

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **IMCIVREE**[®]

setmélanotide pour injection

Solution, setmélanotide 10 mg/mL (sous forme d'acétate de setmélanotide), voie sous-cutanée

Stérile

Agent anti-obésité

Fabricant :

Rhythm Pharmaceuticals, Inc.
222 Berkeley Street
Suite 1200
Boston, MA 02116
États-Unis

Date d'approbation initiale :
4 mai 2023

Importé et distribué par :

Q&C Services
2000 Argentia Road Plaza 2
Suite 220
Mississauga, ON L5N 1V8
Canada

Numéro de contrôle de la présentation : 268412

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Aucune au moment de l'autorisation.

TABLEAU DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
Dose recommandée.....	5
Modification posologique.....	6
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières	8
7.1.1 Femmes enceintes	8
7.1.2 Allaitement.....	9
7.1.3 Enfants	9
7.1.4 Personnes âgées	9
7.1.5 Insuffisance rénale	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	10
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	10
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	13

8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	13
8.3.1	Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants	14
8.4	Résultats anormaux des analyses de laboratoire : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	14
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	15
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	15
9.4	Interactions médicament-médicament	15
9.5	Interactions médicament-aliment	15
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	15
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	15
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
10.1	Mode d'action.....	15
10.2	Pharmacodynamie	15
10.3	Pharmacocinétique	16
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	18
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	19
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	19
14	ESSAIS CLINIQUES.....	20
14.1	Essais cliniques par indication	20
14.4	Immunogénicité	25
15	MICROBIOLOGIE.....	26
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	26
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....	29
	Mode d'emploi :	35

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

IMCIVREE (solution de setmélanotide pour injection sous-cutanée) est indiqué pour la prise en charge du poids chez les patients adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus atteints d'obésité due à :

- Syndrome de Bardet-Biedl (BBS)
- Un déficit biallélique confirmé génétiquement en pro-opiomélanocortine (POMC), en proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 1 (PCSK1) ou en récepteur de la leptine (LEPR) dû à des variants interprétés comme étant pathogènes, probablement pathogènes ou de signification indéterminée.

Restrictions d'emploi :

La setmélanotide n'est pas indiquée pour le traitement des patients présentant les affections suivantes, car la setmélanotide ne devrait pas être efficace :

- Obésité due à un déficit soupçonné en POMC, PCSK1 ou LEPR causé par des variants en POMC, PCSK1 ou LEPR classés comme bénignes ou probablement bénignes
- Autres types d'obésité non liés à un déficit en POMC, PCSK1 ou LEPR, ou au BBS, y compris l'obésité associée à d'autres syndromes génétiques et l'obésité générale (polygénique)

1.1 Enfants

Enfants (< 6 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, Santé Canada n'a autorisé aucune indication chez les enfants de moins de 6 ans.

Enfants et adolescents (6 à 17 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'IMCIVREE ont été démontrées chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [1 INDICATIONS](#)).

IMCIVREE comporte un agent de conservation, l'alcool benzylique, qui a été associé à des effets indésirables graves et mortels, y compris le « syndrome de suffocation » chez des nouveau-nés et des nourrissons de faible poids à la naissance (se reporter à la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Les études cliniques évaluant IMCIVREE ne comprenaient pas des patients âgés de 65 ans et plus. On ignore si les patients gériatriques répondraient différemment des patients adultes plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

IMCIVREE est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa formulation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Voir la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#) pour la liste complète des ingrédients.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- IMCIVREE doit être prescrit et supervisé par un médecin ayant une expertise en obésité présentant une étiologie génétique sous-jacente.
- IMCIVREE doit être administré une fois par jour, en début de journée, indépendamment de l'heure des repas.
- Pour un traitement par IMCIVREE, sélectionner les patients ayant un déficit de POMC, PCSK1 ou LEPR génétiquement confirmé ou un diagnostic clinique de BBS (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).
- Évaluer régulièrement la réponse au traitement par IMCIVREE.
- **Chez les patients atteints du BBS**, évaluer la perte de poids après 22 semaines de traitement. Cesser le traitement par IMCIVREE chez un patient qui n'a pas terminé sa croissance, et n'a pas perdu au moins 5 % de son poids initial ou 5 % de son IMC initial, car il est peu probable que ce patient puisse obtenir et maintenir une perte de poids cliniquement significative en poursuivant le traitement.
- **Chez les patients ayant un déficit en POMC, en PCSK1 ou en LEPR**, évaluer la perte de poids après 12 à 16 semaines de traitement. Cesser le traitement par IMCIVREE chez un patient qui n'a pas terminé sa croissance, et n'a pas perdu au moins 5 % de son poids initial ou 5 % de son IMC initial, car il est peu probable que ce patient puisse obtenir et maintenir une perte de poids cliniquement significative en poursuivant le traitement.
- Chez les enfants, évaluer l'impact de la perte de poids sur la croissance et la maturation.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Dose recommandée

Patients âgés de 18 ans et plus

- La dose initiale de setmélanotide est de 1 mg (0,1 mL), administrée par injection sous-cutanée (SC) une fois par jour (DIE), pendant 2 semaines.
- Surveiller les effets indésirables gastro-intestinaux (GI) pour ajuster la posologie.
- Il est possible d'augmenter la dose quotidienne par paliers de 0,5 mg toutes les 2 semaines, si bien toléré, jusqu'à une dose maximale quotidienne de 3,0 mg.
- Si la dose initiale n'est pas tolérée, il faut arrêter le traitement par IMCIVREE.

Patients de 6 à 17 ans

- La dose initiale de setmélanotide est de 0,5 mg (0,05 mL), administrée par injection sous-cutanée (SC) une fois par jour (DIE), pendant 2 semaines.
- Surveiller les effets indésirables gastro-intestinaux (GI) pour ajuster la posologie.
- Il est possible d'augmenter la dose quotidienne par paliers de 0,5 mg toutes les 2 semaines, si bien toléré, jusqu'à une dose maximale quotidienne de 2,0 mg.
- Si la dose initiale n'est pas tolérée, il faut arrêter le traitement par IMCIVREE.

Modification posologique

Insuffisance rénale légère à modérée

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] de 60 à 89 mL/min/1,73 m²) ou modérée (DFGe de 30 à 59 mL/min/1,73 m²).

Insuffisance rénale grave

Adultes et enfants âgés de 12 ans et plus

Pour les patients présentant un DFGe compris entre 15 et 29 mL/min/1,73 m² :

- La dose initiale de setmélanotide est de 0,5 mg (0,05 mL) DIE, administrée par injection sous-cutanée pendant 2 semaines. Surveiller les effets indésirables GI chez les patients.
- Il est possible d'augmenter la dose quotidienne par paliers de 0,5 mg toutes les 2 semaines, si bien toléré, jusqu'à une dose maximale quotidienne de 1,5 mg.
- Si la dose initiale n'est pas tolérée, il faut arrêter le traitement par IMCIVREE.

IMCIVREE est déconseillé aux enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de grave insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints de trouble hépatique, quel qu'en soit le degré. La prise de IMCIVREE n'est pas recommandée pour ces patients.

4.4 Administration

- Avant le début du traitement par IMCIVREE, il convient de former les patients ou leurs soignants à la technique d'injection appropriée. Demander aux patients d'utiliser une seringue de 1 mL munie d'une aiguille de calibre 28 ou 29 appropriée pour l'injection sous-cutanée des doses de 0,5 mg à 3 mg.
- Retirer la fiole d'IMCIVREE du réfrigérateur environ 15 minutes avant l'administration. Sinon, réchauffer IMCIVREE avant l'administration en faisant rouler doucement la fiole entre les paumes des mains pendant 60 secondes.
- Inspecter visuellement IMCIVREE avant chaque utilisation. La solution doit être transparente à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaunâtre. N'utilisez pas si elle contient des particules ou elle est décolorée.
- Administrer IMCIVREE une fois par jour, en début de journée, indépendamment de l'heure des repas.
- Injecter IMCIVREE par voie sous-cutanée dans l'abdomen une fois par jour. N'administrez pas IMCIVREE par voie intraveineuse ou intramusculaire.
- Se reporter au Mode d'emploi détaillé, à la fin de la section Renseignements sur le médicament pour le patient.

4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, administrer la prochaine dose à l'heure prévue le jour suivant.

5 SURDOSAGE

En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié doit être déclenché (par exemple, la

surveillance de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle), selon les symptômes et les signes cliniques présentés par le patient.

Bien que les données sur le surdosage soient limitées, les symptômes provoqués par une surdose de setmélanotide devraient corroborer avec les événements indésirables observés chez les patients inclus dans les essais cliniques (se reporter à la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Solution, une fiole multidose contenant 1 mL de setmélanotide à 10 mg/mL (sous forme d'acétate de setmélanotide).	Alcool benzylique (agent de conservation), carboxyméthylcellulose sodique, édétate disodique dihydraté (EDTA), mannitol, mPEG-2000-DSPE, azote, phénol (agent de conservation) et eau pour injection. Pourrait contenir de l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium pour équilibrer le pH.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'utilisation d'IMCIVREE n'est pas approuvée pour les nouveau-nés ou les nourrissons. Des effets indésirables graves et mortels, y compris le « syndrome de suffocation », peuvent survenir chez les nouveau-nés et les nourrissons de faible poids à la naissance, qui reçoivent des médicaments conservés à l'aide d'alcool benzylique, y compris IMCIVREE. Le « syndrome de suffocation » se caractérise par une dépression du système nerveux central, une acidose métabolique et une respiration haletante. La quantité minimale d'alcool benzylique à laquelle des effets indésirables graves peuvent survenir n'est pas connue (IMCIVREE contient 10 mg d'alcool benzylique par mL).

Psychiatrique

Dépression et idées suicidaires

IMCIVREE peuvent causer de la dépression ou des idées suicidaires. Dans les études cliniques, des cas de dépression et d'idées suicidaires ont été signalés chez des adultes et des enfants traités par IMCIVREE (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Certains cas de dépression et d'idées ou de comportement suicidaires survenus lors des études cliniques étaient de grave intensité. Les patients ayant des antécédents de dépression ou d'idées suicidaires peuvent présenter un risque plus élevé d'épisodes récurrents pendant la prise d'IMCIVREE.

