

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr *EGRIFTA*^{MD}

Tésamoréline injectable
Poudre lyophilisée injectable

1 mg et 2 mg de tésamoréline (sous forme d'acétate de tésamoréline) par fiole

Code ATC : H01AC06
Somatropine et agonistes de la somatropine

Theratechnologies inc.
2015 rue Peel, Suite 1100
Montréal (Québec) Canada
H3A 1T8
www.theratech.com

Date de rédaction :
26 mars 2015
Date de révision: 25 mars
2020

N° de contrôle de la présentation : 177087

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	19
SURDOSAGE.....	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	21
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	24
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	25
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ...	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
ESSAIS CLINIQUES.....	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	39
MICROBIOLOGIE	40
TOXICOLOGIE	40
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT ...	44

Pr *EGRIFTA*^{MD}
Tésamoréline injectable

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Injection par voie sous-cutanée	Poudre lyophilisée injectable / 1 mg de tésamoréline (sous forme d'acétate de tésamoréline) par fiole	Aucun
Injection par voie sous-cutanée	Poudre lyophilisée injectable / 2 mg de tésamoréline (sous forme d'acétate de tésamoréline) par fiole	Aucun

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

EGRIFTA^{MD} est indiqué dans le traitement de l'excès de tissu adipeux viscéral (TAV), défini par un tour de taille d'au moins 95 cm chez l'homme et d'au moins 94 cm chez la femme et confirmé par un taux de TAV de plus de 130 cm² mesuré par tomодensitométrie (TDM), chez les patients adultes infectés par le VIH, déjà traités, et atteints de lipodystrophie

Restrictions à l'utilisation :

- *EGRIFTA*^{MD} n'est pas indiqué pour la prise en charge de la perte de poids (effet neutre sur le poids).
- Le traitement par *EGRIFTA*^{MD} doit être réservé aux patients qui n'ont pas réussi à diminuer l'excès de TAV par l'alimentation et l'exercice.
- Comme l'innocuité cardiovasculaire à long terme et les bienfaits cardiovasculaires potentiels à long terme du traitement par *EGRIFTA*^{MD} n'ont pas été étudiés et ne sont pas connus, la pertinence de poursuivre le traitement par *EGRIFTA*^{MD} doit faire l'objet d'un examen attentif dans le cas des patients chez qui l'efficacité du traitement n'est pas clairement démontrée par le degré de diminution du tissu adipeux viscéral mesuré par le

tour de taille ou par TDM.

- Il n'existe aucune donnée qui appuie une meilleure observance du traitement antirétroviral chez les patients séropositifs pour le VIH qui prennent *EGRIFTA*^{MD}.

Gériatrie (> 65 ans) :

Il n'existe aucun renseignement sur l'utilisation d'*EGRIFTA*^{MD} chez les patients âgés de plus de 65 ans infectés par le VIH et atteints de lipodystrophie.

Pédiatrie (< 18 ans) :

EGRIFTA^{MD} est contre-indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

EGRIFTA^{MD} ne doit pas être administré :

- aux patients ayant une hypersensibilité avérée à la tésamoréline ou au mannitol (excipient);
- aux patients présentant un dérèglement de l'axe hypothalamo-hypophysaire provoqué par une hypophysectomie, un hypopituitarisme, une tumeur ou une opération de l'hypophyse, une irradiation de la tête ou un traumatisme cérébral antérieurs;
- aux patients atteints d'un cancer évolutif (qu'il s'agisse d'un cancer nouvellement diagnostiqué ou récurrent). Tout cancer préexistant doit être en rémission et le traitement de ce cancer doit être terminé avant l'instauration du traitement par *EGRIFTA*^{MD}.
- aux patientes enceintes;
- aux patients âgés de moins de 18 ans.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Une diminution de 1,0 cm du tour de taille doit être considérée comme la diminution minimale acceptable à titre de réponse satisfaisante après un traitement de six mois par *EGRIFTA*^{MD}.

Carcinogénèse et mutagenèse

EGRIFTA^{MD} provoque la libération de l'hormone de croissance (GH pour *growth hormone*) endogène, un facteur de croissance reconnu. Par conséquent, les patients atteints d'un cancer évolutif ne doivent pas être traités par *EGRIFTA*^{MD} (*consultez la section intitulée Contre-indications*).

Chez les patients ayant des antécédents de néoplasme non malin, l'instauration du traitement par *EGRIFTA*^{MD} doit être précédée d'une évaluation minutieuse de ses bienfaits potentiels. Chez les patients ayant des antécédents de cancer traité et stable, le traitement par *EGRIFTA*^{MD} ne doit être instauré qu'après une évaluation minutieuse des bienfaits potentiels du traitement par rapport au risque de reprise évolutive du cancer sous-jacent.

En outre, la décision d'entreprendre un traitement par *EGRIFTA*^{MD} doit être mûrement réfléchi compte tenu de l'augmentation du risque de base de cancer chez les patients séropositifs pour le VIH.

Endocrinien / métabolisme

Augmentation des taux d'IGF-1

EGRIFTA^{MD} stimule la production de GH et augmente le taux sérique du facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-1). Comme l'IGF-1 est un facteur de croissance et que l'effet de l'augmentation prolongée des taux d'IGF-1 sur le développement ou l'évolution des cancers n'est pas connu, les taux d'IGF-1 doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement par *EGRIFTA*^{MD} et le traitement doit être arrêté chez les patients qui présentent un score en écart-type (SDS pour *standard deviation score*) de l'IGF-1 supérieur à 2 après 26 semaines.

Intolérance au glucose

Le traitement par *EGRIFTA*^{MD} peut occasionner une intolérance au glucose. Pendant les essais cliniques de phase III, les pourcentages de patients qui présentaient une augmentation du taux d'HbA_{1c} ($\geq 6,5$ %) par rapport aux valeurs de départ à la semaine 26 étaient respectivement de 4,5 % dans le groupe recevant *EGRIFTA*^{MD} et de 1,3 % dans le groupe recevant le placebo. On a observé un risque de diabète plus élevé chez les patients recevant *EGRIFTA*^{MD} (taux d'HbA_{1c} $\geq 6,5$ %) que chez les patients recevant le placebo [risque relatif approché en intention de traiter de 3,3 (IC 1,4, 9,6)]. Par conséquent, l'état glycémique du patient doit être évalué soigneusement avant l'instauration du traitement par *EGRIFTA*^{MD}. De plus, tous les patients traités par *EGRIFTA*^{MD} doivent faire l'objet d'une surveillance périodique pour déceler tout changement dans le métabolisme du glucose permettant de diagnostiquer une intolérance au glucose ou un diabète. Le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire reconnu et les patients qui ont une intolérance au glucose présentent un risque élevé de diabète. La prudence s'impose lorsqu'on traite par *EGRIFTA*^{MD} des patients séropositifs pour le VIH atteints de lipodystrophie si une intolérance au glucose ou un diabète se manifeste, et il faut envisager sérieusement l'arrêt du traitement par *EGRIFTA*^{MD} dans le cas des patients chez qui l'efficacité du traitement n'est pas clairement mise en évidence par le degré de diminution du tissu adipeux viscéral mesuré par le tour de taille ou par TDM.

Comme *EGRIFTA*^{MD} augmente le taux d'IGF-1, les patients diabétiques qui reçoivent un traitement continu par *EGRIFTA*^{MD} doivent faire l'objet d'une surveillance à intervalles réguliers pour déceler l'apparition ou l'aggravation possibles d'une rétinopathie.

Rétention liquidienne

Une rétention liquidienne probablement liée au déclenchement de la sécrétion de GH peut survenir pendant le traitement par *EGRIFTA*^{MD}. Elle se manifeste par une augmentation de la turgescence tissulaire et une gêne musculo-squelettique qui entraînent divers effets indésirables (p. ex., œdème, arthralgie, syndrome du tunnel carpien) qui sont passagers ou qui disparaissent après l'arrêt du traitement.

Maladie aiguë grave

À la suite d'un traitement par une quantité pharmacologique de GH, une hausse de la mortalité a été signalée chez les patients atteints d'une maladie aiguë grave imputable aux complications d'une intervention chirurgicale à cœur ouvert, d'une intervention chirurgicale abdominale ou de traumatismes accidentels multiples et chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire aiguë. *EGRIFTA*^{MD} n'a fait l'objet d'aucune étude chez les patients atteints d'une maladie aiguë grave. Comme *EGRIFTA*^{MD} stimule la production de GH, il faut envisager sérieusement la possibilité de mettre fin au traitement par *EGRIFTA*^{MD} chez les patients gravement malades.

Immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité peuvent se manifester chez les patients traités par *EGRIFTA*^{MD}. De telles réactions se sont produites chez 3,6 % des patients atteints de lipodystrophie associée au VIH traités par *EGRIFTA*^{MD} dans les essais cliniques de phase III. Ces réactions comprenaient un prurit, un érythème, des bouffées vasomotrices, une urticaire et d'autres éruptions cutanées. Si on soupçonne une réaction d'hypersensibilité, il faut conseiller au patient d'arrêter immédiatement le traitement par *EGRIFTA*^{MD} et de consulter un médecin sans tarder.

Comme c'est le cas pour tous les peptides et protéines thérapeutiques, il existe un risque de formation *in vivo* d'anticorps dirigés contre *EGRIFTA*^{MD}. Dans tous les essais cliniques de phase III réunis, on a décelé des anticorps IgG anti-tésamoréline chez 49,5 % des patients traités par *EGRIFTA*^{MD} pendant 26 semaines et chez 47,4 % des patients ayant reçu *EGRIFTA*^{MD} pendant 52 semaines. Dans le sous-ensemble de patients qui ont eu des réactions d'hypersensibilité, 85,2 % présentaient des anticorps IgG anti-tésamoréline (consultez la section intitulée **EFFETS INDÉSIRABLES, Immunogénicité**).

Peau

L'injection d'*EGRIFTA*^{MD} peut être associée à des réactions au point d'injection, dont un érythème, un prurit, une douleur, une irritation et une ecchymose au point d'injection. La fréquence des réactions au point d'injection a été de 24,5 % chez les patients traités par *EGRIFTA*^{MD} et de 14,4 % chez les patients recevant le placebo pendant les 26 premières semaines de traitement dans les essais cliniques de phase III. Chez les patients qui ont poursuivi le traitement par *EGRIFTA*^{MD} pendant une période supplémentaire de 26 semaines, la fréquence des réactions au point d'injection a été de 6,1 %. Pour diminuer la fréquence des réactions au point d'injection, on recommande de faire la rotation des points d'injection à différents endroits de l'abdomen. L'injection ne doit pas se faire dans un tissu cicatrisé, dans une ecchymose ni dans le nombril.

Populations particulières

Femmes enceintes :

EGRIFTA^{MD} est contre-indiqué chez les femmes enceintes. Pendant la grossesse, le tissu adipeux viscéral augmente à la suite de changements métaboliques et hormonaux normaux. Modifier ces changements physiologiques de la grossesse en traitant la patiente par *EGRIFTA*^{MD} ne procure aucun bienfait connu et peut nuire au fœtus. L'administration d'acétate de tésamoréline à des rates pendant l'organogenèse et la lactation a entraîné une hydrocéphalie chez les rats à une dose à peu près égale à la dose clinique dans chaque cas, d'après la mesure de l'exposition au médicament (ASC). En cas de grossesse, il faut cesser le traitement par *EGRIFTA*^{MD}. Si *EGRIFTA*^{MD} est administré pendant la grossesse ou si une grossesse survient pendant le traitement par *EGRIFTA*^{MD}, la patiente doit être informée des risques possibles pour le fœtus.

Femmes qui allaitent :

On recommande aux mères infectées par le VIH de ne pas allaiter leurs nourrissons pour éviter le risque de transmission postnatale du VIH. Compte tenu à la fois de la possibilité de transmission de l'infection par le VIH et du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités, les mères qui reçoivent *EGRIFTA*^{MD} ne doivent pas donner de lait maternel à leurs nourrissons.

Pédiatrie (< 18 ans) :

EGRIFTA^{MD} est contre-indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans. L'innocuité et l'efficacité d'*EGRIFTA*^{MD} chez les enfants n'ont pas été établies, et il existe un risque que l'excès de GH et d'IGF-1 entraîne une accélération de la croissance linéaire et une croissance excessive chez les enfants dont les épiphyses ne sont pas soudées.

Gériatrie (> 65 ans) :

Il n'existe aucun renseignement sur l'utilisation d'*EGRIFTA*^{MD} chez les patients âgés de plus de 65 ans infectés par le VIH et atteints de lipodystrophie.

Insuffisance rénale et hépatique

L'innocuité, l'efficacité et les caractéristiques pharmacocinétiques d'*EGRIFTA*^{MD} chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été établies.

Surveillance et essais de laboratoire

Glycémie

Les patients traités par *EGRIFTA*^{MD} doivent faire l'objet d'une surveillance périodique pour déceler tout changement dans le métabolisme du glucose.

La prudence s'impose lorsqu'on traite par *EGRIFTA*^{MD} des patients infectés par le VIH atteints de lipodystrophie si une intolérance au glucose ou un diabète se manifeste, et il faut envisager sérieusement l'arrêt du traitement par *EGRIFTA*^{MD} dans le cas des patients chez qui l'efficacité

du traitement n'est pas clairement démontrée par le degré de diminution du tissu adipeux viscéral mesuré par le tour de taille ou par TDM.

Comme *EGRIFTA*^{MD} augmente le taux d'IGF-1, les patients diabétiques qui reçoivent un traitement continu par *EGRIFTA*^{MD} doivent faire l'objet d'une surveillance à intervalles réguliers pour déceler l'apparition ou l'aggravation possibles d'une rétinopathie.

IGF-1

Les taux d'IGF-1 doivent faire l'objet d'une surveillance pendant le traitement par *EGRIFTA*^{MD} et le traitement doit être arrêté chez les patients qui présentent un SDS de l'IGF-1 supérieur à 2 après 26 semaines.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Durant la période de traitement initiale de 26 semaines (phase principale) des deux études contrôlées par placebo réunies, les effets indésirables du médicament observés le plus souvent ont été ceux probablement liés au déclenchement de la sécrétion de GH, comme une arthralgie, une douleur aux extrémités, un œdème périphérique et une myalgie (25,6 % dans le groupe recevant *EGRIFTA*^{MD} comparativement à 13,7 % dans le groupe recevant le placebo), et des réactions locales au point d'injection, comme un érythème et un prurit au point d'injection (24,5 % dans le groupe recevant *EGRIFTA*^{MD} comparativement à 14,4 % dans le groupe recevant le placebo). Il y a eu des réactions d'hypersensibilité chez 2,9 % des patients traités par *EGRIFTA*^{MD}. Ce sont 9,6 % des patients recevant *EGRIFTA*^{MD} et 6,8 % des patients recevant le placebo qui ont cessé le traitement à cause d'effets indésirables. De plus, 4,2 et 4,6 % des patients traités par *EGRIFTA*^{MD} ont abandonné l'étude à cause d'effets indésirables et ont présenté respectivement un effet indésirable lié à la GH et des réactions au point d'injection. La fréquence des effets indésirables graves était semblable dans le groupe recevant *EGRIFTA*^{MD} et dans le groupe recevant le placebo (3,7 % vs 4,2 %).

Durant les 26 semaines de traitement suivantes (phase de prolongation), 2,4 % des patients du groupe T-T (patients traités par *EGRIFTA*^{MD} durant les semaines 0 à 26 et traités par *EGRIFTA*^{MD} durant les semaines 26 à 52) et 5,2 % des patients du groupe T-P (patients traités par *EGRIFTA*^{MD} durant les semaines 0 à 26 et recevant le placebo durant les semaines 26 à 52) ont cessé le traitement à cause d'effets indésirables.

