont conditionnées dans 3 petites boîtes de 10 fioles par boîte.)
- L'emballage de 1 jour contient une seringue préremplie et une fiole de poudre Somavert.

Somavert (pegvisomant pour injection) doit être conservé de la façon suivante jusqu'au moment de sa reconstitution :

- Emballages de 30 jours
 - 30 seringues préremplies :
 - Les seringues préremplies peuvent être conservées à la température ambiante si celle-ci est inférieure à 30 °C.
 - Si la température ambiante est supérieure à 30 °C, les seringues préremplies doivent être conservées au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Protéger du gel.
 - 30 fioles :
 - Les 3 boîtes de fioles de Somavert peuvent être conservées à la température ambiante si celle-ci est inférieure à 25 °C. La date maximale d'utilisation doit être inscrite sur la boîte (jusqu'à 30 jours après la sortie du réfrigérateur). Les fioles doivent être conservées à l'abri de la lumière et ne doivent pas être remises au réfrigérateur. Les fioles de poudre Somavert doivent être jetées si elles ne sont pas utilisées dans les 30 jours suivant leur sortie du réfrigérateur ou si la date de péremption inscrite sur la boîte est dépassée, selon la première éventualité.
 - Si la température ambiante est supérieure à 25 °C, les 3 boîtes de fioles de poudre Somavert doivent être conservées au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Conserver les fioles à l'abri de la lumière. Protéger du gel.
- Emballages de 1 jour
 - Tout le contenu de l'emballage peut être conservé à la température ambiante si celle-ci est inférieure à 25 °C. La date maximale d'utilisation doit être inscrite sur la boîte (jusqu'à 30 jours après la sortie du réfrigérateur). Tout le contenu de l'emballage doit être conservé à l'abri de la lumière et ne doit pas être remis au

réfrigérateur. La fiole de poudre Somavert doit être jetée si elle n'est pas utilisée dans les 30 jours suivant sa sortie du réfrigérateur ou si la date de péremption inscrite sur la boîte est dépassée, selon la première éventualité.

- Si la température ambiante est supérieure à 25 °C, tout le contenu de l'emballage doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Protéger du gel. Conserver la fiole à l'abri de la lumière.
- Seringue préremplie :
 - La seringue préremplie de diluant peut être conservée à la température ambiante si celle-ci est inférieure à 30 °C.
 - Si la température ambiante est supérieure à 30 °C, la seringue préremplie de diluant doit être conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Protéger du gel.

Solutions reconstituées

Somavert doit être administré dans les 3 heures qui suivent sa reconstitution. Une seule dose doit être prélevée de chaque fiole.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

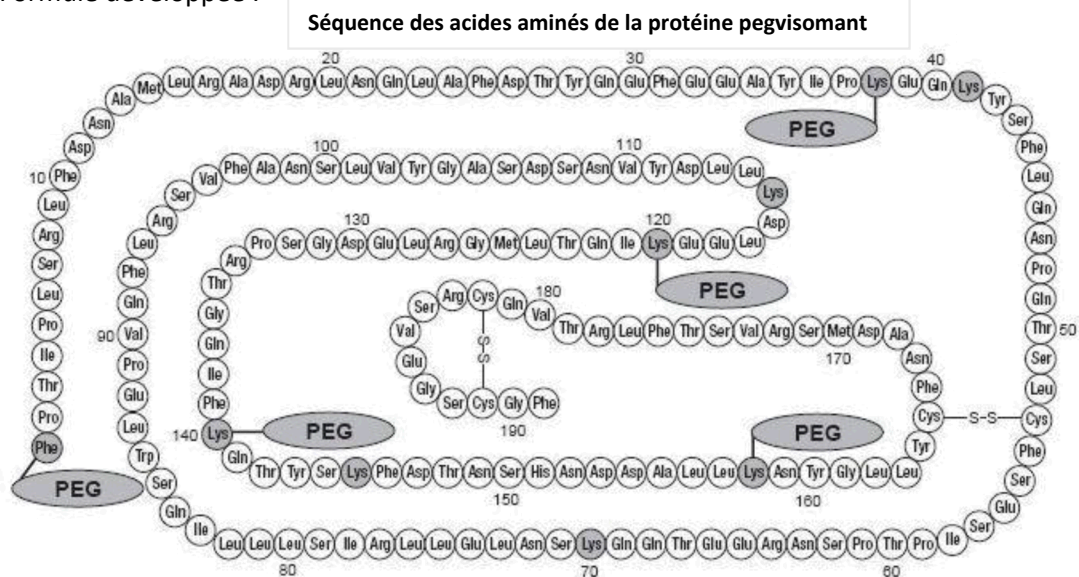
Dénomination commune : Pegvisomant pour injection

Nom chimique : B2036-PEG

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{980}H_{1519}N_{259}O_{303}S_7 \bullet [(CH_2CH_2O)_{112 \pm 10\%} - CH_2CH_2O]_{4-6}$

La masse moléculaire du pegvisomant est de 21 998 daltons

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description	Liquide clair ou légèrement opalescent, et incolore
pH	De 7,2 à 7,6
pl	Environ 4,5
Activité biologique	Le B2036-PEG peut entraîner une réduction proportionnelle à la dose de la prolifération des cellules stimulées par l'hormone de croissance humaine (hGH), par compétition avec l'hGH pour les récepteurs de cette dernière sur la cellule.
Masse moléculaire	Le B2036 « nu » a une masse moléculaire de 22 kDa. La protéine pégylée (B2036-PEG) est majoritairement couplée par liaison covalente à 4, à 5 ou à 6 chaînes latérales de PEG; le produit est donc principalement composé de molécules de 42, 47 et 52 kDa.
Profil des isoformes	L'électrofocalisation révèle que le B2036-PEG se présente majoritairement sous forme d'une bande unique correspondant à un point isoélectrique (pl) d'environ 4,5.
Coefficient d'extinction	$0,79 \text{ (mg/mL)}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (largeur de bande de 1 ou 2 nm, sans prise en compte de la masse du PEG)