L'état des patients doit être surveillé pour l'apparition ou l'aggravation d'une dépression, d'idées ou de

comportements suicidaires, ou de tout changement inhabituel dans l'humeur ou le comportement. Envisager l'arrêt du traitement par IMCIVREE si les patients éprouvent des idées ou comportements suicidaires ou des symptômes de dépression d'importance clinique ou persistants.

Santé reproductive :

Trouble de la stimulation sexuelle

Des effets indésirables sexuels peuvent survenir chez les patients traités par IMCIVREE. Des érections spontanées du pénis chez les hommes et des réactions indésirables sexuelles chez les femmes ont été observées dans des études cliniques menées sur IMCIVREE (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Informez les patients que ces événements peuvent se produire et demandez aux patients ayant une érection de plus de 4 heures d'obtenir des soins médicaux d'urgence.

Peau

Pigmentation de la peau et assombrissement de nævus

Une augmentation généralisée de la pigmentation cutanée a été observée chez la majorité des patients traités par IMCIVREE dans le cadre d'essais cliniques (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). IMCIVREE peut également causer un assombrissement des grains de beauté préexistants en raison de son effet pharmacologique. Des nævi mélanocytaires ont été observés dans toutes les études pivots (30 % des patients inclus dans l'étude 1 et l'étude 2 combinées et 14 % des patients inclus dans l'étude 3). Cet effet est généralement réversible après l'arrêt du traitement.

Des examens complets de la peau doivent être effectués avant et pendant le traitement par IMCIVREE pour surveiller les lésions cutanées pigmentaires préexistantes et nouvelles.

IMCIVREE ne doit pas être administré aux patients présentant des antécédents médicaux personnels ou familiaux de mélanomes ou de pré-mélanomes cutanés.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune donnée disponible sur IMCIVREE chez les femmes enceintes.

Il est déconseillé d'administrer IMCIVREE en cas de grossesse ou de volonté de devenir enceinte, puisque ce médicament n'a pas été étudié chez les femmes enceintes.

Une perte de poids en cours de grossesse peut nuire à un fœtus.

Il convient d'informer les patientes enceintes des risques possibles provoqués par l'alcool benzylique, un agent de conservation présent dans ce produit.

L'alcool benzylique étant métabolisé rapidement par une femme enceinte, il est par conséquent peu probable que le fœtus soit exposé à l'alcool benzylique. Néanmoins, l'acide benzoïque issu du métabolisme de l'alcool benzylique pourrait s'accumuler au cours du temps et provoquer une acidose métabolique. Des effets indésirables ont été observés chez des nouveau-nés prématurés et des nourrissons de faible poids à la naissance qui ont reçu des médicaments contenant de l'alcool benzylique par voie intraveineuse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Dans les études consacrées à la reproduction, dans le modèle animal, l'administration de setmélánotide à des lapines en gestation a entraîné la diminution de la consommation de nourriture d'origine maternelle et a eu ainsi des effets embryofœtaux. La setmélánotide n'a pas eu d'effet

tératogène chez deux espèces (le rat et le lapin) (se reporter à la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Allaitement

Le traitement par IMCIVREE n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

Les fioles multidose d'IMCIVREE contiennent de l'alcool benzylique comme agent de conservation. Puisque l'alcool benzylique est métabolisé rapidement par une femme qui allaite, il est peu probable que le nourrisson allaité soit exposé à l'alcool benzylique. Toutefois, des effets indésirables ont été observés chez des nouveau-nés prématurés et des nourrissons de faible poids à la naissance qui ont reçu des médicaments contenant de l'alcool benzylique par voie intraveineuse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

On ne dispose d'aucune donnée sur la présence de setmélanotide ou ses métabolites dans le lait maternel, ni sur ses effets sur l'enfant allaité ou la production de lait maternel. Cependant, la setmélanotide était présente dans le lait de rats femelles (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Il est par conséquent probable que ce médicament se retrouve dans le lait maternel, chez l'humain.

7.1.3 Enfants

L'utilisation d'IMCIVREE a été approuvée pour les enfants âgés de 6 à 17 ans (voir [1 INDICATIONS, 1.1 Enfants](#)).

L'innocuité et l'efficacité d'IMCIVREE n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

Des effets indésirables graves, y compris des effets mortels et le « syndrome de suffocation », ont été signalés chez des nouveau-nés prématurés et des nourrissons de faible poids à la naissance ayant reçu des médicaments contenant de l'alcool benzylique comme agent de conservation. Dans ces cas, des doses d'alcool benzylique de 99 à 234 mg/kg/jour ont produit des concentrations élevées d'alcool benzylique et de ses métabolites dans le sang et l'urine (concentrations sanguines d'alcool benzylique de 0,61 à 1,378 mmol/L). Les autres effets indésirables comprenaient une détérioration neurologique progressive, des convulsions, une hémorragie intracrânienne, des anomalies hématologiques, des lésions cutanées, une insuffisance hépatique et rénale, de l'hypotension, de la bradycardie et un collapsus cardiovasculaire. Les nourrissons prématurés de faible poids à la naissance pourraient être plus susceptibles de développer ces effets en raison de leur capacité réduite à métaboliser l'alcool benzylique. La quantité minimale d'alcool benzylique à laquelle des effets indésirables graves peuvent survenir n'est pas connue (IMCIVREE contient 10 mg d'alcool benzylique) ([7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques évaluant IMCIVREE pour les indications approuvées ne comprenaient pas des patients âgés de 65 ans et plus. On ignore si les patients gériatriques répondraient différemment des patients adultes plus jeunes.

7.1.5 Insuffisance rénale

La posologie recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale légère (DFGe de 60 à 89 ml/min/1,73 m²) ou modérée (DFGe de 30 à 59 ml/min/1,73 m²) est la même que pour les patients

ayant une fonction rénale normale (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Les patients atteints d'insuffisance rénale grave présentent une exposition plus élevée à la setmélanotide que les patients ayant une fonction rénale normale.

IMCIVREE est déconseillé chez les enfants âgés de 6 à < 12 ans atteints de grave insuffisance rénale (DFGe de 15 à 29 mL/min/1,73 m²) ou chez les patients atteints de maladie rénale terminale (DFGe inférieure à 15 mL/min/1,73 m²).

Il convient de réduire la dose initiale et la dose cible recommandées d'IMCIVREE pour les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe de 15 à 29 mL/min/1,73 m²) (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans les études pivots, les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) chez les patients traités par setmélanotide étaient les réactions au site d'injection, l'hyperpigmentation cutanée, l'érection pénienne spontanée, les nausées, les maux de tête, la diarrhée, les douleurs abdominales, les vomissements, les nævi mélanocytaires, les maux de dos, la fatigue, la dépression, l'asthénie, les étourdissements et la sécheresse buccale.

Des sujets ayant participé aux études pivots ont subi de graves effets indésirables de dépression et d'idées suicidaires.

Un patient a cessé le traitement par setmélanotide lors des études pivots en raison d'une éosinophilie de grade 1.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Déficits en POMC, PCSK1 et LEPR

L'innocuité d'IMCIVREE a été évaluée dans deux études cliniques de 52 semaines menées en ouvert sur 30 patients atteints d'obésité due à un déficit en POMC, PCSK1 ou LEPR (étude 1 et étude 2) (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Le [Tableau 2](#) résume les effets indésirables survenus chez plus de 10 % des patients traités par IMCIVREE au cours des 52 premières semaines de traitement des études en ouvert.

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés chez ≥ 5 % des patients atteints d'obésité due à un déficit en POMC, PCSK1 ou LEPR et traités par IMCIVREE dans des études cliniques en ouvert d'une durée de 52 semaines (étude 1 et étude 2)

Classe de système organique Terme privilégié	IMCIVREE n = 30 n (%)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Vertiges	4 (13)
Affections gastro-intestinales	
Nausées	16 (53)
Douleurs abdominales ¹	10 (33)
Vomissement	10 (33)
Diarrhée	6 (40)
Sécheresse buccale	4 (13)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Réaction au site d'injection ²	27 (90)
Fatigue	8 (27)
Asthénie	7 (23)
Frissons	3 (10)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Maux de dos	9 (30)
Affections du système nerveux	
Maux de tête	15 (50)
Étourdissements	5 (17)
Troubles psychiatriques	
Dépression ³	7 (23)
Anxiété	3 (10)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Érection spontanée du pénis ⁴	6 (40)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Hyperpigmentation cutanée ⁵	17 (57)
Nævus mélanocytaire	9 (30)

Classe de système organique Terme privilégié	IMCIVREE n = 30 n (%)
Alopécie	3 (10)
Érythème	2 (7)
Hyperhidrose	2 (7)
Éruption papuleuse	2 (7)

¹ Comprend douleurs abdominales et douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen

² Comprend érythème, prurit, œdème, douleur, induration, ecchymose, hypersensibilité, hématome, nodule et décoloration au site d'injection

³ Comprend dépression et humeur dépressive

⁴ n = 15 patients de sexe masculin

⁵ Comprend hyperpigmentation cutanée et des troubles de la pigmentation

Syndrome de Bardet-Biedl

L'innocuité d'IMCIVREE a été évaluée dans une étude clinique qui comprenait une période de traitement à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et menée à double insu de 14 semaines, suivie d'une période de traitement menée en ouvert de 52 semaines, chez 44 patients atteints d'obésité et ayant reçu un diagnostic clinique de BBS (étude 3) (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). La durée de l'étude était de 66 semaines.

Pendant la période de traitement contrôlée par placebo de 14 semaines de l'étude 3, les effets indésirables les plus fréquemment signalés chez les patients traités par IMCIVREE, par rapport aux patients traités par placebo, étaient des troubles d'hyperpigmentation (67 % vs 0 %, respectivement) et des vomissements (11 % vs 0 %, respectivement).