Effets indésirables du médicament déterminés 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 événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Sept cent quarante (740) patients infectés par le VIH qui présentaient un excès de graisse abdominale ont été exposés à *EGRIFTA*^{MD} dans deux études de phase III à répartition aléatoire et à double insu contrôlées par placebo. Plus précisément, parmi ces patients, 543 ont d'abord reçu *EGRIFTA*^{MD} durant la phase principale initiale de 26 semaines contrôlée par placebo de ces études, puis *EGRIFTA*^{MD} (n = 246) ou un placebo (n = 135) durant la phase de prolongation de 26 semaines, et 197 ont d'abord reçu un placebo durant la phase principale, puis *EGRIFTA*^{MD} durant la phase de prolongation (*consultez la section intitulée Essais cliniques*).

Les effets indésirables du médicament étaient définis comme les effets indésirables apparus sous traitement qui ont été observés à une fréquence plus élevée dans le groupe recevant le traitement actif que dans le groupe recevant le placebo et qui étaient considérés comme étant liés à *EGRIFTA*^{MD} ou comme ayant un lien pharmacologique potentiel avec ce médicament. Les tableaux 1 et 2 présentent les effets indésirables fréquents et très fréquents du médicament observés durant la phase principale de 26 semaines des deux études réunies ainsi que les effets indésirables survenus entre les semaines 26 et 52 de la phase de prolongation des deux études réunies, tandis que les tableaux 3 et 4 présentent les effets indésirables peu fréquents du médicament qui se sont manifestés chez plus d'un patient traité par *EGRIFTA*^{MD}. Comme aucun groupe de patients n'a reçu un placebo pendant 52 semaines, seuls les effets indésirables du médicament survenus entre les semaines 26 et 52 à une fréquence plus élevée chez les patients ayant été répartis aléatoirement de façon à recevoir *EGRIFTA*^{MD} pendant 52 semaines que chez les patients ayant cessé le traitement par *EGRIFTA*^{MD} à la semaine 26 figurent dans les tableaux 2 et 4. Les patients ayant présenté le même effet indésirable à plusieurs reprises ont été comptés une seule fois selon la gravité maximale pour le terme privilégié correspondant.

Tableau 1. Effets indésirables fréquents et très fréquents du médicament (fréquence d'au moins 1 % pendant la phase principale de 26 semaines des deux études réunies)

Système ou appareil de l'organisme Terme privilégié	<i>EGRIFTA</i> ^{MD} à 2 mg/jour (n = 543) %	Placebo (n = 263) %
Affections cardiaques Palpitations	1,1	0,4
Affections gastro-intestinales Nausées Vomissements Dyspepsie Douleur abdominale haute	4,4 2,6 1,7 1,1	3,8 0,0 0,8 0,8
Troubles généraux et anomalies au point d'administration Érythème au point d'injection Prurit au point d'injection Œdème périphérique Douleur au point d'injection Irritation au point d'injection Douleur Hémorragie au point d'injection Urticaire au point d'injection Enflure au point d'injection Réaction au point d'injection Douleur thoracique Éruption cutanée au point d'injection	8,5 7,6 6,1 4,1 2,9 1,7 1,7 1,7 1,5 1,3 1,1 1,1	2,7 0,8 2,3 3,0 1,1 1,1 0,4 0,4 0,4 0,8 0,8 0,0
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions Claquage musculaire	1,1	0,0
Examens et analyses Augmentation du taux sérique de créatine-phosphokinase	1,5	0,4
Troubles du métabolisme et de la nutrition Hypertriglycémie	1,1 [§]	0,4
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif Arthralgie Douleur aux extrémités Myalgie Douleur musculo-squelettique Raideur musculo-squelettique Raideur articulaire	13,3 6,1 5,5 1,8 1,7 1,5	11,0 4,6 1,9 0,8 0,4 0,8

Système ou appareil de l'organisme Terme privilégié	<i>EGRIFTA</i>^{MD} à 2 mg/jour (n = 543) %	Placebo (n = 263) %
Spasmes musculaires	1,1	0,8
Enflure articulaire	1,1	0,0
Affections du système nerveux		
Paresthésie	4,8	2,3
Hypoesthésie	4,2	1,5
Syndrome du canal carpien	1,5	0,0
Affections psychiatriques		
Dépression	2,0	1,5
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	3,7	1,5
Prurit	2,4	1,1
Sueurs nocturnes	1,1	0,4
Affections vasculaires		
Hypertension	1,3	0,8

§ Remarque : tous les patients admis à l'étude avaient un taux de triglycérides initial élevé (taux variant de 4,2 à 37 mmol/L).

Dans les essais cliniques de phase III sur *EGRIFTA*^{MD}, le taux initial moyen d'HbA_{1c} (à la semaine 0) était de 5,26 % chez les patients recevant *EGRIFTA*^{MD} et de 5,28 % chez les patients recevant le placebo. À la semaine 26, le taux moyen d'HbA_{1c} était plus élevé chez les patients traités par *EGRIFTA*^{MD} que chez les patients recevant le placebo (5,39 % chez les patients traités par *EGRIFTA*^{MD} comparativement à 5,28 % chez ceux recevant le placebo; différence thérapeutique moyenne de 0,12 %, $p = 0,0004$). Les patients recevant *EGRIFTA*^{MD} présentaient un risque accru de diabète (taux d'HbA_{1c} $\geq 6,5$ %) comparativement aux patients recevant le placebo (4,5 % vs 1,3 %); le rapport des risques instantanés était de 3,3 (IC 1,4, 9,6).

Tableau 2. Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients et à une fréquence plus élevée chez les patients traités par EGRIFTA^{MD} que chez les patients recevant le placebo durant la phase de prolongation de 26 semaines des deux études réunies (de la semaine 26 à la semaine 52)

Classe par système et organe Terme privilégié	<i>EGRIFTA^{MD}</i> – <i>EGRIFTA^{MD}</i> (n = 246) %	<i>EGRIFTA^{MD}</i> – placebo (n = 135) %
Affections gastro-intestinales Vomissements	2,0	0,7
Troubles généraux et anomalies au point d'administration Prurit au point d'injection Œdème périphérique Érythème au point d'injection	2,0 2,0 1,2	0,0 0,0 0,0
Affections musculo- squelettiques et du tissu conjonctif Douleur aux extrémités Myalgie	3,3 1,2	0,7 0,0
Affections du système nerveux Paresthésie Hypoesthésie Neuropathie périphérique Étourdissements	1,6 1,6 1,6 1,6	1,5 0,7 1,5 1,5
Affections psychiatriques Dépression Insomnie	1,6 1,2	0,7 0,0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Prurit Urticaire Sueurs nocturnes	1,2 1,2 1,2	0,7 0,0 0,0
Affections vasculaires Hypertension Bouffée vasomotrice	1,6 1,2	1,5 0,7

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques (< 1%)

Tableau 3. Effets indésirables moins fréquents du médicament observés pendant les essais cliniques (apparus chez plus d'un patient de l'étude pendant la phase principale de 26 semaines des deux études réunies)

Systèmes et appareils de l'organisme	Effets indésirables du médicament
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie, polycythémie
Affections cardiaques	Tachycardie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige
Affections endocriniennes	Hypogonadisme
Affections oculaires	Conjonctivite, enflure des yeux
Affections gastro-intestinales	Météorisme abdominal, sécheresse de la bouche, flatulences, paresthésie buccale, malaise gastrique
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Masse au point d'injection, asthénie, kyste, hausse d'énergie, nodule au point d'injection, enflure localisée
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions	Lésion d'un membre, épicondylite
Examens et analyses	Prise de poids, hausse de la glycémie, hausse de l'insulinémie, perte de poids
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperlipidémie, diminution de l'appétit, intolérance au glucose, hyperglycémie, goutte
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Faiblesse musculaire, fasciite plantaire, ténosynovite sténosante, arthrite, masse axillaire, doigt à ressort
Affections du système nerveux	Dysgueusie, sciatique, migraine, céphalée d'origine sinusale, paralysie faciale, céphalée de tension
Affections psychiatriques	Stress
Affections du rein et des voies urinaires	Dysurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Hypertrophie mammaire, hypertrophie bénigne de la prostate, sensibilité mammaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Hyperréactivité bronchique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peau sèche, trouble cutané, éruption cutanée papuleuse

Tableau 4. Effets indésirables moins fréquents du médicament observés pendant les essais cliniques (apparus chez plus d'un patient de l'étude pendant la phase de prolongation de 26 semaines des deux études réunies)

Systèmes et appareils de l'organisme	Effets indésirables du médicament
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphadénopathie
Affections endocriniennes	Hypogonadisme
Affections gastro-intestinales	Gastrite, météorisme abdominal, malaise gastrique
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Irritation au point d'injection, douleur thoracique, nodule au point d'injection, réaction au point d'injection, hémorragie au point d'injection
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions	Claquage musculaire
Examens et analyses	Souffle cardiaque
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Raideur musculo-squelettique, raideur articulaire, douleur musculo-squelettique, douleur thoracique d'origine musculo-squelettique
Affections du système nerveux	Syndrome du canal carpien, trouble de la mémoire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose

Résultats anormaux des analyses hématologiques et biochimiques

Tableau 5. Variations ou anomalies notables des résultats des analyses biochimiques et hématologiques effectuées en laboratoire à la semaine 26

Paramètre	Critères déterminant une variation ou une anomalie notable	<i>EGRIFTA</i>^{MD} 2 mg/jour (n = 543)	Placebo (n = 263)
Alanine-aminotransférase	> 3 LSN	5 (0,9 %)	0
	> 10 LSN	0	0
Phosphatase alcaline	> 1,5 LSN	5 (0,9 %)	4 (1,5 %)
Aspartate-aminotransférase	> 3 LSN	1 (0,2 %)	2 (0,8 %)
	> 10 LSN	0	0
Bilirubine totale	> 1,2 LSN	60 (11,0 %)	40 (15,2 %)
Cholestérol total	Augmentation de 25 % par rapport aux valeurs initiales	25 (4,6 %)	11 (4,2 %)

Paramètre	Critères déterminant une variation ou une anomalie notable	<i>EGRIFTA</i>^{MD} 2 mg/jour (n = 543)	Placebo (n = 263)
Créatine-kinase	> 200 UI/L et augmentation de plus de 20 % par rapport aux valeurs obtenues au moment de la sélection	71 (13,1 %)	24 (9,1 %)
Créatinine	> 1,5 LSN	1 (0,2 %)	0
Glycémie à jeun	Augmentation par rapport aux valeurs obtenues au moment de la sélection et > 7 mmol/L	21 (3,9)	7 (2,7 %)
Cholestérol HDL	Diminution de 25 % par rapport aux valeurs initiales	19 (3,5)	18 (6,8)
Cholestérol LDL	Augmentation de 25 % par rapport aux valeurs initiales	58 (10,7 %)	29 (11,0 %)
Potassium	< 3,0 mmol/L	1 (0,2 %)	1 (0,4 %)
Triglycérides	Augmentation de 25 % par rapport aux valeurs initiales	82 (15,1 %)	60 (22,8 %)
Éosinophiles	> 1,1 LSN	13 (2,4 %)	6 (2,3 %)
Érythrocytes	Variation d'au moins 10 % par rapport aux valeurs obtenues au moment de la sélection	68 (12,5 %)	21 (8,0 %)
Hémoglobine	< 10 g/dL et diminution d'au moins 2 g/dL par rapport aux valeurs obtenues au moment de la sélection	0	0
Leucocytes	< 0,8 LIN	9 (1,7 %)	7 (2,7 %)
Lymphocytes	> 1,1 LSN	7 (1,3 %)	4 (1,5 %)
Neutrophiles	< 0,9 LIN	39 (7,2 %)	16 (6,1 %)
Plaquettes	< LIN	16 (2,9 %)	9 (3,4 %)

Tableau 6. Variations ou anomalies notables des résultats des analyses biochimiques et hématologiques effectuées en laboratoire à la semaine 52

Paramètre	Critères déterminant une variation ou une anomalie notable	<i>EGRIFTA</i>^{MD} – <i>EGRIFTA</i>^{MD} (n = 246)	<i>EGRIFTA</i>^{MD} – placebo (n = 135)
Alanine-aminotransférase	> 3 LSN	3 (1,2 %)	0
	> 10 LSN	0	0
Phosphatase alcaline	> 1,5 LSN	5 (2,0 %)	2 (1,5 %)
Aspartate-aminotransférase	> 3 LSN	2 (0,8 %)	0
	> 10 LSN	0	0
Bilirubine totale	> 1,2 LSN	20 (8,1 %)	17 (12,6 %)

Paramètre	Critères déterminant une variation ou une anomalie notable	<i>EGRIFTA</i> ^{MD} – <i>EGRIFTA</i> ^{MD} (n = 246)	<i>EGRIFTA</i> ^{MD} – placebo (n = 135)
Cholestérol total	Augmentation de 25 % par rapport aux valeurs initiales	18 (7,3 %)	8 (5,9 %)
Créatine-kinase	> 200 UI/L et augmentation de plus de 20 % par rapport aux valeurs obtenues au moment de la sélection	37 (15,0 %)	11 (8,1 %)
Créatinine	> 1,5 LSN	0	0
Glycémie à jeun	Augmentation par rapport aux valeurs obtenues au moment de la sélection et > 7 mmol/L	7 (2,8 %)	6 (4,4 %)
Cholestérol HDL	Diminution de 25 % par rapport aux valeurs initiales	19 (7,7)	6 (4,4)
Cholestérol LDL	Augmentation de 25 % par rapport aux valeurs initiales	32 (13,0 %)	15 (11,1 %)
Magnésium	> 5,5 mmol/L	0	0
Potassium	< 3,0 mmol/L	1 (0,4 %)	0
Triglycérides	Augmentation de 25 % par rapport aux valeurs initiales	42 (17,1 %)	20 (14,8 %)
Éosinophiles	> 1,1 LSN	12 (4,9)	3 (2,2)
Érythrocytes	Variation d'au moins 10 % par rapport aux valeurs obtenues au moment de la sélection	44 (17,9)	16 (11,9)
Leucocytes	< 0,8 LIN	6 (2,4)	2 (1,5)
Lymphocytes	> 1,1 LSN	3 (1,2)	2 (1,5)
Neutrophiles	< 0,9 LIN	22 (8,9)	7 (5,2)
Plaquettes	< LIN	12 (4,9)	5 (3,7)

Immunogénicité

Dans tous les essais cliniques de phase III réunis, on a décelé des anticorps IgG anti-tésamoréline chez 49,5 % des patients traités par *EGRIFTA*^{MD} pendant 26 semaines et chez 47,4 % des patients ayant reçu *EGRIFTA*^{MD} pendant 52 semaines. Dans le sous-ensemble de patients qui ont eu des réactions d'hypersensibilité, 85,2 % présentaient des anticorps IgG anti-tésamoréline. Une réaction croisée avec la somatocrinine ou GHRH (*growth hormone – releasing hormone*) endogène a été observée chez environ 60 % des patients ayant produit des anticorps anti-tésamoréline. Les patients qui avaient des anticorps IgG anti-tésamoréline et ceux qui n'en avaient pas présentaient une diminution moyenne semblable du tissu adipeux viscéral (TAV) et de la réponse IGF-1, ce qui indique que la présence d'anticorps n'altérerait pas l'efficacité d'*EGRIFTA*^{MD}. Dans un groupe de patients qui avaient des anticorps dirigés contre la tésamoréline après 26 semaines de traitement (56 %) et qui ont été réévalués six mois plus tard, après l'arrêt du traitement par *EGRIFTA*^{MD}, 18 % présentaient toujours des anticorps.

Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation

Les effets indésirables les plus fréquents observés après la commercialisation d'*EGRIFTA*^{MD}, peu importe leur cause, ont été les suivants :

Affections gastro-intestinales : Nausées, diarrhée, météorisme abdominal.

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : Inefficacité du médicament, ecchymose au point d'injection, érythème au point d'injection, hémorragie au point d'injection, douleur au point d'injection, prurit au point d'injection, éruption cutanée au point d'injection, enflure au point d'injection, masse au point d'injection, enflure localisée, douleur, œdème périphérique, fatigue.

Examens et analyses : Hausse de la glycémie, prise de poids.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Arthralgie, enflure articulaire, myalgie, douleur aux extrémités, dorsalgie.

Affections du système nerveux : Céphalée, hypoesthésie, paresthésie, syndrome du canal carpien, étourdissements, neuropathie périphérique.

Affections psychiatriques : Insomnie, dépression.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Éruption cutanée, prurit.

Affections vasculaires : Hypertension.

Pendant la période de pharmacovigilance consécutive à la commercialisation d'*EGRIFTA*^{MD}, on a également signalé les effets indésirables suivants :

- Diabète sucré, intolérance au glucose, anomalie de la glycémie et altération de la glycémie à jeun (consultez la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Hypersensibilité (consultez la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Les données publiées indiquent que la GH peut moduler l'activité du cytochrome P450 (CYP450).

Simvastatine

L'effet de l'administration de doses multiples d'*EGRIFTA*^{MD} (2 mg) sur les caractéristiques pharmacocinétiques de la simvastatine (un substrat de l'isoenzyme CYP3A4) et de la simvastatine acide a été évalué chez des sujets en santé. L'administration concomitante d'*EGRIFTA*^{MD} et de simvastatine (un substrat sensible de l'isoenzyme CYP3A) a entraîné une diminution de 8 % du degré d'absorption (ASC_{inf}) et une augmentation de 5 % de la vitesse d'absorption (C_{max}) de la simvastatine. Dans le cas de la simvastatine acide, on a observé une diminution de 15 % de l' ASC_{inf} et une diminution de 1 % de la C_{max} .

Ritonavir

L'effet de l'administration de doses multiples d'*EGRIFTA*^{MD} (2 mg) sur les caractéristiques pharmacocinétiques du ritonavir (un inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4) a été évalué chez des sujets en santé. L'administration concomitante d'*EGRIFTA*^{MD} et de ritonavir a entraîné une diminution de 9 % de l' ASC_{inf} et une diminution de 11 % de la C_{max} du ritonavir.

Ces résultats indiquent qu'*EGRIFTA*^{MD} n'influe pas de façon significative sur l'activité de l'isoenzyme CYP3A. Par conséquent, l'un ou l'autre de ces produits médicaux peut être administré en même temps qu'*EGRIFTA*^{MD} sans qu'il soit nécessaire d'ajuster son schéma posologique. Cependant, les autres isoenzymes du CYP450 n'ont pas été évaluées avec *EGRIFTA*^{MD}. Les données dont on dispose indiquent que la GH peut altérer (augmenter) la clairance des composés qui sont métabolisés par les enzymes hépatiques du CYP450 (p. ex., les corticostéroïdes, les stéroïdes sexuels, les anticonvulsivants, la cyclosporine), ce qui entraîne une diminution des taux plasmatiques de ces composés. La signification clinique de cet effet n'est pas connue; cependant, il faut surveiller les patients traités de façon concomitante par un substrat d'une isoenzyme du CYP450 pour s'assurer du maintien de l'efficacité thérapeutique de ces médicaments.

Dans le cas des patients qui présentent un déficit en ACTH et qui reçoivent une glucocorticothérapie de substitution, ce traitement de substitution doit être surveillé et ajusté pour que la dose administrée demeure suffisante, puisqu'il peut être nécessaire d'augmenter la dose d'entretien ou la dose administrée en cas de stress après l'instauration du traitement par *EGRIFTA*^{MD}.

Aucune autre étude sur les interactions médicament-médicament n'a été menée. Cependant,

durant les essais cliniques, l'administration d'*EGRIFTA*^{MD} pendant un maximum de 52 semaines n'a pas nui à l'efficacité antirétrovirale, comme le montre l'absence d'effet sur le nombre moyen de lymphocytes CD4 circulants ou sur la charge virale.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction entre *EGRIFTA*^{MD} et des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction entre *EGRIFTA*^{MD} et des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament sur les analyses de laboratoire

Aucun effet d'*EGRIFTA*^{MD} sur les analyses de laboratoire n'a été établi.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose d'*EGRIFTA*^{MD} recommandée est de 2 mg injectés par voie sous-cutanée (s.c.) une fois par jour. Il est recommandé de pratiquer l'injection dans l'abdomen et de faire la rotation des injections à différents endroits de l'abdomen. L'injection ne doit pas se faire dans un tissu cicatrisé, dans une ecchymose ni dans le nombril.

Dose oubliée

Si on oublie une injection, il ne faut pas doubler la dose au moment de l'injection suivante. Il faut plutôt administrer la dose habituelle comme prévu à la prochaine injection.

Administration

EGRIFTA^{MD} est disponible sous forme de poudre lyophilisée en deux dosages : 1 mg par fiole ou 2 mg par fiole.

Si le format de fiole de 1 mg est utilisé, le contenu de deux fioles d'*EGRIFTA*^{MD} doit être reconstitué à l'aide du diluant fourni dans l'emballage (eau stérile pour injection) (*consultez la sous-section intitulée Reconstitution*).

Si le format de fiole de 2 mg est utilisé, le contenu d'une fiole d'*EGRIFTA*^{MD} doit être reconstitué à l'aide du diluant fourni dans l'emballage (eau stérile pour injection) (*consultez la sous-section intitulée Reconstitution*).

Reconstitution :

Produits administrés par voie parentérale :

Présentation	Volume de la fiole	Volume de diluant nécessaire par fiole*	Volume approximatif du mélange obtenu	Concentration finale par mL
Fiole de 1 mg**	3 mL	2,2 mL	2 mL	1 mg/mL
Fiole de 2 mg	3 mL	2,1 mL	2 mL	1 mg/mL

* Consultez la sous-section Reconstitution.

** Pour la fiole de 1 mg : Deux fioles de 1 mg d'*EGRIFTA*^{MD} par jour sont nécessaires pour une dose de 2 mg.

Après avoir été reconstituée à l'aide d'eau pour injection, la solution doit être injectée immédiatement. Les fioles d'*EGRIFTA*^{MD} doivent être conservées dans leur emballage original, à l'abri de la lumière. Les fioles d'*EGRIFTA*^{MD} non reconstitué doivent être conservées au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 et 8 °C. Les fournitures d'injection, comme l'eau stérile pour injection, les seringues et les aiguilles, doivent être conservées à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

Pour prendre connaissance des directives de reconstitution complètes, consultez, dans la partie III intitulée RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT, la section *Utilisation appropriée de ce médicament*.

SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

In vitro, la téSAMORÉLINE se lie aux récepteurs du facteur de libération de l'hormone de croissance humaine ou GRF (*Growth Hormone-Releasing Factor*) et les stimule avec la même puissance que le GRF naturel. La téSAMORÉLINE imite les caractéristiques pharmacologiques du GRF *in vitro* ainsi que chez l'animal et l'humain (*consultez la section intitulée Pharmacodynamique*).

Le facteur de libération de l'hormone de croissance, également appelé somatocrinine, ou GHRH pour *Growth Hormone-Releasing Hormone*, est un peptide hypothalamique qui agit sur les cellules somatotropes hypophysaires pour stimuler la synthèse et la libération pulsatile de l'hormone de croissance endogène. L'hormone de croissance a une action anabolique et lipolytique. Elle exerce ses effets en interagissant avec des récepteurs spécifiques sur diverses cellules cibles, notamment les chondrocytes, les ostéoblastes, les myocytes, les hépatocytes et les adipocytes, ce qui entraîne une foule d'effets pharmacodynamiques. Certains de ces effets, mais pas tous, sont principalement attribuables à l'IGF-1 produit dans le foie et les tissus périphériques.

Pharmacodynamique

Effets sur la GH et les taux d'IGF-1

Des augmentations de la sécrétion de GH ont été observées dans deux études de phase I pendant lesquelles *EGRIFTA*^{MD} dosé à 2 mg a été administré tous les jours pendant 14 jours consécutifs. Une étude de phase I à répartition aléatoire de type croisé avec permutation a montré que le traitement par *EGRIFTA*^{MD} dosé à 2 mg augmentait la sécrétion moyenne de GH de façon pulsatile.

Pendant les essais cliniques, des dosages ont été effectués chez les patients tous les trois mois. Chez les patients qui ont reçu *EGRIFTA*^{MD} pendant 26 semaines, 47,4 % ont présenté un score en écart-type (SDS pour *standard deviation score*) de l'IGF-1 supérieur à 2, et 35,6 %, un SDS de l'IGF-1 supérieur à 3, et cet effet a été observé dès la 13^e semaine de traitement. Chez les patients qui ont été sous traitement par *EGRIFTA*^{MD} pendant 52 semaines, à la fin du traitement, 33,7 % présentaient un SDS de l'IGF-1 supérieur à 2 et 22,6 %, un SDS de l'IGF-1 supérieur à 3.

L'administration d'*EGRIFTA*^{MD} a également été associée à des augmentations significatives des taux de la protéine 3 de liaison du facteur de croissance analogue à l'insuline (IGFBP-3) dans les études cliniques. Quant aux taux des autres hormones hypophysaires, dont la thyroestimuline (TSH), l'hormone lutéinisante (LH), la prolactine et la corticotrophine (ACTH), aucune variation significative sur le plan clinique n'a été observée chez les patients recevant *EGRIFTA*^{MD}.

Effets sur le métabolisme lipidique

Le traitement quotidien par *EGRIFTA*^{MD} dosé à 2 mg administré à des patients infectés par le VIH présentant un excès de graisse abdominale s'est traduit par une diminution significative et sélective du tissu adipeux viscéral (TAV), alors qu'aucun changement significatif sur le plan

clinique de la proportion de tissu adipeux abdominal sous-cutané (TASC) n'a été observé. *EGRIFTA*^{MD} peut diminuer les dépôts de graisse par lipolyse intracellulaire stimulée par la GH. Le traitement par *EGRIFTA*^{MD} a également été associé à une amélioration de la triglycéridémie, tandis que les autres paramètres lipidiques sont demeurés dans les limites de la normale.

Effets sur le métabolisme glucosique

Le traitement des patients atteints de diabète de type II par des doses quotidiennes de 1 ou 2 mg d'*EGRIFTA*^{MD} pendant 12 semaines n'a pas nui à la réponse insulinémique ni à la maîtrise de la glycémie.

La glycémie et l'insulinémie moyennes à jeun ne différaient pas de façon significative entre les patients recevant *EGRIFTA*^{MD} et ceux recevant le placebo après 26 semaines de traitement dans les essais cliniques de phase III qui portaient sur l'administration d'*EGRIFTA*^{MD} à des patients infectés par le VIH présentant un excès de graisse abdominale. Le taux initial moyen d'HbA_{1c} (à la semaine 0) était de 5,26 % chez les patients recevant *EGRIFTA*^{MD} et de 5,28 % chez les patients recevant le placebo. À la semaine 26, le taux moyen d'HbA_{1c} était plus élevé chez les patients traités par *EGRIFTA*^{MD} que chez les patients recevant le placebo (5,39 % chez les patients traités par *EGRIFTA*^{MD} comparativement à 5,28 % chez ceux recevant le placebo; différence thérapeutique moyenne de 0,12 %, $p = 0,0004$). Les patients recevant *EGRIFTA*^{MD} présentaient un risque accru de diabète (taux d'HbA_{1c} $\geq 6,5$ %) comparativement aux patients recevant le placebo (4,5 % vs 1,3 %); le rapport des risques instantanés était de 3,3 (IC 1,4, 9,6).

Effets sur le métabolisme osseux

Le traitement quotidien par *EGRIFTA*^{MD} dosé à 2 mg administré pendant une période allant jusqu'à 52 semaines chez des patients infectés par le VIH présentant un excès de graisse abdominale s'est traduit par une augmentation des taux d'ostéocalcine, un marqueur de l'ostéogenèse. Il a été démontré que la GH endogène augmente la croissance des os longs et stimule le renouvellement de la masse osseuse.

Pharmacocinétique

Le tableau 7 ci-dessous présente les paramètres pharmacocinétiques d'une étude à doses multiples sans permutation dans laquelle 18 patients séropositifs pour le VIH ont reçu, par voie sous-cutanée, une injection quotidienne de tésamoréline dosée à 2 mg (2 mL de tésamoréline en solution injectable dosée à 1 mg/mL) pendant 14 jours consécutifs.

Tableau 7. Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la tésamoréline dans une population de patients infectés par le VIH

Paramètres	Jour 1 (n = 17)					Jour 14 (n = 15)				
	Moy.	ÉT (±)	CV (%)	Moy. géo.	CV de la moy. géo. (%)	Moy.	ÉT (±)	CV (%)	Moy. géo.	CV de la moy. géo. (%)
ASC _{0-t} (pg·h/mL)	1149,55	1008,70	87,75	852,80	91,87	1117,23	953,40	85,34	794,68	108,59
ASC _{0-inf} (pg·h/mL)	1255,40	1104,49	87,98	933,35	90,94	1312,60	1124,19	85,65	940,40	104,73
ASC _{t/inf} (%)	91,44	3,62	3,96	-	-	84,73	6,39	7,54	-	-
C _{max} (pg/mL)	3106,4	1375,3	44,27	2822,3	48,89	2333,3	1185,0	50,78	2013,2	66,52
T _{max} (h)	0,162	0,060	37,23	-	-	0,157	0,042	26,61	-	-
T _{max} * (h)	0,150	0,000	-	-	-	0,150	0,025	-	-	-
K _E (h ⁻¹)	4,3214	2,7194	62,93	-	-	2,5071	1,9692	78,54	-	-
T _{1/2} (h)	0,31	0,32	104,7	-	-	0,63	0,61	96,54	-	-
Cl/F (L/[h·kg])	38,71	26,85	69,38	-	-	40,97	31,15	76,04	-	-
V _d /F (L/kg)	10,48	6,10	58,25	-	-	20,19	9,87	48,90	-	-

* Les intervalles médians et interquartiles sont également présentés.

« - » = sans objet

Absorption :

On a déterminé que la biodisponibilité absolue d'EGRIFTA^{MD} après l'administration par voie sous-cutanée d'une dose de 2 mg était inférieure à 4 % chez les sujets adultes en santé. Les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique et de doses multiples d'EGRIFTA^{MD} ont été caractérisés chez des sujets en santé et chez des patients infectés par le VIH sans lipodystrophie après l'administration de 2 mg par voie sous-cutanée.

Les valeurs moyennes [coefficient de variation (CV)] du degré d'absorption (ASC) de la tésamoréline étaient de 634,6 (72,4) pg·h/mL chez les sujets en santé et de 852,8 (91,9) pg·h/mL chez les patients infectés par le VIH après l'administration d'une dose unique de 2 mg d'EGRIFTA^{MD} par voie sous-cutanée. La concentration maximale (C_{max}) moyenne (CV) de tésamoréline était de 2874,6 (43,9) pg/mL chez les sujets en santé et de 2822,3 (48,9) pg/mL chez les patients infectés par le VIH. La concentration plasmatique maximale médiane de tésamoréline était atteinte en 0,15 h (T_{max}) dans les deux populations.