Profil électrophorétique	L'électrophorèse sur gel de polyacrylamide en présence de dodécylsulfate de sodium (SDS-PAGE) et l'électrophorèse capillaire mettent en évidence des particularités correspondant au profil de pegylation du mélange de molécules.
Profil chromatographique en chromatographie liquide	La pureté peut être évaluée au moyen de la chromatographie liquide à haute performance par exclusion stérique (SE-HPLC). Le groupe PEG interfère avec d'autres techniques chromatographiques, comme la chromatographie liquide à haute performance en phase inverse (RP-HPLC) et la chromatographie liquide à haute performance par échange d'ions (IEX-HPLC).
Profil spectroscopique	D'après l'analyse des spectres de dichroïsme circulaire, le B2036 est surtout constitué d'hélices α , comme en témoignent les deux minima typiques à 222 nm et à 208-210 nm.

Caractéristiques du produit :

Le pegvisomant est une protéine contenant 191 acides aminés fixés à des polymères (polyéthylèneglycol ou P.E.G.) par liaison covalente (essentiellement de 4 à 6 polymères par molécule protéinique). Le poids moléculaire moyen des polymères est de 5000 daltons. La séquence des acides aminés composant la protéine pegvisomant est la même que pour la GH humaine, à l'exception de 9 résidus substitués. Le pegvisomant est synthétisé à partir d'une souche spéciale de la bactérie *Escherichia coli* génétiquement modifiée par l'ajout d'un plasmide porteur d'un gène codant pour l'antagoniste des récepteurs de la GH.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 6 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur l'acromégalie

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude SEN-3614	Étude multicentrique comparative avec placebo, menée à double insu avec répartition aléatoire, groupes parallèles et administration d'une dose fixe	10, 15 ou 20 mg; injection sous-cutanée; 12 semaines	112 patients	Âge moyen : 47,5 ans (min.-max. : 20-78 ans)	Hommes/ femmes

14.2 Résultats de l'étude

Cent douze patients (112) acromégales ayant préalablement subi une intervention chirurgicale ou suivi une radiothérapie et/ou d'autres traitements médicaux ont pris part à une étude multicentrique à double insu avec répartition aléatoire d'une durée de 12 semaines visant à comparer Somavert (pegvisomant pour injection) à un placebo. Par suite de l'abandon du traitement médical préalable, les 80 patients à qui le sort avait désigné Somavert ont reçu une dose d'attaque de 80 mg par voie sous-cutanée, suivie de doses fixes de 10, de 15 ou de 20 mg/jour, toujours par voie sous-cutanée. Des

réductions statistiquement significatives et proportionnelles à la dose des taux sériques d'IGF-I, d'IGF-I libre, d'IGFBP-3 et de la sous-unité instable (labile) en milieu acide ont été constatées dans les 3 groupes traités par Somavert, par comparaison avec le groupe placebo, et ce, lors de chaque visite postérieure au début de l'étude (voir la figure 1 et le tableau 7).

Figure 1. Effets de Somavert sur les marqueurs sériques (moyenne ± erreur-type)

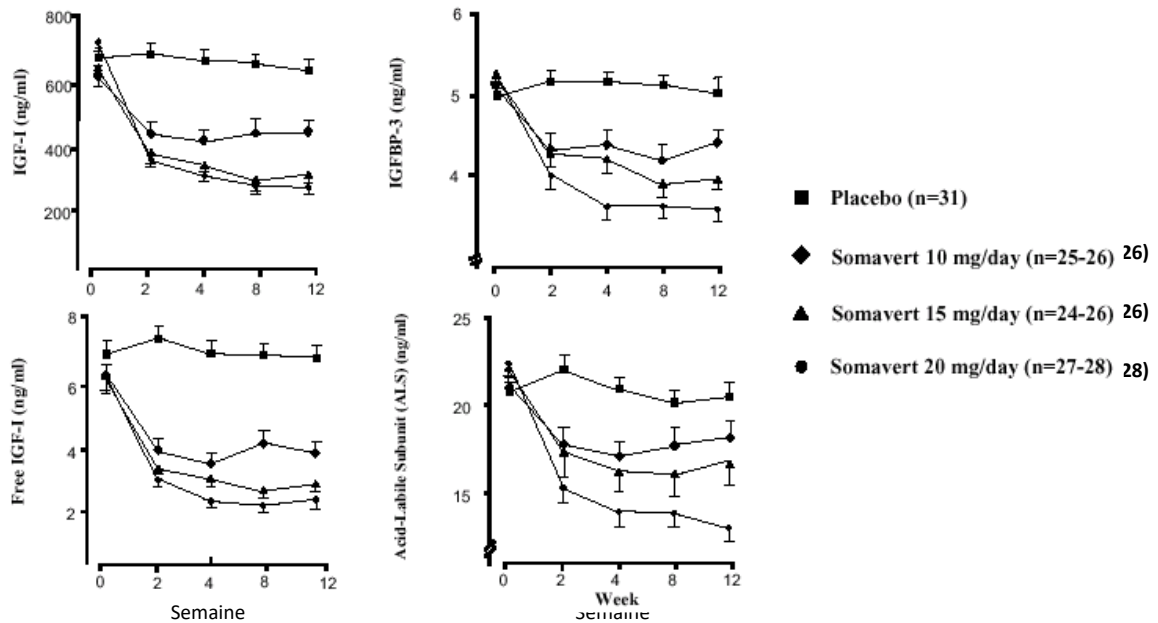


Tableau 7 – Variation moyenne (intervalle de confiance à 95 %) des marqueurs sériques après 12 semaines

