

Pr **MYALEPTA**^{MC}
(métréleptine pour injection)

**RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS
SUR L'ATTÉNUATION DES RISQUES :
GUIDE À L'INTENTION DES
PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

Cette brochure doit être lue conjointement
avec la monographie.

Table des matières

Introduction	3
Renseignements généraux sur la maladie	3
MYALEPTA	3
Indications thérapeutiques	3
Risques propres au traitement par MYALEPTA	4
1. Hypoglycémie liée à l'utilisation concomitante d'insuline et d'autres antidiabétiques	4
2. Pancréatite aiguë associée à l'arrêt soudain du traitement par MYALEPTA	5
3. Grossesse non planifiée causée par l'amélioration du fonctionnement hormonal lié à MYALEPTA	6
4. Maladies auto-immunes	6
5. Erreurs médicamenteuses	7
6. Lymphomes à cellules T	8
7. Infections graves et sévères secondaires à l'apparition d'anticorps neutralisants	9
8. Réactions d'hypersensibilité	10
9. Toxicité liée à l'alcool benzylique	10
Références	11

Introduction

Ce document informatif a été élaboré dans le cadre des mesures d'atténuation des risques mises en place pour MYALEPTA.

La plupart des effets secondaires de MYALEPTA peuvent être maîtrisés. Cependant, il importe de surveiller étroitement les patients durant le traitement et de les former à la technique d'injection afin de réduire les conséquences d'une non-observance ou d'erreurs médicamenteuses.

Cette brochure doit être lue conjointement avec la monographie.

Renseignements généraux sur la maladie

La lipodystrophie est un vocable qui désigne un groupe hétérogène de troubles rares caractérisés par l'absence partielle ou complète de tissu adipeux, et qui peuvent être héréditaires ou acquis². Les patients atteints de lipodystrophie sont souvent affligés des conséquences métaboliques précoces de l'absence de tissu adipeux et du déficit en leptine qui l'accompagne^{3,4}. Sécrétée par le tissu adipeux, la leptine est une hormone essentielle qui exerce diverses fonctions métaboliques^{3,5}. Le manque de tissu adipeux et de leptine constaté chez les patients atteints de lipodystrophie peut causer un éventail de troubles tels qu'une hypertriglycémie et une distribution anormale des masses adipeuses, une hyperglycémie imputable à l'insulinorésistance, et une faim insatiable due à l'absence du signal de satiété^{2,3}.

MYALEPTA

MYALEPTA est un traitement de substitution de la leptine utilisé en association avec un régime alimentaire pour traiter les conséquences d'un déficit en leptine chez les patients atteints de lipodystrophie¹.

Indications thérapeutiques

MYALEPTA est indiqué en complément d'un régime alimentaire comme traitement substitutif pour traiter les complications associées à un déficit en leptine chez les patients atteints de lipodystrophie :

- présentant une lipodystrophie généralisée congénitale (syndrome de Berardinelli-Seip) ou acquise (syndrome de Lawrence) confirmée chez les adultes ou les enfants âgés de 2 ans et plus;
- présentant une lipodystrophie partielle familiale ou acquise (syndrome de Barraquer-Simons) confirmée chez les adultes ou les enfants âgés de 12 ans et plus atteints d'une maladie métabolique importante et persistante chez qui les traitements standards n'ont pas permis d'obtenir une maîtrise métabolique suffisante.

Mises en garde et précautions importantes

La présence d'anticorps anti-métréleptine neutralisants a été décelée chez des patients traités par Myalepta. Les conséquences de ces anticorps n'ont pas été clairement établies, mais elles peuvent comprendre une inhibition des effets de la leptine endogène et une perte d'efficacité de Myalepta. On a également signalé une diminution de l'équilibre métabolique et/ou la survenue d'une infection sévère. Il convient d'effectuer le dépistage des anticorps anti-métréleptine neutralisants chez les patients présentant une infection sévère ou chez qui on observe une perte d'efficacité pendant le traitement par Myalepta. Veuillez communiquer avec medinfo@medisonpharma.com ou 1-800-696-1341 pour effectuer le dépistage des anticorps neutralisants.