Distribution : Le volume de distribution moyen (± ÉT) d'EGRIFTA^{MD} après l'administration d'une dose unique par voie sous-cutanée était de 9,4 ± 3,1 L/kg chez les sujets en santé et de 10,5 ± 6,1 L/kg chez les patients infectés par le VIH.

Métabolisme : Aucune étude structurée portant sur le métabolisme d'*EGRIFTA*^{MD} n'a été menée chez l'humain.

Excrétion : La demi-vie d'élimination moyenne ($t_{1/2}$) d'*EGRIFTA*^{MD} était de 26 minutes chez les sujets en santé et de 38 minutes chez les patients infectés par le VIH après 14 jours consécutifs d'administration par voie sous-cutanée.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : Le profil pharmacocinétique d'*EGRIFTA*^{MD} n'a pas été évalué chez l'enfant.

Gériatrie : Le profil pharmacocinétique d'*EGRIFTA*^{MD} n'a pas été évalué chez la personne âgée.

Sexe : Les différences liées au sexe des paramètres pharmacocinétiques d'*EGRIFTA*^{MD} n'ont pas été évaluées.

Race : Les différences liées à la race des paramètres pharmacocinétiques d'*EGRIFTA*^{MD} n'ont pas été évaluées.

Insuffisance hépatique : Le profil pharmacocinétique d'*EGRIFTA*^{MD} n'a pas été évalué chez le patient atteint d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : Le profil pharmacocinétique d'*EGRIFTA*^{MD} n'a pas été évalué chez le patient atteint d'insuffisance rénale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les fioles d'*EGRIFTA*^{MD} doivent être conservées dans leur emballage original, à l'abri de la lumière. Les fioles d'*EGRIFTA*^{MD} non reconstitué doivent être conservées au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C.

L'eau stérile pour injection, les seringues et les aiguilles doivent être conservées à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

Garder *EGRIFTA*^{MD} dans un endroit sûr hors de la portée des enfants.

Solutions reconstituées

La solution d'*EGRIFTA*^{MD} doit être administrée immédiatement après la reconstitution.

La concentration finale de la solution reconstituée correspond à 1 mg/mL.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

La solution d'*EGRIFTA*^{MD} ne doit pas être administrée si elle contient des particules ou n'est pas limpide.

Tout produit inutilisé ou tout résidu doit être éliminé conformément aux exigences locales.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

EGRIFTA^{MD} est disponible en fiole à dose unique en dosages de 1 et 2 mg dans un emballage contenant un approvisionnement de 1 mois :

Fioles de 1 mg :

1^{re} boîte sur 2 : Boîte de médicament contenant 60 fioles renfermant chacune 1 mg de tésamoréline.

2^e boîte sur 2 : Trousse d'injection contenant 30 fioles à usage unique d'eau stérile pour injection, 30 seringues de 3 cm³ munies d'une aiguille de reconstitution de 1½ po de calibre 18. Autres aiguilles fournies : 30 aiguilles de 1½ po de calibre 18 pour la reconstitution et 30 aiguilles de ½ po de calibre 27 pour injection.

Deux fioles de 1 mg d'*EGRIFTA*^{MD} par jour sont nécessaires pour une dose de 2 mg.

EGRIFTA^{MD} se présente sous forme de poudre lyophilisée stérile et apyrétogène.

Chaque fiole contient 1 mg de tésamoréline, sous forme d'acétate de tésamoréline, 50 mg de mannitol, ainsi que de l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique, ou les deux à la fois, pour ajuster le pH.

Le bouchon ne contient pas de latex.

Fioles de 2 mg :

1^{re} boîte sur 2 : Boîte de médicament contenant 30 fioles renfermant chacune 2 mg de tésamoréline.

2^e boîte sur 2 : Trousse d'injection contenant 30 fioles à usage unique d'eau stérile pour injection, 30 seringues de 3 cm³ munies d'une aiguille de reconstitution de 1 ½ po de calibre 18. Autres aiguilles fournies : 30 aiguilles de ½ po de calibre 27 pour injection.

Une fiole de 2 mg d'*EGRIFTA*^{MD} par jour est nécessaire pour une dose de 2 mg.

EGRIFTA^{MD} se présente sous forme de poudre lyophilisée stérile et apyrétogène.

Chaque fiole contient 2 mg de tésamoréline, sous forme d'acétate de tésamoréline, du mannitol dosé à 100 mg, ainsi que de l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique, ou les deux à la fois, pour ajuster le pH.

Le bouchon ne contient pas de latex.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

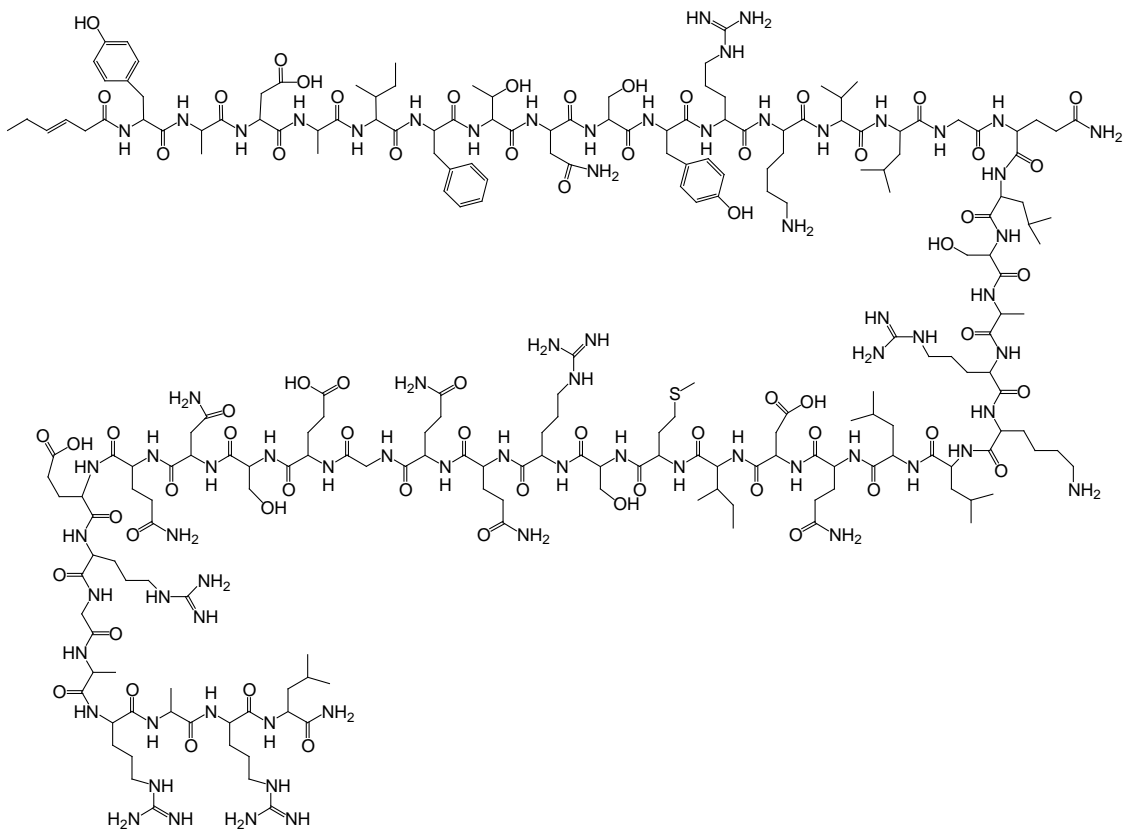
Substance pharmaceutique

Nom commun : acétate de tésamoréline

Nom chimique : [N-trans-3-hexenoyl] facteur de libération de l'hormone de croissance humaine (1-44), acétate

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{221}H_{366}N_{72}O_{67}S \cdot xCH_3COOH$

Formule développée :



N-[trans-3-hexenoyl]-Tyr-Ala-Asp-Ala-Ile-Phe-Thr-Asn-Ser-Tyr-Arg-Lys-Val-Leu-Gly-Gln-Leu-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Ile-Met-Ser-Arg-Gln-Gln-Gly-Glu-Ser-Asn-Gln-Glu-Arg-Gly-Ala-Arg-Ala-Arg-Leu-NH₂ · x H₃C-CO₂H

Forme physique : L'acétate de tésamoréline est une poudre de couleur blanc à blanc cassé.

Solubilité : Très soluble dans l'acide acétique à 95 %, soluble dans l'acide acétique à 1 % et dans l'eau, très légèrement soluble dans un tampon phosphate salin (PBS) ayant un pH de 7,2 et dans le méthanol.

Description de la substance pharmaceutique :

La tésamoréline est un analogue synthétique du GRF (facteur de libération de l'hormone de croissance [ou somatotrophine] humaine) composé de la séquence des 44 acides aminés du GRF sur laquelle une fraction d'hexenoyl, une chaîne C6 avec double lien en position 3, s'est fixée sur la Tyr à l'extrémité N-terminale de la molécule. Avec l'ajout de cette chaîne latérale hydrophobe, l'affinité de la tésamoréline pour les récepteurs du GRF s'est révélée comparable à celle du GRF tandis que la résistance à la dégradation enzymatique dans le sérum humain s'est accrue. L'acétate de tésamoréline est un sel de N-(trans-3-hexenoyl)-GRF (1-44).

Poids moléculaire : 5135,9 daltons (base libre)

ESSAIS CLINIQUES

Deux études multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo ont été menées auprès de patients infectés par le VIH atteints de lipodystrophie et présentant un excès de graisse abdominale (lipohypertrophie abdominale). Les deux études (études 1 et 2) comprenaient une phase principale de 26 semaines et une phase de prolongation de 26 semaines. Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants : 18 à 65 ans, tour de taille d'au moins 95 cm et rapport taille-hanches d'au moins 0,94 chez les hommes, tour de taille d'au moins 94 cm et rapport taille-hanches d'au moins 0,88 chez les femmes, glycémie à jeun inférieure à 8,33 mmol/L. Les principaux critères d'exclusion comprenaient un IMC de 20 kg/m² ou moins, un diabète de type 1 ou de type 2 déjà traité par l'insuline ou par un hypoglycémiant ou un agent insulino-sensibilisant administrés par voie orale, des antécédents de cancer et un hypopituitarisme. Les patients recevaient un schéma thérapeutique antirétroviral stable depuis au moins 8 semaines avant la répartition aléatoire. Les patients remplissant les critères d'inclusion et d'exclusion étaient répartis aléatoirement dans un rapport de 2 à 1 de façon à recevoir *EGRIFTA*^{MD} dosé à 2 mg ou un placebo par voie sous-cutanée tous les jours pendant 26 semaines. Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité dans chacune de ces études était la variation, en pourcentage, du tissu adipeux viscéral (TAV) entre le début de l'étude et la

semaine 26 (phase principale), évaluée par tomodensitométrie au niveau des vertèbres L4-L5. Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient la variation des résultats rapportés par les patients en ce qui concerne l'image corporelle, les triglycérides, le rapport cholestérol total – cholestérol HDL, les taux d'IGF-1 et les paramètres d'innocuité, par rapport au début de l'étude. Les autres paramètres d'évaluation comprenaient la variation du tour de taille, du tissu abdominal sous-cutané (TASC), de la graisse du tronc et de la masse maigre par rapport au début de l'étude. Dans les deux études, les patients traités par *EGRIFTA*^{MD} ayant terminé la période de traitement de 26 semaines ont fait l'objet d'une nouvelle répartition aléatoire de façon à recevoir à l'insu, tous les jours, un placebo ou *EGRIFTA*^{MD} dosé à 2 mg durant une période de traitement supplémentaire de 26 semaines (phase de prolongation) afin que l'on puisse évaluer le maintien de la diminution du TAV et recueillir des données à long terme sur l'innocuité. Pour être admissibles à la phase de prolongation des études, les sujets devaient avoir terminé la phase principale avec une glycémie à jeun égale ou inférieure à 8,33 mmol/L.

Phase principale (du début de l'étude à la semaine 26) :

Étude 1

Dans cette étude, 412 patients infectés par le VIH atteints de lipodystrophie et présentant un excès de graisse abdominale ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir *EGRIFTA*^{MD} (n = 273) ou un placebo (n = 137). Au début de l'étude, dans les deux groupes réunis, l'âge moyen était de 48 ans, 86 % des sujets étaient des hommes, 75 % étaient blancs, 14 % étaient noirs ou afro-américains et 8 % étaient hispaniques, le poids moyen était de 90 kg, l'IMC moyen, de 29 kg/m², le tour de taille moyen, de 104 cm, le tour de hanches moyen, de 100 cm, le TAV moyen, de 176 cm² et le taux de lymphocytes CD4 moyen, de 606 cellules/mm³; 69 % des sujets présentaient une charge virale indétectable (moins de 50 copies/mL), 33,7 % des sujets répartis aléatoirement de façon à recevoir *EGRIFTA*^{MD} et 36,6 % de ceux répartis aléatoirement de façon à recevoir le placebo présentaient une intolérance au glucose tandis que 5,6 % des patients répartis aléatoirement de façon à recevoir *EGRIFTA*^{MD} et 6,7 % de ceux répartis aléatoirement de façon à recevoir le placebo étaient atteints de diabète maîtrisé par l'alimentation. Le taux de participants suivis jusqu'à la fin des 26 semaines dans l'étude 1 était de 80 %.

Étude 2

Dans cette étude, 404 patients infectés par le VIH atteints de lipodystrophie et présentant un excès de graisse abdominale ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir *EGRIFTA*^{MD} (n = 270) ou un placebo (n = 126). Au début de l'étude, dans les deux groupes réunis, l'âge moyen était de 48 ans, 84 % des sujets étaient des hommes, 77 % étaient blancs, 12 % étaient noirs ou afro-américains et 9 % étaient hispaniques, le poids moyen était de 88 kg, l'IMC moyen, de 29 kg/m², le tour de taille moyen, de 105 cm, le tour de hanches moyen, de 100 cm, le TAV moyen, de 189 cm² et le taux de lymphocytes CD4 moyen, de 592 cellules/mm³; 83 % des sujets présentaient une charge virale indétectable (moins de 50 copies/mL), 44,1 % des sujets répartis aléatoirement de façon à recevoir *EGRIFTA*^{MD} et 39,7 % de ceux répartis aléatoirement de façon à recevoir le placebo présentaient une intolérance au glucose tandis que 9,3 % des patients

répartis aléatoirement de façon à recevoir *EGRIFTA*^{MD} et 9,5 % de ceux répartis aléatoirement de façon à recevoir le placebo étaient atteints de diabète maîtrisé par l'alimentation. Le taux de participants suivis jusqu'à la fin des 26 semaines dans l'étude 2 était de 74 %.

Les résultats de la phase principale des études 1 et 2 sont présentés dans les tableaux 8 et 9.

Tableau 8 : Variations du tissu adipeux viscéral (cm²) entre le début de l'étude et la semaine 26, par groupe de traitement (analyse en intention de traiter et utilisation de la technique de la dernière observation reportée [LOCF])

PHASE PRINCIPALE (du début de l'étude à la semaine 26)				
	Étude 1		Étude 2	
	<i>EGRIFTA</i> ^{MD} (n = 273)	Placebo (n = 137)	<i>EGRIFTA</i> ^{MD} (n = 270)	Placebo (n = 126)
Début de l'étude (cm ²)	178 (77)	171 (77)	186 (87)	195 (95)
Variation (cm ²)	-27	4	-21	-0
Différence thérapeutique moyenne (IC à 95 %)	-31 (-39, -24)		-21 (-29, -12)	
Variation moyenne (%) ¹	-18	2	-14	-2
Différence thérapeutique moyenne (IC à 95 %) ¹	-20 (-24, -15)		-12 (-16, -7)	

Les données du début de l'étude sont exprimées sous forme de moyennes (ÉT); la variation correspond à la moyenne des moindres carrés; IC : intervalle de confiance.

