

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr SOMAVERT*

pegvisomant pour injection

10, 15 et 20 mg par fiole

Antagoniste des récepteurs de la GH

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

Date d'autorisation :
17 novembre 2011

N° de contrôle : 149246

*M.C. de Pfizer Enterprises, SARL
Pfizer Canada inc., licencié
© Pfizer Canada inc. 2011

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	11
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
STABILITÉ ET CONSERVATION	15
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ESSAIS CLINIQUES	16
TOXICOLOGIE	21
RÉFÉRENCES	24
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	25

PrSOMAVERT*

pegvisomant pour injection

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Sous-cutanée (injection)	Poudre lyophilisée / 10, 15 et 20 mg par fiole	Aucun <i>Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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, à d'autres traitements médicaux, ou chez qui ces traitements ne sont pas conseillés. L'objectif du traitement est de normaliser le taux sérique d'IGF-I et d'atténuer les signes cliniques et les symptômes de l'acromégalie.

Personnes âgées : On dispose de peu de renseignements sur les patients de plus de 65 ans (*voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées*).

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de **SOMAVERT** chez les enfants n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

SOMAVERT (pegvisomant pour injection) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Le bouchon de la fiole de **SOMAVERT** peut contenir du latex.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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 les rubriques INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique*).

Croissance tumorale

Étant donné que les tumeurs sécrétant de l'hormone de croissance (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.

Renseignements destinés au patient

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 la rubrique PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR*). Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets du médicament sur la capacité de conduire une voiture ou d'utiliser des machines.

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.

Systeme endocrinien/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 les rubriques INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique*).

Déficit en GH

SOMAVERT est un puissant antagoniste de la GH. Aussi son administration peut-elle 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**. On se doit par ailleurs de 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.

Fonction hépatique/biliaire/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 minime (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 somastatine, 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**. Le tableau 1 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 2.

Tableau 1. 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 2. 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
Égaux ou 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 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 inexplicé 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.

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**.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Aucune étude comparative adéquate n'a été menée chez la femme enceinte. Par conséquent, on ne doit employer **SOMAVERT** durant la grossesse que si les bienfaits éventuels l'emportent sur les risques auxquels la patiente est exposée.

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.

Enfants :

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

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 l'intervalle 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.

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 la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/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 la rubrique INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Effets du médicament sur les résultats des 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.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'innocuité du pegvisomant a été évaluée au cours d'une étude multicentrique comparative avec placebo et répartition aléatoire d'une durée 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 3 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.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux 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 détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Tableau 3. 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 %)

Tableau 3. 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	
Nausées	0	2 (8 %)	4 (14 %)	1 (3 %)
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 %)

¹Le 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 la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/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.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

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 la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/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.

Effets indésirables observés après la mise sur le marché du produit

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.

Systeme immunitaire

Réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, laryngospasme, œdème de Quincke et réactions cutanées généralisées (éruptions, érythème, prurit, urticaire). Certains patients ont dû être hospitalisés. Lors d'une administration subséquente, les symptômes ne sont pas réapparues chez tous les patients.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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 les rubriques MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Systeme endocrinien/métabolisme, Métabolisme du glucose et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage 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 les rubriques MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage 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 la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique*).

Effets du médicament sur les résultats des 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 trousses 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.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie recommandée et réglage posologique

Une dose d'attaque de 40 mg de **SOMAVERT** (pegvisomant pour injection) doit être administrée par voie sous-cutanée sous la supervision d'un médecin. On doit ensuite ordonner au patient de commencer les injections sous-cutanées de **SOMAVERT** à la dose de 10 mg/jour. On doit mesurer le taux sérique d'IGF-I toutes les 4 à 6 semaines. Au besoin, on peut augmenter ou diminuer la dose par paliers de 5 mg/jour de façon à maintenir le taux sérique d'IGF-I dans les limites de la normale corrigées selon l'âge et à soulager les signes et les symptômes de l'acromégalie. On ignore si les patients qui demeurent symptomatiques malgré la normalisation du taux d'IGF-I pourraient bénéficier d'une augmentation de la dose de **SOMAVERT**. La dose maximale ne doit pas dépasser 30 mg/jour.

