

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr**ENSPRYNG**[®]

satralizumab injectable

Solution pour injection sous-cutanée à 120 mg/ml

Norme reconnue

Immunosuppresseur
Inhibiteur du récepteur d'interleukine
(L04AC19)

Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
7070 Mississauga Road
Mississauga (Ontario) L5N 5M8

Date d'autorisation initiale :
1^{er} juin 2020

Date de révision :
21 avril 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 247033

ENSPRYNG[®] est une marque déposée de Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, utilisée sous licence.

© Copyright 2021, Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

3 Posologie et administration, 3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	xx/2021
3 Posologie et administration, 3.5 Dose oubliée	xx/2021

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	3
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
3.1 Considérations posologiques	5
3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
3.3 Reconstitution	7
3.4 Administration	7
3.5 Dose oubliée.....	8
4 SURDOSAGE	8
5 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
6.1 Populations particulières.....	11
6.1.1 Femmes enceintes	11
6.1.2 Femmes qui allaitent.....	12
6.1.3 Enfants	12
6.1.4 Personnes âgées	12
6.1.5 Patients atteints d'insuffisance rénale.....	12
6.1.6 Patients atteints d'insuffisance hépatique	13
6.1.7 Femmes aptes à procréer.....	13
7 RÉACTIONS INDÉSIRABLES	13
7.1 Aperçu des réactions indésirables.....	13
7.2 Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques	13
7.2.1 Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques chez les enfants .	17
7.3 Réactions indésirables peu courantes observées au cours de essais cliniques.....	17
7.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives.....	17
7.5 Réactions indésirables observées après commercialisation.....	18
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
8.1 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	18
8.2 Interactions médicament-comportement.....	18
8.3 Interactions médicament-médicament	18
8.4 Interactions médicament-aliment.....	19

8.5	Interactions médicament- plante médicinale	19
8.6	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	19
9	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
9.1	Mode d'action	19
9.2	Pharmacodynamie.....	19
9.3	Pharmacocinétique.....	19
10	conservation, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	21
11	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	21
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
12	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	23
13	ESSAIS CLINIQUES.....	23
13.1	Méthodes et données démographiques des études.....	23
13.2	Résultats des études	26
13.4	Immunogénicité	30
14	MICROBIOLOGIE.....	31
15	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	31
15.1	Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives.....	31
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ENSPRYNG (satralizumab) est indiqué :

- en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur (TIS), pour le traitement du trouble du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes et adolescents séropositifs pour des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4).

ENSPRYNG n'est pas destiné au traitement aigu d'une rechute de TSNMO.

1.1 Enfants

Enfants (≥ 12 ans)

L'efficacité et l'innocuité de ENSPRYNG n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans. L'emploi de ENSPRYNG a été autorisé chez les patients de 12 ans ou plus sur la base de données de pharmacologie clinique et d'une extrapolation de l'efficacité et de l'innocuité observées chez des patients adultes atteints de TSNMO (voir [ESSAIS CLINIQUES](#) et [9.3 Pharmacocinétique](#), Populations particulières et états pathologiques).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : l'innocuité et l'efficacité de ENSPRYNG ont été étudiées chez un nombre limité de patients âgés d'au plus 74 ans (n = 4 patients âgés de 65 à 73 ans; voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#); et [9.3 Pharmacocinétique](#), Populations particulières et états pathologiques).

2 CONTRE-INDICATIONS

ENSPRYNG est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir [FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

- ENSPRYNG doit être prescrit par un médecin qui a de l'expérience dans la prise en charge de patients atteints d'un TSNMO.
- ENSPRYNG n'est pas destiné au traitement aigu d'une rechute de TSNMO.
- Pour éviter les erreurs de médication, il est important de vérifier l'étiquette des seringues préremplies pour s'assurer que le médicament administré est bien ENSPRYNG.

3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie recommandée

ENSPRYNG doit être administré par injection sous-cutanée (s.c.).

ENSPRYNG peut être utilisé en monothérapie ou en association avec un TIS. Lors d'un essai clinique, ENSPRYNG a été administré en association avec des corticostéroïdes oraux (CSO), l'azathioprine (AZA) ou le mofétilmycophénolate (MMF), ou une association de ces agents (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)). Veuillez également consulter les monographies respectives de ces produits. Le retrait du TIS pendant le traitement par ENSPRYNG n'a pas été évalué au cours des essais cliniques. Si le traitement de fond par un TIS est réduit ou abandonné, il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes de rechute du TSNMO chez le patient.

La posologie recommandée est la suivante : une dose d'attaque de 120 mg par injection s.c. aux semaines 0, 2 et 4 (3 premières administrations), suivie d'une dose d'entretien de 120 mg toutes les 4 semaines.

Durée du traitement

ENSPRYNG est destiné à un traitement de longue durée. L'emploi de ENSPRYNG a seulement été étudié dans le cadre d'une administration prolongée; les effets d'un arrêt du traitement n'ont pas été caractérisés. Il faut surveiller étroitement l'apparition de signes et de symptômes de rechute du TSNMO chez les patients qui cessent le traitement par ENSPRYNG.

Modification de la dose

Anomalies des enzymes hépatiques

En cas d'élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALT) ou d'aspartate aminotransférase (AST) > 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) associée à une quelconque élévation du taux de bilirubine, il faut cesser le traitement par ENSPRYNG et la reprise du traitement n'est pas recommandée.

Si l'élévation du taux d'ALT ou d'AST est > 5 fois la LSN, mais qu'elle n'est pas associée à une élévation du taux de bilirubine, il faut interrompre le traitement par ENSPRYNG. On peut le reprendre (à raison de 120 mg toutes les 4 semaines par injection s.c.) dès que le taux d'ALT et d'AST sera revenu à la normale, après avoir réévalué le rapport risques-bienfaits du traitement pour le patient. Il faudra surveiller étroitement les paramètres hépatiques si l'on décide de reprendre le traitement et abandonner ce dernier en cas d'élévation subséquente du taux d'ALT, d'AST et/ou de bilirubine; la reprise du traitement n'est alors pas recommandée (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Tableau 1 – Posologie recommandée pour la reprise du traitement après une élévation du taux de transaminases hépatiques

Dernière dose administrée	Posologie recommandée pour la reprise du traitement
Moins de 12 semaines	120 mg par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines
12 semaines ou plus	120 mg par injection sous-cutanée aux semaines 0*, 2 et 4, puis 120 mg toutes les 4 semaines

* « Semaine 0 » correspond au moment de l'administration de la première dose après la dose omise.

Neutropénie

Si le nombre de neutrophiles est inférieur à $1,0 \times 10^9$ cellules/l et qu'il est confirmé par des analyses répétées, le traitement par ENSPRYNG doit être interrompu jusqu'à ce que le nombre de neutrophiles soit supérieur à $1,0 \times 10^9$ cellules/l.

Infections évolutives

Le traitement par ENSPRYNG ne doit pas être entrepris en cas d'infections évolutives. Si une infection évolutive survient pendant le traitement par ENSPRYNG, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que l'infection soit maîtrisée.

Considérations posologiques particulières

Utilisation chez les enfants

Il existe peu de données cliniques chez les patients de 12 ans ou plus pesant au moins 40 kg. Aucun ajustement posologique ne s'impose chez les patients de ce groupe d'âge et le traitement peut se faire sans danger suivant le même schéma posologique que chez les adultes (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), 6.1 [Populations particulières](#)).

L'innocuité et l'efficacité de ENSPRYNG n'ont pas été étudiées chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 40 kg (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), 6.1 [Populations particulières](#)).

Utilisation chez les personnes âgées

Aucun ajustement posologique ne s'impose chez les patients de ≥ 65 ans (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Populations particulières](#); et [9.3 Pharmacocinétique](#), [Populations particulières et états pathologiques](#)).

Insuffisance rénale

L'innocuité et l'efficacité de ENSPRYNG n'ont fait l'objet d'aucune étude chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère. Les patients atteints d'insuffisance rénale légère ont été admis dans les essais cliniques (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Populations particulières](#); et [9.3 Pharmacocinétique](#), [Populations particulières et états pathologiques](#)).

Insuffisance hépatique

L'innocuité et l'efficacité de ENSPRYNG n'ont pas fait l'objet d'études chez des patients atteints d'insuffisance hépatique (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Populations particulières](#); et [9.3 Pharmacocinétique](#), [Populations particulières et états pathologiques](#)).

3.3 Reconstitution

Sans objet

3.4 Administration

Les régions recommandées aux fins d'injection sont l'abdomen et la cuisse. Il faut faire une rotation des points d'injection et ne jamais faire les injections dans des grains de beauté, des cicatrices, ni dans des endroits où la peau est sensible, contusionnée, rouge, durcie ou non

intacte.

Les Renseignements destinés aux patients fournissent des instructions détaillées sur l'administration de ENSPRYNG.