¹ Les résultats ont été obtenus à partir du modèle statistique suivant : $\text{Ln}(\text{TAV à la sem. 26}/\text{TAV au début de l'étude}) = \text{Ln}(\text{TAV au début de l'étude}) + \text{groupe de traitement}$

Tableau 9 : Variations de l'IGF-1, de l'IGFBP-3, du poids et du tour de taille entre le début de l'étude et la semaine 26, par groupe de traitement (analyse en intention de traiter et utilisation de la technique de la dernière observation reportée [LOCF])

PHASE PRINCIPALE (du début de l'étude à la semaine 26)					
		Étude 1		Étude 2	
		<i>EGRIFTA^{MD}</i> (n = 273)	Placebo (n = 137)	<i>EGRIFTA^{MD}</i> (n = 270)	Placebo (n = 126)
IGF-1 (ng/mL)	Début de l'étude	161 (59)	168 (75)	146 (66)	149 (59)
	Variation	107	-15	108	3
	Différence thérapeutique moyenne (IC à 95 %)	122 (101, 141)		105 (85, 126)	
IGFBP-3 (mg/L)	Début de l'étude	3 (1)	3 (1)	3 (1)	3 (1)
	Variation	0,4	-0,2	0,8	-0,0
	Différence thérapeutique moyenne (IC à 95 %)	0,6 (0,5, 0,8)		0,8 (0,5, 1,0)	
Poids (kg)	Début de l'étude	90 (14)	90 (14)	89 (14)	87 (16)
	Variation	-0,4	0,0	0,5	0,3
	Différence thérapeutique moyenne (IC à 95 %)	-0,4 (-1,3, 0,5)		0,2 (-0,7, 1,3)	
Tour de taille (cm)	Début de l'étude	104 (10)	105 (9)	105 (9)	105 (9)
	Variation	-3 (5)	-1 (4)	-2 (5)	-1 (5)
	Différence thérapeutique moyenne (IC à 95 %)	-2 (-2,8, -0,9)		-1 (-2,5, -0,3)	

Les données du début de l'étude sont exprimées sous forme de moyennes (ÉT); la variation correspond à la moyenne des moindres carrés; IC : intervalle de confiance.

Une analyse de sous-groupes par sexe a montré qu'il n'existait aucune différence statistique entre les hommes et les femmes en ce qui concerne le pourcentage de variation du tissu adipeux viscéral (TAV) et la réponse IGF-1 par rapport au début de l'étude.

En ce qui a trait à la graisse du tronc, à la semaine 26, le traitement par *EGRIFTA*^{MD} s'est traduit par une diminution moyenne, par rapport au début de l'étude, de 1,0 kg dans l'étude 1 et de 0,8 kg dans l'étude 2 (par rapport à une augmentation de 0,4 kg dans l'étude 1 et de 0,2 kg dans l'étude 2, chez les patients recevant le placebo).

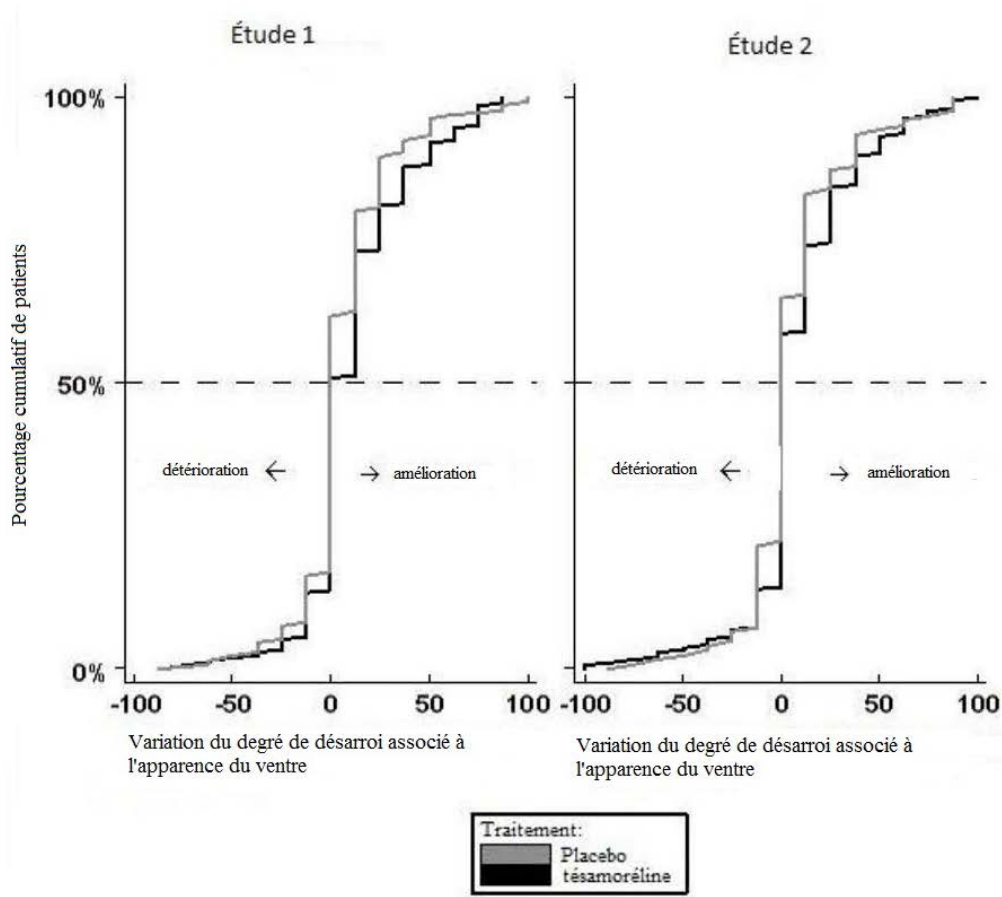
En moyenne, *EGRIFTA*^{MD} n'a eu aucun effet indésirable sur les lipides ni sur le tissu adipeux sous-cutané (TASC). *EGRIFTA*^{MD} n'a pas altéré l'efficacité antirétrovirale, comme le taux moyen de lymphocytes CD4 circulants ou l'ARN du VIH-1 (charge virale).

Résultats rapportés par les patients

Les patients ont évalué le degré de désarroi associé à l'apparence de leur ventre sur une échelle d'évaluation de 9 points transformée par la suite en un score de 0 (extrêmement perturbant et pénible) à 100 (extrêmement encourageant). Un score de 50 indiquait une attitude neutre (le sujet n'avait aucun sentiment à cet égard). Un changement positif par rapport au score initial indiquait une amélioration, c.-à-d. un désarroi moindre.

La figure 1 montre la distribution cumulative de la réponse (variation entre le début de l'étude et la semaine 26) pour les deux groupes de traitement. Un déplacement de la courbe vers la droite sur cette échelle indique une amélioration signalée par une proportion plus élevée de patients.

Figure 1. Distribution cumulative de la réponse relative au désarroi causé par l'apparence du ventre



Phase de prolongation (de la semaine 26 à la semaine 52) :

Dans la phase de prolongation à double insu, les patients traités par *EGRIFTA*^{MD} et ayant terminé la phase principale de 26 semaines ont fait l'objet d'une nouvelle répartition aléatoire de façon à recevoir *EGRIFTA*^{MD} dosé à 2 mg ou un placebo.

Étude 1

Dans cette étude, 207 patients infectés par le VIH atteints de lipodystrophie qui avaient terminé le traitement par *EGRIFTA*^{MD} dans la phase principale ont fait l'objet d'une nouvelle répartition aléatoire de façon à recevoir *EGRIFTA*^{MD} (n = 154) ou un placebo (n = 50) pendant une période supplémentaire de 26 semaines (répartition aléatoire effectuée dans un rapport de 3 à 1). Au début de l'étude (semaine 26), dans les deux groupes réunis, l'âge moyen était de 48 ans, 88 % des sujets étaient des hommes, 78 % étaient blancs, 12 % étaient noirs ou afro-américains et 8 %

étaient hispaniques, le poids moyen était de 90 kg, l'IMC moyen, de 29 kg/m², le tour de taille moyen, de 102 cm, le tour de hanches moyen, de 100 cm, le TAV moyen, de 145 cm² et le taux de lymphocytes CD4 moyen, de 639 cellules/mm³; 68 % des sujets présentaient une charge virale indétectable (moins de 50 copies/mL) et, parmi les patients traités par *EGRIFTA*^{MD} qui avaient terminé la période de traitement de 26 semaines et qui ont fait l'objet d'une nouvelle répartition aléatoire de façon à recevoir *EGRIFTA*^{MD} (groupe T-T) ou un placebo, 36,6 % et 32,0 %, respectivement, présentaient une intolérance au glucose tandis que 2,0 % des patients ayant fait l'objet d'une nouvelle répartition aléatoire de façon à recevoir *EGRIFTA*^{MD} et 6,0 % de ceux ayant fait l'objet d'une nouvelle répartition aléatoire de façon à recevoir le placebo étaient atteints de diabète maîtrisé par l'alimentation. Le taux de participants suivis jusqu'à la fin chez les patients répartis aléatoirement dans la phase de prolongation de l'étude 1 était de 83 %.

Étude 2

Dans cette étude, 177 patients infectés par le VIH atteints de lipodystrophie qui avaient terminé le traitement par *EGRIFTA*^{MD} dans la phase principale ont fait l'objet d'une nouvelle répartition aléatoire de façon à recevoir *EGRIFTA*^{MD} (n = 92) ou un placebo (n = 85) pendant une période supplémentaire de 26 semaines (répartition aléatoire effectuée dans un rapport de 1 à 1). Au début de l'étude (semaine 26), dans les deux groupes réunis, l'âge moyen était de 48 ans, 90 % des sujets étaient des hommes, 84 % étaient blancs, 9 % étaient noirs ou afro-américains et 7 % étaient hispaniques, le poids moyen était de 89 kg, l'IMC moyen, de 28 kg/m², le tour de taille moyen, de 105 cm, le tour de hanches moyen, de 100 cm, le TAV moyen, de 172 cm² et le taux de lymphocytes CD4 moyen, de 579 cellules/mm³; 82 % des sujets présentaient une charge virale indétectable (moins de 50 copies/mL) et, parmi les patients traités par *EGRIFTA*^{MD} qui avaient terminé la période de traitement de 26 semaines et qui ont fait l'objet d'une nouvelle répartition aléatoire de façon à recevoir *EGRIFTA*^{MD} (groupe T-T) ou un placebo, 48,9 % et 50,6 %, respectivement, présentaient une intolérance au glucose tandis que 4,3 % des patients ayant fait l'objet d'une nouvelle répartition aléatoire de façon à recevoir *EGRIFTA*^{MD} et 12,9 % de ceux ayant fait l'objet d'une nouvelle répartition aléatoire de façon à recevoir le placebo étaient atteints de diabète maîtrisé par l'alimentation. Le taux de participants suivis jusqu'à la fin chez les patients répartis aléatoirement dans la phase de prolongation de l'étude 2 était de 81 %.

Les résultats de la phase de prolongation des études 1 et 2 sont présentés dans les tableaux 10 et 11.

Tableau 10 : Variations du tissu adipeux viscéral (cm²) entre la semaine 26 (début de l'étude) et la semaine 52, par groupe de traitement (analyse en intention de traiter et utilisation de la technique de la dernière observation reportée [LOCF])

PHASE DE PROLONGATION (de la semaine 26 à la semaine 52)				
	Étude 1		Étude 2	
	T-T ¹ (Sem. 26 à 52) (n = 154)	T-P ² (Sem. 26 à 52) (n = 50)	T-T ¹ (Sem. 26 à 52) (n = 92)	T-P ² (Sem. 26 à 52) (n = 85)
Semaine 26 (cm ²)	145 (72)	144 (72)	166 (89)	177 (88)
Variation (cm ²)	3	25	-11	24
Différence thérapeutique moyenne (IC à 95 %)	-22 (-34, -10)		-35 (-48, -22)	
Variation moyenne (%) ³	0	22	-5	16
Différence thérapeutique moyenne (IC à 95 %) ³	-17 (-24, -10)		-18 (-24, -11)	

Les données de la semaine 26 (début de l'étude) sont exprimées sous forme de moyennes (ÉT). La variation correspond à la moyenne des moindres carrés; IC : intervalle de confiance.

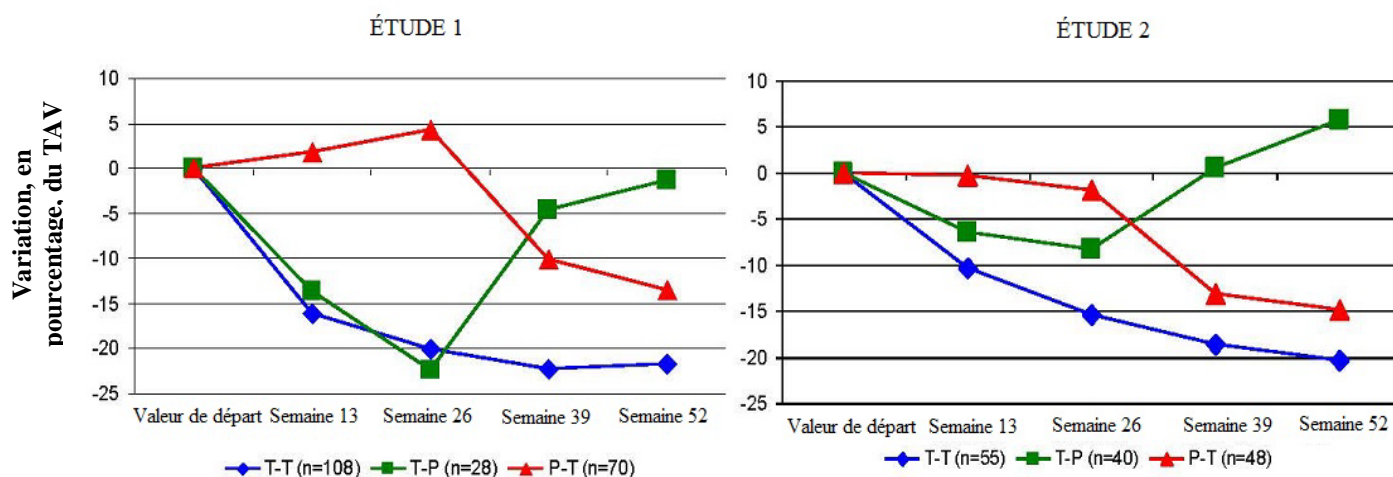
¹ T-T = téSAMORÉline de la semaine 0 à la semaine 26 et téSAMORÉline de la semaine 26 à la semaine 52

² T-P = téSAMORÉline de la semaine 0 à la semaine 26 et placebo de la semaine 26 à la semaine 52

³ Les résultats ont été obtenus à partir du modèle statistique suivant : $\text{Ln}(\text{TAV à la sem. 52}/\text{TAV à la sem. 26}) = \text{Ln}(\text{TAV à la sem. 26}) + \text{groupe de traitement}$

La figure 2 montre la variation, en pourcentage, du TAV au fil du temps, du début de l'étude (semaine 0) jusqu'à la semaine 52 chez les patients ayant terminé l'étude.