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

Administration

SOMAVERT est offert sous forme de poudre lyophilisée, qu'il faut reconstituer à l'aide de 1 mL du diluant (eau stérile pour injection, Ph Eur) fourni dans l'emballage. On doit suivre à la lettre les directives détaillées concernant la reconstitution et l'administration de **SOMAVERT** qui figurent dans l'emballage. Pour préparer la solution, aspirer 1 mL d'eau stérile pour injection, Ph Eur, et l'injecter 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 tourner 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 ou 20 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.

Reconstitution :

Produit parentéral :

Volume de la fiole	Volume de diluant nécessaire par fiole	Volume approximatif du mélange obtenu	Concentration nominale par mL
6 mL	1 mL d'eau stérile pour injection, Ph Eur	1 mL	10, 15 ou 20 mg de la protéine pegvisomant dans 1 mL de solution

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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.

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.

Biotransformation et excrétion : 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 l'intervalle 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.

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**.

Race : La variation des propriétés pharmacocinétiques de **SOMAVERT** chez cette population n'a fait l'objet d'aucune étude.

Insuffisance hépatique ou rénale : Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez des

patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

STABILITÉ ET CONSERVATION

SOMAVERT (pegvisomant pour injection) doit être conservé au réfrigérateur, à l'abri du gel, entre 2 et 8 °C, jusqu'au moment de sa reconstitution.

Solutions reconstituées

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

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

SOMAVERT (pegvisomant pour injection) est offert en fiole unidose dans un emballage renfermant également une fiole de 8 mL d'eau stérile pour injection, Ph Eur. Les 3 teneurs offertes sont :

SOMAVERT 10 mg Emballage de 1

SOMAVERT 15 mg Emballage de 1

SOMAVERT 20 mg Emballage de 1

Le bouchon de la fiole de **SOMAVERT** peut contenir du latex.

Composition

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 ou 20 mg de la protéine pegvisomant. Chaque fiole 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 monohydrate de phosphate monobasique de sodium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Pegvisomant pour injection

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

Description : Le pegvisomant est une protéine contenant 191 acides aminés fixés à des polymères (polyéthylène glycol 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.

ESSAIS CLINIQUES

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 4*).

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

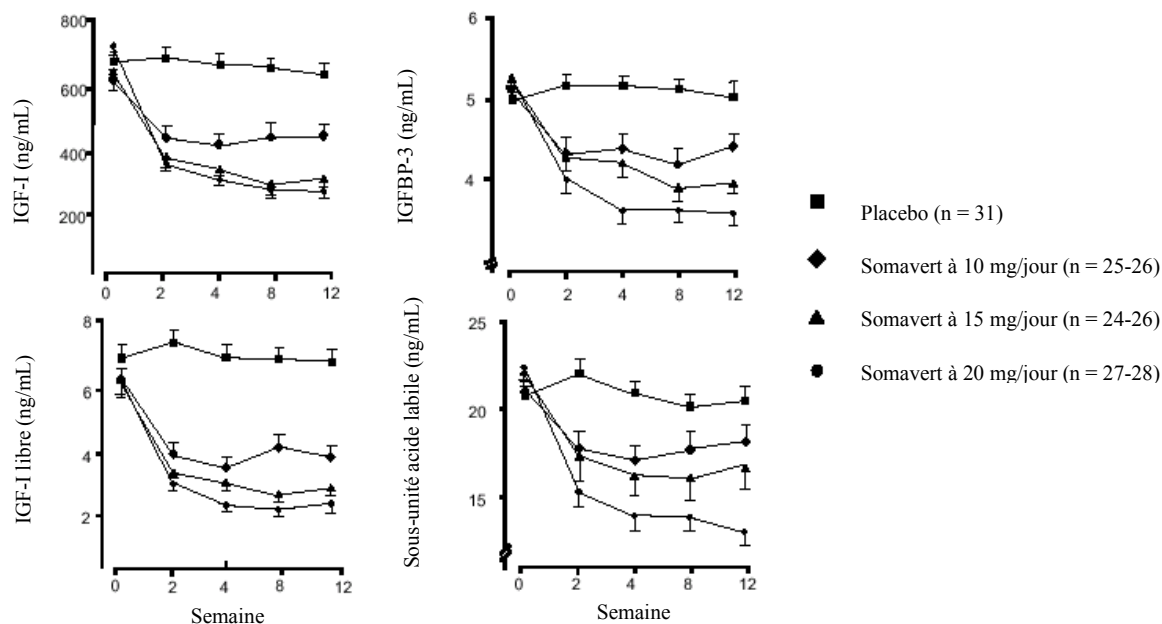


Tableau 4. Variation moyenne (intervalle de confiance à 95 %) des marqueurs sériques après 12 semaines