	Somavert			Placebo n = 31
	10 mg/jour n = 25-6	15 mg/jour n = 24-26	20 mg/jour n = 27-28	
Variation moyenne du taux d'IGF-I (%)	-26,7* (-38,0; -15,5)	-48,3* (-58,9; -37,6)	-62,5* (-70,7; -54,2)	-4,0 (-10,1; 2,2)
Variation moyenne du taux d'IGF-I libre (ng/mL)	-2,5† (-3,7; -1,4)	-3,6‡ (-5,1; -2,2)	-3,9‡ (-5,4; -2,5)	-0,2 (-1,2; 0,9)
Variation moyenne du taux d'IGFBP-3 (ng/mL)	-0,7† (-1,1; -0,3)	-1,6‡ (-2,2; -1,0)	-1,6‡ (-2,0; -1,2)	-0,1 (-0,4; 0,2)
Variation moyenne du taux de la sous-unité instable (labile) en milieu acide (ng/mL)	-3,1† (-4,7; -1,5)	-6,4‡ (-8,7; -4,0)	-9,5‡ (-11,2; -7,8)	-0,5 (-1,8; 0,9)

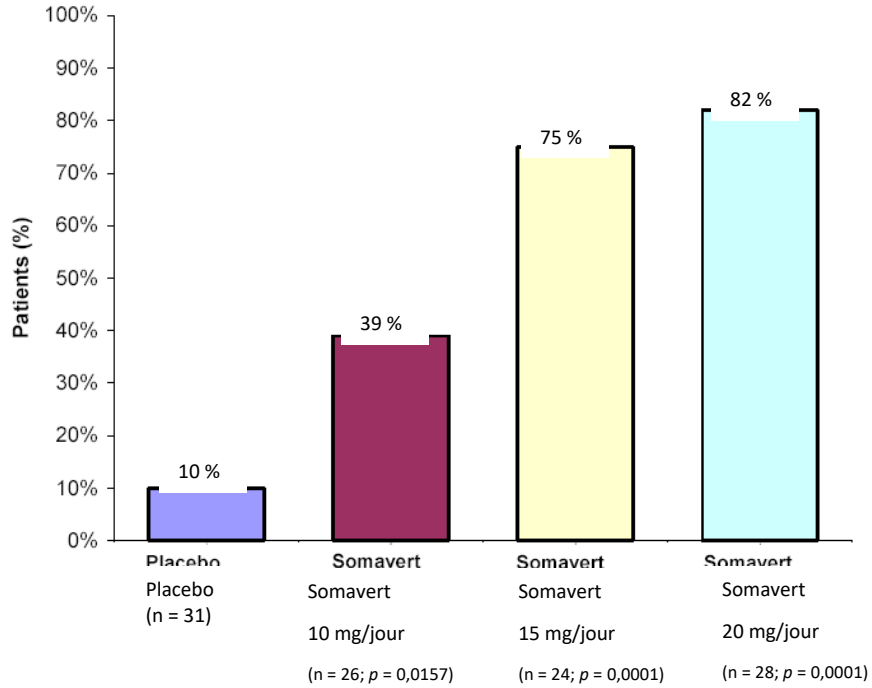
* valeur p vs placebo $\leq 0,0001$

† valeur p vs placebo $< 0,05$

‡ valeur p vs placebo $< 0,001$

Après 12 semaines de traitement, les taux sériques d'IGF-I étaient revenus à la normale chez 10 % (IC à 95 % : 0,2-0,1), 39 % (IC à 95 % : 19,8-57,2), 75 % (IC à 95 % : 57,7-92,3) et 82 % (IC à 95 % : 68,0-96,3) des sujets ayant reçu le placebo ou 10, 15 ou encore 20 mg/jour de Somavert, respectivement (figure 2).

Figure 2. Pourcentage de patients dont le taux d'IGF-I est revenu à la normale après 12 semaines



Le tableau 8 témoigne des effets du traitement par Somavert sur la grosseur des doigts ainsi que sur les signes et les symptômes de l'acromégalie. Après 12 semaines, les sujets ayant reçu 15 ou 20 mg de Somavert avaient les doigts significativement moins gros que les sujets du groupe placebo. Au terme de la 12^e semaine, le score total pour ce qui est des signes et des symptômes de la maladie était significativement plus bas (meilleur) dans les groupes Somavert que dans le groupe placebo.

Tableau 8 – Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales (intervalle de confiance à 95 %) de la grosseur des doigts ainsi que des signes et des symptômes de l'acromégalie après 12 semaines

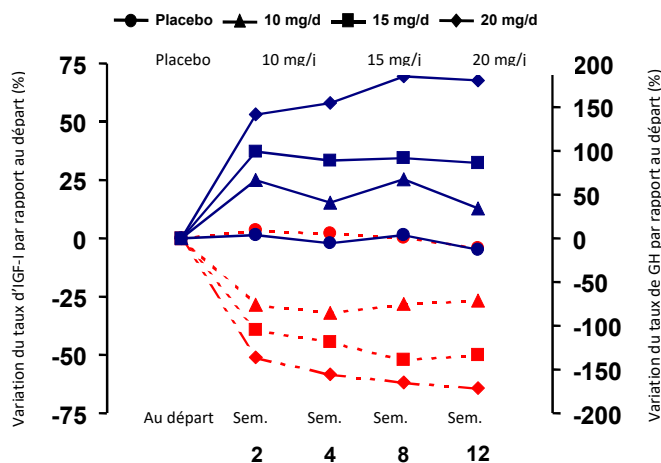
	Somavert			Placebo n = 30
	10 mg/jour n = 26	15 mg/jour n = 24-25	20 mg/jour n = 26-27	
Grosseur des doigts	-0,8 (-1,5; -0,2)	-1,9 [†] (-2,8; -1,1)	-2,5 [†] (-3,8; -1,2)	-0,1 (-1,0; 0,7)
Score total relatif aux signes et aux symptômes de l'acromégalie	-2,5* (-4,2; -0,8)	-4,4* (-6,9; -1,9)	-4,7 [†] (-6,6; -2,9)	1,3 (-0,9; 3,6)
Œdème des tissus mous	-0,7 (-1,4; -0,1)	-1,2* (-2,2; -0,3)	-1,3 [†] (-1,8; -0,8)	0,3 (-0,5; 1,1)
Arthralgie	-0,3 (-1,0; 0,4)	-0,5 (-1,5; 0,5)	-0,4 (-1,2; 0,4)	0,1 (-0,6; 0,7)
Céphalées	-0,4 (-1,0; 0,2)	-0,3 (-0,9; 0,4)	-0,3 (-1,1; 0,5)	0,1 (-0,5; 0,7)
Transpiration	-0,6 (-1,3; 0,02)	-1,1* (-1,7; -0,6)	-1,7 [†] (-2,3; -1,1)	0,1 (-0,5; 0,8)
Fatigue	-0,5* (-1,0; 0,1)	-1,3 [†] (-2,0; -0,6)	-1,0* (-1,7; -0,4)	0,7 (0,2; 1,3)