Des cas de lymphome à cellules T ont été signalés chez des patients atteints de lipodystrophie généralisée acquise traités ou non par Myalepta. Les risques et bienfaits du traitement par Myalepta doivent être évalués attentivement chez les patients présentant des anomalies hématologiques significatives et/ou les patients atteints de lipodystrophie acquise.

Risques propres au traitement par MYALEPTA

Les mesures d'atténuation des risques visent à agir sur les neuf sphères de risque suivantes :

- Hypoglycémie liée à l'utilisation concomitante d'insuline et d'autres antidiabétiques
- Pancréatite aiguë associée à l'arrêt soudain du traitement par Myalepta
- Grossesse non planifiée causée par l'amélioration du fonctionnement hormonal lié à Myalepta
- Évolution des maladies auto-immunes
- Erreurs médicamenteuses
- Lymphome
- Infections graves et sévères secondaires à l'apparition d'anticorps neutralisants
- Perte d'efficacité, peut-être attribuable aux anticorps neutralisants
- Hypersensibilité (anaphylaxie, urticaire ou éruption cutanée généralisée)
- Toxicité liée à l'alcool benzylique

1. Hypoglycémie liée à l'utilisation concomitante d'insuline et d'autres antidiabétiques

- Il existe un risque d'hypoglycémie chez les patients traités par MYALEPTA qui prennent des médicaments antidiabétiques, en particulier de l'insuline ou des sécrétagogues de l'insuline (p. ex., sulfonylurées)¹.
- La glycémie doit faire l'objet d'une surveillance étroite, en particulier au début du traitement et après les changements de dose. Il convient de rappeler aux patients et à leurs aidants de surveiller de près la glycémie.
- Il faut informer les patients et leurs aidants d'avertir immédiatement leur professionnel de la santé s'ils remarquent l'un des signes d'hypoglycémie suivants¹ :
 - Étourdissements
 - Somnolence ou confusion
 - Maladresse, comme échapper des objets
 - Sensation de faim plus grande qu'à l'accoutumée
 - Transpiration plus importante que d'habitude
 - Irritabilité ou nervosité plus prononcées qu'en temps normal

Renseignements complémentaires

- Il convient de surveiller de près la glycémie chez les patients prenant de l'insuline en concomitance, en particulier à doses élevées, ou des sécrétagogues de l'insuline et des traitements d'association. Il faut indiquer aux patients et à leurs aidants de surveiller l'apparition de signes et symptômes d'hypoglycémie.
- Une hyperglycémie sévère et un diabète difficile à traiter associés à une insulino-résistance sont des conséquences graves de la lipodystrophie et mènent souvent à la prescription de doses élevées d'insuline et d'autres médicaments². Si la prise de MYALEPTA n'est pas accompagnée d'une modification des doses d'insuline, une hypoglycémie légère, modérée ou sévère peut survenir à cause d'une sensibilité accrue des récepteurs de l'insuline et d'une réponse métabolique plus importante à l'insuline^{1,3}.
- Des diminutions considérables de la dose d'insuline initiale peuvent être nécessaires au cours des 2 premières semaines de traitement. Un ajustement de la dose des autres antidiabétiques peut également être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie¹.
- Une hypoglycémie considérée comme liée au traitement par MYALEPTA est survenue chez 19 % des patients au cours des études¹.
- Il est recommandé de faire la rotation des points d'injection chez les patients prenant de l'insuline (ou d'autres médicaments administrés par voie sous-cutanée) et MYALEPTA en concomitance¹.