	SOMAVERT			Placebo n = 31
	10 mg/jour n = 25-26	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)

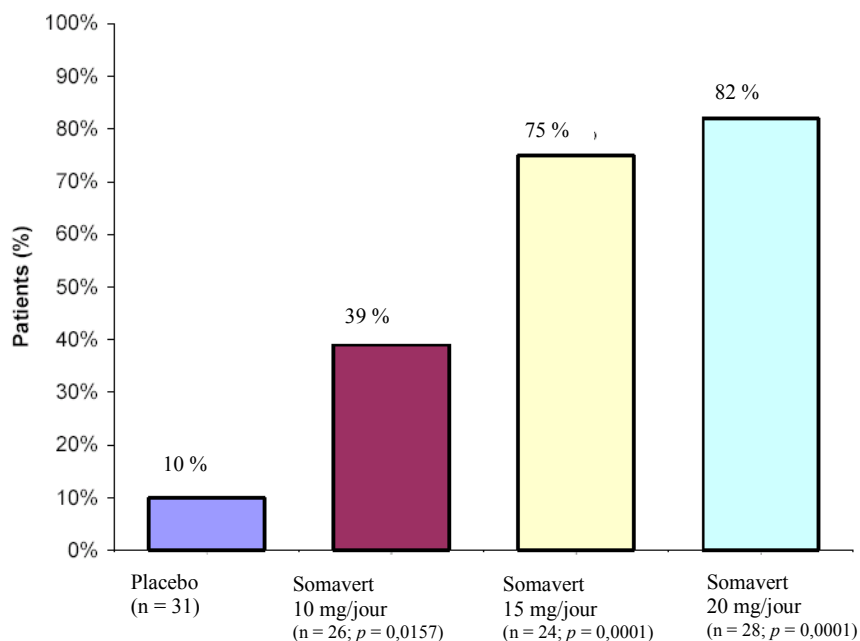
* valeur p vs placebo $\leq 0,0001$

† 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 5 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 5. 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

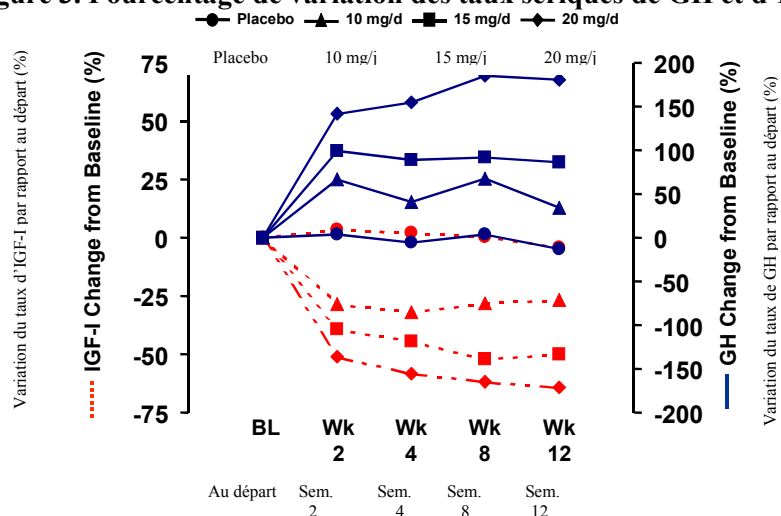
	SOMAVERT			Placebo n = 30
	10 mg/jour n = 26	15 mg/jour n = 24-25	20 mg/jour n = 26-27	
Grosseur des doigts	- 0,8 (- 1,5; - 0,2)	- 1,9 [†] (- 2,8; - 1,1)	- 2,5 [†] (- 3,8; - 1,2)	- 0,1 (- 1,0; 0,7)
Score total relatif aux signes et aux symptômes de l'acromégalie	- 2,5* (- 4,2; - 0,8)	- 4,4* (- 6,9; - 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 la rubrique INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Effets du médicament sur les résultats des 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 la rubrique 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.

TOXICOLOGIE

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 épaississement 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 graisseuse 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.

Carcinogénèse

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 carcinogénèse, 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 inertes non génotoxiques produisant ce type de néoplasme chez les rongeurs à la suite d'injections sous-cutanées répétées.