La première injection doit s'effectuer sous la supervision d'un professionnel de la santé compétent, et l'apparition de symptômes d'hypersensibilité après l'injection doit être surveillée. Tout patient adulte peut s'injecter ENSPRYNG lui-même ou se le faire administrer par un aidant à domicile après une formation sur la technique d'injection, pourvu que son médecin traitant ait établi que cette solution est appropriée et que le patient / l'aidant maîtrise la technique d'injection.

En cas d'apparition de symptômes de réaction allergique grave, le patient / l'aidant doit consulter un médecin immédiatement.

3.5 Dose oubliée

Si une injection est omise pour une raison quelconque, sauf une hausse des taux d'enzymes hépatiques, il faut l'administrer en suivant les directives du tableau 2.

Tableau 2 – Posologie recommandée quand une dose est reportée ou omise

Dernière dose administrée	Posologie recommandée quand une dose est reportée ou omise
Moins de 8 semaines pendant la période d'entretien ou dose d'attaque omise	120 mg par injection sous-cutanée dès que possible, sans attendre le moment prévu pour la dose suivante Période d'entretien Une fois la dose reportée ou omise administrée, l'intervalle entre les doses doit être de 4 semaines. Période d'attaque Si la seconde dose d'attaque est reportée ou omise, il faut l'administrer dès que possible et administrer la troisième et dernière dose d'attaque 2 semaines plus tard. Si la troisième dose d'attaque est reportée ou omise, il faut l'administrer dès que possible et administrer la 1 ^{re} dose d'entretien 4 semaines plus tard.
De 8 semaines à moins de 12 semaines	120 mg par injection sous-cutanée aux semaines 0* et 2, puis 120 mg toutes les 4 semaines
12 semaines ou plus	120 mg par injection sous-cutanée aux semaines 0*, 2 et 4, puis 120 mg toutes les 4 semaines

* « Semaine 0 » correspond au moment de l'administration de la première dose après la dose omise.

4 SURDOSAGE

Aucun cas de surdose n'a été observé à ce jour chez les patients atteints de neuromyélite

optique (NMO) ou d'un TSNMO. Aucune manifestation indésirable grave ou sévère n'a été observée chez les adultes sains qui ont reçu une dose unique de 240 mg de ENSPRYNG par voie s.c.

En cas de surdosage, il faut surveiller le patient de près et instaurer le traitement symptomatique et les mesures de soutien qui s'imposent.

En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région.

5 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour aider à faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, y compris des agents biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de noter le nom de marque et le nom générique (ingrédient actif), ainsi que d'autres indicateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 3 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques / teneurs / composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Solution fournie dans une seringue préremplie à usage unique à 120 mg/ml	L-arginine, acide L-aspartique, L-histidine, poloxamère 188 et eau pour injection

ENSPRYNG (satralizumab) se présente sous la forme d'une solution injectable stérile, sans agent de conservation, limpide, incolore ou jaune pâle, dans une seringue préremplie à usage unique munie d'un dispositif de protection d'aiguille.

Chaque boîte de ENSPRYNG contient une seringue préremplie à usage unique renfermant une dose de 120 mg.

Description

ENSPRYNG est un anticorps monoclonal recombinant humanisé de la sous-classe des immunoglobulines G2 (IgG2) dirigé contre le récepteur de l'interleukine 6 (IL-6) humaine, qui est produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Afin d'améliorer la traçabilité des produits médicaux biologiques, il faut indiquer clairement dans le dossier du patient le nom commercial et le numéro de lot du produit administré.

Appareil cardiovasculaire

Des cas de lipidémie élevée ont été observés au cours des essais cliniques portant sur

ENSPRYNG. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère étaient exclus des essais cliniques portant sur ENSPRYNG.

Dépendance et tolérance

Aucune étude n'a été menée sur le risque d'abus et de dépendance.

Conduite automobile et utilisation de machinerie

Aucune étude n'a été menée concernant l'effet du médicament sur la capacité à conduire et à faire fonctionner des machines. Au cours des essais cliniques, certains patients ont présenté des symptômes comme des vertiges qui pourraient influencer sur cette capacité. Les patients qui présentent de tels symptômes doivent être avisés d'éviter de faire fonctionner des machines jusqu'à la disparition des symptômes.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude n'a été menée sur le pouvoir carcinogène et mutagène du médicament (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Enzymes hépatiques

Des élévations légères et modérées des taux de transaminases hépatiques ont été observées pendant le traitement par ENSPRYNG. La plupart de ces élévations étaient inférieures à 5 fois la LSN, n'ont pas limité le traitement et ont disparu avec la poursuite de celui-ci.

Il faut vérifier les taux d'ALT et d'AST toutes les 4 semaines pendant les 3 premiers mois du traitement, puis tous les 3 mois pendant 1 an, et par la suite, à la fréquence dictée par l'état clinique du patient. Pour prendre connaissance des recommandations relatives à l'arrêt du traitement, voir Posologie et administration, Posologie recommandée et ajustement posologique.

Système immunitaire

Infections

Des infections graves, sévères et opportunistes peuvent survenir chez les patients qui prennent des agents immunosuppresseurs comme ENSPRYNG (voir [7.2 Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques](#)). Il faut reporter l'administration de ENSPRYNG chez tout patient qui a une infection évolutive tant que celle-ci ne sera pas maîtrisée (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Il est recommandé de dépister diligemment toute infection grave chez les patients qui reçoivent un traitement par ENSPRYNG, puisque les signes et symptômes d'inflammation aiguë sont parfois atténués en raison de l'inhibition des réactifs de phase aiguë. Si un patient présente une nouvelle infection pendant le traitement par ENSPRYNG, il doit subir rapidement des examens diagnostiques complets adaptés au cas d'un patient immunodéprimé, commencer un traitement antimicrobien approprié et faire l'objet d'une surveillance étroite.

Il convient d'indiquer aux patients de consulter un médecin dès l'apparition d'un symptôme évocateur d'une infection pour une évaluation rapide et un traitement approprié.

Réactions au point d'injection et réactions d'hypersensibilité

Au cours des essais cliniques, la fréquence des réactions locales et générales d'intensité légère

à modérée à l'injection a été plus élevée chez les patients qui prenaient ENSPRYNG (voir [7.2 Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques](#)). Aviser les patients de consulter un médecin en cas de réactions allergiques graves ou sévères à ENSPRYNG. En cas de réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité grave, le traitement par ENSPRYNG doit être interrompu.

Vaccination

Il ne faut pas administrer de vaccins vivants ou vivants atténués en concomitance avec ENSPRYNG, car l'innocuité clinique n'a pas été établie. L'intervalle entre l'inoculation d'un vaccin vivant et l'instauration du traitement par ENSPRYNG doit être conforme aux lignes directrices actuelles sur l'administration d'agents immunomodulateurs / immunosuppresseurs en ce qui a trait à la vaccination.

Il n'existe aucune donnée sur les effets de la vaccination chez les patients recevant ENSPRYNG. Il est recommandé à tous les patients de recevoir tous les vaccins en conformité avec les lignes directrices actuelles sur l'immunisation avant l'instauration du traitement par ENSPRYNG.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Nombre de neutrophiles

Des diminutions du nombre de neutrophiles ont été observées après le traitement par ENSPRYNG (voir [7.2 Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques](#)). La numération des neutrophiles doit être mesurée de 4 à 8 semaines après l'amorce du traitement et par la suite si le tableau clinique le justifie. Pour connaître les recommandations relatives au report de l'administration du médicament, voir [3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#).

Considérations périopératoires

Il n'existe aucune donnée sur les saignements chez les patients traités par ENSPRYNG qui présentent une anomalie des facteurs de coagulation; la coagulation doit être évaluée chez les patients présentant une réduction sévère de la numération plaquettaire ou du taux de fibrinogène avant toute intervention chirurgicale.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- Fertilité

On ne dispose pas de données cliniques relativement aux effets de ENSPRYNG sur la fertilité humaine. Les effets sur des paramètres de reproduction mâles et femelles ont été étudiés chez des singes. Dans des études de toxicité de doses répétées de 4 semaines et de 26 semaines, au cours desquelles des macaques de Buffon matures ont reçu du satralizumab par injection s.c., une atrophie testiculaire a été observée chez les mâles (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de ENSPRYNG chez les femmes enceintes. Il est connu que les IgG humaines traversent la barrière placentaire; par conséquent, ENSPRYNG peut être

transmis de la mère au fœtus en développement. Il a été démontré que le satralizumab traverse le placenta chez les femelles macaques de Buffon gravides (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Au cours d'une étude approfondie sur le développement prénatal et postnatal, l'administration de satralizumab à des femelles macaques de Buffon gravides a entraîné une fonction immunitaire réduite chez les petits (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

L'emploi de ENSPRYNG n'est pas recommandé pendant la grossesse à moins que les bienfaits escomptés pour la mère ne l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

6.1.2 Femmes qui allaitent

L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par ENSPRYNG, car un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu. Il n'existe aucune donnée sur la présence du satralizumab dans le lait humain, sur les effets chez les nourrissons nourris au sein ou sur les effets sur la production de lait chez l'humain. Cependant, les IgG passent dans le lait humain et le satralizumab a été détecté dans le lait des macaques de Buffon (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

6.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de ENSPRYNG n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans. L'emploi de ENSPRYNG a été autorisé chez les patients de 12 ans ou plus sur la base de données de pharmacologie clinique et d'une extrapolation de l'efficacité et de l'innocuité observées chez des patients adultes atteints d'un TSNMO (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

6.1.4 Personnes âgées

L'innocuité et l'efficacité de ENSPRYNG ont été étudiées chez un nombre limité de patients âgés (n = 4 patients de 65 à 73 ans). Bien qu'aucune différence liée à l'âge n'ait été observée dans les études, le nombre de patients de 65 ans ou plus n'était pas suffisant pour permettre d'établir si la réponse au traitement de ces derniers était comparable à celle des patients plus jeunes (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#); et [9.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)).