Les effets indésirables ont également été évalués pendant la période de traitement actif en ouvert de 52 semaines, s'étalant de la répartition aléatoire à la semaine 52 pour les patients initialement placés au hasard dans le groupe de traitement par IMCIVREE, et de la semaine 14 à la semaine 66 pour les patients initialement placés au hasard dans le groupe du placebo. Le [Tableau 3](#) résume les effets indésirables survenus chez au moins 2 patients traités par IMCIVREE dans l'étude 3 pendant la période de traitement actif de 52 semaines.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés chez ≥ 5 % des patients atteints d'obésité avec un diagnostic clinique de BBS traités par IMCIVREE pendant la période de traitement actif de 52 semaines, depuis le début du traitement par IMCIVREE (étude 3)

Classe par système et organe Terme privilégié	IMCIVREE n = 43 ¹ n (%)
Affections gastro-intestinales	
Nausées	11 (26)
Vomissement	8 (19)
Diarrhée	6 (14)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Réaction au site d'injection ²	22 (51)

Classe par système et organe Terme privilégié	IMCIVREE n = 43 ¹ n (%)
Fatigue	2 (5)
Affections du système nerveux	
Maux de tête	3 (7)
Troubles psychiatriques	
Agressivité	2 (5)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Érection spontanée du pénis ³	5 (25)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Trouble d'hyperpigmentation ⁴	27 (63)
Nævus mélanocytaire	6 (14)
Stries cutanées	3 (7)

¹ 43 patients ont reçu au moins une dose d'IMCIVREE; un patient initialement placé au hasard dans le groupe du placebo n'est pas inclus, parce qu'il a quitté l'étude avant de recevoir IMCIVREE

² Comprend érythème, prurit, induration, douleur, ecchymose, œdème, réaction, saignement, irritation et masse au site d'injection

³ n = 20 patients de sexe masculin

⁴ Comprend hyperpigmentation cutanée, changements de couleur des cheveux, mélanoderme

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Des enfants ont été inscrits dans les études pivots menées sur la setmélanoïde. Le profil d'innocuité observé est comparable chez les enfants et les adultes.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Déficit en POMC, PCSK1 et LEPR (rapportés chez < 5 % des patients des études 1 et 2)

Troubles hématologiques et du système lymphatique : éosinophilie

Troubles cardiaques : flutter cardiaque

Troubles gastro-intestinaux : inconfort abdominal, décoloration gingivale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : malaise, œdème, intolérance à la chaleur ou au froid, xérose

Troubles hépatobiliaires : lithiase biliaire, cholestase, lésion hépatocellulaire

Blessure, empoisonnement, complications associées à l'intervention : surdose accidentelle, entorse ligamentaire

Analyses : hausse du taux de la bilirubine sanguine, de l'hormone lutéinisante dans le sang et de l'acide urique dans le sang, et résultat au test de tolérance à l'insuline anormal

Troubles du métabolisme et nutritionnels : baisse de l'appétit, carence en vitamine A, carence en vitamine D

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : spasmes musculaires, douleurs musculo-squelettiques au niveau du thorax, douleurs musculo-squelettiques, douleurs au cou

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) : nævus oculaire
Troubles du système nerveux : parosmie, sciatique, paralysie du sommeil, syncope
Troubles psychiatriques : labilité émotionnelle, peur des injections, insomnie, agitation, idées suicidaires
Troubles rénaux ou urinaires : hématurie, colique néphrétique, insuffisance rénale
Affections du système de reproduction et du sein : dysménorrhée, érections accrues, métrorragie, hémorragie vaginale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané: lentigo, lipodystrophie acquise, hypopigmentation de la peau, vergetures, urticaire
Affections vasculaires : bouffées de chaleur

Syndrome de Bardet-Biedl (rapportés chez <5 % des patients de l'étude 3)

Troubles cardiaques : bradycardie
Troubles endocriniens : puberté précoce
Affections oculaires Déficience visuelle
Troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagien
Analyses : augmentation des taux de créatine dans le sang, augmentation du nombre d'éosinophiles
Troubles métaboliques et nutritionnels : diminution de l'appétit, faim, augmentation de l'appétit
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : spasmes musculaires, myalgies, douleurs dans les membres
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) : nævus mélanocytaires
Troubles du système nerveux : troubles de l'attention, étourdissements, hyperesthésie, hypokinésie, tremblements
Troubles psychiatriques : trouble de la stimulation sexuelle, hausse de la libido, comportement sexuel inapproprié
Affections des organes de reproduction et du sein : ménorragie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané : peau sèche, eczéma, changements de la couleur des cheveux, mélanodermie, éruptions cutanées
Affections vasculaires : bouffées de chaleur

8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants

Des enfants ont été inscrits dans les études pivots menées sur la setmélanotide. Le profil d'innocuité observé est comparable chez les enfants et les adultes.

8.4 Résultats anormaux des analyses de laboratoire : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Aucun changement cliniquement pertinent dans les résultats de laboratoire n'a été observé.

Résultats après la mise sur le marché

Sans objet.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Aucun nouveau résultat notable concernant l'innocuité modifiant la caractérisation des risques précédemment identifiés et reconnus comme importants, des risques potentiels importants ou des informations manquantes n'a été identifié.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude clinique portant sur les possibilités d'interactions de la setmélanotide avec d'autres médicaments n'a été réalisée.

9.4 Interactions médicament-médicament

La setmélanotide a un faible potentiel d'interactions pharmacocinétiques médicament-médicament en lien avec le cytochrome P450 (CYP) et ses transporteurs. Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec les produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La setmélanotide est un agoniste des récepteurs de la MC4 (la mélanocortine de type 4). Les récepteurs de la MC4 qui se trouvent dans le cerveau sont impliqués dans la régulation de la faim, de la satiété et des dépenses énergétiques. En ce qui concerne l'obésité d'origine génétique associée à la voie leptine-mélanocortine associée à une activation insuffisante du récepteur de la MC4, la setmélanotide rétablirait l'activité de la voie du récepteur de la MC4 pour réduire la faim et favoriser la perte de poids par une diminution de l'apport calorique et une hausse de la dépense énergétique.

10.2 Pharmacodynamie

Hyperpigmentation cutanée

La setmélanotide est un agoniste du récepteur de la MC4 présentant une activité hors cible au niveau des récepteurs de la mélanocortine de type 1 (MC1) et de la mélanocortine de type 3 (MC3). Le récepteur de la MC1 est exprimé sur les mélanocytes. Son activation provoque l'accumulation de mélanine et l'augmentation de la pigmentation cutanée, indépendamment de l'exposition au rayonnement ultraviolet. La setmélanotide active le récepteur de la MC1 et peut provoquer une hyperpigmentation de la peau.

10.3 Pharmacocinétique

La $C_{max,ss}$, l' ASC_{tau} et la concentration résiduelle moyennes de la setmélánotide à l'état d'équilibre pour une dose de 3 mg administrée par injection sous-cutanée une fois par jour à des sujets atteints d'obésité mais par ailleurs en bonne santé (N = 6) étaient respectivement de 37,9 ng/mL, 495 h*ng/mL et 6,77 ng/mL. Les concentrations plasmatiques de setmélánotide à l'état d'équilibre ont été atteintes en 2 jours avec une dose quotidienne de 1 à 3 mg de setmélánotide. Pendant une période de traitement de 12 semaines, une dose par jour, le taux d'accumulation de la setmélánotide dans la circulation systémique était d'environ 30 %. L' ASC et la C_{max} de la setmélánotide ont augmenté de manière proportionnelle à la dose suite à l'administration sous-cutanée de doses multiples dans la plage de doses proposée (de 1 à 3 mg).

Tableau 4 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la setmélánotide chez des patients en bonne santé atteints d'obésité

Dose	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	ASC_{tau} (ng*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{min} (ng/mL)
3,0 mg DIE	37,9 (14,0)	8,00 (3,00-9,00)	495 (16,8)	7,11 (14,1)	6,77 (38,0)

Remarque : les valeurs sont présentées sous forme de moyennes (% de CV), à l'exception du t_{max} qui est présenté sous forme de médiane (min, max).

Absorption

Après l'injection sous-cutanée d'IMCIVREE, les concentrations plasmatiques de la setmélánotide à l'état d'équilibre ont augmenté lentement pour atteindre les concentrations maximales à un t_{max} médian de 8 h après l'administration. La biodisponibilité absolue suite à l'injection sous-cutanée de setmélánotide n'a pas été étudiée chez l'humain.

Distribution

Après l'injection sous-cutanée de 3 mg d'IMCIVREE une fois par jour, le volume apparent moyen de distribution de la setmélánotide a été estimé à 48,7 L sur la base du modèle de PK de la population. Le taux de liaison de la setmélánotide aux protéines est de 79 %.

Les expériences in vitro indiquent que la setmélánotide n'est pas un substrat des transporteurs OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 et OCT2. Les données in vitro indiquent qu'il y a très peu de probabilités que la setmélánotide soit un substrat de la P-gp ou de la BCRP.

Métabolisme

La setmélánotide n'a pas semblé être métabolisée par les microsomes hépatiques, les hépatocytes et les microsomes rénaux de rat, de singe et d'humain. La setmélánotide est stable dans les hépatocytes de rat, de singe et d'humain. La setmélánotide devrait être métabolisée en petits peptides par des voies cataboliques.

Élimination

La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) efficace de la setmélánotide était d'environ 11 heures. Après l'injection sous-cutanée de 3 mg d'IMCIVREE une fois par jour, la clairance apparente totale de la setmélánotide à l'état d'équilibre a été estimée à 4,86 L/h sur la base d'un modèle pharmacocinétique de population.

Excrétion

Après l'injection sous-cutanée de 3 mg d'IMCIVREE une fois par jour à des sujets atteints d'obésité mais

par ailleurs en bonne santé, environ 39 % de la dose de setmélanotide administrée a été excrétée sous forme inchangée dans l'urine pendant l'intervalle de dosage de 24 heures.

Populations et états pathologiques particuliers

Aucune différence d'importance clinique n'a été observée dans les propriétés pharmacocinétiques de la setmélanotide en fonction du sexe ou de la maladie. L'effet de l'âge de 65 ans ou plus, de la grossesse ou de l'insuffisance hépatique sur les propriétés pharmacocinétiques du setmélanotide est inconnu.