* valeur p vs placebo $\leq 0,05$

† valeur p vs placebo $\leq 0,001$

Les taux sériques de GH, mesurés en laboratoire à l'aide d'anticorps ne provoquant pas de réaction croisée avec le pegvisomant (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-épreuves de laboratoire), augmentent dans les 2 semaines suivant l'instauration du traitement par Somavert. La réponse la plus importante a été observée chez les patients traités par des doses de Somavert supérieures à 20 mg/jour. Elle était vraisemblablement imputable à l'inhibition réduite de la sécrétion de GH qui accompagne la chute du taux d'IGF-I. Comme l'illustre la figure 3, la hausse du taux de GH était inversement proportionnelle à la chute du taux d'IGF-I, et se stabilisait généralement en l'espace de 2 semaines chez les patients acromégales qui avaient reçu une dose d'attaque de 80 mg de Somavert suivie d'une dose quotidienne fixe. Les taux sériques de GH sont par ailleurs demeurés stables chez les patients ayant suivi un traitement par Somavert jusqu'à concurrence de 18 mois. L'augmentation des taux sériques de GH n'était pas associée à une augmentation du volume de la tumeur hypophysaire (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Croissance tumorale).

Figure 3. Pourcentage de variation des taux sériques de GH et d'IGF-I



Une étude de réglage posologique au long cours a été menée sans insu auprès d'une autre cohorte de 38 patients acromégales. Ces derniers ont reçu Somavert quotidiennement pendant au moins 12 mois consécutifs (moyenne = 85 semaines). Le taux moyen (\pm écart-type) d'IGF-I au sein de cette cohorte, qui s'établissait au départ à 917 (\pm 356) ng/mL après l'abandon du traitement médical préalable, avait chuté à 303 (\pm 163) ng/mL à la fin du traitement par Somavert. Il est revenu à la normale (corrigée selon l'âge) chez 36 des 38 patients (94,7 %); 92 % des visites subséquentes à ce retour à la normale attestaient du maintien du taux d'IGF-I à l'intérieur des limites de référence, et ce, durant une période moyenne de 1 an.

Dans une autre étude de réglage posologique au long cours menée sans insu, 108 patients acromégales ont reçu Somavert pendant 43 semaines en moyenne. Le taux moyen (\pm écart-type) d'IGF-I, qui était initialement de 718 (\pm 324) ng/mL dans cette cohorte après l'abandon du traitement médical préalable, avait été ramené à 381 (\pm 200) ng/mL à la fin du traitement par Somavert. Il est revenu à la normale (corrigée selon l'âge) chez 100 des 108 patients (92,6 %).

Une analyse par sous-groupes des données tirées de l'étude de 12 semaines a démontré l'efficacité de Somavert chez les patients dont le taux d'IGF-I n'était pas adéquatement maîtrisé par un analogue de la somatostatine. De ces patients, qualifiés de réfractaires aux analogues de la somatostatine ($n = 30$), 61,9 % ont connu un retour à la normale (corrigée selon l'âge) du taux d'IGF-I après 12 semaines. Lorsque, durant l'étude de réglage posologique au long cours menée sans insu, il a été possible de modifier la dose de Somavert en fonction du taux d'IGF-I, 93,3 % des patients réfractaires aux analogues de la somatostatine présentaient un taux normal d'IGF-I documenté. De même, 78,6 % des patients qui répondaient aux analogues de la somatostatine ($n = 19$) ont normalisé leur taux d'IGF-I après 12 semaines sous Somavert; ce pourcentage est passé à 89,5 % lors de l'étude de réglage posologique au long cours menée sans insu.

14.4 Immunogénicité

Dans les études cliniques de précommercialisation, quelque 17 % des patients présentaient un faible titre d'anticorps anti-GH non neutralisants. Ces anticorps ne semblent pas avoir d'importance sur le plan clinique. Il n'existe aucune trousse sur le marché permettant de doser les anticorps anti-pegvisomant chez un patient recevant Somavert.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

La toxicité du pegvisomant a fait l'objet d'études d'une durée d'au plus 6 mois chez la souris, le rat et le singe.

Toxicité aiguë

L'administration intraveineuse ou sous-cutanée d'une dose unique de pegvisomant pouvant atteindre 10 mg/kg n'a donné lieu à aucun effet toxique lié au traitement chez la souris. Il en a été de même de l'administration intraveineuse d'une dose unique de 15 ou de 100 mg/kg chez le singe cynomolgus.

Toxicité chronique

La toxicité de doses répétées de pegvisomant a été décrite au terme d'études de 2 semaines chez la souris, d'une étude de 4 semaines chez le singe rhésus et d'études de 26 semaines chez le rat et le singe rhésus.