2. Pancréatite aiguë associée à l'arrêt soudain du traitement par MYALEPTA

- La non-observance ou l'arrêt soudain du traitement par MYALEPTA peut entraîner une aggravation de l'hypertriglycéridémie et d'une pancréatite associée, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de pancréatite (p. ex., antécédents de pancréatite, hypertriglycéridémie sévère)¹.
- Il faut informer les patients et leurs aidants d'éviter l'arrêt soudain du traitement par MYALEPTA et les encourager à se conformer fidèlement au traitement quotidien.
 - Si l'administration de MYALEPTA doit être interrompue, il est recommandé de diminuer progressivement la dose sur une période de 2 semaines, conjointement à un régime alimentaire faible en matières grasses. Pendant la diminution progressive de la dose, il convient de surveiller les taux de triglycérides et d'envisager l'instauration d'un traitement hypolipidémiant ou d'en ajuster la dose, au besoin.
- En présence de signes et/ou de symptômes de pancréatite, une évaluation clinique appropriée s'impose.
- Les patients doivent adhérer au traitement quotidien. S'ils oublient une dose quotidienne de MYALEPTA, ils doivent l'administrer dès que l'oubli est constaté et reprendre le traitement le lendemain selon l'horaire habituel.
- Il faut dire aux patients et à leurs aidants d'avertir immédiatement leur professionnel de la santé s'ils remarquent l'un des signes de pancréatite suivants¹ :
 - Douleur abdominale intense et soudaine
 - Nausées ou vomissements
 - Diarrhée

Renseignements complémentaires

- Les patients atteints de lipodystrophie sont déjà prédisposés à la pancréatite en raison de l'hypertriglycéridémie associée à la maladie⁷.
- Si un patient présente une pancréatite pendant le traitement par MYALEPTA, il est recommandé de poursuivre le traitement, car un arrêt soudain pourrait exacerber la maladie.
- Au cours des essais cliniques, 6 patients (4 atteints de lipodystrophie généralisée et 2, de lipodystrophie partielle) ont présenté une pancréatite en cours de traitement. Tous les patients avaient des antécédents de pancréatite et d'hypertriglycéridémie¹.
- L'arrêt soudain et/ou la non-observance du traitement par MYALEPTA ont été soupçonnés comme des facteurs ayant contribué à l'apparition de la pancréatite chez 2 patients.

3. Grossesse non planifiée causée par l'amélioration du fonctionnement hormonal lié à MYALEPTA

- MYALEPTA augmenterait la fertilité, par ses effets sur l'hormone lutéinisante, ce qui peut mener à des grossesses non planifiées¹.

- Il faut informer les femmes en âge de procréer que MYALEPTA peut augmenter la fertilité et il faut leur recommander des méthodes contraceptives.
 - Cette mise en garde concerne également les femmes atteintes de lipodystrophie qui auparavant ne se considéraient pas comme aptes à procréer à cause de leur faible fertilité.
- Étant donné les interactions médicamenteuses possibles de MYALEPTA avec les contraceptifs hormonaux, qui sont susceptibles de diminuer l'efficacité des contraceptifs, il faut envisager d'utiliser une méthode de contraception non hormonale additionnelle.
- MYALEPTA n'est pas recommandé chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode de contraception.
- Il faut demander aux femmes de consulter un médecin si elles sont enceintes ou allaitent, si elles pensent être enceintes ou planifient d'avoir un bébé.

Renseignements complémentaires

- Les patientes atteintes de lipodystrophie pourraient présenter une fertilité faible consécutive au déficit en leptine⁶. Des grossesses non planifiées peuvent survenir à la suite de la restauration de la sécrétion d'hormone lutéinisante¹.
- Comme on ne peut exclure la possibilité que MYALEPTA réduise l'exposition aux substrats du CYP3A par l'intermédiaire de l'induction enzymatique, **l'efficacité des contraceptifs hormonaux pourrait être diminuée en cas d'administration concomitante de MYALEPTA.** Par conséquent, il faut envisager d'utiliser une méthode de contraception non hormonale additionnelle pendant le traitement¹.
- Des cas de fausse couche, de mortinatalité et d'accouchement prématuré ont été signalés chez des femmes exposées à la métréleptine pendant la grossesse. **MYALEPTA n'est pas recommandé chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode de contraception¹.**
- Il existe peu de données sur les grossesses, les études cliniques faisant état de seulement six grossesses, dont deux naissances vivantes⁶. On ne sait pas si ces grossesses étaient planifiées ou imprévues.