L'innocuité et l'efficacité de ENSPRYNG n'ont pas été étudiées chez des patients de plus de 74 ans (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

6.1.5 Patients atteints d'insuffisance rénale

L'innocuité et l'efficacité de ENSPRYNG n'ont fait l'objet d'aucune étude chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère. Des patients atteints d'une insuffisance rénale légère ont participé aux essais cliniques. Leur maladie n'a eu aucune incidence sur la pharmacocinétique du satralizumab (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#); et [9.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)).

6.1.6 Patients atteints d'insuffisance hépatique

L'innocuité et l'efficacité de ENSPRYNG n'ont pas été étudiées chez des patients atteints d'insuffisance hépatique (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#); et [9.3 Pharmacocinétique](#), Populations particulières et états pathologiques).

6.1.7 Femmes aptes à procréer

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par ENSPRYNG et jusqu'à 3 mois après.

7 RÉACTIONS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des réactions indésirables

L'innocuité de ENSPRYNG administré en monothérapie ou en association avec un TIS a été évaluée sur la base des données de deux essais cliniques de phase III multicentriques, contrôlés par placebo, à double insu et à répartition aléatoire (BN40900 et BN40898), dans lesquels 63 patients ont été exposés à ENSPRYNG administré en monothérapie et 41 patients ont été exposés à ENSPRYNG administré en association avec un TIS (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)). Pendant la période contrôlée à double insu, la durée d'exposition médiane au satralizumab a été d'environ 2 ans au cours tant de l'essai BN40900 que de l'essai BN40898. La durée d'exposition médiane au placebo a été d'environ 1 an.

Les réactions indésirables au médicament (RIM) qui ont été signalées le plus souvent sont les céphalées, l'arthralgie et les réactions à l'injection (tableau 4). Des manifestations indésirables graves liées au médicament, dont des infections, ont été signalées chez 2,9 % des patients qui ont reçu ENSPRYNG dans le volet contrôlé par placebo des essais cliniques. Parmi les patients qui ont reçu ENSPRYNG, 3,8 % ont abandonné les essais en raison de manifestations indésirables et 22,1 % ont interrompu le traitement en raison de manifestations indésirables (p. ex. infections). Ces taux étaient comparables à ceux observés chez les patients qui ont reçu le placebo.

7.2 Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des réactions indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des réactions indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Le tableau 4 résume les RIM qui ont été signalées lors de l'utilisation de ENSPRYNG en monothérapie ou en association avec un TIS dans les essais cliniques. Dans les deux essais, les patients du groupe ENSPRYNG ont reçu des doses de 120 mg par injection s.c. aux semaines 0, 2 et 4, puis toutes les 4 semaines par la suite. Puisque les patients des groupes ENSPRYNG des deux études cliniques ont poursuivi leur traitement plus longtemps que les patients qui ont reçu un placebo seulement (ou un placebo en association avec un TIS), les manifestations indésirables après ajustement en fonction de l'exposition sont également

présentées. Les RIM survenues lors des essais cliniques sont présentées selon la classification par discipline médicale du MedDRA.

Tableau 4 – Résumé des RIM survenues plus fréquemment chez les patients ayant reçu ENSPRYNG que chez les patients du groupe témoin (incidence \geq 2 % plus élevée et fréquence \geq 2 manifestations/100 a-p.)¹

RIM	BN40898 (association avec un TIS)				BN40900 (monothérapie)			
	Nombre de patients, n (%)		N ^{bre} de MI/100 a-p.		Nombre de patients, n (%)		N ^{bre} de MI/100 a-p.	
	Placebo n = 42	ENSPRYNG n = 41	Placebo (59,5 a-p.)	ENSPRYNG (78,5 a-p.)	Placebo n = 32	ENSPRYNG n = 63	Placebo (40,6 a-p.)	ENSPRYNG (115,21 a-p.)
Affections hématologiques et du système lymphatique								
Hypofibrinogénémie	0	1 (2,4 %)	0	1,3	0	2 (3,2 %)	0	1,7
Troubles généraux et anomalies au site d'administration								
Œdème périphérique	0	1 (2,4 %)	0	1,3	0	4 (6,3 %)	0	3,5
Lésions, empoisonnement et complications d'interventions								
Réactions à l'injection	2 (4,8 %)	5 (12,2 %)	3,4	21,7	5 (15,6 %)	8 (12,7 %)	17,3	13,9
Investigation								
Globules blancs diminués	4 (9,5 %)	7 (17,1 %)	21,85	14,01	0	7 (11,1 %)	0	9,55
Bilirubine sanguine augmentée	0	1 (2,4 %)	0	11,46	0	1 (1,6 %)	0	0,87
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif								
Arthralgie	0	4 (9,8 %)	0	5,1	1 (3,1 %)	10 (15,9 %)	2,5	8,7
Raideur musculosquelettique	0	1 (2,4 %)	0	1,3	0	4 (6,3 %)	0	3,5
Affections du système nerveux								
Céphalées	4 (9,5 %)	10 (24,4 %)	10,1	28,0	4 (12,5 %)	10 (15,9 %)	12,3	11,3
Migraine	0	0	0	0	0	4 (6,3 %)	0	3,5
Affections psychiatriques								
Insomnie	0	1 (2,4 %)	0	1,3	1 (3,1 %)	5 (7,9 %)	2,5	4,3
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales								
Rhinite allergique	0	2 (4,9 %)	0	2,6	0	2 (3,2 %)	0	1,7
Affections de la peau et du tissu sous-cutané								
Éruption cutanée	2 (4,8 %)	0	3,4	0	1 (3,1 %)	9 (14,3 %)	4,9	12,2
Prurit	1 (2,4 %)	0	1,7	0	0	6 (9,5 %)	0	6,9

¹ RIM répertoriées d'après un examen médical de toutes les MI dont l'incidence dans le groupe ENSPRYNG était ≥ 2 cas/100 a-p. ET ≥ 2 % à celle observée dans le groupe témoin

a-p. = année-patient; MI = manifestation indésirable; RIM = réaction indésirable au médicament; TIS = traitement immunosuppresseur

Description de certaines RIM observées au cours des essais cliniques

Réactions à l'injection (RI)

Les RI signalées chez les patients ayant reçu ENSPRYNG en monothérapie ou en association avec un TIS étaient principalement légères ou modérées, et la plupart sont survenues au cours des 24 heures ayant suivi l'injection. Aucune réaction à l'injection n'a nécessité une interruption ou l'abandon du traitement.

Réactions générales à l'injection

Pendant la période à double insu, 6,7 % des patients traités par ENSPRYNG et 4,1 % des patients recevant le placebo ont signalé des réactions générales à l'injection. La diarrhée et les céphalées sont les symptômes généraux qui ont été signalés le plus souvent. Les symptômes sévères comprenaient les vertiges et l'hypertension. Le taux de réactions générales à l'injection survenues en présence d'anticorps anti-médicament (AAM) était de 4,96 cas/100 a-p. En l'absence d'AAM détectables, il était de 11,41 cas/100 a-p.

Réactions locales au point d'injection

Pendant la période à double insu, 8,7 % des patients traités par ENSPRYNG et 6,8 % des patients recevant le placebo ont signalé des réactions locales au point d'injection. Les symptômes signalés le plus souvent étaient les bouffées de chaleur, l'érythème, le prurit, l'éruption cutanée et la douleur. Le taux de réactions locales au point d'injection en présence d'AAM était de 6,61 cas/100 a-p. En l'absence d'AAM détectables, il était de 11,41 cas/100 a-p.

Infections et infections graves

Dans le cadre de l'étude sur l'emploi de ENSPRYNG en monothérapie, le taux d'infection après ajustement en fonction de l'exposition a été plus faible chez les patients sous ENSPRYNG (99,8 cas/100 a-p.) que chez les patients sous placebo (162,6 cas/100 a-p.). Le taux d'infection grave s'est chiffré à 5,2 cas/100 a-p. chez les patients sous ENSPRYNG et à 9,9 cas/100 a-p. chez les patients sous placebo.