L'administration intraveineuse de pegvisomant pendant 2 semaines à des souris a provoqué une irritation locale au point d'injection à des doses égales ou supérieures à 1 mg/kg/jour. Le gain pondéral corporel a été réduit chez les mâles à la dose de 3 mg/kg/jour. Parmi les autres observations, soulignons une hausse des protéines totales, de l'albumine et du phosphore sériques, ainsi qu'une baisse du glucose, du chlorure et des phosphatases alcalines sériques. Des manifestations hépatiques, caractérisées par une augmentation du nombre de foyers d'hépatocytes basophiles et une réduction du nombre de foyers de cellules claires, ont été observées aux doses de 1 et de 3 mg/kg/jour, et jugées de nature physiologique plutôt que toxicologique.

L'administration, pendant 2 semaines, de pegvisomant par voie sous-cutanée à des souris a entraîné une augmentation des protéines totales, de l'albumine, du calcium et du cholestérol sériques, ainsi que du rapport albumine/globuline. Elle a aussi provoqué une diminution du glucose, du potassium, du chlorure et des phosphatases alcalines sériques. Le foie des souris ayant reçu des doses égales ou supérieures à 1 mg/kg/jour présentait une hausse du nombre de foyers d'hépatocytes basophiles et une réduction du nombre de foyers de cellules claires. Ces constatations ont été interprétées comme des réactions non pas toxicologiques, mais plutôt physiologiques, au traitement.

L'administration de pegvisomant à des singes rhésus tous les 2 jours pendant 4 semaines a été associée à un œdème bénin et à un saignement minime, voire léger, au point d'injection chez un petit nombre d'animaux. Le gain pondéral corporel a été réduit chez les mâles exposés à des doses égales ou supérieures à 1 mg/kg/jour et chez toutes les femelles traitées, peu importe la dose. Les femelles ayant reçu 3 mg/kg/jour présentaient un taux d'hémoglobine, un hémocrite et une numération érythrocytaire légèrement inférieurs. Le taux sérique de phosphatases alcalines a diminué tant chez les mâles que chez les femelles à des doses égales ou supérieures à 1 mg/kg/jour. L'examen microscopique des tissus n'a révélé aucun signe de toxicité systémique.

L'administration quotidienne de pegvisomant par voie sous-cutanée pendant 26 semaines à des rats s'est traduite par une réduction du poids corporel et de la consommation alimentaire chez les mâles soumis à des doses de 30 mg/kg/jour. Le taux sérique de phosphatases alcalines a diminué chez les mâles, peu importe la dose, et chez les femelles ayant reçu 30 mg/kg/jour. D'autres constatations ont

également été faites chez les femelles, dont une augmentation du poids des reins à la dose de 30 mg/kg/jour, de même qu'une élévation de la protéinurie et des leucocytes, et une hausse de la fréquence des néphropathies à la dose de 3 mg/kg/jour et plus. Le foie a gagné en poids chez les femelles traitées à des doses égales ou supérieures à 10 mg/kg/jour. Sur le plan microscopique, une vacuolisation hépatocellulaire a été observée chez les animaux des 2 sexes à la dose de 30 mg/kg/jour. Les effets localisés au point d'injection incluaient un épaissement de la peau, une inflammation histologique et une vacuolisation des macrophages des ganglions lymphatiques sous-maxillaires, et ce, à toutes les doses. Tous ces effets, le cas échéant, étaient réversibles chez les animaux du groupe traité à la dose de 3 mg/kg/jour.

L'administration hebdomadaire de pegvisomant par voie sous-cutanée à des singes rhésus pendant 26 semaines a provoqué des altérations liées à l'activité pharmacologique du composé dont une infiltration grasseuse de certains tissus, une légère anémie, une diminution de la numération leucocytaire et une réduction de la masse et de la moelle osseuse. Ces altérations s'accompagnaient d'une réduction des taux sériques de phosphore, de phosphatases alcalines et d'IGF-I. Une période de rétablissement de 8 semaines a permis de renverser toutes ces altérations ou de tendre vers un retour à la normale, sauf pour ce qui est de la réduction du phosphore sérique et de la moelle osseuse. La dose sans effet nocif observable (DSENO) était de 1 mg/kg/jour.

Cancérogénicité

Le pegvisomant a fait preuve d'une activité antitumorale par suite de son administration sous-cutanée à des souris porteuses d'un méningiome humain, de 4 lignées tumorales mammaires humaines ou de tumeurs du côlon d'origine murine. Dans la plupart des cas, l'administration de pegvisomant a réduit de façon significative la croissance tumorale ou le nombre de métastases. Le pegvisomant exercerait son activité antitumorale par le truchement de l'axe GH/IGF-I. Il freine la croissance tumorale en réduisant le taux d'IGF-I mitogène dans la tumeur. Comme le pegvisomant agit exclusivement sur les récepteurs de la GH, il est peu probable qu'il donne naissance à une tumeur ou qu'il en favorise la croissance. Il ne risque donc pas de se révéler carcinogène.

On a procédé à une étude de 2 ans sur la carcinogenèse, dans le cadre de laquelle des doses sous-cutanées allant jusqu'à 20 mg/kg/jour (environ 12 fois l'exposition clinique attendue chez l'humain à 30 mg/jour selon la surface corporelle) ont été administrées à des rats mâles et femelles. Des histiocytomes fibreux malins localisés au point d'injection ont été rapportés chez les rats mâles, mais non chez les femelles, et uniquement chez les sujets ayant reçu les doses intermédiaires et élevées. La fréquence de ces tumeurs était fonction de la dose administrée et en corrélation avec une augmentation de l'irritation et de l'inflammation au point d'injection, proportionnelle à la dose. Cette réponse concorde avec les comptes rendus trouvés dans la littérature médicale, où l'on fait état de biomatériau inerte non génotoxique produisant ce type de néoplasme chez les rongeurs à la suite d'injections sous-cutanées répétées.