4. Maladies auto-immunes

Des cas d'évolution ou de poussée de maladies auto-immunes, notamment d'hépatite auto-immune sévère, ont été observés chez certains patients traités par MYALEPTA, mais aucun lien de causalité n'a toutefois été établi entre le traitement par MYALEPTA et l'évolution des maladies auto-immunes. Une surveillance rigoureuse des poussées de maladies auto-immunes sous-jacentes (apparition soudaine et sévère de symptômes) est recommandée. Les risques et bienfaits potentiels du traitement par MYALEPTA doivent être soigneusement évalués chez les patients atteints de maladies auto-immunes.

5. Erreurs médicamenteuses

- La première injection de MYALEPTA doit toujours être effectuée sous la supervision d'un professionnel de la santé, car il est important d'éviter toute injection intramusculaire chez les patients présentant peu de tissu adipeux sous-cutané¹
- Un **professionnel de la santé** doit expliquer aux patients et aux aidants la méthode de reconstitution du produit et la technique d'injection sous-cutanée appropriée.
- C'est au **professionnel de la santé** qu'il incombe de prescrire la dose appropriée de MYALEPTA et les fournitures nécessaires à la préparation et à l'administration du médicament (seringue, fioles d'eau, etc.).
- Le **professionnel de la santé** doit consulter le **Guide à l'intention des prescripteurs** pour connaître tous les renseignements sur le calcul de la dose de MYALEPTA, la prescription du médicament et les fournitures requises.
- Initialement, le **professionnel de la santé** doit donner aux patients et à leurs aidants une formation sur l'administration de MYALEPTA. Le **professionnel de la santé** doit ensuite leur prodiguer le soutien nécessaire pour la première auto-injection de MYALEPTA à la maison. Il doit également effectuer un suivi périodique sur la technique d'injection.
- Chez les enfants, les faibles volumes à administrer peuvent entraîner des erreurs médicamenteuses si la dose n'est pas mesurée correctement. Il peut être préférable d'utiliser une plus petite seringue chez les enfants pesant 25 kg ou moins. S'assurer de choisir la seringue de la bonne taille.
- Il est possible que les patients et les aidants demandent aux professionnels de la santé de leur expliquer la méthode d'administration et les précautions particulières relatives à la conservation, à la mise au rebut et aux autres manipulations (voir ci-dessous).

Méthode d'administration

- L'injection doit être administrée une fois par jour, à la même heure tous les jours. Elle peut être administrée à tout moment de la journée, indépendamment de l'heure des repas.
- La solution reconstituée doit être injectée dans le tissu de l'abdomen, de la cuisse ou du haut du bras.
 - Les doses excédant 1 mL peuvent être administrées en deux injections (diviser la dose totale en deux parts égales) pour minimiser l'inconfort potentiel au point d'injection causé par le volume injecté. Si les doses sont divisées en raison du volume, elles peuvent être administrées l'une après l'autre.
- Il faut conseiller aux patients d'utiliser un point d'injection différent chaque jour si les injections de MYALEPTA sont pratiquées dans la même région.
- Il importe également de recommander aux patients prenant de l'insuline (ou d'autres médicaments administrés par injection sous-cutanée) conjointement avec MYALEPTA d'utiliser des points d'injection différents pour ces médicaments.
- Il faut avertir les patients et leurs aidants que s'ils injectent une dose de MYALEPTA supérieure à la dose prescrite, ils doivent immédiatement communiquer avec leur **professionnel de la santé** ou se rendre directement à un hôpital.

Précautions particulières relatives à la conservation, à la mise au rebut et aux autres manipulations

- MYALEPTA doit être conservé au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C, à l'abri de la lumière, jusqu'au moment de la préparation. Les fioles de MYALEPTA doivent être conservées dans la boîte lorsqu'elles ne sont pas utilisées.
- MYALEPTA ne doit pas être utilisé après la date de péremption.
- MYALEPTA ne doit pas être congelé.
- Ne pas utiliser si le lyophilisat blanc a changé de couleur.
- Lorsque Myalepta à 11,3 mg est reconstitué avec de l'eau bactériostatique pour injection, la fiole peut être utilisée dans les trois jours suivants pour administrer plusieurs doses si elle est conservée au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C, à l'abri de la lumière.
- Lorsque Myalepta est reconstitué avec de l'eau stérile pour injection, la fiole peut être utilisée pour administrer une seule dose immédiatement. La portion inutilisée de la solution reconstituée ne peut pas être conservée pour un usage ultérieur et doit être jetée.
- Après la reconstitution, les fioles ne doivent pas être congelées (sous 0 °C) ni agitées vigoureusement. Si le produit reconstitué a été congelé par inadvertance, il doit être jeté.
- Garder hors de la portée des enfants.