Mutagenèse

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.

Reproduction et tératologie

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.

Autres études

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.

RÉFÉRENCES

1. Ross RJM, Leung KC, Maamra M, et al. Binding and functional studies with the growth hormone receptor antagonist, B2036-PEG (Pegvisomant), reveal effects of pegylation and evidence that it binds to a receptor dimer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1716-23.
2. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor agonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000;342:1171-7.
3. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001;358:1754-9.
4. Anonymous. Integumentary System. In: Greaves P, editor. *Histopathology of Preclinical Toxicity Studies, Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier 2007: p. 10-67.
5. Greaves P. Soft tissue tumors including cardiovascular lesions. In: Bannasch P, Gossner W, editors. *Pathology of Neoplasia and Preneoplasia in Rodents*. 2nd ed. Stuttgart: Schattauer; 1997: p. 183-201.
6. Greaves P, Barsoum N. Tumors of soft tissues. In: Turusov V, Mohr U, editors. *Pathology of Tumours in Laboratory Animals, Tumours of the Rat*. Lyon: IARC Scientific Publications 1990: p. 597-613.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrSOMAVERT* pegvisomant pour injection

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée par suite de l'homologation de SOMAVERT pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de SOMAVERT. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Votre médecin vous a prescrit SOMAVERT (pegvisomant pour injection). Veuillez lire les instructions qui suivent au complet avant d'employer SOMAVERT de même que chaque fois que vous renouvellez votre ordonnance, juste au cas où des modifications auraient été apportées. S'il y a quoi que ce soit que vous ne comprenez pas ou que vous n'arrivez pas à faire, communiquez avec un professionnel de la santé. Les renseignements suivants ne sauraient remplacer une discussion sérieuse avec votre médecin.

Les raisons d'utiliser ce médicament :

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

Les effets de ce médicament :

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

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

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 peut contenir du latex.

L'ingrédient médicamenteux :

L'ingrédient actif est le pegvisomant.

Les ingrédients non médicinaux importants :

Il n'y en a aucun. Les ingrédients inactifs sont la glycine, le mannitol, le phosphate dibasique de sodium anhydre et le monohydrate de phosphate monobasique de sodium.

La présentation :

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 ou 20 mg de

la protéine pegvisomant.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser SOMAVERT si :

- vous souffrez ou avez déjà souffert d'une maladie du foie;
- vous prenez de l'insuline ou des médicaments contre le diabète, puisqu'il vous faudra peut-être en modifier la dose en présence de SOMAVERT;
- vous prenez des narcotiques (opioïdes) contre la douleur, puisqu'il vous faudra peut-être alors modifier la dose de SOMAVERT;
- vous êtes enceinte, croyez l'être, avez l'intention de le devenir ou n'utilisez pas de moyen contraceptif efficace;
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez (qu'ils soient vendus sur ordonnance ou en vente libre). 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.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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.

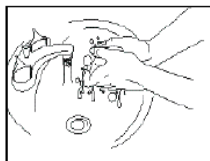
MODE D'EMPLOI

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.

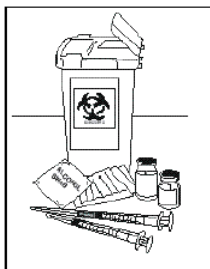
Ne prélevez qu'une dose de chaque fiole de SOMAVERT.

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.

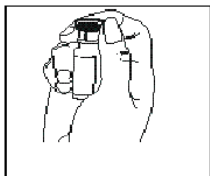


1. Lavez-vous les mains à l'eau tiède et au savon, puis séchez-les bien.



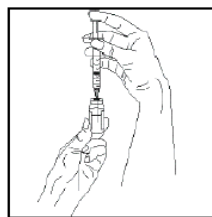
2. Rassemblez les fournitures nécessaires :
 - emballage de **SOMAVERT** à la température ambiante, renfermant une fiole de poudre (**SOMAVERT**) et une fiole de liquide (eau stérile pour injection, Ph Eur)
 - 1 seringue de 1 cc, munie d'une aiguille amovible de calibre 21 de 2,5 cm (1 po), pour le diluant
 - 1 seringue pour insuline de 1 cc, munie d'une aiguille de calibre 27 à 30 de 1,3 cm (1/2 po), fixée à la seringue en permanence (cette seringue servira à l'injection)
 - tampons antiseptiques ou imbibés d'alcool
 - contenant à rebuts destiné à recevoir les aiguilles utilisées