Génotoxicité

Le pegvisomant ne s'est pas révélé mutagène lors du test d'Ames ni clastogène lors du test d'aberration chromosomique mené in vitro sur des lymphocytes humains.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Des études de tératologie et du développement embryonnaire précoce ont été menées chez des lapins ayant reçu 1, 3 et 10 mg/kg/jour de pegvisomant par voie sous-cutanée. Ces études n'ont mis au jour aucun effet tératogène potentiel. Les cas d'expulsion d'embryon après l'implantation ont toutefois augmenté à la dose de 10 mg/kg/jour. Ce phénomène pourrait être attribuable à une diminution de la

concentration d'IGF-I et/ou de l'activité de la GH en deçà de la limite normale chez les femelles gravides, alors qu'on s'attendrait, en clinique, à une normalisation du taux d'IGF-I. Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été menée chez le rat, étant donné que le pegvisomant n'est pas actif du point de vue pharmacologique chez les rongeurs.

Toxicologie particulière

On a administré du pegvisomant sous forme d'injections sous-cutanées à des lapins à raison de 3 mg/kg les jours 0, 1, 2, 6, 7 et 8 de l'étude. L'examen histopathologique a révélé une infiltration minimale à tous les points d'injection, qui a été imputée non pas à une irritation dermique, mais plutôt à la voie d'administration.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr **SOMAVERT***

pegvisomant pour injection

Fiole unidose et seringue préremplie de diluant

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **Somavert** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Somavert** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on Somavert?

- Somavert est un médicament qui sert à traiter l'acromégalie, maladie causée par une production excessive d'hormone de croissance par l'organisme.

Comment Somavert agit-il?

Somavert bloque les effets d'une trop grande concentration d'hormone de croissance et atténue les symptômes de l'acromégalie.

Quels sont les ingrédients de Somavert?

Ingrédient médicinal : pegvisomant.

Ingrédients non médicinaux : glycine, mannitol, phosphate dibasique de sodium anhydre et dihydrogénophosphate de sodium monohydraté.

Somavert se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Somavert est offert sous forme de poudre stérile à injecter par voie sous-cutanée (sous la peau) après reconstitution avec 1 mL d'eau stérile pour injection (Ph Eur). Il est vendu en fioles unidoses contenant 10, 15, 20, 25 ou 30 mg de la protéine pegvisomant. Le diluant (eau stérile pour injection, Ph Eur) est fourni en seringue préremplie dans l'emballage de la fiole de Somavert.

N'utilisez pas Somavert dans les cas suivants :

- Vous ne devez pas recevoir Somavert si vous avez déjà eu une réaction allergique à ce médicament ou à l'un ou l'autre des ingrédients entrant dans sa composition. Le bouchon de la fiole de Somavert ne contient pas de latex.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir Somavert, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous souffrez ou avez déjà souffert d'une maladie du foie;
- si vous prenez de l'insuline ou des médicaments contre le diabète, puisqu'il faudra peut-être en modifier la dose si vous prenez aussi Somavert;

- si vous prenez des narcotiques (opioïdes) contre la douleur, puisqu'il faudra peut-être alors modifier la dose de Somavert;
- si vous êtes enceinte, croyez l'être, avez l'intention de le devenir ou n'utilisez pas de moyen contraceptif efficace. Le fait de traiter votre acromégalie pourrait augmenter votre fertilité. Si vous devenez enceinte, votre médecin pourrait devoir surveiller vos taux d'hormones et modifier la dose de Somavert pendant la grossesse;
- si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Il importe surtout que votre médecin sache si vous prenez de l'insuline, des médicaments contre le diabète ou des opioïdes.

Un traitement associant Somavert et un analogue de la somatostatine (médicament utilisé pour traiter l'acromégalie) peut augmenter le risque de troubles du foie.

Comment Somavert s'administre-t-il?

Somavert doit être administré par voie sous-cutanée (sous la peau). Votre première dose, dite *dose d'attaque*, vous sera administrée par un professionnel de la santé qui vous indiquera ensuite comment vous injecter Somavert par voie sous-cutanée une fois par jour. Vous et toutes les personnes appelées à vous injecter le médicament devriez recevoir une formation individuelle sous la supervision d'un médecin traitant.

Suivez toujours les directives détaillées énoncées ci-après (MODE D'EMPLOI) au moment de préparer ou d'injecter Somavert. Ces directives ne remplacent toutefois pas la formation individuelle dispensée par un professionnel de la santé.

Dose habituelle

La posologie recommandée est de 10 à 30 mg par voie sous-cutanée, une fois par jour.

Surdose

En cas de surdosage, il faut cesser l'administration de Somavert et ne pas la reprendre.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de Somavert, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous oubliez une injection de Somavert, attendez la dose habituelle du lendemain. Ne vous injectez pas une double dose pour compenser la dose oubliée.

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

Lorsque vous prenez ou recevez Somavert, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Somavert est généralement bien toléré. Ses effets secondaires sont habituellement légers et temporaires. D'autres effets secondaires sont possibles, outre ceux qui sont mentionnés ci-après. Demandez à votre médecin de vous en parler.

Les effets secondaires le plus souvent liés à l'utilisation de Somavert sont la douleur, l'infection, les réactions au point d'injection, la grippe et les nausées.

Certains patients peuvent présenter des changements de leur taux de sucre sanguin. Si c'est votre cas, il se peut que votre médecin modifie la dose de votre médicament contre le diabète pendant votre traitement par Somavert.

La peau de certains patients peut s'épaissir au point d'injection, ce qui pourrait entraîner l'apparition de bosses (lipohypertrophie).