- **Population pédiatrique** IMCIVREE a été évalué chez des enfants âgés de 6 à moins de 12 ans et des enfants âgés de 12 à moins de 17 ans. Les simulations issues d'analyses pharmacocinétiques de population suggèrent que l'ASC et la C_{max} sont 100 % et 92 % plus élevées chez les enfants âgés de 6 à moins de 12 ans que chez les patients âgés de 17 ans ou plus. L'ASC et la C_{max} de la setmélanotide étaient respectivement 44 % et 37 % plus élevées chez les patients âgés de 12 à moins de 17 ans que chez les patients âgés de 17 ans ou plus.
- **Insuffisance rénale** Les paramètres d'exposition, ASC0-t et ASC0-inf, étaient respectivement environ 13 % à 15 %, 34 % à 35 % et 86 % à 96 % plus élevés chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave que chez les patients ayant une fonction rénale normale. Les analyses de pharmacocinétique ont permis de montrer une clairance (CL/F) de la setmélanotide respectivement 12 %, 26 % et 49 % inférieure chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale.

L'insuffisance rénale ne semble pas affecter la liaison aux protéines plasmatiques. La fraction libre (f_i) moyenne était d'environ 0,21 et elle était indépendante du statut de la fonction rénale.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

IMCIVREE pour injection est fourni comme suit :

- Solution de 10 mg/mL, transparente à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaunâtre, dans une fiole multidose de 1 mL
- Emballage contenant 1 fiole multidose

Conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) dans son emballage d'origine. Après leur retrait du réfrigérateur, les fioles peuvent être conservés à des températures comprises entre celles du réfrigérateur et de la température ambiante (2 °C à 30 °C) pendant 30 jours maximum. Les fioles perforées (ouvertes) doivent être jetées après 30 jours. Le [Tableau 5](#) présente un résumé des conditions d'entreposage d'IMCIVREE. Conserver les fioles dans la boîte d'origine.

Tableau 5 : Conditions d'entreposage recommandées pour les fioles d'IMCIVREE

Conditions d'entreposage	Fiole non ouvert	Fiole ouvert
2 °C à 8 °C	Jusqu'à la date de péremption	Jusqu'à 30 jours ou jusqu'à la date de péremption (selon la première éventualité)
2 °C à 30 °C ¹	Jusqu'à 30 jours ou jusqu'à la date de péremption (selon la première éventualité)	Jusqu'à 30 jours ou jusqu'à la date de péremption (selon la première éventualité)
>30 °C	Jeter et ne pas utiliser	Jeter et ne pas utiliser

¹ Si nécessaire, IMCIVREE peut être conservé à température ambiante (≤ 30 °C), puis remis au réfrigérateur

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

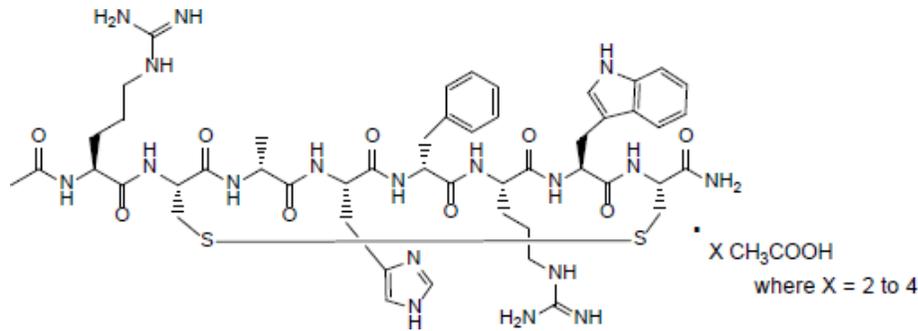
Substance pharmaceutique

Nom propre/ Nom usuel : acétate de setmélanoïde

Nom chimique : Acétate d'acétyl-L-arginyl-L-cystéinyl-D-alanyl-L-histidinyl-D-phénylalaninyl-L-arginyl-L-tryptophanyl-L-cystéinamide-disulfure (2→8) cyclique

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₄₉H₆₈N₁₈O₉S₂ (base anhydre libre), 1117,3 Daltons (base anhydre libre)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Forme et aspect physiques : Poudre amorphe blanche à blanc cassé

Hygroscopicité : Hygroscopique si évaluée par sorption dynamique de la vapeur, avec un comportement déliquescent mesuré à une humidité > 70 % d'UR

Absorption des UV : Absorption maximale à 220 nm avec un pic d'absorption de plus faible amplitude centrée à 279 nm

logD (octanol/tampon PBS pH 7,4) : -0,8 ± 0,2 (température = 22 °C)

Solubilité : 19,6 mg/mL (eau pour injection à 24 heures)

Stéréochimie :

La substance pharmacologique est chirale, l'octapeptide se composant des acides aminés L et D suivants :

Ac-L Arg¹-L Cys²-D Ala³-L His⁴-D Phe⁵-L Arg⁶-L Trp⁷-L Cys⁸-NH₂

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Déficits en POMC, PCSK1 et LEPR

Tableau 6 : Résumé des données démographiques des patients atteints d'un déficit en POMC, PCSK1 ou LEPR dans les essais cliniques

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude 1 (POMC ou PCSK1)	Une période de sevrage en ouvert de 8 semaines contrôlée par placebo et à double insu; Placebo	Setmélanotide; Jusqu'à 12 semaines d'augmentation graduelle de la dose jusqu'au niveau thérapeutique (maximum de 3,0 mg chez les adultes et de 2,5 mg chez les enfants), suivi de 10 semaines à la dose thérapeutique, suivi de 8 semaines de sevrage contre placebo à double insu, suivi de 32 semaines de traitement continu à la dose thérapeutique; Injection SC	Total : 15 Pivots : 10 Complémentaires : 5	17,2 (7 à 30 ans)	9 personnes de sexe masculin / 6 personnes de sexe féminin

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude 2 (LEPR)	Une période de sevrage en ouvert de 8 semaines contrôlée par placebo et à double insu; Placebo	Setmélanotide; Jusqu'à 12 semaines d'augmentation graduelle de la dose jusqu'au niveau thérapeutique (maximum de 3,0 mg chez les adultes et de 2,5 mg chez les enfants), suivi de 10 semaines à la dose thérapeutique, suivi de 8 semaines de sevrage contre placebo à double insu, suivi de 32 semaines de traitement continu à la dose thérapeutique; Injection SC	Total : 15 Pivots : 11 Complémentaires : 4	21,67 (8 à 37 ans)	6 personnes de sexe masculin / 9 personnes de sexe féminin

L'innocuité et l'efficacité d'IMCIVREE pour la prise en charge prolongée du poids des patients adultes et pédiatriques âgés de 6 ans et plus atteints d'obésité due à un déficit en POMC, PCSK1 ou LEPR ont été évaluées dans deux études en ouvert d'un an de conception identique, chacune comprenant une période de sevrage à double insu de 8 semaines.

- L'étude 1 a été menée chez des patients âgés de 6 ans et plus atteints d'obésité avec un déficit en POMC ou PCSK1 génétiquement confirmé ou soupçonné.
- L'étude 2 a été menée chez des patients âgés de 6 ans et plus atteints d'obésité avec un déficit en LEPR génétiquement confirmé ou soupçonné.

Les participants à ces études présentaient des variants homozygotes ou hétérozygotes composites présumés pathogènes, ou probablement pathogènes, ou des variants de signification indéterminée au niveau du gène POMC ou PCSK1 (étude 1) ou du gène LEPR (étude 2). Dans les deux études, les résultats des tests génétiques locaux ont été confirmés dans un laboratoire central par séquençage de Sanger. Les patients présentant des variants double hétérozygotes (hétérozygotes composites) dans deux gènes différents n'étaient pas admissibles à recevoir le traitement par IMCIVREE. Dans les deux études, les patients adultes avaient un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 kg/m². Le poids des enfants était supérieur ou égal au 95e centile, selon les courbes de croissance.

L'augmentation graduelle de la dose d'IMCIVREE s'est étalée sur une période de 2 à 12 semaines, suivie d'une période de traitement par IMCIVREE en ouvert de 10 semaines. Les patients ayant subi une perte de poids d'au moins 5 kg (ou d'au moins 5 % si le poids initial était inférieur à 100 kg) à la fin de la période de traitement en ouvert ont continué dans la période de sevrage à double insu de 8 semaines, comprenant 4 semaines de traitement par IMCIVREE suivies de 4 semaines de traitement par placebo (les chercheurs et les patients étaient à l'insu pendant cette séquence). Après la séquence de sevrage, les patients ont recommencé à recevoir leur dose thérapeutique d'IMCIVREE pendant 32 semaines.

L'utilisation de IMCIVREE chez des enfants âgés de 6 à moins de 18 ans a porté sur 9 patients présentant un déficit en POMC, PCSK1 ou LEPR.

L'analyse du critère d'évaluation principal de l'efficacité a été réalisée uniquement chez les patients inclus dans les études pivots (10 dans l'étude 1 et 11 dans l'étude 2), avec des données auxiliaires provenant des patients complémentaires.

Parmi les patients inclus dans l'analyse de l'efficacité des études 1 et 2, 12 patients (57 %) étaient des adultes, 7 patients (33 %) avaient un âge compris entre ≥ 12 et < 18 ans et 2 patients (10 %) avaient un âge compris entre 7 et < 12 ans.

- Dans l'étude 1, 50,0 % des patients inclus dans les études pivots étaient de sexe féminin, 70,0 % étaient de race blanche et l'IMC moyen était de 40,41 kg/m² (plage : 26,6-53,3) à l'évaluation initiale.
- Dans l'étude 2, 72,7 % des patients inclus dans les études pivots étaient de sexe féminin, 90,9 % étaient de race blanche et l'IMC moyen était de 48,17 kg/m² (plage : 35,8-64,6) à l'évaluation initiale.