6. Lymphomes à cellules T

- Des cas de lymphome à cellules T ont été signalés lors de l'utilisation de MYALEPTA dans les études cliniques. Aucun lien de causalité n'a été établi entre le traitement par MYALEPTA et l'apparition et/ou l'évolution d'un lymphome.
- Le **professionnel de la santé** doit évaluer attentivement les risques et bienfaits du traitement chez les patients atteints de lipodystrophie acquise et/ou chez ceux présentant des anomalies hématologiques significatives (y compris leucopénie, neutropénie, anomalies médullaires, lymphome et/ou lymphadénopathie)¹.

- Trois cas de lymphome à cellules T ont été déclarés pendant l'utilisation de la métréleptine au cours des essais cliniques¹. Les trois patients étaient atteints de lipodystrophie généralisée acquise. Un diagnostic de lymphome T périphérique a été posé chez deux de ces patients pendant le traitement par MYALEPTA. Ces deux patients présentaient une immunodéficience et des anomalies hématologiques significatives, notamment des anomalies sévères de la moelle osseuse, avant le début du traitement. Un autre cas de lymphome anaplasique à grandes cellules a été signalé chez un patient recevant MYALEPTA qui ne présentait aucune anomalie hématologique avant le traitement¹. Aucun lien de causalité n'a été établi entre le traitement par MYALEPTA et l'apparition et/ou l'évolution d'un lymphome.

7. Infections graves et sévères secondaires à l'apparition d'anticorps neutralisants

- Un lien entre, d'une part, l'apparition d'anticorps neutralisants ou d'une activité bloquante et, d'autre part, une perte d'efficacité et des infections graves et sévères, ne peut être exclu.

- L'arrêt soudain du traitement par MYALEPTA doit être évité à cause du risque de pancréatite aiguë.
- Les patients atteints de lipodystrophie présentant une activité neutralisant la métréleptine et des infections concomitantes ont répondu au traitement standard.
- Il faut consulter le professionnel de la santé en cas d'infection grave ou sévère.
- Chez les patients présentant des infections graves et sévères, la décision de poursuivre le traitement par la métréleptine est laissée à la discrétion du professionnel de la santé.
- En cas d'infection grave ou sévère ou de perte d'efficacité importante malgré l'administration de MYALEPTA (sans oublier la possibilité d'une non-observance), le professionnel de la santé doit envisager la recherche d'anticorps neutralisants.

Renseignements complémentaires

- Au cours des essais cliniques, des anticorps anti-médicament (AAM) dirigés contre Myalepta sont apparus chez 86 % des patients d'un sous-groupe de patients évaluables atteints de lipodystrophie généralisée et de lipodystrophie partielle (48/56 patients). Une activité neutralisante a été observée chez 95 % des patients d'un sous-groupe élargi (78/82 patients).
- Des infections graves et/ou sévères temporellement associées à une activité bloquant (neutralisant) la métréleptine sont survenues chez 6 patients atteints de lipodystrophie généralisée et 2 patients atteints de lipodystrophie partielle dans le sous-groupe. Ces infections comprenaient un épisode d'appendicite grave et sévère chez 1 patient, deux épisodes de pneumonie grave et sévère chez des patients, un épisode isolé de septicémie grave et sévère et de gingivite sévère non grave chez 1 patient, six épisodes de septicémie ou de bactériémie grave et sévère, deux épisodes de cellulite grave et sévère chez 2 patients (l'un de ces patients a également présenté une pharyngite grave et sévère causée par une infection sévère à streptocoque tandis que l'autre a contracté une ostéomyélite grave et sévère) et un épisode d'infection auriculaire sévère non grave chez 1 patient. Les patients atteints de lipodystrophie présentant une activité neutralisant la métréleptine et des infections concomitantes ont répondu au traitement standard.