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Réactions allergiques (anaphylactiques)* / Au nombre des réactions allergiques graves, on compte les suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • enflure du visage, de la langue, des lèvres ou de la gorge; • respiration sifflante ou difficulté à respirer (spasme du larynx); • éruption cutanée généralisée, urticaire ou démangeaisons; étourdissements. 		x	
RARE			
Troubles du foie** / <ul style="list-style-type: none"> • jaunissement soudain de la peau ou du blanc des yeux, ou urines foncées; • fatigue inexplicquée, nausées, vomissements ou douleur à l'abdomen (dans la région de l'estomac). 		x	x

* Votre médecin fera preuve de prudence et surveillera votre état attentivement lors de la reprise du traitement par Somavert.

** Votre médecin vous fera une prise de sang avant et durant le traitement par Somavert pour mesurer votre réponse au médicament, modifier la dose au besoin, et déceler tout trouble éventuel du foie.

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez l'emballage de Somavert de la façon suivante jusqu'au moment de mélanger la poudre et le liquide :

- Emballages de 30 jours
 - 30 seringues préremplies :
 - Les seringues préremplies peuvent être conservées à la température ambiante si celle-ci est inférieure à 30 °C.
 - Si la température ambiante est supérieure à 30 °C, les seringues préremplies doivent être conservées au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Protéger du gel.
 - 30 fioles :
 - Les 3 boîtes de fioles de Somavert peuvent être conservées à la température ambiante si celle-ci est inférieure à 25 °C. La date maximale d'utilisation doit être inscrite sur la boîte (jusqu'à 30 jours après la sortie du réfrigérateur). Les fioles doivent être conservées à l'abri de la lumière et ne doivent pas être remises au réfrigérateur. Les fioles de poudre Somavert doivent être jetées si elles ne sont pas utilisées dans les 30 jours suivant leur sortie du réfrigérateur ou si la date de péremption inscrite sur la boîte est dépassée, selon la première éventualité.
 - Si la température ambiante est supérieure à 25 °C, les 3 boîtes de fioles de poudre Somavert doivent être conservées au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Conserver les fioles à l'abri de la lumière. Protéger du gel.
- Emballages de 1 jour
 - Tout le contenu de l'emballage peut être conservé à la température ambiante si celle-ci est inférieure à 25°C. La date maximale d'utilisation doit être inscrite sur la boîte (jusqu'à 30 jours après la sortie du réfrigérateur). Tout le contenu de l'emballage doit être conservé à l'abri de la lumière et ne doit pas être remis au réfrigérateur. La fiole de poudre Somavert doit être jetée si elle n'est pas utilisée dans les 30 jours suivant sa sortie du réfrigérateur ou si la date de péremption inscrite sur la boîte est dépassée, selon la première éventualité.

- Si la température ambiante est supérieure à 25 °C, tout le contenu de l’emballage doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Protéger du gel. Conserver la fiole à l’abri de la lumière.
- Seringue préremplie :
 - Seule la seringue préremplie de diluant peut être conservée à la température ambiante si celle-ci est inférieure à 30 °C.
 - Si la température ambiante est supérieure à 30 °C, la seringue préremplie de diluant doit être conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Protéger du gel.

Vous pouvez conserver le médicament reconstitué (une fois la poudre et le liquide mélangés) à la température ambiante dans la seringue, mais vous devrez l’injecter dans un délai de 3 heures. Si, après 3 heures, vous n’avez pas utilisé le mélange, jetez-le.

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

Pour en savoir plus sur Somavert :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l’intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant <http://www.pfizer.ca>, ou peut être obtenu auprès de Pfizer Canada SRI en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 11 janvier 2024.

SOMAVERT^{MD}

(Pegvisomant)

10, 15, 20, 25 et 30 mg par fiole pour injection sous-cutanée

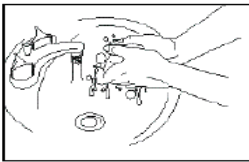
MODE D'EMPLOI

Somavert est présenté sous forme de poudre. Pour l'utiliser, vous devez d'abord le reconstituer, c'est-à-dire le mélanger avec un liquide appelé *diluant*. Le diluant en question, de l'eau stérile pour injection (Ph Eur), se trouve dans le même emballage que le médicament. C'est le seul diluant approuvé pour la reconstitution de **Somavert**. N'utilisez aucun autre liquide.

Ne prélevez qu'une dose de chaque fiole de **Somavert**.

Préparation

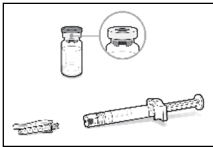
Sortez un emballage de **Somavert** du réfrigérateur et attendez une dizaine de minutes qu'il atteigne la température ambiante, le temps de vous préparer.



1. Lavez-vous les mains à l'eau tiède et au savon, puis séchez-les bien.
Ouvrez l'emballage de la seringue et de l'aiguille munie d'un protecteur afin qu'il soit plus facile de prendre chaque article lorsque vous préparerez votre injection.

N'utilisez pas la seringue ou la fiole si :

- elles sont endommagées ou défectueuses;
- la date de péremption est dépassée;
- le produit a gelé, même s'il est décongelé (seringue seulement).



2. Rassemblez les fournitures nécessaires :

- emballage de **Somavert** à la température ambiante, renfermant une fiole de poudre (**Somavert**), une seringue préremplie de liquide (eau stérile pour injection, Ph Eur) et une aiguille munie d'un protecteur

Vous aurez également besoin des articles suivants :

- tampons antiseptiques ou imbibés d'alcool
- contenant à rebuts destiné à recevoir les aiguilles utilisées

Reconstitution de Somavert

Retrait du capuchon
de la fiole



3. Retirez le capuchon de la fiole. Prenez soin de ne pas toucher le bouchon de caoutchouc qui, à cette étape-ci, est propre. Si le bouchon entre en contact avec quoi que ce soit, vous devrez le nettoyer à l'aide d'un tampon antiseptique ou imbibé d'alcool avant l'utilisation.