Tableau 7 : Résultats de l'étude 1 chez des patients atteints de déficit en POMC et en PCSK1

Critère d'évaluation principal	Statistiques	Pivots (N = 10)	Complémentaires (N = 4)	Total (pivots + complémentaires) (N = 14)
Les patients ayant perdu au moins 10 % de leur poids initial à la semaine 52	n (%)	8 (80,0)	4 (100,0)	12 (85,7)
	IC à 90 % ^a	(49,31, 96,32)	(47,29, 100,00)	(61,46, 97,40)
	Valeur p	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

^a Un intervalle de confiance (IC) bilatéral a été obtenu par la méthode de Copper-Pearson, et une valeur p unilatérale a été obtenue à partir d'un test binomial exact, pour tester l'hypothèse qu'au moins 5 % des patients de la population d'intérêt pourraient perdre 10 % de leur poids.

Tableau 8 : Résultats de l'étude 2 chez des patients atteints de déficit en LEPR

Critère d'évaluation principal	Statistiques	Pivots (N = 11)	Complémentaires (N = 4)	Total (pivots + complémentaires) (N = 15)
Les patients ayant perdu au moins 10 % de leur poids initial à la semaine 52	n (%)	5 (45,5)	3 (75,0)	8 (53,3)
	IC à 90 % ^a	(19,96, 72,88)	(24,86, 98,73)	(30,00, 75,63)
	Valeur p	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

^a Un intervalle de confiance (IC) bilatéral a été obtenu par la méthode de Copper-Pearson, et une valeur p unilatérale a été obtenue à partir d'un test binomial exact, pour tester l'hypothèse qu'au moins 5 % des patients de la population d'intérêt pourraient perdre 10 % de leur poids.

Syndrome de Bardet-Biedl

Tableau 9 : Résumé des données démographiques des patients atteints du syndrome de Bardet-Biedl dans les essais cliniques

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude 3 (BBS)	Une période de répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, suivie d'une période de traitement en ouvert.	Setmélanotide ou placebo; Injections sous-cutanées, une fois par jour, pendant les 14 premières semaines. Dose initiale de 2 mg avec une augmentation à 3 mg pour les patients âgés de 16 ans ou plus Dose initiale de 1 mg avec une augmentation à 2 mg pour les patients d'âge compris entre ≥ 6 et < 16 ans. Après la période de traitement à double insu de 14 semaines, tous les patients ont reçu une dose de setmélanotide en ouvert par injection sous-cutanée, une fois par jour, pendant 38 semaines; Injection SC	44 (32 sujets pour l'étude pivot; 12 sujets supplémentaires)	20 (6 à 46 ans)	20 personnes de sexe masculin / 24 personnes de sexe féminin

L'innocuité et l'efficacité d'IMCIVREE pour la prise en charge prolongée du poids des patients adultes et pédiatriques âgés de 6 ans et plus atteints d'obésité et du syndrome de Bardet-Biedl (BBS) ont été évalués dans une étude clinique de 66 semaines, qui comprenait une période de répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo de 14 semaines, suivie d'une période en ouvert de 52 semaines (étude 3).

L'étude a été menée chez des patients âgés de 6 ans et plus atteints d'obésité et ayant reçu un diagnostic clinique de BBS. Les adultes avaient un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² et les enfants avaient un poids supérieur ou égal au 97^e centile, selon les courbes de croissance.

Dans l'étude 3, les patients admissibles ont participé à une période de répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo de 14 semaines (période 1) pendant laquelle ils ont reçu un traitement par IMCIVREE ou un placebo, suivie d'une période de traitement en ouvert de 52 semaines (période 2) pendant laquelle tous les patients ont reçu un traitement par IMCIVREE. Pour maintenir l'insu pendant la période 1, l'augmentation graduelle de la dose jusqu'à une dose fixe de 3 mg, administrée par voie sous-cutanée une fois par jour, a été effectuée pendant les deux premières semaines de la période 1 et de la période 2.

L'analyse du critère d'évaluation principal de l'efficacité pour l'étude 3 a porté sur 2 populations de patients différentes d'âge ≥ 12 ans, parmi lesquels 28 patients participant aux études pivots étaient atteints du BBS. Parmi ces 28 patients, 15 patients (54 %) étaient des adultes et 13 patients (46 %) avaient un âge compris entre ≥ 12 et <18 ans. Dans l'ensemble, 14 (50 %) des patients étaient de sexe féminin, 24 (86 %) étaient de race blanche et l'IMC moyen était de 42,4 kg/m² (plage : 24,4-61,3 kg/m²) à l'évaluation initiale.

Une analyse ad hoc a été effectuée dans le sous-groupe de patients atteints du BBS.

Dans l'étude 3, 35,7 % des patients atteints du BBS et d'âge ≥ 12 ans ont atteint le critère d'évaluation principal, soit une perte de poids supérieure ou égale à 10 % après 1 an de traitement par setmélanotide (Tableau 10).

Tableau 10 : Proportion de patients ayant atteint une baisse de poids corporel ≥ 10 % par rapport au début du traitement actif (DTA) après 52 semaines de traitement actif chez des patients âgés de ≥ 12 ans et atteints du BBS (étude 3)

Critère d'évaluation principal	Statistiques	Patients ≥ 12 ans
Baisse de poids corporel ≥ 10 % par rapport au DTA après 52 semaines de traitement actif	N	28
	Estimation (%)	35,7
	IC à 95 % ^a	(18,6, 55,9)

^a L'estimation (%) et l'IC à 95 % CI reposent sur les règles de Rubin.

14.4 Immunogénicité

L'incidence observée de la production d'anticorps anti-médicaments (AAM) est fortement dépendante de la sensibilité et la spécificité des dosages. Les différences entre les méthodes de dosage ne permettent pas d'effectuer des comparaisons pertinentes de l'incidence des AAM entre les études décrites ci-dessous et d'autres études, y compris celles menées sur la setmélanotide ou d'autres produits de la setmélanotide.

Un résultat positif aux anticorps anti-setmélanotide a été confirmé à un titre très faible chez un patient pédiatrique atteint du BBS et d'âge ≥ 12 ans.

Chez les patients atteints d'un déficit en POMC, PCSK1 ou LEPR, ou les patients atteints du BBS, les informations disponibles sont insuffisantes pour caractériser la réponse au setmélanotide par la production d'AAM et les effets des AAM sur les propriétés pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, l'innocuité ou l'efficacité des produits de la setmélanotide.

Un dépistage des anticorps dirigés contre l'alpha-MSH (hormone mélanotrope) a été réalisé chez les patients présentant un déficit en POMC, PCSK1 ou LEPR ou chez les patients atteints du BBS. Aucun résultat positif au dépistage des anticorps anti-alpha-MSH n'a été obtenu chez les patients présentant un déficit en POMC ou PCSK1. Un résultat positif au dépistage des anticorps anti-alpha-MSH a été obtenu chez deux patients adultes présentant un déficit en LEPR à un seul point temporel de dépistage après injection. Un résultat positif au dépistage des anticorps anti-alpha-MSH a été obtenu avant le traitement chez trois patients adultes atteints du BBS.

En raison du faible échantillonnage, les effets de ces anticorps sur les propriétés pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, l'innocuité et/ou l'efficacité des produits de la setmélanoïde, ou sur les conséquences de ces anticorps contre l'alpha-MSH endogène, n'ont pas pu être déterminés. Aucun des patients atteints d'un déficit en POMC et traités par IMCIVREE n'a développé d'anticorps contre l'alpha-MSH.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Lors des études à doses répétées, la setmélanoïde en préparation contenant du mPEG-DSPE a été injectée par voie sous-cutanée à des rats (des deux sexes) pendant 26 semaines à des doses quotidiennes de 3 mg/kg (allant jusqu'à 10 fois la DMRH de 3 mg selon l'ASC) et à des singes (des deux sexes) pendant 39 semaines à des doses de 3 ou 1 mg/kg (allant jusqu'à 31 fois la DMRH selon l'ASC). Chez ces deux espèces, la baisse du poids corporel était corrélée avec le gain diminué en poids corporel, ce qui a été considéré comme associé à l'activité pharmacologique du médicament. Aucun changement notable au niveau de l'apport en aliments n'a été observé. Une vacuolisation minimale des cellules épithéliales du plexus choroïde et une agrégation minimale des macrophages vacuolisés ont été observées dans le plexus choroïde des rats et des singes respectivement. Ces changements ont été considérés comme des réponses adaptatives au mPEG-DSPE non indésirables. Des réactions inflammatoires au site d'injection observées chez les deux espèces ont été attribuées principalement au mPEG-DSPE avec une implication possible de la setmélanoïde à de fortes doses. Une hyperpigmentation a été constatée dans tous les groupes traités par setmélanoïde sans aucun changement observable au microscope qui pourrait indiquer une prolifération des mélanocytes.

Pendant la période de récupération de quatre semaines, chez les deux espèces, un gain rapide de poids corporel a été observé lors de la première semaine et il était supérieur pour les groupes traités par setmélanoïde par rapport aux groupes témoins à la fin de la période de récupération. Le gain de poids corporel était probablement la conséquence de l'élimination de l'activité agoniste au niveau du récepteur de la MC4. La vacuolisation et l'agrégation des macrophages, l'infiltration cellulaire mixte et l'hyperpigmentation cutanée avaient partiellement disparu dans les groupes traités à de fortes doses chez les deux espèces.

Toxicologie particulière

Une discordance entre les espèces a été observée concernant les effets cardiovasculaires. Des hausses de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle ont été observées chez les rats et les porcs miniatures, mais pas chez les primates.

Cancérogénicité : La setmélanotide en préparation comportant l'agent de conservation mPEG-DSPE n'était pas carcinogène chez les deux sexes de souris Tg.rasH2 à des doses quotidiennes de 10 mg/kg (jusqu'à 19 fois la DMRH de 3 mg selon l'ASC) lorsqu'elle était injectée par voie sous-cutanée pendant 26 semaines. En l'absence d'inquiétude sur le plan pro-carcinogène sur la base des études non cliniques, aucune étude sur 2 ans du pouvoir carcinogène n'a été réalisée.

Génotoxicité : La setmélanotide n'était pas génotoxique aux limites maximales testées. La setmélanotide n'était pas mutagène lors d'un essai in vitro de mutation inverse sur bactéries chez cinq souches bactériennes. La setmélanotide n'était pas clastogène lors d'un essai in vitro d'aberration chromosomique sur des lymphocytes de sang périphérique humain en culture ni lors d'un essai in vivo des micronoyaux sur la moelle osseuse de rat après une perfusion sous-cutanée continue à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg pendant 2 jours.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Fertilité

Lors d'une étude à doses répétées de 26 semaines, aucun effet n'a été observé sur la fertilité de rats mâles suite à l'administration de setmélanotide en préparation de mPEG-DSPE injectée par voie sous-cutanée à des doses quotidiennes de 3,0 mg/kg (jusqu'à 10 fois la DMRH quotidienne de 3 mg selon l'ASC).