Reconstitution de SOMAVERT

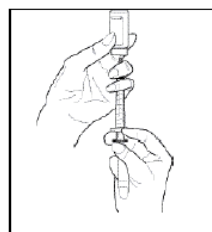


3. Retirez le capuchon de plastique protecteur des 2 fioles (médicament et diluant). Prenez soin de ne pas toucher les bouchons de caoutchouc qui, à cette étape-ci, sont propres. Si les bouchons entrent en contact avec quoi que ce soit, vous devrez les nettoyer à l'aide d'un tampon antiseptique ou imbibé d'alcool avant l'utilisation.

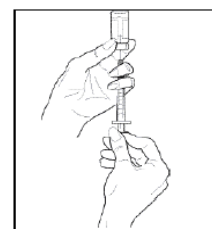
Retirez soigneusement le capuchon de l'aiguille amovible et mettez-le de côté. Cette aiguille est fixée à la seringue pour diluant.



4. Tirez le piston de la seringue pour diluant jusqu'à la marque de 1 cc. D'une main, tenez fermement la fiole de diluant et, de l'autre, enfoncez l'aiguille de la seringue dans le centre du bouchon de caoutchouc, puis dans la fiole. Appuyez doucement sur le piston pour injecter de l'air dans la fiole.

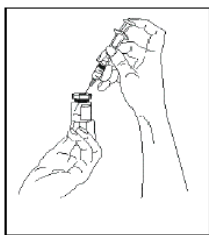


5. Retournez la fiole et la seringue avec soin, en les maintenant solidement, l'aiguille toujours enfoncée dans la fiole, puis portez-les au niveau de vos yeux.

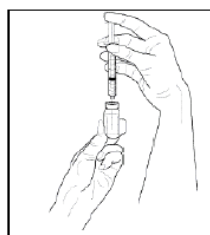


6. Glissez doucement une main le long de la fiole de diluant de façon à pouvoir tenir le goulot entre votre pouce et votre index, et à retenir la partie supérieure de la seringue avec vos autres doigts. De l'autre main, tirez doucement le piston de la seringue de façon à dépasser légèrement la marque de 1 cc.

Vérifiez la présence de bulles d'air dans la seringue. Le cas échéant, tapotez le cylindre de la seringue pour faire remonter les bulles à la surface, puis poussez le piston juste assez pour les évacuer dans la fiole. Assurez-vous que la seringue contient toujours 1 cc de diluant, puis retirez l'aiguille de la fiole. Celui-ci devrait encore contenir une bonne quantité de diluant. **Ne pas utiliser le diluant qui reste.**

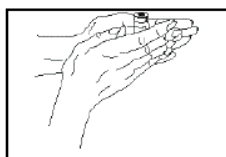


7. Enfoncez l'aiguille de la seringue pour diluant directement dans le bouchon de caoutchouc de la fiole de **SOMAVERT** (qui contient la poudre). Inclinez la seringue, puis appuyez doucement sur le piston pour laisser couler le diluant le long de la paroi intérieure de la fiole de **SOMAVERT**, et non pas directement sur la poudre. Une fois la seringue vide, retirez l'aiguille de la fiole. Jetez la fiole de diluant avec le reste de son contenu, de même que la seringue et l'aiguille ayant servi au prélèvement du diluant, conformément aux directives du professionnel de la santé. Pour éviter les blessures, ne remplacez le capuchon sur l'aiguille que suivant les consignes et les directives du professionnel de la santé.

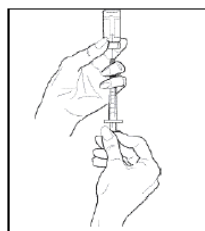


9. Nettoyez le bouchon de caoutchouc de la fiole de **SOMAVERT** à l'aide d'un tampon antiseptique ou imbibé d'alcool. Retirez soigneusement le capuchon de la seringue pour insuline (à laquelle est fixée une aiguille en permanence) et mettez-le de côté. Tirez le piston de la seringue jusqu'à la marque de 1 cc. D'une main, tenez fermement la fiole et, de l'autre, enfoncez l'aiguille droit dans le centre du bouchon de caoutchouc puis dans la fiole. Appuyez doucement sur le piston pour injecter de l'air dans la fiole.