Chez les patients ayant reçu ENSPRYNG en association avec un TIS, le taux d'infection était de 132,5 cas/100 a-p. et le taux d'infection grave, de 2,6 cas/100 a-p., alors que ces taux étaient respectivement de 149,6 cas/100 a-p. et de 5,0 cas/100 a-p. chez les patients ayant reçu un placebo en association avec un TIS.

Le taux d'infections global chez les patients traités par ENSPRYNG qui ont produit des AAM n'a pas augmenté par rapport au taux observé chez les patients traités par ENSPRYNG qui n'ont pas produit de tels anticorps.

Augmentation du poids corporel

Pendant la période de traitement à double insu, une augmentation du poids corporel d'au moins 15 % par rapport aux valeurs initiales a été observée chez 3,8 % des patients traités par ENSPRYNG (en monothérapie ou en association avec un TIS) et chez 2,7 % des patients recevant le placebo (seul ou en association avec un TIS).

7.2.1 Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques chez les enfants

L'innocuité de ENSPRYNG a été étudiée chez un nombre limité d'adolescents de ≥ 12 ans. Les résultats relatifs à l'innocuité obtenus par ces patients cadraient avec ceux obtenus par les adultes.

7.3 Réactions indésirables peu courantes observées au cours de essais cliniques

Sans objet.

7.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives

Neutrophiles

Au cours de la période de traitement à double insu, une baisse du nombre de neutrophiles a été observée chez 31,7 % des patients ayant reçu ENSPRYNG (en monothérapie ou en association avec un TIS) et chez 21,6 % des patients ayant reçu un placebo (seul ou en association avec un TIS). La majorité des cas de baisse du nombre de neutrophiles ont été passagers ou intermittents.

Le nombre de neutrophiles était inférieur à 1×10^9 cellules/l (grade 3 ou grade 4) chez 9,6 % des patients sous ENSPRYNG, comparativement à 5,4 % des patients ayant reçu un placebo seul ou en association avec un TIS. Il n'y avait aucune association temporelle entre ces anomalies et des infections graves.

Plaquettes

Au cours de la période de traitement à double insu, une baisse du nombre de plaquettes a été observée chez 24,0 % des patients ayant reçu ENSPRYNG (en monothérapie ou en association avec un TIS) et chez 9,5 % des patients ayant reçu un placebo seul ou en association avec un TIS. Ces baisses du nombre de plaquettes n'étaient pas associées à des manifestations hémorragiques.

La majorité des baisses ont été passagères, et en aucun cas le nombre de plaquettes n'a franchi le seuil des 75×10^9 cellules/l. Aucun des patients concernés n'a eu un nombre de plaquettes $\leq 50 \times 10^9$ cellules/l (grade 3) lors de ces épisodes.

Enzymes hépatiques

Au cours de la période de traitement à double insu, des élévations du taux d'ALT ou du taux d'AST ont été observées respectivement chez 27,9 % et 18,3 % des patients ayant reçu ENSPRYNG en monothérapie ou en association avec un TIS, et chez 12,2 % et 13,5 % des patients ayant reçu un placebo seul ou en association avec un TIS. La majorité de ces élévations ont été passagères et inférieures à 3 fois la LSN, et les taux d'enzymes hépatiques sont revenus à la normale sans interruption du traitement par ENSPRYNG.

Des élévations du taux d'ALT ou du taux d'AST > 3 fois la LSN qui n'étaient pas associées à une élévation de la bilirubine totale ont été observées respectivement chez 2,9 % et 1,9 % des patients ayant reçu ENSPRYNG en monothérapie ou en association avec un TIS. Des élévations du taux d'ALT > 5 fois la LSN ont été observées 4 semaines après l'instauration du traitement chez 1 patient qui avait reçu ENSPRYNG en association avec un TIS. Le taux d'ALT est revenu à la normale après l'arrêt du traitement par ENSPRYNG.

Paramètres lipidiques

Au cours de la période de traitement à double insu, une hausse du taux de cholestérol total à plus de 7,75 mmol/l a été observée chez 10,6 % des patients ayant reçu ENSPRYNG en monothérapie ou en association avec un TIS et chez 1,4 % des patients ayant reçu un placebo seul ou en association avec un TIS. De plus, il y a eu une hausse du taux de triglycérides à plus de 3,42 mmol/l chez 20,2 % des patients ayant reçu ENSPRYNG et chez 10,8 % des patients sous placebo. Les élévations des paramètres lipidiques n'ont pas nécessité d'interruption du traitement.

Fibrinogène

La baisse du taux de fibrinogène est un effet connu de ENSPRYNG lié à son mode d'action. Au cours de la période de traitement à double insu des essais cliniques, une réduction du taux de fibrinogène par rapport aux valeurs initiales a été observée chez 71,2 % des patients traités par ENSPRYNG et chez 20,3 % des patients qui ont reçu le placebo. Aucun saignement n'a été observé chez les patients présentant une baisse du taux de fibrinogène.

Facteurs du complément

La réduction des protéines du complément C3, C4 et CH50 est un effet connu de ENSPRYNG lié à son mode d'action. Au cours de la période de traitement à double insu des essais cliniques, des réductions de C3, de C4 et de CH50 sont survenues chez respectivement 66,7 %, 56,9 % et 89,6 % des patients traités par ENSPRYNG, comparativement à 18,2 %, à 4,1 % et à 44,4 % des patients qui ont reçu le placebo.

7.5 Réactions indésirables observées après commercialisation

Sans objet.

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu des interactions médicamenteuses

Étant donné que des cytokines comme l'IL-6 suppriment l'expression de certaines isoenzymes hépatiques du CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4) *in vitro* et *in vivo*, il faut faire preuve de prudence au moment d'entreprendre ou de cesser un traitement par le satralizumab chez les patients qui reçoivent également des substrats des CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 ou CYP2C19, particulièrement ceux ayant un index thérapeutique étroit (comme la warfarine, la carbamazépine, la phénytoïne et la théophylline), et les doses doivent être ajustées au besoin.

8.2 Interactions médicament-comportement

Aucune étude n'a été menée concernant l'effet du médicament sur la capacité à conduire et à faire fonctionner des machines. Cela dit, à en juger par les données disponibles, rien ne prouve que le traitement par ENSPRYNG influe sur cette capacité (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

8.3 Interactions médicament-médicament

Aucune étude rigoureuse n'a été menée sur les interactions entre ENSPRYNG et d'autres

médicaments.

Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont mis en évidence aucun effet de l'AZA, des CSO ou du MMF sur la clairance de ENSPRYNG.

8.4 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

8.5 Interactions médicament-plante médicinale

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

8.6 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec des examens de laboratoire n'a été établie.

9 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

Le satralizumab est un anticorps monoclonal humanisé de la sous-classe des IgG2 qui se lie aux récepteurs humains solubles et membranaires de l'IL-6 et qui inhibe ainsi l'activation de la voie de signalisation en aval de ces récepteurs.

Il a été démontré que l'IL-6 participe aux mécanismes pro-inflammatoires associés à la maladie. Le mécanisme précis par lequel le satralizumab exerce son effet thérapeutique contre la NMO et les TSNMO n'est pas connu, mais il impliquerait une production réduite d'anticorps anti-AQP4 par l'inhibition de la voie de signalisation de l'IL-6.

9.2 Pharmacodynamie

Une baisse des taux de protéine C réactive (CRP), de fibrinogène et des protéines du complément (C3, C4 et CH50) a été observée lors des études cliniques sur l'emploi de ENSPRYNG pour le traitement de la NMO et des TSNMO.

9.3 Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique de ENSPRYNG a été étudié chez des sujets sains et chez des patients atteints de NMO ou d'un TSNMO. Chez les sujets sains, le profil pharmacocinétique du satralizumab s'est révélé non linéaire à des doses allant de 30 à 240 mg. Le profil pharmacocinétique de ce médicament chez les patients atteints de NMO ou d'un TSNMO traités à la dose recommandée a été caractérisé au moyen d'une analyse pharmacocinétique de population qui a porté sur une base de données de 154 patients.

Absorption : après une administration s.c. chez des adultes atteints de NMO ou d'un TSNMO, la demi-vie d'absorption était d'environ 3 jours à la posologie recommandée. L'état d'équilibre était atteint après la période d'attaque (8 semaines), la moyenne géométrique observée (CV) de la C_{\min} étant de 19,0 (13,9 %) µg/ml. Dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique de

population, la constante d'absorption de ENSPRYNG estimée était de 0,254 jour⁻¹ (CV de 33,9 %) et la biodisponibilité était de 78,5 % (CV de 7,0 %).

Distribution : chez les patients atteints de NMO ou d'un TSNMO, la distribution de ENSPRYNG est biphasique. Chez un patient moyen de 60 kg, le volume de distribution central estimé était de 3,46 l (IC à 95 % : 3,21-3,97), et le volume de distribution périphérique, de 2,07 l (IC à 95 % : 1,78-2,59).