Lors d'une étude de la fertilité et du développement embryo-fœtal, aucun effet n'a été observé sur la fertilité de rats femelles suite à l'administration sous-cutanée de doses quotidiennes de 5 mg/kg (jusqu'à 13 fois la DMRH quotidienne de 3 mg selon l'ASC).

Développement embryo-fœtal

Le développement embryo-fœtal a été évalué chez des rats femelles chez lesquelles la setmélanotide a été administrée par voie sous-cutanée à partir de 14 jours avant l'accouplement et jusqu'à la fin de la majeure partie de l'organogenèse (jour 17 de la gestation) à des doses quotidiennes de 0,5, 3 et 5 mg/kg (à savoir une exposition allant jusqu'à 13 fois la DMRH quotidienne de 3 mg selon l'ASC). Des réductions liées à la dose d'apport en nourriture d'origine maternelle et du gain de poids corporel ont été observées avant la période d'accouplement et pendant la gestation. Aucune toxicité embryo-fœtale n'a été mise en évidence.

Le développement embryo-fœtal a été évalué chez des lapins femelles en gestation chez lesquelles la setmélanotide a été administrée par voie sous-cutanée pendant l'organogenèse (jours 7 à 19 de la gestation) à des doses quotidiennes de 0,05, 0,1 et 0,2 mg/kg qui correspondaient à des expositions cliniquement pertinentes relatives à la DMRH quotidienne de 3 mg selon l'ASC. Des doses quotidiennes supérieures ou égales à 0,1 mg/kg ont entraîné une augmentation des résorptions embryo-fœtales et des pertes post-implantation (une exposition ~0,5 fois la DMRH quotidienne de 3 mg selon l'ASC), en présence d'une toxicité significative chez les mères. Le poids corporel des fœtus était inférieur de 7 % à celui des témoins à des doses quotidiennes de 0,2 mg/kg.

Développement prénatal et postnatal

Le développement prénatal et postnatal a été évalué chez des rats chez lesquels la setmélanotide a été administrée par voie sous-cutanée pendant l'organogenèse jusqu'au sevrage (jour 6 de la gestation au jour 21 d'allaitement) à des doses quotidiennes de 0,5, 3,0 et 5,0 mg/kg (expositions allant jusqu'à 7 fois l'exposition à la DMRH selon l'ASC). Le poids à la naissance de la progéniture était de 9 % inférieur à celui des témoins, à des doses quotidiennes de 3,0 et 5,0 mg/kg (exposition \geq 4 fois la DMRH quotidienne de 3 mg selon l'ASC). Ces résultats ont corroboré avec la réduction du gain de poids corporel maternel et la baisse de la consommation alimentaire pendant la gestation. Aucun effet indésirable lié à la setmélanotide sur la survie, la croissance, la maturation, la fonction visuelle, les performances neurocomportementales ou la performance de reproduction n'a été observé jusqu'à la dose la plus élevée.

Dans une étude sur le développement prénatal et postnatal menée chez des rats femelles, des concentrations de setmélanotide proportionnelles à la dose ont été observées dans le lait deux heures après son injection sous-cutanée pendant la période précédant le sevrage. Aucune concentration quantifiable de setmélanotide n'a été détectée dans le plasma des chiots allaités 11 jours après leur naissance.

Toxicité juvénile :

Dans une étude de toxicité réalisée chez des rats juvéniles, la setmélanotide a été injectée par voie sous-cutanée à des doses quotidiennes de 0,5, 1,5 et 3 mg/kg dans du mPEG-DSPE et à une dose de 15 mg/kg dans une solution saline à partir de l'âge de 7 jours jusqu'à l'âge de 55 jours. Une diminution du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire était considérée comme un effet pharmacologique de la setmélanotide. Les réactions inflammatoires au site d'injection étaient similaires à celles observées chez les rats adultes. Les observations au site d'injection incluaient l'hémorragie, les infiltrats de cellules inflammatoires mixtes et la dégénérescence/régénérescence des myofibres et étaient partiellement réversibles après une période de rétablissement de 4 semaines. Aucune toxicité systémique n'a été observée quelle que soit la dose, y compris aucun effet sur la maturation sexuelle, les paramètres de croissance, les fonctions comportementales, l'apprentissage et la mémoire, ou les capacités de reproduction, les données d'ophtalmologie ou d'histopathologie des organes systémiques, à des doses allant jusqu'à 7 et 33 fois la DMRH de 3 mg respectivement pour la setmélanotide dans du mPEG-DSPE et la setmélanotide dans une solution saline, selon l'ASC. Pendant la période de récupération, tous les groupes traités par setmélanotide avaient obtenu des gains en matière de poids corporel significativement supérieurs sur le plan statistique par rapport aux témoins.

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

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

PrIMCIVREE®

Setmélanotide pour injection

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

Pour quoi IMCIVREE est-il utilisé?

IMCIVREE est utilisé pour la prise en charge du poids chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans ou plus présentant une obésité due à l'une des affections d'origine héréditaire (génétique) suivantes :

- Syndrome de Bardet-Biedl (BBS)
- Déficit biallélique en pro-opiomélanocortine (POMC),
- Déficit biallélique en proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 1 (PCSK1)
- Déficit biallélique en récepteur de la leptine (LEPR)

Votre professionnel de la santé vous prescrira un test génétique pour confirmer un déficit en POMC, en PCSK1 ou en LEPR avant que vous ne commenciez votre traitement par IMCIVREE.

Comment IMCIVREE agit-il?

La setmélanotide, le médicament présent dans IMCIVREE, est une classe de médicaments dénommés agonistes du récepteur de la mélanocortine de type 4 (MC4). Il agit sur le cerveau pour favoriser la perte de poids.

Quels sont les ingrédients dans IMCIVREE?

Ingrédient médicamenteux : Setmélanotide (sous forme d'acétate de setmélanotide)

Ingrédients non médicamenteux : **Alcool benzylique** (agent de conservation), carboxyméthylcellulose sodique, édétate disodique dihydraté (EDTA), mannitol, mPEG-2000-DSPE, azote, phénol (agent de conservation) et eau pour injection. Pourrait contenir de l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium pour équilibrer le pH.

IMCIVREE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

solution : 10 mg/mL

Ne prenez pas IMCIVREE si :

- Vous êtes allergique à la setmélanotide ou à l'un des autres ingrédients d'IMCIVREE.

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

- si vous avez ou avez eu l'une des affections suivantes :
 - zones de peau foncée, y compris une coloration de la peau (hyperpigmentation).
 - dépression, troubles de l'humeur, pensées suicidaires ou problèmes comportementaux.
 - problèmes aux reins ou au foie.
- vous êtes enceinte ou vous avez l'intention de le devenir. Une perte de poids pendant la grossesse nuira à votre bébé à naître. Votre professionnel de la santé arrêtera votre traitement par IMCIVREE si vous devenez enceinte. Informez votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte ou si vous pensez être enceinte pendant votre traitement par IMPRIVREE.
- si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. On ignore si IMCIVREE passe dans votre lait maternel. Vous ne devez pas allaiter pendant un traitement par IMCIVREE.

Autres mises en garde à connaître :

IMCIVREE peut provoquer de graves effets secondaires, y compris :

- **des problèmes sexuels :** IMCIVREE peut provoquer des réactions sexuelles involontaires, tant chez l'homme que chez la femme. Des hommes ont eu des érections à d'autres moments que lors de relations sexuelles (érections péniennes spontanées) sous traitement par IMCIVREE. Si vous avez une érection qui dure plus de 4 heures, **obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence.**
- **des problèmes de santé mentale :** IMCIVREE peut provoquer l'apparition ou l'aggravation des symptômes de dépression, des idées ou des comportements suicidaires, ou des changements inhabituels au niveau de l'humeur ou du comportement. Appelez sans délai votre professionnel de la santé en cas de changement au niveau de votre santé mentale de manière inattendue ou si vous devenez suicidaire (pensez à vous infliger des blessures ou à vous tuer, ou planifiez ou tentez de le faire).
- **des problèmes de peau :** IMCIVREE pourrait changer la couleur de votre peau. Cela comprend l'assombrissement de la peau ou des lésions cutanées (grains de beauté ou taches sur la peau) que vous présentez déjà. Ces changements se produisent en raison du mode d'action de IMCIVREE dans l'organisme et se dissipent habituellement dès que vous cessez votre traitement par IMCIVREE. Votre professionnel de la santé examinera votre peau avant que vous ne commenciez votre traitement par IMCIVREE et pendant le déroulement de celui-ci.
- Reportez-vous au tableau ci-dessous portant sur les graves effets secondaires et sur comment agir en leur présence pour de plus amples renseignements sur ces problèmes et sur d'autres graves effets secondaires.

Enfants :

- **n'administrez pas** IMCIVREE à des enfants âgés de moins de 6 ans car IMCIVREE n'a PAS été approuvé chez les enfants d'âge inférieur à 6 ans.
- L'alcool benzylique est un agent de conservation retrouvé dans l'IMCIVREE. L'alcool benzylique peut causer de graves effets secondaires, y compris la mort, chez les nourrissons prématurés et de faible poids à la naissance qui ont été traités par des médicaments contenant de l'alcool benzylique. **N'administrez pas** IMCIVREE à un nouveau-né ou à un nourrisson.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

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

Aucune interaction médicamenteuse pertinente n'est connue. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les autres médicaments que vous prenez.