Retrait du capuchon
de la seringue



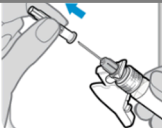
4. Retirez le capuchon de la seringue. Ce geste peut demander plus d'effort que vous croyez. Jetez le capuchon de la seringue; vous n'en aurez plus besoin. Tenez la seringue bien droite afin d'éviter que le liquide ne s'écoule. Attention : Ne laissez pas l'extrémité de la seringue entrer en contact avec quoi que ce soit.

Fixation de l'aiguille



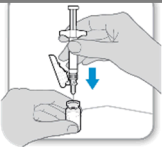
5. Insérez l'aiguille munie d'un protecteur le plus profondément possible dans la seringue.

Retrait de la gaine



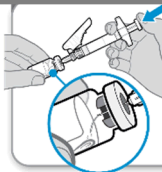
6. Repliez le protecteur d'aiguille afin de dégager la gaine de l'aiguille, puis tirez sur la gaine en ligne droite afin de la retirer. Jetez la gaine de l'aiguille; vous n'en aurez plus besoin. Attention : Ne laissez pas l'aiguille entrer en contact avec quoi que ce soit.

Insertion de l'aiguille



7. Enfoncez l'aiguille dans le centre du bouchon de la fiole, tel qu'illustré. Tenez la seringue pendant que l'aiguille pénètre le bouchon afin d'éviter que l'aiguille plie.

Ajout du liquide



8. Inclinez la seringue et la fiole, tel qu'illustré, puis appuyez doucement sur le piston afin de verser tout le liquide dans la fiole. Attention : Ne faites pas gicler le liquide directement sur la poudre, car cela occasionne la formation de mousse qui rend le médicament inutilisable. Ne retirez pas l'aiguille immédiatement.

Mélange



9. Tenez la seringue et la fiole avec une main, tel qu'illustré, et faites tourner le liquide doucement en glissant la fiole sur une surface plane en faisant des mouvements circulaires. Continuez à faire tourner le liquide jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute. Remarque : Cela peut prendre jusqu'à 5 minutes.

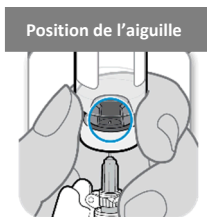
Vérification du médicament



10. Tout en maintenant l'aiguille dans la fiole, observez le médicament attentivement. Le liquide doit être clair et exempt de particules.

N'utilisez pas le produit si la solution :

- est trouble;
- est colorée, quelle qu'en soit la teinte;
- comporte des particules ou qu'une couche de mousse s'est formée dans la fiole.



11. Retournez la fiole de façon à voir l'intérieur du bouchon de la fiole, tel qu'illustré.

Faites descendre l'aiguille jusqu'à ce que l'extrémité se trouve dans la partie la plus basse du liquide. Vous pourrez ainsi prélever toute la quantité de liquide nécessaire.

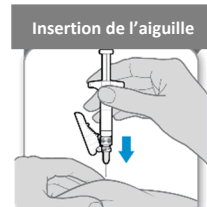
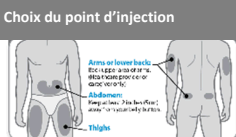
Assurez-vous que le piston de la seringue est demeuré en place. S'il a bougé, remettez-le entièrement dans la seringue. Cela permet de s'assurer de retirer tout l'air de la seringue avant de prélever la dose.

12. Tirez doucement le piston de la seringue pour extraire le plus de médicament possible de la fiole.

Remarque : S'il y a des bulles dans la seringue, tapotez le cylindre de la seringue pour les faire remonter à la surface, puis poussez le piston pour les évacuer dans la fiole. Retirez l'aiguille de la fiole.

Injection

L'injection sous-cutanée (sous la peau) peut se faire dans le haut du bras ou de la cuisse, le bas du dos, l'abdomen (dans la région de l'estomac) et la fesse. Choisissez un point d'injection différent chaque jour, pour éviter la formation de bosses, parmi ceux que vous aura indiqués le professionnel de la santé. Il peut vous être utile de noter sur papier le point d'injection de chacune de vos doses quotidiennes de **Somavert**. Évitez les surfaces cutanées présentant des éruptions ou des éraflures, des ecchymoses ou des bosses.



13. Préparez le point d'injection suivant les consignes du professionnel de la santé. Si vous nettoyez votre peau à l'aide d'un tampon antiseptique ou imbibé d'alcool, laissez-la sécher avant d'injecter le médicament.

14. D'une main, pincez légèrement la peau au point d'injection, et, de l'autre, tenez la seringue. D'un mouvement simple et souple, enfoncez entièrement l'aiguille dans la peau, à un angle de 90 degrés.

15. Assurez-vous de maintenir l'aiguille bien enfoncée dans la peau pendant que vous appuyez doucement sur le piston de la seringue pour en extraire le contenu.

Relâchez la peau. Attendez 3 à 5 secondes, puis retirez l'aiguille d'un coup.

16. Repliez le protecteur d'aiguille afin de couvrir l'aiguille. Appuyez doucement sur une surface dure afin de verrouiller le protecteur d'aiguille. Remarque : Vous entendrez un clic lorsque le protecteur d'aiguille se verrouille.

Après l'injection



17. Ne frottez pas le point d'injection. Quelques gouttes de sang peuvent apparaître. Au besoin, appliquez une compresse de gaze propre et sèche sur le point d'injection et exercez une légère pression pendant 1 ou 2 minutes, ou jusqu'à ce que cesse le saignement.

Mise au rebut



18. La seringue et l'aiguille ne doivent JAMAIS être réutilisées. Jetez les aiguilles en lieu sûr, suivant les consignes du professionnel de la santé et conformément aux règles de salubrité de l'environnement de votre région.

Un professionnel de la santé ou votre pharmacien peut vous renseigner sur la bonne façon de vous débarrasser des aiguilles usagées. Veillez à conserver et à jeter vos fournitures de manière à réduire les risques pour autrui.