Métabolisme : le métabolisme de ENSPRYNG n'a pas été directement étudié. En tant qu'anticorps monoclonal, ENSPRYNG devrait principalement être éliminé par catabolisme.

Élimination : la clairance totale du satralizumab est fonction de la concentration tant pour la voie d'élimination linéaire que pour la voie d'élimination spécifique liée à la cible (de type Michaelis-Menten). Il est apparu que le poids corporel était une covariable importante. La clairance et le volume de distribution central ont augmenté respectivement de 71,3 % et de 105 % chez les patients qui pesaient 123 kg (97,5^e percentile de la distribution du poids corporel), comparativement à ceux qui pesaient 60 kg. Dans une analyse pharmacocinétique de population, la clairance linéaire (qui représentait à peu près 50 % de la clairance totale à l'état d'équilibre chez les patients atteints de NMO ou d'un TSNMO ayant reçu la dose recommandée) a été estimée à 0,0679 l/jour (CV de 27 %) et la demi-vie terminale ($t_{1/2}$), à environ 30 jours (min.-max. : 22-37 jours).

Populations particulières et états pathologiques

Les analyses pharmacocinétiques de population menées chez des patients adultes atteints de NMO ou d'un TSNMO ont indiqué que l'âge, le sexe et la race n'influaient pas de manière significative sur la pharmacocinétique du satralizumab. Il a cependant été démontré que le poids corporel et la présence d'AAM avaient un important effet sur la pharmacocinétique du satralizumab. Chez les patients atteints d'un TSNMO qui présentaient des AAM après le traitement ou un poids élevé (de 75,0 à 151,0 kg), l'exposition observée était environ 2 fois moins importante que chez ceux qui ne présentaient pas d'AAM ou dont le poids corporel était inférieur (de 57,3 à 75,0 kg). Cependant, aucun ajustement posologique n'est recommandé sur la base de l'analyse de la relation exposition-réponse.

- **Enfants** : selon les données pharmacocinétiques recueillies auprès de 7 adolescents (âgés de 13 à 17 ans) pesant entre 40 et 140 kg qui ont reçu le schéma posologique recommandé en association avec des CSO, l'AZA ou le MMF, la moyenne géométrique observée (CV) de la C_{\min} était de 17,9 (12,5 %) µg/ml à l'état d'équilibre.
- **Personnes âgées** : aucune étude n'a été menée expressément sur la pharmacocinétique du satralizumab chez les patients de plus de 65 ans. Cela dit, les populations des études cliniques BN40898 et BN40900 comptaient des patients atteints de NMO ou d'un TSNMO qui avaient entre 65 et 74 ans.

Les analyses pharmacocinétiques de population effectuées à partir de données portant notamment sur ces patients démontrent que l'âge n'influaient pas sur la pharmacocinétique du satralizumab.

- **Insuffisance hépatique** : aucune étude rigoureuse n'a été menée concernant les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du satralizumab.
- **Insuffisance rénale** : aucune étude rigoureuse n'a été menée concernant les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du satralizumab. Toutefois, des patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine < 80 ml/min et ≥ 50 ml/min) ont été admis aux études cliniques BN40898 et BN40900. Selon une analyse pharmacocinétique de population, l'insuffisance rénale de ces patients n'a eu aucun effet notable sur la pharmacocinétique du satralizumab. Il n'y a donc pas lieu d'ajuster la posologie en cas d'insuffisance rénale.

10 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver le produit à une température de 2 à 8 °C jusqu'au moment de l'utilisation.

Les boîtes de ENSPRYNG qui n'ont pas encore été ouvertes peuvent être retirées du réfrigérateur et y être replacées, si cela est nécessaire. Si ces boîtes sont conservées à la température ambiante, elles ne doivent pas passer plus de 8 jours en tout hors du réfrigérateur et ne doivent pas être exposées à une température supérieure à 30 °C.

Conserver la seringue préremplie dans sa boîte pour la protéger de la lumière.

Ne pas congeler le médicament. Ne pas l'agiter.

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date de péremption figurant après la mention « EXP » sur l'emballage.

11 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

ENSPRYNG est offert uniquement dans des seringues à usage unique.

Il ne faut pas injecter ce médicament si la solution est trouble, si elle a une couleur anormale ou si elle contient des particules.

Vérifier que la seringue préremplie et le dispositif de protection d'aiguille ne sont pas endommagés. Ne pas les utiliser s'ils sont fendillés ou brisés.

Mise au rebut de la seringue préremplie munie d'un dispositif de protection d'aiguille

Il faut suivre fidèlement les consignes ci-dessous concernant l'utilisation et la mise au rebut de la seringue préremplie munie d'un dispositif de protection d'aiguille :

- Les seringues préremplies ne doivent jamais être réutilisées.
- Placer les seringues usagées dans un contenant pour objets pointus et tranchants immédiatement après leur utilisation.
- Éliminer les seringues préremplies munies d'un dispositif de protection d'aiguille conformément aux exigences locales en la matière ou aux directives de votre professionnel de la santé.

- Garder les seringues préremplies munies d'un dispositif de protection d'aiguille et tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.

Élimination des médicaments inutilisés ou dont la date de péremption est passée

Le rejet de produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être réduit au minimum. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées, et il faut éviter de les mettre aux ordures ménagères. Utiliser les « systèmes de récupération » s'il en existe dans votre région.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : satralizumab

Structure : anticorps monoclonal humanisé recombinant de la sous-classe des immunoglobulines G2 (IgG2) dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6 antihumaine (IL-6). Il est formé de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères; chaque chaîne légère est constituée de 214 acides aminés, et chaque chaîne lourde, de 443 acides aminés.

Masse moléculaire : environ 143 kDa

Propriétés physicochimiques : solution limpide, incolore ou jaune pâle

Norme pharmaceutique : norme reconnue

Caractéristiques du produit

ENSPRYNG est un anticorps monoclonal recombinant humanisé de la sous-classe des immunoglobulines G2 (IgG2) dirigé contre le récepteur de l'interleukine 6 (IL-6) humaine, qui est produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois.

13 ESSAIS CLINIQUES

13.1 Méthodes et données démographiques des études

L'efficacité et l'innocuité de ENSPRYNG ont été évaluées dans le cadre de deux essais cliniques pivots de phase III (BN40898 et BN40900) menés auprès de patients qui avaient reçu un diagnostic de NMO ou de TSNMO.

Étude BN40898 (également appelée étude SA-307JG ou étude SAKuraSky)

L'étude BN40898 était un essai clinique multicentrique, contrôlé par placebo, à double insu et à répartition aléatoire visant à évaluer les effets de ENSPRYNG administré en association avec un TIS à dose fixe (CSO à une dose maximale de 15 mg/jour [équivalent prednisolone], AZA à une dose maximale de 3 mg/kg/jour ou MMF à une dose maximale de 3000 mg/jour; les adolescents ont reçu un traitement associant l'AZA à un CSO ou le MMF à un CSO). L'étude a été menée auprès de 83 patients (incluant 7 adolescents), dont 55 (66,3 %) étaient séropositifs pour les anticorps anti-AQP4. Ces patients ont reçu les 3 premières doses uniques de 120 mg de ENSPRYNG ou du placebo correspondant par injection s.c. dans la région abdominale ou fémorale à 2 semaines d'intervalle pendant les 4 premières semaines de traitement, puis une dose toutes les 4 semaines par la suite. Au total, 41 patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir ENSPRYNG et 42, pour recevoir le placebo correspondant.

Le plan de l'étude et les caractéristiques initiales de la population étudiée sont présentés au tableau 5.

Tableau 5 – Plan de l'étude BN40898 et caractéristiques initiales des participants

Nom de l'étude	Étude BN40898 (N = 83)	
Plan de l'étude		
Population de l'étude	Adolescents et adultes atteints de NMO ou d'un TSNMO recevant un TIS à dose fixe <i>Âge compris entre 12 et 74 ans, ≥ 2 rechutes au cours des 2 années ayant précédé la sélection (et ≥ 1 rechute au cours des 12 mois ayant précédé la sélection), score EDSS compris entre 0 et 6,5</i>	
Durée de l'étude en vue de l'évaluation de l'efficacité	Durée dictée par la survenue des manifestations <i>(26 rechutes [selon la définition du protocole] confirmées par le comité d'arbitrage)</i>	
Groupes de traitement (répartition aléatoire selon un rapport de 1:1)	Groupe A : ENSPRYNG à 120 mg par voie s.c. Groupe B : placebo	
Caractéristiques initiales	ENSPRYNG + TIS (n = 41)	Placebo + TIS (n = 42)
Diagnostic, n (%) :		
NMO	33 (80,5)	28 (66,7)
TSNMO	8 (19,5)	14 (33,3)
Séropositivité pour les anticorps (IgG) anti-AQP4, n (%)	27 (65,9)	28 (66,7)
Âge moyen, ans (E-T) (min.-max.)	40,8 (16,1) (13-73)	43,4 (12,0) (14-65)
Adolescents (≥ 12 ans et < 18 ans), n (%)	4 (9,8)	3 (7,1)
Répartition selon le sexe, Hommes, n (%) / femmes, n (%)	4 (9,8) / 37 (90,2)	2 (4,8) / 40 (95,2)
TIS, n (%) :		
CSO	17 (41,5)	20 (47,6)
AZA	16 (39,0)	13 (31,0)
MMF	4 (9,8)	8 (19,0)
AZA + CSO*	3 (7,3)	0
MMF + CSO*	1 (2,4)	1 (2,4)