- L'activité des anticorps neutralisants pourrait en théorie entraîner une diminution des concentrations de leptine endogène, le cas échéant⁶.

Pour de plus amples renseignements sur la marche à suivre pour soumettre des échantillons aux fins de recherche d'anticorps neutralisants, veuillez écrire à l'adresse medinfo@medisonpharma.com.

Comme l'analyse des échantillons peut prendre jusqu'à 4 mois et que les conséquences cliniques de la présence *in vitro* d'anticorps neutralisants contre la métréleptine n'ont pas encore été élucidées, la décision de poursuivre ou d'arrêter le traitement par la métréleptine doit tenir compte de la maladie du patient et de la situation clinique dans son ensemble.

8. Réactions d'hypersensibilité

- Des cas d'hypersensibilité généralisée (p. ex., anaphylaxie, urticaire ou éruption cutanée généralisée) ont été signalés chez des patients recevant de la métréleptine. Des réactions anaphylactiques peuvent se produire immédiatement après l'administration du médicament.
- Les patients et/ou les aidants doivent préparer et administrer la première dose de médicament sous la supervision d'un professionnel de la santé.
- Des réactions anaphylactiques peuvent se produire immédiatement après l'administration de MYALEPTA.
 - En cas de réaction anaphylactique ou d'autres réactions allergiques graves, il faut cesser immédiatement et définitivement l'administration de MYALEPTA et instaurer un traitement approprié¹.
- Il faut dire aux patients d'informer immédiatement leur médecin s'ils présentent l'un des signes ou symptômes de réaction allergique suivants¹ :
 - problèmes respiratoires
 - enflure et rougeur de la peau
 - urticaire
 - gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge
 - douleur abdominale, nausées et vomissements
 - évanouissement ou étourdissements
 - battements de cœur très rapides

Renseignements complémentaires

- Des cas d'hypersensibilité ont été signalés après la commercialisation du produit⁶. Des cas de réaction anaphylactique, d'éruption cutanée, d'urticaire sévère et d'asthme ont été rapportés⁶.

9. Toxicité liée à l'alcool benzylique

- Myalepta contient de l'alcool benzylique lorsqu'il est reconstitué avec de l'eau bactériostatique pour injection. Myalepta ne contient aucun agent de conservation lorsqu'il est reconstitué avec de l'eau stérile pour injection. L'utilisation d'alcool benzylique comme agent de conservation a été associée à des effets indésirables graves et à des décès chez les enfants, en particulier les nouveau-nés et les prématurés¹.
- La poudre lyophilisée Myalepta reconstituée avec de l'eau bactériostatique pour injection (contenant de l'alcool benzylique comme agent de conservation) n'est pas indiquée chez les enfants de moins de 3 ans ni chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'alcool benzylique¹.

Références

1. Chiesi Farmaceutici S.p.A. Monographie de Myalepta. Disponible au <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/?lang=fre>.
2. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4500-4511.
3. Rodriguez AJ, Mastronardi CA, Paz-Filho GJ. New advances in the treatment of generalized lipodystrophy: role of metreleptin. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:1391-1400.
4. Gupta N, Asi N, Farah W, et al. Clinical features and management of non-HIV related lipodystrophy in children: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:363-374.
5. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;301:E567-E584.
6. Chiesi Farmaceutici S.p.A. Données internes.
7. Chan JL, Oral EA. Clinical classification and treatment of congenital and acquired lipodystrophy. *Endocr Pract* 2010;16:310-323.

Pour accéder à la monographie et au mode d'emploi, veuillez balayer le code QR.





© Medison Pharma Canada Inc. 2024. Tous droits réservés. MYALEPTA est une marque déposée de Chiesi Farmaceutici S.p.A. MY/CA/01/06-24-FR
Date de préparation : 06/2024 MY/CA/01/06-24-FR