Figure 2. Variation, en pourcentage, du TAV par rapport au début de l'étude, au fil du temps



Les données de la figure 2 sont exprimées sous forme de valeurs moyennes. T-T (de la tésamoréline à la tésamoréline) désigne le groupe de patients qui ont reçu de la tésamoréline de la semaine 0 à la semaine 26 et qui ont fait l'objet d'une nouvelle répartition aléatoire de façon à recevoir de la tésamoréline de la semaine 26 à la semaine 52. T-P (de la tésamoréline au placebo) désigne le groupe de patients qui ont reçu de la tésamoréline de la semaine 0 à la semaine 26 et qui ont fait l'objet d'une nouvelle répartition aléatoire de façon à recevoir un placebo de la semaine 26 à la semaine 52. P-T (du placebo à la tésamoréline) désigne le groupe de patients qui ont reçu un placebo de la semaine 0 à la semaine 26 et qui sont passés à la tésamoréline (traitement en ouvert) de la semaine 26 à la semaine 52.

Tableau 11 : Variations de l'IGF-1, de l'IGFBP-3, du poids et du tour de taille entre la semaine 26 (début de l'étude) et la semaine 52, par groupe de traitement (analyse en intention de traiter et utilisation de la technique de la dernière observation reportée [LOCF])

PHASE DE PROLONGATION (de la semaine 26 à la semaine 52)					
		Étude 1		Étude 2	
		T-T ¹ (Sem. 26 à 52) (n = 154)	T-P ² (Sem. 26 à 52) (n = 50)	T-T ¹ (Sem. 26 à 52) (n = 92)	T-P ² (Sem. 26 à 52) (n = 85)
IGF-1 (ng/mL)	Semaine 26	291 (124)	281 (105)	280 (134)	269 (110)
	Variation	-59	-137	-25	-135
	Différence thérapeutique moyenne (IC à 95 %)	78 (50, 106)		110 (87, 134)	
IGFBP-3 (mg/L)	Semaine 26	3 (1)	3 (1)	3 (1)	3 (1)
	Variation	-0,2	-0,5	-0,3	-0,9
	Différence thérapeutique moyenne (IC à 95 %)	0,3 (-0,0, 0,6)		0,6 (0,3, 0,9)	
Poids (kg)	Semaine 26	89 (14)	92 (17)	89 (13)	90 (14)
	Variation	0,2	0,6	-0,5	0,1
	Différence thérapeutique moyenne (IC à 95 %)	-0,4 (-2, 1)		-0,6 (-2, 1)	
Tour de taille (cm)	Semaine 26	101 (10)	102 (12)	101 (9)	103 (11)
	Variation	-0,2	2,4	-1,1	0,2
	Différence thérapeutique moyenne (IC à 95 %)	-2,6 (-4, -1)		-1,3 (-2, 0)	

Les données de la semaine 26 (début de l'étude) sont exprimées sous forme de moyennes (ÉT); la variation correspond à la moyenne des moindres carrés; IC : intervalle de confiance.

¹ T-T = téSAMORÉline de la semaine 0 à la semaine 26 et téSAMORÉline de la semaine 26 à la semaine 52

² T-P = téSAMORÉline de la semaine 0 à la semaine 26 et placebo de la semaine 26 à la semaine 52

Chez les patients traités par *EGRIFTA*^{MD} pendant 52 semaines (groupe T-T), aucune variation de la graisse du tronc n'a été observée entre les semaines 26 et 52 (une augmentation de 0,1 kg dans l'étude 1 et une diminution de 0,5 kg dans l'étude 2, comparativement à une augmentation de 1,4 kg dans l'étude 1 et à une augmentation de 1,09 kg dans l'étude 2 chez les patients du groupe T-P). Aucune variation de la masse maigre n'a été observée non plus par rapport à la

semaine 26 (début de l'étude) (une diminution de 0,1 kg dans l'étude 1 et une augmentation de 0,1 kg dans l'étude 2, comparativement à une diminution de 1,8 kg dans l'étude 1 et à une diminution de 1,7 kg dans l'étude 2 chez les patients du groupe T-P).

EGRIFTA^{MD} n'a eu aucun effet indésirable sur les lipides ni sur le tissu adipeux sous-cutané (TASC). *EGRIFTA*^{MD} n'a pas altéré l'efficacité antirétrovirale, comme le taux moyen de lymphocytes CD4 circulants ou l'ARN du VIH-1 (charge virale).

Immunogénicité

Comme c'est le cas pour tous les peptides et protéines thérapeutiques, il existe un risque de formation *in vivo* d'anticorps dirigés contre *EGRIFTA*^{MD}. Dans tous les essais cliniques de phase III réunis, on a décelé des anticorps IgG anti-tésamoréline chez 49,5 % des patients traités par *EGRIFTA*^{MD} pendant 26 semaines et chez 47,4 % des patients ayant reçu *EGRIFTA*^{MD} pendant 52 semaines. Dans le sous-ensemble de patients qui ont eu des réactions d'hypersensibilité, 85,2 % présentaient des anticorps IgG anti-tésamoréline. Une réaction croisée avec la somatocrine ou GH-RH (growth hormone – releasing hormone) endogène a été observée chez environ 60 % des patients ayant produit des anticorps anti-tésamoréline. Les patients qui avaient des anticorps IgG anti-tésamoréline et ceux qui n'en avaient pas présentaient une diminution moyenne semblable du tissu adipeux viscéral (TAV) et de la réponse IGF-1, ce qui indique que la présence d'anticorps n'altérerait pas l'efficacité d'*EGRIFTA*^{MD}. Dans un groupe de patients qui avaient des anticorps dirigés contre la tésamoréline après 26 semaines de traitement (56 %) et qui ont été réévalués six mois plus tard, après l'arrêt du traitement par *EGRIFTA*^{MD}, 18 % présentaient toujours des anticorps.

Des anticorps neutralisants dirigés contre la tésamoréline et le GHRH humain ont été décelés *in vitro* à la semaine 52 chez 10 et 5 % des patients traités par *EGRIFTA*^{MD}, respectivement. Leur présence n'a pas semblé avoir d'effet sur l'efficacité du médicament, comme l'indiquent les variations comparables du TAV et du taux d'IGF-1 chez les patients qui présentaient des anticorps neutralisants *in vitro* et chez ceux qui n'en présentaient pas.

La fréquence des résultats positifs qui est observée dans la recherche d'anticorps est tributaire de plusieurs facteurs, notamment de la sensibilité et de la spécificité du test, de la méthodologie, de la manipulation de l'échantillon, du moment du prélèvement de l'échantillon, des médicaments concomitants et de la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, comparer la fréquence des anticorps dirigés contre *EGRIFTA*^{MD} à celle des anticorps dirigés contre d'autres produits peut être trompeur.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

In vitro

Dans les études de pharmacologie *in vitro*, on a montré que la tésamoréline n'agissait pas comme un promédicament dans les cellules antéhypophysaires porcines en présence ou en l'absence d'une source d'enzymes protéolytiques (c.-à-d. du sérum fœtal de veau) en se servant de l'activité de libération de l'hormone de croissance comme marqueur pharmacodynamique.

In vivo

Des études pharmacodynamiques *in vivo* ont été menées chez des porcs castrés Landrace x Yorkshire auxquels on a administré de la tésamoréline pour faire la démonstration de la sécrétion de GH et de la production d'IGF-1 qui en découlent. La tésamoréline a stimulé la sécrétion de GH pendant une période maximale de 8 heures suivant l'administration par voie intraveineuse (i.v.) ou sous-cutanée (s.c.) chez les castrats et a engendré, en moyenne, de 2 à 3 pics de GH pendant cette période, simulant ainsi la nature pulsatile de la sécrétion de GH attribuable au GH-RF endogène. La tésamoréline a été à l'origine d'une augmentation plus importante des concentrations sériques d'IGF-1 que le GRF chez les castrats.

Pharmacologie de l'innocuité

Dans les études pharmacologiques portant sur l'innocuité, on a évalué l'effet de la tésamoréline sur l'appareil cardiovasculaire, le système nerveux central (SNC) et l'appareil respiratoire.

Appareil cardiovasculaire. On a évalué le risque que la tésamoréline inhibe les courants générés par le canal hERG en exposant à des concentrations croissantes de 0, 80, 400 ou 800 ng/mL des cellules d'ovaire de hamsters chinois modifiées pour exprimer de façon stable le gène hERG. On n'a observé aucun effet lié à la tésamoréline sur l'amplitude ou la densité des courants générés par le canal hERG.

L'effet cardiovasculaire *in vivo* de la tésamoréline a été évalué chez des chiens auxquels on a administré par injection sous-cutanée une dose unique de 0 (excipient), 0,6, 6 ou 50 mg/kg. On n'a observé aucune modification de la pression artérielle, de la température corporelle, de la fréquence cardiaque et des paramètres de l'ECG liée à la tésamoréline et l'on a estimé que la concentration sans effet indésirable observé (NOAEL) était de 50 mg/kg.

SNC. Une batterie de tests d'observation fonctionnelle a été menée chez des rats Sprague-Dawley auxquels on a administré par injection sous-cutanée une dose unique de tésamoréline de 0 (excipient), 0,6, 6 ou 50 mg/kg. On n'a observé aucun effet lié à la tésamoréline et l'on a estimé que la NOAEL était de 50 mg/kg.

Appareil respiratoire. La tésamoréline a été administrée à des rats Sprague-Dawley par injection sous-cutanée unique à une dose de 0 (excipient), 0,6, 6 ou 50 mg/kg. On n'a observé

aucun effet lié à la tésamoréline sur les paramètres mesurés de la fonction respiratoire et l'on a estimé que la NOAEL était de 50 mg/kg.

Pharmacologie humaine

In vitro

Les études de biodégradation *in vitro* ont démontré que la tésamoréline est plus stable que son équivalent endogène, le GRF, dans le plasma humain. Il semble que la biodégradation de la tésamoréline se produit principalement par clivage en C-terminal plutôt que par catalyse réalisée par l'enzyme DPP-IV.

In vivo

Les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique et de doses multiples d'*EGRIFTA*^{MD} ont été caractérisés dans plusieurs études menées auprès de sujets en santé et de patients infectés par le VIH. Dans l'ensemble des études, la C_{\max} moyenne variait de 1843 à 4278 pg/mL pour la dose de 2 mg de tésamoréline et était toujours plus élevée que la C_{\max} correspondante après l'administration de doses de 1 mg. Dans l'ensemble des études, le T_{\max} moyen variait de 0,119 à 0,162 heure (de 7 à 10 minutes). Aucune différence n'a été observée entre les doses de 1 mg et de 2 mg d'*EGRIFTA*^{MD} ni entre l'administration d'une dose unique ou de doses multiples. La vitesse d'absorption était rapide et aucune différence à ce chapitre n'a été constatée entre les volontaires en santé et les patients infectés par le VIH. Dans l'ensemble des études, l' $ASC_{0-\text{inf}}$ moyenne variait de 829 à 1514 pg·h/mL pour la dose de 2 mg de tésamoréline et était toujours plus élevée que l' $ASC_{0-\text{inf}}$ après l'administration de doses de 1 mg. L'élimination ($t_{1/2}$) d'*EGRIFTA*^{MD} était rapide et sensiblement la même chez les volontaires en santé et chez les patients infectés par le VIH après l'administration par voie sous-cutanée. Après l'administration d'une dose unique de 2 mg, la $t_{1/2}$ variait d'une étude à l'autre, allant de 0,21 h (13 min) à 0,31 h (19 min), était très variable d'un sujet à l'autre et semblait augmenter après 14 jours consécutifs d'administration quotidienne d'*EGRIFTA*^{MD}.

MICROBIOLOGIE

Cette section est sans objet.

TOXICOLOGIE

Études à dose unique

Des études de toxicité portant sur l'administration d'une dose unique administrée par voie intraveineuse ont été menées chez la souris, le rat et le chien. La dose maximale tolérée était inférieure à 100 mg/kg chez la souris (en raison de mortalités survenues à des doses de 100 et de 200 mg/kg), se situait entre 100 et 200 mg/kg chez le rat (en raison de mortalités survenues à une

dose de 200 mg/kg) et était inférieure à 5 mg/kg chez le chien (en raison de signes cliniques limitant la dose observés à des doses de 5 et de 25 mg/kg).

Études à doses répétées

Des études de toxicité portant sur l'administration de doses répétées ont été menées chez le rat (durée maximale de 26 semaines) et chez le chien (durée maximale de 52 semaines).

Chez le rat. Dans les études de 13 semaines (doses de 0,1, 0,3 et 0,6 mg/kg/jour) et de 26 semaines (doses de 0,1, 0,6 et 1,2 mg/kg/jour) portant sur l'administration de doses par voie sous-cutanée, les effets liés au traitement que l'on a pu observer comprenaient une augmentation du poids corporel et de la consommation de nourriture, une irritation au point d'injection, une augmentation du taux de GH et une vacuolisation hépatocellulaire. Dans l'étude de 26 semaines, on a également constaté une augmentation du poids du foie, du taux de cholestérol, de la glycémie et de la fréquence de diœstrus. À l'exception de l'irritation au point d'injection, tous les effets observés ont été considérés comme étant le résultat de l'activité pharmacologique de la tésamoréline. On a estimé que la NOAEL était de 0,6 mg/kg/jour dans l'étude de 13 semaines et de 1,2 mg/kg/jour dans l'étude de 26 semaines. Des anticorps anti-tésamoréline ont été observés dans les deux études; cependant, la réponse immunogène était faible et a été considérée comme étant non neutralisante puisqu'elle n'a eu aucun effet sur l'augmentation du taux de GH provoquée par la tésamoréline.

Chez le chien. Dans l'étude de 16 semaines portant sur l'administration par voie sous-cutanée (doses de 0,1, 0,3 et 0,6 mg/kg/jour), de nombreux effets ont été observés à toutes les doses, notamment une augmentation du poids corporel et de la consommation de nourriture, une diminution du nombre de globules rouges, des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, une augmentation du nombre de réticulocytes et de plaquettes (à toutes les doses), une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides, une augmentation de la phosphorémie, de la protéinémie, de la globulinémie et du taux de cIGF-1, une augmentation du poids du foie et de l'hypophyse, une diminution du poids de la rate, une irritation au point d'injection, une basophilie des tubules rénaux et une vacuolisation hépatocellulaire centro-lobulaire. On a estimé que la NOAEL était de 0,6 mg/kg/jour puisque les modifications constatées n'étaient pas considérées comme étant nuisibles (plus de 500 fois l'exposition clinique, selon l'ASC).

Des résultats semblables ont été observés dans l'étude de 52 semaines (doses de 0,1, 0,6 et 1,2 mg/kg/jour). On a également constaté d'autres effets, notamment la manifestation d'une affection ayant plusieurs des caractéristiques de l'acromégalie canine, dont des modifications morphologiques et l'apparition d'une insulino-résistance, d'un diabète ou de ces deux troubles à la fois. Une femelle qui avait reçu une dose de 0,6 mg/kg a été euthanasiée parce qu'on soupçonnait un diabète. Même si la plupart des effets étaient attribuables à l'activité pharmacologique de la tésamoréline ou consécutifs à une insulino-résistance, aucune NOAEL n'a été établie (< 0,1 mg/kg/jour) en raison d'observations histopathologiques d'étiologie inconnue dans les reins (dégénérescence vacuolaire des tubes collecteurs), le pancréas exocrine (dégénérescence microcytaire) et la vésicule biliaire (dégénérescence vacuolaire de l'épithélium).