Comment prendre IMCIVREE :

Avant de commencer votre traitement par **IMCIVREE** :

- utilisez IMCIVREE exactement tel que prescrit par votre professionnel de la santé.
- les enfants doivent se soumettre à des évaluations régulières de la croissance pour surveiller leur perte de poids et leur croissance.
- votre professionnel de la santé évaluera régulièrement si IMCIVREE agit correctement et dans quelle mesure et pourrait ajuster votre dose au besoin.
- Si vous avez un déficit en POMC, PCSK1 ou LEPR, votre professionnel de la santé pourrait vous dire d'arrêter les injections d'IMCIVREE si vous n'avez pas perdu une certaine quantité de poids après 12 à 16 semaines de traitement.
- Si vous êtes atteint du BBS, votre professionnel de la santé pourrait vous dire d'arrêter les injections d'IMCIVREE si vous n'avez pas perdu une certaine quantité de poids après 22 semaines de traitement.

Comment injecter IMCIVREE :

- consulter le mode d'emploi détaillé ci-dessous pour savoir comment préparer et injecter IMCIVREE.
- IMCIVREE est un médicament pour injection sous la peau (injection sous-cutanée).
- Votre professionnel de la santé, votre aidant ou vous-même pouvez vous injecter IMCIVREE. Si vous vous administrez vous-même votre injection, votre professionnel de la santé vous expliquera comment préparer et injecter votre dose de IMCIVREE pour la première fois. N'essayez pas d'injecter IMCIVREE avant d'avoir reçu une formation par un professionnel de la santé.
- Injectez IMCIVREE une fois par jour, lorsque vous vous réveillez le matin.
- Injectez IMCIVREE sous la peau de votre abdomen (votre ventre/estomac).
- changez votre site d'injection chaque jour.
- injectez IMCIVREE avec ou sans prise de nourriture.
- utilisez uniquement les seringues et les aiguilles recommandées par votre professionnel de la santé qui peuvent être utilisées avec IMCIVREE.
- utilisez toujours une seringue et une aiguille neuves pour chaque injection, afin d'éviter toute contamination.
- jetez les seringues et les aiguilles usagées dans un contenant pour objets pointus et tranchants jetable dès que vous avez terminé une injection.
- **ne réutilisez pas** ou **ne partagez pas** vos aiguilles avec d'autres personnes.
- **ne remplacez pas** le capuchon sur l'aiguille. En remplaçant le capuchon sur l'aiguille, vous pourriez subir une blessure par piqûre d'aiguille.
- gardez IMCIVREE, les aiguilles, les seringues et tous les médicaments hors de la portée des enfants.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé vous indiquera la dose qui doit être injectée.

Surdosage :

Si une dose trop élevée de IMCIVREE vous a été administrée (ou à la personne que vous prenez en charge), vous pourriez (ou elle pourrait) ressentir les effets secondaires décrits dans la section ci-dessous « **Quels sont les effets secondaires possibles associés au traitement par IMCIVREE?** ».

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'IMCIVREE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose d'IMCIVREE, injectez votre prochaine dose à l'heure prévue le lendemain.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés au IMCIVREE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez **IMCIVREE**. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- réaction au site d'injection (douleur, rougeur, irritation, enflure ou autres problèmes au site d'administration du médicament)
- nausées, diarrhée, douleurs abdominales (d'estomac), vomissements
- maux de tête
- maux de dos
- fatigue
- faiblesse musculaires
- étourdissements
- sécheresse buccale

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Augmentation de la pigmentation de la peau ou assombrissement des lésions préexistantes de la peau (grains de beauté)		X	
Dépression (humeur triste qui ne se dissipe pas) ou pensées ou actes suicidaires : difficultés à dormir ou trop de sommeil; sentiment de dévalorisation, de culpabilité, d'impuissance; désespoir, retrait des situations sociales, baisse de libido (pulsions sexuelles), pensées consistant à vous infliger des			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
blessures ou à vous tuer, ou vous planifiez ou tentez de le faire			
Érection qui dure plus de 4 heures			X
Réactions sexuelles involontaires (changements au niveau de la stimulation sexuelle qui se produisent sans aucune activité sexuelle)		X	

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, 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.

Entreposage :

fioles **non ouvertes** et **ouvertes** de IMCIVREE :

- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- **n'utilisez pas** ce médicament après la date de péremption figurant sur la boîte d'emballage ou la fiole.
- conservez les fioles dans la boîte d'origine.
- conservez au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Si nécessaire, les fioles non ouvertes et ouvertes peuvent être retirées du réfrigérateur et conservées à des températures comprises entre celles du réfrigérateur et de la température ambiante (2 °C à

30 °C) pendant une durée maximale de 30 jours. Les fioles non ouvertes et ouvertes peuvent être remises au réfrigérateur.

- jetez :
 - les fioles **ouvertes** depuis 30 jours après leur première ouverture, même s'il y reste encore du médicament. Inscrivez la date sur la boîte lorsque vous ouvrez la fiole pour la première fois.
 - les fioles **non ouvertes** d'IMCIVREE, si plus de 30 jours se sont écoulés depuis que la fiole a été retirée du réfrigérateur pour la première fois.

Pour en savoir davantage au sujet d'IMCIVREE :

- 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 sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant www.rhythmtx.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-833-789-6337.

Le présent dépliant a été rédigé par Rhythm Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision 4 mai 2023

Mode d'emploi :

Calculez le nombre de doses d'IMCIVREE dans chaque fiole :

- Chaque fiole d'IMCIVREE non ouvert contient 10 milligrammes (mg) de médicament dans 1 millilitre (mL) de solution.
- La fiole contient du médicament et de l'air. La fiole contient un plus grand volume d'air.
- Votre professionnel de la santé déterminera votre dose de médicament en milligrammes (mg).
- La fiole d'IMCIVREE peut être utilisée pour injecter plusieurs doses du médicament (fiole multidose).
- Utilisez le [Tableau 11](#) pour déterminer combien de fois vous pouvez utiliser chaque fiole en fonction de la dose prescrite.
- **N'utilisez pas** un plus grand nombre de doses d'une seule fiole que celui indiquée dans le [Tableau 11](#).

Tableau 11 : Calcul de la dose

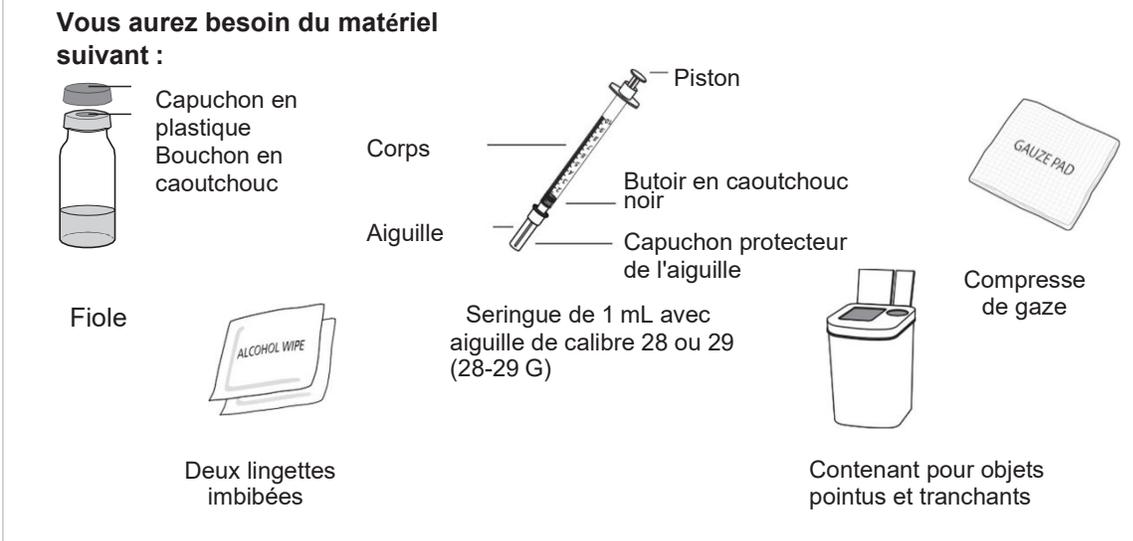
Figure A	 Fiole multidose à 10 mg/mL	Dose prescrite (mg)	Dose prescrite (mL)	Nombre de doses par fiole
		0,5 mg	0,05 mL	20
1 mg	0,1 mL	10		
1,5 mg	0,15 mL	6		
2 mg	0,2 mL	5		
2,5 mg	0,25 mL	4		
3 mg	0,3 mL	3		

Étape 1

Rassemblez votre matériel

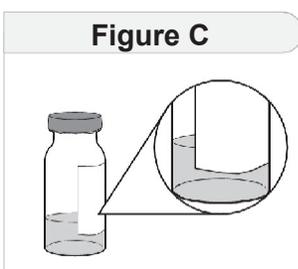
- Rassemblez le matériel dont vous aurez besoin pour votre injection (**Figure B**).
- Placez votre matériel sur une surface de travail propre et plate.

Figure B



Étape 2

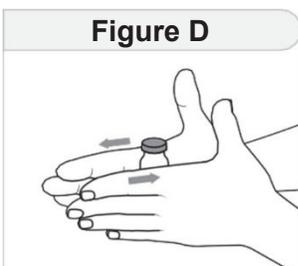
Examinez votre fiole d'IMCIVREE



- Vérifiez la date de péremption (Exp.) sur l'étiquette de la fiole (**Figure C**).
- Examinez le liquide. Le liquide doit être transparent à presque transparent et incolore à légèrement jaunâtre. Le liquide ne doit pas contenir des particules.
- **Ne pas** utiliser si :
 - La date de péremption (Exp.) est passée.
 - Le liquide est trouble.
 - Des particules flottent dans la fiole.
 - Le capuchon en plastique d'une nouvelle fiole est abîmé ou absent.

Étape 3

Préparez votre fiole d'IMCIVREE



- Laissez la fiole atteindre la température ambiante.
 - Retirez la fiole du réfrigérateur 15 minutes avant l'injection.
 - Vous pouvez également réchauffer la fiole en le faisant rouler doucement entre les paumes de vos mains pendant 60 secondes (**Figure D**).
- **N'essayez pas** de réchauffer la fiole à l'aide d'une source de chaleur comme de l'eau chaude ou un micro-onde.
- **N'agitez pas** la fiole.
- Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau chaude.