Retournez la fiole et la seringue avec soin, en les maintenant solidement, l'aiguille toujours enfoncée dans la fiole, puis portez-les au niveau de vos yeux.



8. Placez la fiole de **SOMAVERT** à la verticale et faites-la rouler doucement entre vos mains pour dissoudre la poudre. **Ne la secouez pas, sinon vous pourriez rendre le médicament inactif.** Une fois la poudre dissoute, le mélange devrait être limpide. S'il paraît trouble, légèrement coloré ou si des particules y sont visibles, ne l'injectez pas. Informez-en votre pharmacien et demandez-lui une fiole de rechange. Ne jetez pas la première fiole au cas où le pharmacien vous demanderait de la rapporter. **Injectez SOMAVERT dans les 3 heures suivant sa reconstitution, sinon vous devrez le jeter.**



10. Comme vous l'avez fait précédemment, glissez doucement une main le long de la fiole de façon à pouvoir tenir le goulot entre votre pouce et votre index, et à retenir la partie supérieure de la seringue avec vos autres doigts. De l'autre main, tirez doucement le piston de la seringue pour extraire tout le contenu de la fiole (1 cc). Pour ce faire, vous devrez peut-être extraire lentement l'aiguille du bouchon au fur et à mesure du prélèvement.

11. Vérifiez la présence de bulles d'air dans la seringue. Le cas échéant, tapotez le cylindre de la seringue pour faire remonter les bulles à la surface, puis poussez le piston juste assez pour les évacuer dans la fiole. Assurez-vous que la seringue contient toujours 1 cc de mélange, puis retirez l'aiguille de la fiole.

Pour éviter de vous blesser pendant que vous vous préparez à l'injection, remplacez le capuchon sur l'aiguille selon les consignes du professionnel de la santé.

Préparation de l'injection

Injection

L'injection sous-cutanée (sous la peau) peut se faire dans le haut du bras ou de la cuisse, 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 consigner 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.



12. 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. Enlevez le capuchon de l'aiguille, le cas échéant.



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

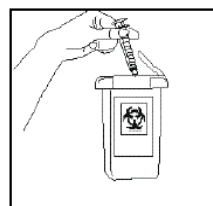


14. Assurez-vous de maintenir l'aiguille bien enfoncée dans la peau pendant que vous appuyez doucement sur le piston de la seringue pour en extraire le contenu.

Relâchez la peau et retirez l'aiguille d'un coup.



15. 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.



16. 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.

Surdose :

En cas de surdosage, il faut cesser l'administration de **SOMAVERT** et ne pas la reprendre. Si vous avez pris plus que la dose permise, communiquez immédiatement avec votre médecin ou un centre antipoison.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une injection de **SOMAVERT**, reprenez-vous le lendemain. Ne vous injectez pas une double dose pour compenser la dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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.

Des réactions allergiques (anaphylactiques) d'intensité légère à grave ont été signalées chez certains patients traités par SOMAVERT. Au nombre des réactions allergiques graves, on compte les suivants : 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; ou étourdissements. Communiquez immédiatement avec votre médecin si l'un de ces symptômes se manifeste.

Un petit nombre de patients ayant reçu **SOMAVERT** ont développé des troubles du foie. Mettez immédiatement fin au traitement par **SOMAVERT** et communiquez avec votre médecin dans les cas suivants :

- 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).

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.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de SOMAVERT, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez l'emballage de **SOMAVERT** au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C), à l'abri du gel, jusqu'au moment de mélanger la poudre et le liquide.

Vous pouvez conserver le médicament reconstitué (une fois la poudre et le liquide mélangés) à la température ambiante dans la fiole ou 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.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par l'intermédiaire du programme Canada Vigilance, recueille des renseignements sur les effets graves et inattendus des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en informer Canada Vigilance :

par téléphone sans frais : 1-866-234-2345
 par télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
 par Internet : www.santecanada.gc.ca/medeffet
 par courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

par la poste :

Programme Canada Vigilance
 Santé Canada
 Indice postal 0701E
 Ottawa (Ontario)
 K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les directives pour la déclaration des effets secondaires sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur le traitement de l'effet secondaire, veuillez consulter votre professionnel de la santé avant de communiquer avec Canada Vigilance. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse <http://www.pfizer.ca> ou en téléphonant au 1-800-463-6001.

Pfizer Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 17 novembre 2011