* Association autorisée chez les adolescents

AZA = azathioprine; CSO = corticostéroïde oral; EDSS = *Expanded Disability Status Scale*; E-T = écart-type; MMF = mofétilmycophénolate; NMO = neuromyélie optique; s.c. = sous-cutané; TIS = traitement immunosuppresseur; TSNMO = trouble du spectre de la neuromyélie optique

Caractéristiques initiales des adolescents et efficacité au sein de cette population de patients (étude BN40898)

Les 7 adolescents qui ont été admis à la période à double insu de l'étude BN40898 étaient âgés en moyenne de 15,4 ans (de 13 à 17 ans), et leur poids corporel médian était de 79,6 kg (de 47,5 à 140,4 kg). La majorité d'entre eux étaient de jeunes filles (n = 6). Quatre (4) de ces adolescents étaient Blancs, 2 étaient Noirs ou Afro-Américains et 1 était Asiatique. Trois (3) (42,9 %) de ces 7 adolescents étaient séropositifs pour les anticorps (IgG) anti-AQP4 lors de la sélection (il y en avait 2 dans le groupe placebo et 1 dans le groupe ENSPRYNG).

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le délai avant la première rechute, selon la définition du protocole, soit une rechute clinique confirmée comme telle par le comité d'arbitrage.

Étude BN40900 (également appelée étude SA-309JG ou étude SAKuraStar)

L'étude BN40900 était un essai clinique multicentrique, contrôlé par placebo, à double insu et à répartition aléatoire, qui visait à évaluer les effets de ENSPRYNG administré en monothérapie à ceux d'un placebo. Elle a été menée auprès de 95 patients adultes, dont 64 (67,4 %) étaient séropositifs pour les anticorps (IgG) anti-AQP4. Ces patients ont reçu les 3 premières doses de 120 mg de ENSPRYNG ou du placebo correspondant par injection s.c. dans la région abdominale ou fémorale à 2 semaines d'intervalle pendant les 4 premières semaines de traitement, puis une dose toutes les 4 semaines par la suite. Au total, 63 patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir ENSPRYNG et 32, pour recevoir le placebo correspondant.

Le plan de l'étude et les caractéristiques initiales de la population étudiée sont présentés au tableau 6.

Tableau 6 – Plan de l'étude BN40900 et caractéristiques initiales des participants

Nom de l'étude	Étude BN40900 (N = 95)	
Plan de l'étude		
Population de l'étude	Patients adultes atteints de NMO ou d'un TSNMO <i>Âge compris entre 18 et 74 ans, ≥ 1 rechute ou première crise au cours des 12 mois ayant précédé la sélection, score EDSS compris entre 0 et 6,5; ces patients avaient déjà reçu un traitement de prévention des rechutes d'un TSNMO ou n'avaient jamais encore reçu de traitement.</i>	
Durée de l'étude en vue de l'évaluation de l'efficacité	Durée dictée par la survenue des manifestations (<i>44 rechutes [selon la définition du protocole] confirmées par le comité d'arbitrage, ou 1,5 an après la date de répartition aléatoire du dernier patient admis à l'étude, selon la première éventualité</i>)	
Groupes de traitement (répartition aléatoire selon un rapport de 2:1)	Monothérapie : Groupe A : ENSPRYNG à 120 mg par voie s.c. Groupe B : placebo	
Caractéristiques initiales	ENSPRYNG (n = 63)	Placebo (n = 32)
Diagnostic, n (%) :		
NMO	47 (74,6)	24 (75,0)
TSNMO	16 (25,4)	8 (25,0)
Séropositivité pour les anticorps (IgG) anti-AQP4, n (%)	41 (65,1)	23 (71,9)
Âge moyen, ans (E-T) (min.-max.)	45,3 (12,0) (21-70)	40,5 (10,5) (20-56)
Répartition selon le sexe, Hommes, n (%) / femmes, n (%)	17 (27,0) / 46 (73,0)	1 (3,1) / 31 (96,9)

AQP4 = aquaporine 4; E-T = écart-type; NMO = neuromyéélite optique; s.c. = sous-cutané; TIS = traitement immunosuppresseur; TSNMO = trouble du spectre de la neuromyéélite optique

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le délai avant la première rechute, selon la définition du protocole, soit une rechute clinique confirmée comme telle par le comité d'arbitrage.

13.2 Résultats des études

Critère d'évaluation principal de l'efficacité

Le traitement par ENSPRYNG a entraîné une réduction statistiquement significative du risque de rechute confirmée par rapport au placebo (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,38; IC à 95 % : 0,16-0,88; *p* [test de Mantel-Haenszel] = 0,0184; figure 1) lorsqu'il a été administré en association avec un TIS à dose fixe (étude BN40898) et une réduction statistiquement significative de ce risque comparativement au placebo (RRI = 0,45; IC à 95 % : 0,23-0,89; *p*

[test de Mantel-Haenszel] = 0,0184; figure 2) lorsqu'il a été administré en monothérapie (étude BN40900) (voir le tableau 7).

Tableau 7 – Résultats relatifs aux critères d'évaluation principaux de l'efficacité des études BN40898 et BN40900

	Étude BN40898		Étude BN40900	
	ENSPRYNG + TIS (n = 41)	Placebo + TIS (n = 42)	ENSPRYNG (n = 63)	Placebo (n = 32)
Nombre (proportion) de patients présentant une rechute confirmée	8 (19,5 %)	18 (42,9 %)	19 (30,2 %)	16 (50,0 %)
RRI (IC à 95 %) ^{1,2}	(RRI = 0,38; IC à 95 % : 0,16-0,88; <i>p</i> = 0,0184)		(RRI = 0,45; IC à 95 % : 0,23-0,89; <i>p</i> = 0,0184)	

AQP4 = aquaporine 4; IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés; TIS = traitement immunosuppresseur

¹ Le RRI est calculé au moyen du modèle de régression de Cox, stratifié selon les facteurs de stratification au moment de la répartition aléatoire.

² La valeur de *p* est calculée au moyen du test de Mantel-Haenszel, stratifiée selon les facteurs de stratification au moment de la répartition aléatoire.

Figure 1 – Étude BN40898 : estimations de Kaplan-Meyer du délai avant la première rechute confirmée durant la période à double insu (population en intention de traiter [ITT])