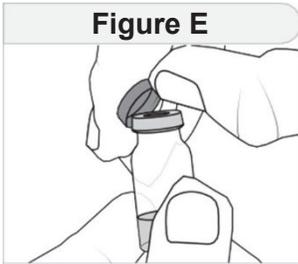


Figure E

- Si vous utilisez une nouveau fiole, retirez le capuchon en plastique (**Figure E**) et jetez ce capuchon en plastique avec vos ordures ménagères. Ne remplacez pas le capuchon en plastique sur la fiole.

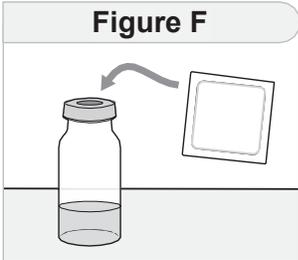


Figure F

- Nettoyez la partie supérieure du bouchon en caoutchouc de la fiole avec une lingette imbibée d'alcool (**Figure F**). Jetez la lingette imbibée d'alcool avec vos ordures ménagères.
- **Ne retirez pas** le bouchon en caoutchouc de la fiole.

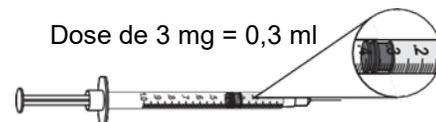
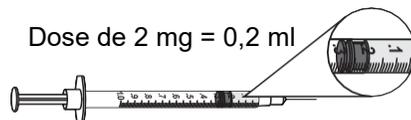
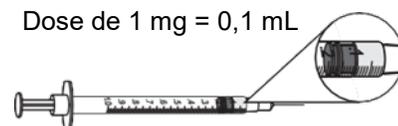
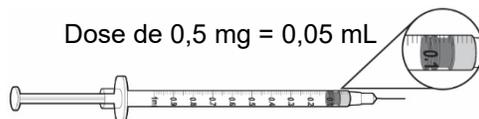
Étape 4

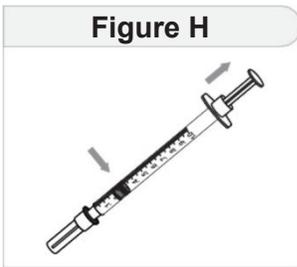
Préparez la seringue

- Lorsque vous mesurez votre dose, assurez-vous de lire les repères en commençant par l'extrémité la plus proche du butoir en caoutchouc noir (**Figure G**).

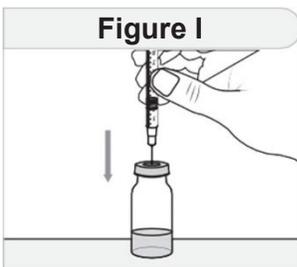
FIGURE G

Utilisez une seringue de 1 mL dont les incréments posologiques sont de 0,01 mL, et une aiguille de calibre 28 à 29 dont la longueur (6 à 13 mm) est adaptée pour une injection sous la peau.

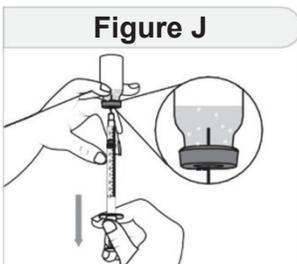




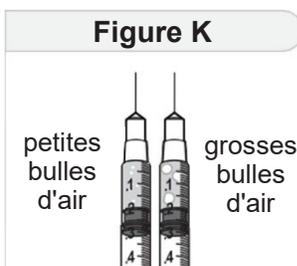
- Remplissez la seringue d'air.
 - Laissez le capuchon protecteur de l'aiguille sur la seringue.
 - Tirez sur le piston jusqu'à ce que l'extrémité du butoir en caoutchouc noir s'arrête à votre dose. Lisez les unités en commençant par l'extrémité la plus proche du bouchon en caoutchouc de couleur noire. Remplissez la seringue avec une quantité d'air équivalente à la quantité de médicament à administrer (**Figure H**).
- Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille de la seringue.
 - Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille à la verticale, loin de votre corps.



- Insérez l'aiguille.
 - Placez la fiole sur la surface de travail propre et plate.
 - En laissant la fiole sur la surface, placez la seringue directement au-dessus de la fiole et insérez l'aiguille à la verticale au centre du bouchon en caoutchouc de la fiole (**Figure I**).
 - Appuyez sur le piston de manière à transférer l'air de la seringue dans la fiole.



- Remplissez la seringue avec IMCIVREE.
 - Maintenez l'aiguille dans la fiole et retournez la fiole lentement.
 - Assurez-vous que la pointe de l'aiguille demeure immergée dans le médicament (**Figure J**).
- Tirez lentement sur le piston pour remplir la seringue avec la quantité d'IMCIVREE qui correspond à la dose prescrite.
- Veillez à ne pas retirer le piston de la seringue.
- **N'utilisez pas** plus d'une fiole d'IMCIVREE pour injecter une dose. Utilisez une nouvelle fiole qui contient un volume suffisant de médicament pour la dose prescrite.

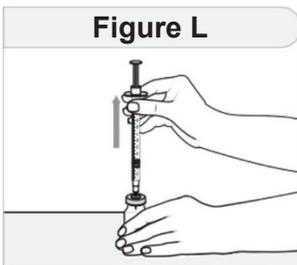


- Vérifiez l'absence de grosses bulles d'air (**Figure K**).
 - Laissez l'aiguille dans la fiole et vérifiez que la seringue ne contient pas de grosses bulles d'air.

Quoi faire si vous voyez de grosses bulles d'air :

Les grosses bulles d'air peuvent réduire la dose de médicament que vous recevez. Pour éliminer les grosses bulles d'air :

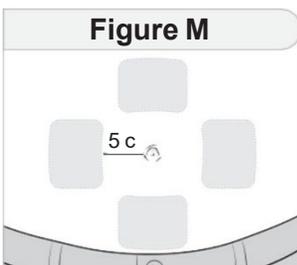
- Tapotez doucement le côté de la seringue avec un doigt pour déplacer les bulles d'air vers le haut de la seringue.
- Déplacez la pointe de l'aiguille au-dessus du médicament et enfoncez lentement le piston pour transférer les grosses bulles d'air dans la fiole.
- Une fois les grosses bulles d'air éliminées, tirez à nouveau sur le piston (plus lentement cette fois) pour remplir la seringue avec la dose de médicament prescrite.



- Retirez l'aiguille
 - Retournez la fiole en position verticale et placez-le sur la surface de travail propre et plate.
 - Tout en maintenant la fiole d'une main, et le corps de la seringue du bout des doigts de l'autre main, retirez l'aiguille de la fiole à la verticale (**Figure L**).
 - Placez la seringue sur la surface de travail propre et plate.
- Assurez-vous que l'aiguille ne touche pas la surface.
- **Ne remplacez pas** le capuchon sur l'aiguille

Étape 5

Préparez votre site d'injection



- Choisissez la région sur le ventre (l'abdomen) où vous administrerez l'injection (**Figure M**).
- Assurez-vous de choisir une zone sur le ventre (abdomen) située à une distance minimale de 5 cm du nombril.
- **N'effectuez pas** les injections dans le nombril, les côtes, les os de la hanche, les cicatrices ou les grains de beauté.
- **N'effectuez pas** les injections dans une zone rouge, enflée ou irritée.

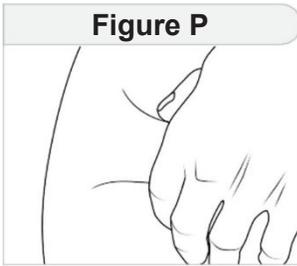
- Nettoyez le site d'injection avec la deuxième lingette imbibée d'alcool en effectuant un mouvement circulaire.
- **Ne touchez pas**, ne ventilez pas et ne soufflez pas sur la zone nettoyée.
- Laissez la peau sécher pendant environ 10 secondes.

Vous devez changer de site d'injection à chaque jour.

Vous devez utiliser un site d'injection différent pour chaque injection situé à une distance minimale de 2,5 cm de la zone utilisée pour l'injection précédente. Vous pouvez utiliser un calendrier ou un journal pour noter vos sites d'injection.

Étape 6

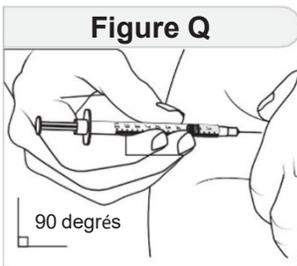
Positionnez vos mains pour l'injection



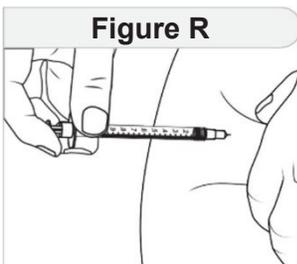
- En utilisant une main, pincez doucement environ 5 cm de peau au site d'injection entre le pouce et l'index (**Figure P**). Il est important de pincer la peau pour s'assurer que vous injectez le médicament sous la peau (dans les tissus gras), mais pas plus profond (dans le muscle).

Étape 7

Injectez et relâchez



- Placez la seringue entre le pouce et l'index de votre autre main.
- Maintenez le milieu de la seringue (où les repères sont imprimés) à un angle de 90 degrés par rapport à votre corps, et insérez l'aiguille dans le site d'injection à la verticale (**Figure Q**). Vous devez insérer l'aiguille complètement dans la peau.
- **Ne maintenez pas** le piston et ne le poussez pas pendant que vous insérez l'aiguille.



- Enfoncez lentement le piston pour injecter le médicament (**Figure R**)
- Maintenez l'aiguille dans votre peau et comptez jusqu'à 5 pour vous assurer que tout le médicament a été injecté.
- Lâchez la peau pincée et retirez l'aiguille.
- Appuyez doucement sur le site d'injection avec la compresse de gaze.
- **Ne remplacez pas** le capuchon sur l'aiguille.

Conseils pour administrer les injections aux enfants

Pendant l'administration d'une injection à un enfant, il est utile de distraire l'enfant. Demandez à l'enfant :

- de presser un objet doux comme une balle ou un animal en peluche;
- d'inspirer et d'expirer lentement;
- de fredonner une chanson, de compter ou de nommer ses couleurs ou ses animaux préférés.

Dernière révision 4 mai 2023