Des anticorps dirigés contre la tésamoréline ont été observés dans les deux études de toxicité; cependant, la présence d'anticorps anti-tésamoréline n'a eu aucun effet sur l'augmentation des taux de cIGF-1 pendant la durée des études et ces anticorps étaient considérés comme étant non neutralisants.

Cancérogénicité

Le pouvoir cancérogène de la tésamoréline n'a pas été évalué.

Génotoxicité

La tésamoréline n'a aucun pouvoir génotoxique (mutagène ou clastogène). En particulier, la tésamoréline a obtenu des résultats négatifs dans le test de mutation inverse bactérienne, dans le test d'aberrations chromosomiques réalisé *in vitro* sur cellules d'ovaire de hamsters chinois (avec ou sans activation métabolique) et dans le test du micronoyau réalisé *in vivo* chez la souris.

Toxicité pour la reproduction et le développement

On a administré à des rats et des rates des doses de 0,1, 0,3 et 0,6 mg/kg de tésamoréline par injection sous-cutanée. Les rats ont reçu le produit à l'étude au moins 28 jours avant l'accouplement, tandis que les femelles l'ont reçu au moins 14 jours avant l'accouplement et jusqu'au 17^e jour de la gestation. Aucun effet sur la capacité de reproduction des rats et des rates n'a été lié à la tésamoréline. L'augmentation du poids corporel et de la consommation de nourriture chez la génération F₀ a été attribuée aux propriétés pharmacologiques de la tésamoréline. Les effets sur le squelette des fœtus indiquaient une ossification avancée qui, avec l'augmentation du poids des fœtus, a été considérée comme étant attribuable aux effets de la mère sur le poids corporel et la consommation de nourriture. On a estimé que la NOAEL était de 0,6 mg/kg (environ 1 fois la dose clinique, selon l'ASC).

Une étude sur le développement embryo-fœtal a aussi été menée chez le lapin. Dans cette étude, on a administré à des lapines gravides une dose de 2,0 mg/kg de tésamoréline par injection sous-cutanée, du 7^e au 19^e jour de la gestation. On n'a observé aucun signe d'embryolétalité, de fœtotoxicité ni de tétatogénicité chez les animaux de la génération F₁ et l'on a estimé que la NOAEL était de 2,0 mg/kg (environ 362 fois la dose clinique, selon l'ASC).

Dans une étude de toxicité prénatale et postnatale, on a administré à des rates gravides des doses de 0,1, 0,6 et 1,2 mg/kg/jour par injection sous-cutanée du 6^e jour de la gestation au 21^e jour de la lactation. Chez les mères F₀, une augmentation du poids corporel a été observée, et celle-ci a été considérée comme étant liée aux propriétés pharmacologiques de la tésamoréline. On a observé, dans les portées F₁, une légère augmentation de la fréquence d'hydrocéphalie pendant la période de lactation après l'administration d'une dose de 1,2 mg/kg/par jour aux mères F₀. La tésamoréline n'a eu aucun effet sur le développement du comportement et des capacités de reproduction de la génération adulte F₁ ni sur la viabilité et la croissance des ratons de la

génération F₂. On a estimé que la NOAEL pour les générations F₀ et F₂ était de 1,2 mg/kg/jour. Pour la génération F₁, on a estimé qu'elle était de 0,6 mg/kg/jour.

Le risque que la tésamoréline traverse le placenta n'a pas été évalué.

Immunotoxicité

Les effets de la tésamoréline sur la fonction immunitaire ont été étudiés chez le rat à l'aide du test TDAR (*T-cell dependent antibody response*) qui évalue la réponse humorale T-dépendante, à des doses de 0,1, 0,6 et 1,2 mg/kg/jour pendant 4 semaines. Aucun effet indésirable sur la fonction immunitaire n'a été observé pour toutes les doses administrées.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

EGRIFTA^{MD} (tésamoréline injectable)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'EGRIFTA^{MD} 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 d'EGRIFTA^{MD}. Pour toute question sur ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

EGRIFTA^{MD} est utilisé pour diminuer l'excès de graisse du ventre chez les patients infectés par le VIH atteints de lipodystrophie.

Restrictions à l'utilisation :

- EGRIFTA^{MD} ne doit pas être utilisé pour la prise en charge de la perte de poids.
- EGRIFTA^{MD} doit être utilisé uniquement chez les patients qui n'ont pas pu perdre la graisse du ventre malgré des mesures concernant l'alimentation et l'exercice.
- Les effets d'EGRIFTA^{MD} et son utilisation sans danger pour la santé du cœur et des vaisseaux sanguins n'ont pas été étudiés.
- On ignore si la prise d'EGRIFTA^{MD} permet d'améliorer l'observance du traitement antirétroviral.

Les effets de ce médicament :

EGRIFTA^{MD} entraîne la libération d'hormone de croissance par l'hypophyse, ce qui permet de perdre de la graisse du ventre.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre EGRIFTA^{MD} si :

- vous avez une tumeur de l'hypophyse, si vous avez subi une opération de l'hypophyse ou si vous avez eu d'autres troubles liés à l'hypophyse;
- vous avez un cancer ou recevez un traitement contre un cancer;
- vous êtes allergique à la tésamoréline ou à l'un des ingrédients d'EGRIFTA^{MD};
- vous êtes enceinte ou le devenez. Si vous êtes enceinte, cessez de prendre EGRIFTA^{MD} et communiquez avec votre professionnel de la santé;
- vous avez moins de 18 ans.

Ingrédient médicamenteux :

acétate de tésamoréline

Ingrédients non médicamenteux importants :

mannitol, hydroxyde de sodium et (ou) acide chlorhydrique pour ajuster le pH.

Forme posologique :

Fioles : formats de 1 et de 2 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de commencer à prendre EGRIFTA^{MD}, vous devez aviser votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous avez actuellement un cancer ou en avez déjà eu un;
- vous êtes diabétique;
- vous avez une affection des reins ou du foie;
- vous allaitez ou prévoyez le faire. On recommande aux mères infectées par le VIH de ne pas allaiter pour ne pas risquer de transmettre l'infection au VIH à leur bébé.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez. Cela comprend les médicaments sur ordonnance et en vente libre, les vitamines et les produits de santé naturels.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

- Prenez la dose complète (2 mg) d'EGRIFTA^{MD} une fois par jour.
- EGRIFTA^{MD} est injecté sous la peau (par voie sous-cutanée) du ventre (abdomen).
- Après avoir préparé le mélange, utilisez EGRIFTA^{MD} immédiatement.
- Jetez toute quantité inutilisée. N'entrez pas le mélange d'EGRIFTA^{MD}.

Dose habituelle : 2 mg par jour

Fioles de 1 mg : deux fioles par jour (prises ensemble dans une seule seringue)

Fioles de 2 mg : une fiole par jour

Surdose :

En cas de surdose de médicament, 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 oubliée :

Si vous oubliez une injection d'EGRIFTA^{MD}, vous n'avez pas à compenser la dose oubliée. Sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante au moment prévu. Ne doublez pas la dose.

Préparer EGRIFTA^{MD} pour l'administration :

Avant de suivre ces directives, passez-les en revue avec votre professionnel de la santé :

- Assurez-vous de bien comprendre les étapes du mélange et de l'injection.
- Pratiquez-les avec votre professionnel de la santé.
- Posez toutes vos questions et discutez de vos préoccupations.
- Veillez à ce que vos mains et la surface de travail soient propres en tout temps.

Renseignements importants sur l'utilisation d'EGRIFTA^{MD}

- Une fois que vous aurez mélangé EGRIFTA^{MD} avec l'eau stérile pour injection, la solution devrait être claire et incolore, sans particules visibles. N'utilisez pas EGRIFTA^{MD} si la préparation est trouble, décolorée ou si vous voyez des particules. Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des questions.
- N'utilisez pas EGRIFTA^{MD} après la date indiquée sur la boîte de médicament et sur la fiole.
- N'utilisez pas les seringues ou les aiguilles plus d'une fois.
- Ne partagez avec personne d'autre vos aiguilles de traitement par EGRIFTA^{MD}. Le partage des aiguilles peut entraîner la transmission de maladies infectieuses comme le VIH.
- Ne partagez avec personne d'autre les seringues de traitement par EGRIFTA^{MD} même si l'aiguille a été remplacée.

S'il vous manque des fournitures dans la boîte de médicament ou dans la trousse d'injection, ou si certains articles semblent endommagés, communiquez immédiatement avec votre pharmacien ou avec le programme de soutien EGRIFTA Support^{MD} sans frais au 1-844-788-1933.

Important!

Les directives de préparation et de mélange sont différentes pour les fioles de **1 mg** et pour les fioles de **2 mg**. Assurez-vous de suivre les bonnes directives selon le format de fiole que vous utilisez.

Fioles de 1 mg :

Préparez l'injection d'EGRIFTA^{MD} avec le format de fiole de **1 mg**

- Trouvez une surface de travail bien éclairée, propre et plane, comme une table.
- Regroupez vos fournitures :
 - boîte de médicament contenant 60 fioles d'EGRIFTA^{MD} (1 mg) sous forme de poudre;
 - trousse d'injection contenant le matériel suivant :
 - a) trente (30) fioles de 10 mL d'eau stérile pour injection à utiliser pour préparer le mélange;
 - b) trente (30) seringues stériles de 3 mL déjà munies d'une aiguille;
 - c) trente (30) aiguilles unitaires stériles de 1½ po, de calibre 18, pour la reconstitution;
 - d) trente (30) aiguilles unitaires stériles pour injection de ½ po, de calibre 27;
- tampons d'alcool;
- compresses de gaze stérile;
- un contenant pour objets pointus et tranchants ou un contenant non perforable pour jeter les aiguilles après utilisation. Le contenant doit être en matière plastique dure ou en métal. Assurez-vous qu'il a un couvercle. Vous pouvez également mettre les seringues usagées et les fioles de médicament vides dans le contenant.

Comment préparer le mélange d'EGRIFTA^{MD} si vous utilisez le format de **fiolle de 1 mg** (suivre les étapes 1 à 18).

1^{re} étape : Vous devriez avoir le matériel illustré et identifié par une lettre à la figure A ci-dessous :

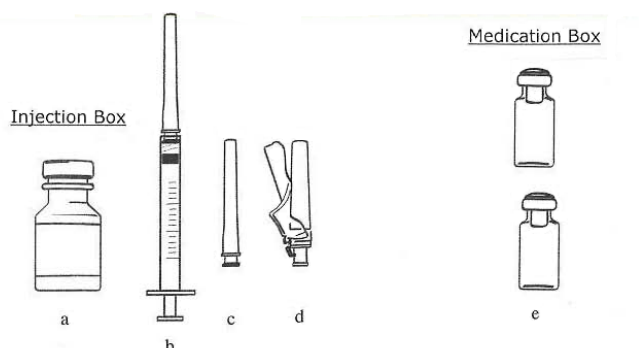


Figure A

- Retirez les articles suivants de la trousse d'injection :
 - une fiole d'eau stérile pour injection (figure A, a),
 - une seringue déjà munie d'une aiguille (figure A, b),
 - une aiguille de 1½ po, de calibre 18 (figure A, c)
 - une aiguille pour injection de ½ po, de calibre 27 (figure A, d).
- Prenez deux fioles d'EGRIFTA^{MD} (figure A, e) dans la boîte de médicament. Remettez immédiatement au réfrigérateur la boîte contenant les fioles restantes.
- Préparez-vous à utiliser vos fournitures :
 - Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon, puis essuyez-les avec une serviette propre.
 - Retirez les capuchons de plastique des fioles d'EGRIFTA^{MD} et d'eau stérile.
 - Nettoyez les bouchons de caoutchouc des fioles à l'aide d'un tampon d'alcool.

2^e étape : Prenez la seringue déjà munie d'une aiguille (voir la figure A, b). Enlevez le capuchon de l'aiguille de la seringue et enfoncez l'aiguille dans le bouchon de caoutchouc de la fiole d'eau stérile (voir la figure B). Retournez l'aiguille et la fiole et tirez sur le piston de la seringue jusqu'à ce que l'eau atteigne la ligne de 2,2 mL sur la seringue. (Voir la figure C.)

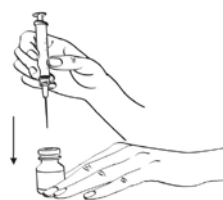


Figure B



Figure C

3^e étape : Retirez la seringue (munie de l'aiguille) de la fiole d'eau stérile.

4^e étape : Jetez le reste du liquide et la fiole d'eau stérile pour injection.

5^e étape : Insérez l'aiguille dans l'une des fioles d'EGRIFTA^{MD}. Appuyez lentement sur le piston de la seringue, qui doit être légèrement inclinée afin que l'eau glisse le long de la paroi de la fiole d'EGRIFTA^{MD} au lieu de se déposer directement sur la poudre. Cela évitera la formation de mousse. (Voir la figure D.)



Figure D

6^e étape : Tout en laissant la seringue munie de l'aiguille dans la fiole et en tenant la fiole droite, faites rouler la fiole délicatement entre vos mains pendant 30 secondes, jusqu'à ce que l'eau stérile et la poudre EGRIFTA^{MD} soient bien mélangées. Ne secouez pas la fiole. La solution devrait être transparente et incolore, sans particules visibles. (Voir la figure E.)



Figure E

7^e étape : Laissez la seringue munie de l'aiguille dans la fiole et retournez la fiole jusqu'à ce que la seringue pointe droit vers le haut. Tirez sur le corps de la seringue (et non sur le piston) jusqu'à ce que vous ne voyiez plus que la pointe de l'aiguille traverser le bouchon de caoutchouc. Tirez sur le piston jusqu'à ce que tout le liquide contenu dans la fiole soit aspiré dans la seringue. La quantité de médicament dans la seringue devrait être environ à la graduation de 2,2 mL sur la seringue. (Voir la figure F.)



Figure F

8^e étape : Retirez l'aiguille de la fiole. (Voir la figure G.)

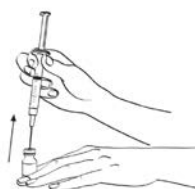


Figure G

9^e étape : Placez le capuchon de l'aiguille de côté sur une surface plane propre. Sans toucher l'aiguille, tenez la seringue et faites glisser l'aiguille avec précaution dans le capuchon de l'aiguille. (Voir la figure H.) Poussez sur le capuchon à fond ou jusqu'à ce qu'un déclic se fasse entendre. (Voir la figure I.) Ne touchez pas le capuchon avant qu'il ne recouvre entièrement l'aiguille.

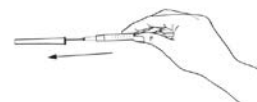


Figure H

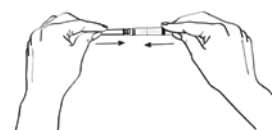


Figure I

10^e étape : Une fois le capuchon enclenché sur l'aiguille, retirez l'aiguille en tenant la seringue fermement et en tournant le capuchon dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (vers la gauche). (Voir la figure J.)



Figure J

11^e étape : Montez l'aiguille de 1½ po de calibre 18 (figure A, c), avec le capuchon de l'aiguille en place, sur la seringue. Tenez la seringue fermement et tournez le capuchon dans le sens des aiguilles d'une montre (vers la droite) jusqu'à ce que l'aiguille soit bien fixée. (Voir la figure K.)



Figure K

12^e étape : Retirez le capuchon de l'aiguille. Introduisez l'aiguille dans le bouchon de caoutchouc de la deuxième fiole d'EGRIFTA^{MD} (figure A, e). Appuyez lentement sur le piston de la seringue légèrement, qui doit être légèrement inclinée afin que le mélange glisse le long de la paroi de la fiole d'EGRIFTA^{MD} au lieu de se déposer directement sur la poudre. Cela évitera la formation de mousse. (Voir la figure L.)