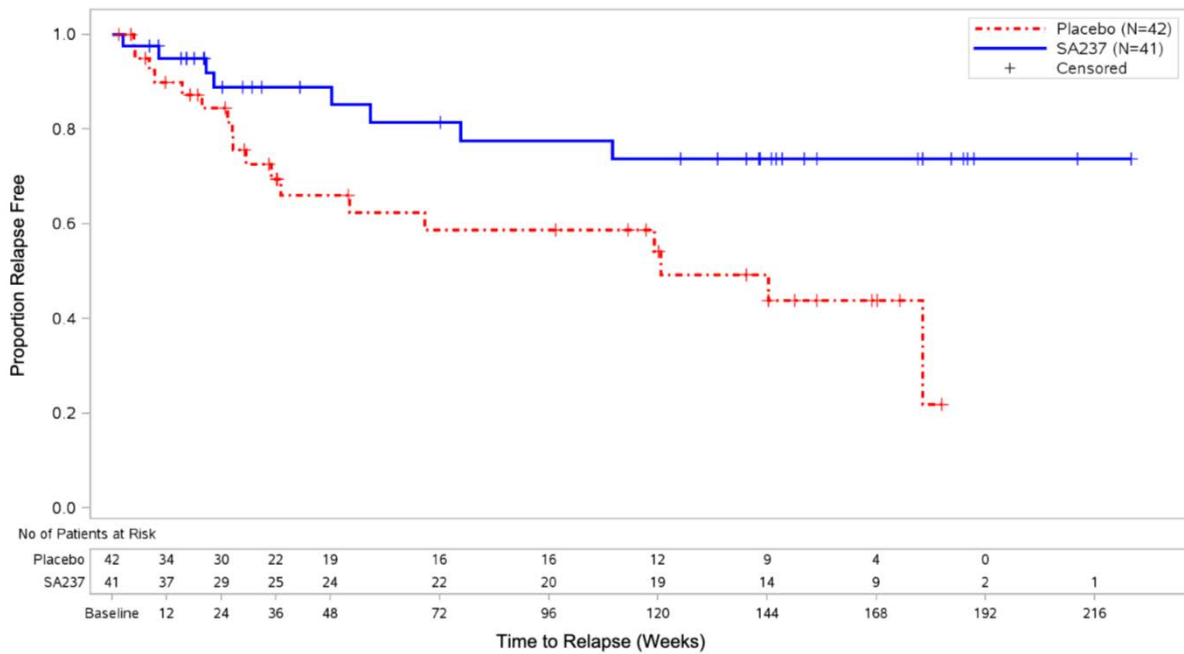
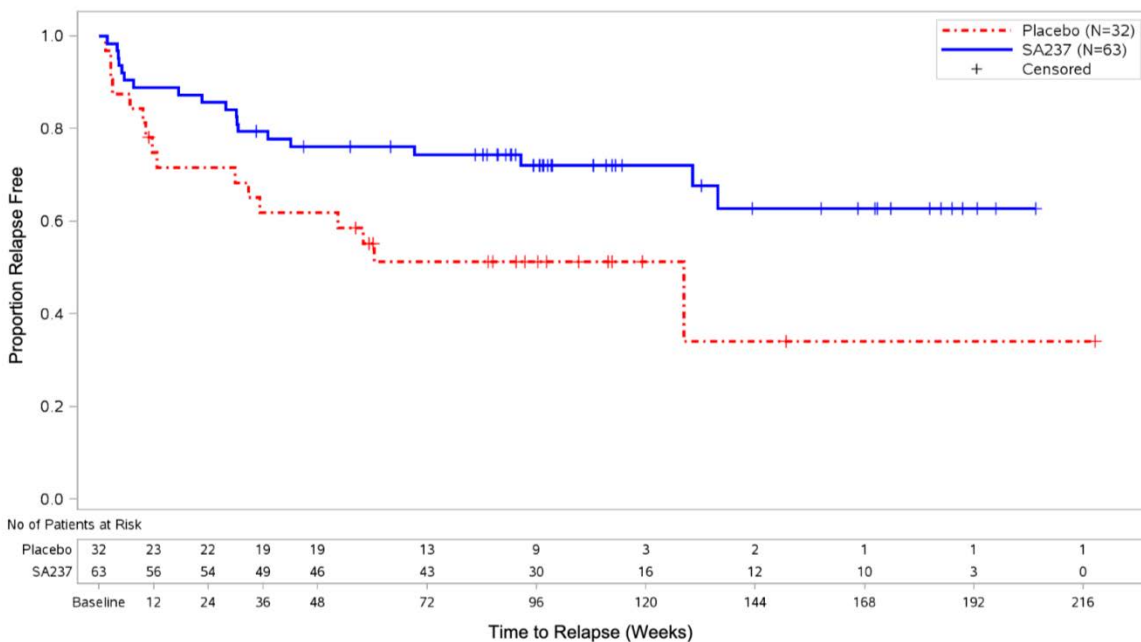


Figure 2 – Étude BN40900 : estimations de Kaplan-Meyer du délai avant la première rechute confirmée durant la période à double insu (population en ITT)



Résultats des études selon le statut sérologique pour les anticorps (IgG) anti-AQP4

Les résultats suivants ont été obtenus pour le critère d'évaluation principal chez les patients séropositifs pour les anticorps (IgG) anti-AQP4 comparant le traitement par ENSPRYNG avec un placebo, tous deux en association avec un TIS à dose fixe (étude BN40898) (RRI = 0,21; IC à 95 % : 0,06-0,75; figure 3) et en monothérapie (étude BN40900) (RRI = 0,26; IC à 95 % : 0,11-0,63; figure 4). Chez les patients séronégatifs pour les anticorps (IgG) anti-AQP4, les résultats suivants ont été obtenus dans le cadre d'une comparaison avec un placebo, en association avec un TIS à dose fixe (étude BN40898) (RRI = 0,66; IC à 95 % : 0,20-2,23) et en monothérapie (étude BN40900) (RRI = 1,19; IC à 95 % : 0,30-4,78).

Figure 3 – Étude BN40898 : estimations de Kaplan-Meier du délai avant la première rechute confirmée durant la période à double insu chez les patients séropositifs pour les anticorps (IgG) anti-AQP4

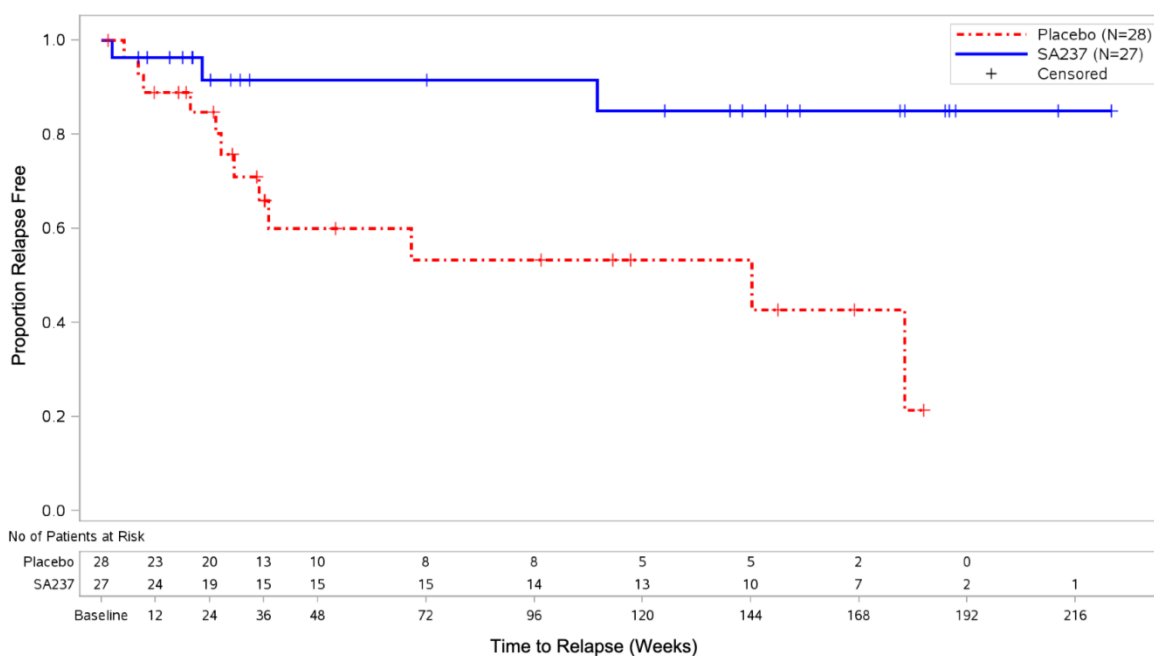
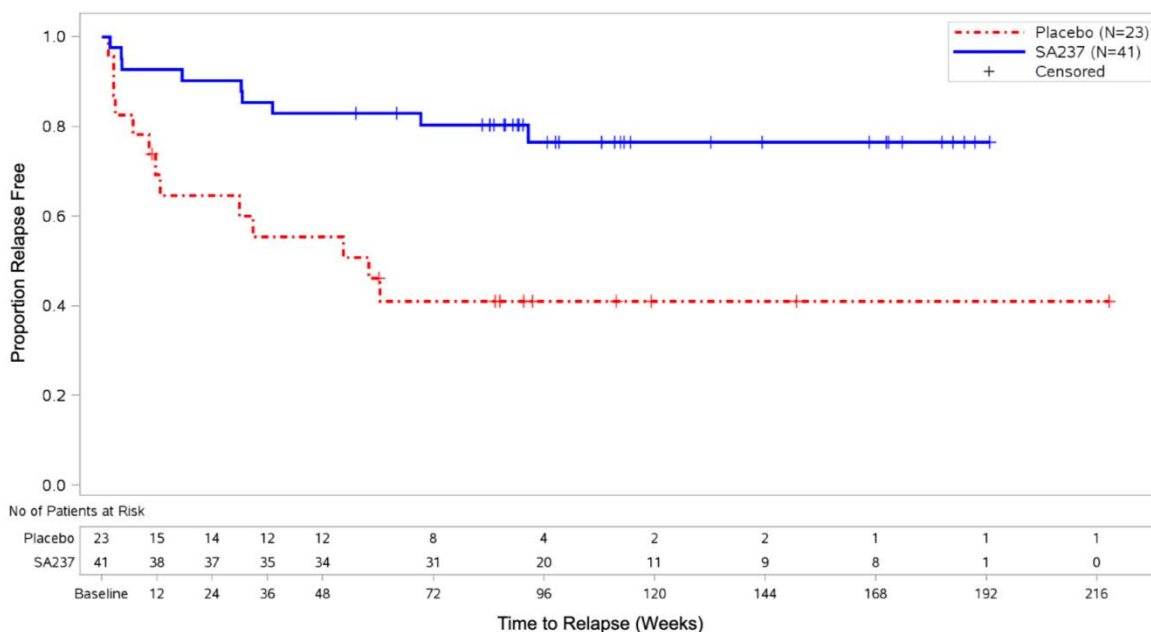


Figure 4 – Étude BN40900 : estimations de Kaplan-Meier du délai avant la première rechute confirmée durant la période à double insu chez les patients séropositifs pour les anticorps (IgG) anti-AQP4



13.4 Immunogénicité

La présence d'AAM a été décelée chez 41 % des patients qui ont reçu ENSPRYNG durant la période à double insu de l'étude de phase III BN40898 (administration en association avec un TIS) et chez 71 % de ceux qui l'ont reçu durant la période à double insu de l'étude de phase III BN40900 (administration en monothérapie). La capacité de ces AAM à neutraliser la liaison de ENSPRYNG avec sa cible est inconnue.