Figure L

13^e étape: Tout en laissant la seringue munie de l'aiguille dans la fiole et en tenant la fiole droite, faites rouler la fiole délicatement entre vos mains pendant 30 secondes, jusqu'à ce que la solution et la poudre EGRIFTA^{MD} soient bien mélangées. Ne secouez pas la fiole. La solution devrait être transparente et incolore, sans particules visibles. (Voir la figure M.)



Figure M

14^e étape : En laissant la seringue dans la fiole, retournez la fiole jusqu'à ce que la seringue pointe droit vers le haut. Tirez doucement sur le corps de seringue (et non sur le piston) jusqu'à ce que vous ne voyiez plus que la pointe de l'aiguille traverser le bouchon de caoutchouc. Tirez sur le piston jusqu'à ce que tout le liquide contenu dans la fiole soit aspiré dans la seringue. La quantité de médicament dans la seringue devrait être environ à la graduation de 2,2 mL sur la seringue. (Voir la figure N.)

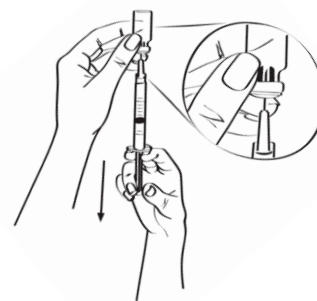


Figure N

15^e étape : Retirez l'aiguille de la fiole. (Voir la figure O.)



Figure O

16^e étape : Placez le capuchon de l'aiguille de côté sur une surface plane propre. Sans toucher l'aiguille, tenez la seringue et faites glisser l'aiguille avec précaution dans le capuchon de l'aiguille. (Voir la figure P.) Poussez sur le capuchon à fond ou jusqu'à ce qu'un déclic se fasse entendre. (Voir la figure Q.) (Ne touchez pas le capuchon avant qu'il ne recouvre entièrement l'aiguille.)

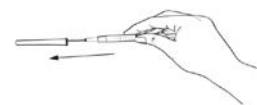


Figure P

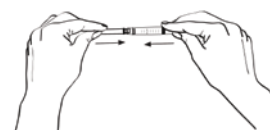


Figure Q

17^e étape : Une fois le capuchon mis sur l'aiguille, retirez l'aiguille qui vous a servi à faire le mélange en tenant la seringue fermement et en tournant le capuchon dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (vers la gauche). (Voir la figure R.)



Figure R

18^e étape : Montez l'aiguille pour injection (figure A, d), avec le capuchon de l'aiguille en place, sur la seringue. Tenez la seringue fermement et tournez le capuchon dans le sens des aiguilles d'une montre (vers la droite) jusqu'à ce que l'aiguille soit bien fixée. (Voir la figure S.)

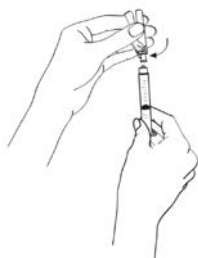


Figure S

Vous êtes maintenant prêt à injecter EGRIFTA^{MD}. Allez à la section « Où dois-je injecter EGRIFTA^{MD}? » pour la suite des directives.

Fiole de 2 mg

Préparez l'injection d'EGRIFTA^{MD} avec le format de fiole de **2 mg**

- Trouvez une surface de travail bien éclairée, propre et plane, comme une table.
- Regroupez vos fournitures :
 - boîte de médicament contenant 30 fioles d'EGRIFTA^{MD} (2 mg) sous forme de poudre;
 - trousse d'injection contenant le matériel suivant :
 - a) trente (30) fioles de 10 mL d'eau stérile pour injection à utiliser pour préparer le mélange;
 - b) trente (30) seringues stériles de 3 mL déjà munies d'une aiguille;
 - c) trente (30) aiguilles individuelles et stériles pour injection de ½ po, de calibre 27;
- tampons d'alcool;
- compresses de gaze stérile;
- un contenant pour objets pointus et tranchants ou un contenant non perforable pour jeter les aiguilles après utilisation. Le contenant doit être en matière plastique dure ou en métal. Assurez-vous qu'il a un couvercle. Vous pouvez également mettre les seringues usagées et les fioles de médicament vides dans le contenant.

Comment préparer le mélange d'EGRIFTA^{MD} si vous utilisez le format de **fiole de 2 mg** (suivre les étapes 1 à 11).

1^{re} étape : Vous devriez avoir le matériel illustré et identifié par une lettre à la figure A ci-dessous :

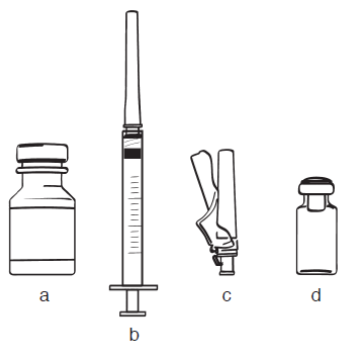


Figure A

- a) fiole d'eau stérile pour injection,
- b) seringue déjà munie d'une aiguille,
- c) aiguille de sécurité pour injection,

d) fiole d'EGRIFTA^{MD} en poudre.

• Retirez les articles suivants de la trousse d'injection :

- une fiole d'eau stérile pour injection (figure A, a),
- une seringue déjà munie d'une aiguille (figure A, b),
- une aiguille pour injection de ½ po, de calibre 27 (figure A, c).

• Prenez une fiole d'EGRIFTA^{MD} (figure A, d) dans la boîte de médicament. Remettez immédiatement au réfrigérateur la boîte contenant les fioles restantes.

• Préparez-vous à utiliser vos fournitures :

- Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon, puis essuyez-les avec une serviette propre.
- Retirez les capuchons de plastique des fioles d'EGRIFTA^{MD} et d'eau stérile.
- Nettoyez les bouchons de caoutchouc des fioles à l'aide d'un tampon d'alcool.

2^e étape : Prenez la seringue déjà munie d'une aiguille (voir la figure A, b). Enlevez le capuchon de l'aiguille de la seringue et enfoncez l'aiguille dans le bouchon de caoutchouc de la fiole d'eau stérile (voir la figure B). Retournez l'aiguille et la fiole et tirez sur le piston de la seringue jusqu'à ce que l'eau atteigne la ligne de 2,1 mL sur la seringue. (Voir la figure C.)

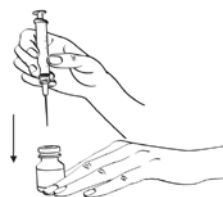


Figure B

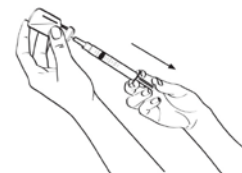


Figure C

3^e étape : Retirez la seringue (munie de l'aiguille) de la fiole d'eau stérile.

4^e étape : Jetez le reste du liquide et la fiole d'eau stérile pour injection.

5^e étape : Insérez l'aiguille dans la fiole d'EGRIFTA^{MD}. Appuyez lentement sur le piston de la seringue, qui doit être légèrement inclinée afin que l'eau glisse le long de la paroi de la fiole d'EGRIFTA^{MD} au lieu de se déposer directement sur la poudre. Cela évitera la formation de mousse. (Voir la figure D.)



Figure D

6^e étape : Tout en laissant la seringue munie de l'aiguille dans la fiole et en tenant la fiole droite, faites rouler la fiole délicatement entre vos mains pendant 30 secondes, jusqu'à ce que l'eau stérile et la poudre EGRIFTA^{MD} soient bien mélangées. Ne secouez pas la fiole. La solution devrait être transparente et incolore, sans particules visibles. (Voir la figure E.)



Figure E

7^e étape : Laissez la seringue munie de l'aiguille dans la fiole et retournez la fiole jusqu'à ce que la seringue pointe droit vers le haut. Tirez délicatement sur le corps de seringue (et non sur le piston) jusqu'à ce que vous ne voyiez plus que la pointe de l'aiguille traverser le bouchon de caoutchouc. Tirez sur le piston jusqu'à ce que tout le liquide contenu dans la fiole soit aspiré dans la seringue. La quantité de médicament dans la seringue devrait être environ à la graduation de 2,1 mL sur la seringue. (Voir la figure F.)

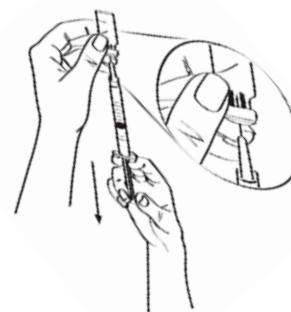


Figure F

8^e étape : Retirez l'aiguille de la fiole. (Voir la figure G.)



Figure G

9^e étape : Placez le capuchon de l'aiguille de côté sur une surface plane propre. Sans toucher l'aiguille, tenez la seringue et faites glisser l'aiguille avec précaution dans le capuchon de l'aiguille. (Voir la figure H.) Poussez sur le capuchon à fond jusqu'à ce qu'un déclic se fasse entendre. (Voir la figure I.) Ne touchez pas le capuchon avant qu'il ne recouvre entièrement l'aiguille.

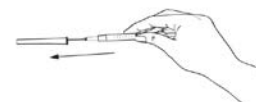


Figure H

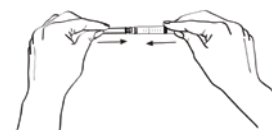


Figure I

10^e étape : Une fois le capuchon de l'aiguille enclenché, retirez l'aiguille en tenant la seringue fermement et en tournant le

capuchon dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (vers la gauche). (Voir la figure J.)



Figure J

11^e étape : Montez l'aiguille pour injection (figure A, c), avec le capuchon de l'aiguille en place, sur la seringue. Tenez la seringue fermement et tournez le capuchon dans le sens des aiguilles d'une montre (vers la droite) jusqu'à ce qu'elle soit bien fixée. (Voir la figure K.)

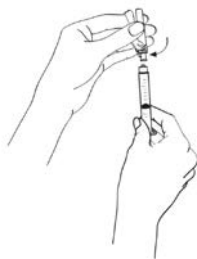


Figure K

Vous êtes maintenant prêt à injecter EGRIFTA^{MD}. Allez à la section « Où dois-je injecter EGRIFTA^{MD}? » pour la suite des directives.

Où dois-je injecter EGRIFTA^{MD}?

Vous devez injecter EGRIFTA^{MD} dans la peau du ventre. (Voir la figure 1.)

- Choisissez un point d'injection autour du nombril du côté gauche ou droit.
- N'injectez pas le produit dans le nombril ou les régions présentant une cicatrice, des ecchymoses (des bleus), une rougeur, une infection ou une irritation.
- Évitez les endroits présentant des bosses dures causées par des injections précédentes.
- Changez de point d'injection chaque jour. Cela peut aider à prévenir les ecchymoses ou l'irritation. Il serait bon que vous notiez la date et l'endroit de chaque injection quotidienne afin de vous en souvenir.



Figure 1

Comment injecter EGRIFTA^{MD} (voir les figures 2 à 6)

- Prenez la seringue et enlevez le capuchon de l'aiguille pour injection en le tirant. Ne tournez pas le capuchon. (Voir la figure 2.)



Figure 2

- Tapotez délicatement la seringue avec votre doigt de façon à ce que les bulles d'air remontent vers le haut. Appuyez sur le piston pour faire sortir les bulles d'air. (Voir la figure 3.)



Figure 3

- Nettoyez le point d'injection que vous avez choisi avec un tampon d'alcool et laissez-le sécher. Tenez la seringue d'une main. Utilisez votre autre main pour faire un bourrelet de peau nettoyé pour l'injection. Tenez le bourrelet entre le pouce et les doigts. (Voir la figure 4.)



Figure 4

- Tenez la seringue à angle droit par rapport à la peau, comme un dard. D'un geste rapide, introduisez l'aiguille dans la peau. La majeure partie de l'aiguille doit s'introduire sous la surface de la peau. (Voir la figure 5.)



Figure 5

- Une fois l'aiguille introduite, retirez votre main qui pince la peau. Veillez à ce que l'aiguille reste dans la peau. (Voir la figure 6.)



Figure 6

- Appuyez doucement sur le piston jusqu'à ce que tout le médicament contenu dans la seringue soit injecté sous la peau.
- Retirez l'aiguille de la peau lorsque la seringue est vide :
 - Prenez soin de la retirer dans le même angle.
 - Faites basculer le protecteur d'aiguille jusqu'à ce qu'il s'enclenche et couvre complètement l'aiguille. Appuyez jusqu'à ce que vous entendiez un clic, cela signifie que l'aiguille est protégée. (Voir la figure 7.)



Figure 7

- Utilisez une compresse de gaze stérile pour nettoyer le point d'injection. En cas de saignement, appliquez une pression au point d'injection à l'aide de la compresse pendant 30 secondes. Si le saignement persiste, mettez un pansement sur le point d'injection.

Comment dois-je éliminer les seringues, les aiguilles, les flacons et les fioles?

- Si vous piquez quelqu'un d'autre avec une aiguille usagée, cette personne doit communiquer immédiatement avec un professionnel de la santé au sujet de l'incident.
- Ne réutilisez ni ne recyclez jamais d'aiguilles ou de seringues.
- Ne jetez jamais les aiguilles et les seringues usagées ni le contenant pour objets pointus et tranchants à la poubelle.

- Jetez les seringues et les aiguilles usagées, ainsi que les fioles d'eau stérile pour injection dans un contenant pour objets pointus et tranchants ou dans un contenant dur comme une boîte à café.
- Demandez à votre pharmacien ou à un autre professionnel de la santé comment jeter les articles usagés. Il peut exister des lois ou des règlements qui régissent la façon de jeter les aiguilles et les seringues usagées.
- Gardez le contenant d'objets pointus et tranchants hors de la portée des enfants et des animaux.

Pour tout renseignement complémentaire, communiquez avec votre professionnel de la santé. Vous pouvez téléphoner sans frais au programme de soutien EGRIFTA Support^{MD} au 1-844-788-1933.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, EGRIFTA^{MD} peut provoquer des effets secondaires. La plupart des effets secondaires sont légers à modérés. Les effets secondaires signalés le plus souvent dans le cas d'EGRIFTA^{MD} sont les suivants :

- douleurs articulaires,
- douleur aux jambes et aux bras,
- enflure des jambes,
- douleur musculaire,
- nausées,
- vomissements,
- éruption cutanée,
- démangeaisons.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Fréquent	Réactions allergiques : éruptions cutanées ou urticaire sur une quelconque partie du corps ou surface de la peau plus étendues que la zone où l'injection a été pratiquée. Enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge. Difficulté à avaler ou à respirer.			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti durant la prise d'EGRIFTA^{MD}, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

- EGRIFTA^{MD} se présente dans deux boîtes :
 - Conservez la boîte de médicament contenant les fioles d'EGRIFTA^{MD} au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.
 - Conservez la trousse d'injection contenant les fioles d'eau stérile pour injection, les seringues et les aiguilles à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).
- Gardez les fioles d'EGRIFTA^{MD} à l'abri de la lumière.

Gardez EGRIFTA^{MD}, et tout autre médicament, hors de la portée et de la vue des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hcsc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de EGRIFTA^{MD}, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>) le site Web du fabricant www.theratech.com, ou en téléphonant le **Programme de soutien EGRIFTA Support^{MD}** au 1-844-788-1933.

Le présent dépliant a été rédigé par Theratechnologies Inc.

Dernière révision : 25 mars 2020.

EGRIFTA^{MD} et EGRIFTA Support^{MD} sont des marques déposées de Theratechnologies Inc.