Le taux d'exposition à ENSPRYNG était plus faible chez les patients porteurs d'AAM; cela dit, la formation de ces anticorps n'a eu aucun effet sur l'innocuité ni aucun effet manifeste sur l'efficacité ou les marqueurs pharmacodynamiques des interactions avec le récepteur cible.

Le traitement par le satralizumab a entraîné des réductions similaires du risque de rechute confirmée lors des études de phase III, bien que les taux de formation d'AAM n'aient pas été les mêmes au sein des populations de ces études. Les patients qui avaient un poids corporel plus élevé et un taux d'exposition plus faible à ENSPRYNG étaient plus susceptibles de produire des AAM (qu'ils aient reçu ou non un TIS de fond). Pourtant, les effets thérapeutiques observés dans tous les sous-groupes définis en fonction du poids corporel étaient comparables, que ces groupes aient reçu ENSPRYNG en association avec un TIS ou en monothérapie. Par conséquent, la dose recommandée convient à tous les patients; il n'y a pas lieu d'interrompre le traitement ni de modifier la dose en cas de formation d'AAM.

14 MICROBIOLOGIE

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

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

15.1 Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives

Toxicologie générale

Au cours d'études de toxicité de doses répétées de 4 semaines et de 26 semaines, des doses de 2, 10 ou 50 mg/kg de satralizumab ont été administrées une fois par semaine par injection s.c. à des macaques de Buffon matures (ce qui représente 3, 17 et 105 fois l'exposition observée chez l'humain à la dose maximale recommandée, selon le C_{max}). Aucun effet n'a été observé sur les organes reproducteurs femelles. Chez les mâles, une anomalie des spermatozoïdes ainsi qu'une atrophie des testicules et de la prostate, pour lesquelles une relation avec le satralizumab testé ne peut être exclue, ont été signalées. Un taux sérique accru d'IL-6 a été observé chez ces animaux; il a été considéré comme le résultat de l'action pharmacologique (neutralisant l'IL-6R) du satralizumab et n'a été associé à aucune issue défavorable. Le traitement par le satralizumab a induit une réponse immunitaire par la production d'AAM chez la plupart des animaux traités, ce qui n'a eu aucun effet sur la réponse pharmacologique et n'a entraîné aucune manifestation indésirable. Aucune dose sans effet nocif observé (DSENO) n'a été établie dans l'étude en raison de l'atrophie testiculaire survenue chez les mâles ayant reçu la plus petite dose.

Pharmacologie de l'innocuité

Les critères d'évaluation de la pharmacologie de l'innocuité ont été intégrés dans les études de doses répétées par voie s.c. de 4 et de 26 semaines. Aucun effet nocif lié à l'administration du satralizumab n'a été observé à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/semaine.

Tolérance locale

Les singes qui ont reçu le satralizumab ou l'excipient ont présenté une tolérance locale similaire, soit des lésions inflammatoires aux points d'injection dans les deux cas. Outre les réactions au point d'injection, aucun autre effet macroscopique ou microscopique directement attribuable au satralizumab n'a été observé.

Carcinogénicité

Aucune étude sur la carcinogénicité n'a été menée chez des rongeurs en vue d'établir le pouvoir carcinogène du satralizumab.

Génotoxicité

Aucune étude n'a été menée pour établir le pouvoir mutagène du satralizumab.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Au cours d'une étude approfondie sur le développement prénatal et postnatal, des femelles macaques de Buffon gravides ont reçu des doses de 2 ou de 50 mg/kg de satralizumab par injection s.c. une fois par semaine du 20^e jour de gestation jusqu'à la parturition. La distribution du satralizumab à travers la barrière placentaire a été démontrée. Les pertes prénatales n'ont pas été différentes entre les mères qui ont reçu le satralizumab et celles qui ont reçu l'excipient témoin. Un nouveau-né du groupe soumis à la dose élevée est mort des suites d'une infection. Les rejetons exposés au satralizumab *in utero* ont également présenté une production réduite et/ou retardée d'IgG et d'IgM au test de provocation à l'hémocyanine de patelle. Le satralizumab n'a eu aucun effet délétère sur les mères, le développement foetal, l'issue de la gestation, le développement des rejetons, y compris leur capacité d'apprentissage de la naissance jusqu'au 293^e jour postnatal. La DSENO pour la toxicité du satralizumab sur le développement était de 2 mg/kg/semaine (soit 3 fois l'exposition observée chez l'humain à la dose maximale recommandée, selon la C_{max}).

Les concentrations de satralizumab mesurées dans le lait maternel étaient très faibles (< 0,9 % des concentrations plasmatiques correspondantes chez les mères).

Toxicité chez les jeunes animaux

Le dosage d'un analogue murin d'un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL-6, ayant une structure comparable à celle du satralizumab, à savoir le MR16-1, chez des souris productrices d'anticorps n'a pas montré d'effet nocif lorsque ce dernier était administré à raison de 15 ou de 50 mg/kg par voie intraveineuse tous les trois jours, du jour 22 au jour 79 après la naissance.

Le traitement par un analogue murin n'a pas eu d'effet toxique sur les jeunes souris. Notamment, aucune perturbation n'a été notée dans la croissance du squelette, la fonction immunitaire ni la maturation sexuelle.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT.

PrENSPRYNG® satralizumab injectable

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

Pourquoi utilise-t-on ENSPRYNG?

- ENSPRYNG est utilisé pour le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO).
- Il est utilisé chez les adultes et les adolescents de 12 ans ou plus.
- ENSPRYNG réduit le risque de rechute ou de crise de TSNMO.

Qu'est-ce que les TSNMO?

Les TSNMO forment un groupe de maladies auto-immunes du système nerveux central qui touchent principalement les nerfs optiques et la moelle épinière.

- Les lésions (dommages) subies par les nerfs optiques entraînent une enflure de ceux-ci qui provoque de la douleur et une perte de la vue.
- Les lésions subies par la moelle épinière provoquent :
 - une perte de la mobilité ou une faiblesse des bras ou des jambes,
 - une perte de sensibilité,
 - des problèmes de vessie et des problèmes intestinaux.

Les rechutes, ou crises, de TSNMO sont associées à une enflure dans le système nerveux, qui se traduit par la réapparition de certains symptômes ou l'apparition de nouveaux.

Comment ENSPRYNG agit-il?

ENSPRYNG bloque l'activité d'une protéine appelée *interleukine 6* (IL-6).

- Cette protéine contribue à l'enflure dans le corps.

Quels sont les ingrédients de ENSPRYNG?

Ingrédient médicamenteux : satralizumab

Ingrédients non médicamenteux : L-arginine, acide L-aspartique, L-histidine, poloxamère 188 et eau pour injection

Sous quelles formes se présente ENSPRYNG?

Solution offerte dans une seringue préremplie à usage unique à 120 mg/ml

ENSPRYNG ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique à ENSPRYNG (satralizumab) ou
- vous êtes allergique à tout autre ingrédient du médicament ou composant de son contenant.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir ENSPRYNG. Informez-le de toutes vos maladies ou de tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous présentez des signes d'infection quels qu'ils soient.
 - Les symptômes d'infection peuvent comprendre les suivants : fièvre ou frissons; toux persistante; mal de gorge; herpès (p. ex. feu sauvage, zona ou herpès génital); rougeur de la peau, enflure, sensibilité ou douleur; nausées (envie de vomir) ou vomissements, diarrhée ou mal de ventre.
 - Votre médecin attendra que l'infection soit guérie avant de vous administrer ENSPRYNG ou de vous autoriser à poursuivre les injections de ce médicament.

- vous avez récemment reçu ou pourriez prochainement recevoir un vaccin.
 - Votre médecin vérifiera si vous avez besoin de recevoir un quelconque vaccin avant de commencer votre traitement par ENSPRYNG.
 - Pendant votre traitement par ENSPRYNG, vous ne devrez **pas** recevoir de vaccin « vivant » ou « vivant atténué » (p. ex. le BCG contre la tuberculose ou les vaccins contre la fièvre jaune).
 - Cela dit, votre médecin peut vous recommander de vous faire vacciner contre la grippe saisonnière, vu que ces vaccins ne sont habituellement pas « vivants » ou « vivants atténués ».

- vos taux d'enzymes hépatiques ont augmenté (voir la section **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-après).
 - Votre médecin fera des analyses de votre sang pour vérifier ces taux et surveiller le fonctionnement de votre foie.

- vous êtes enceinte ou allaitez, vous pensez être enceinte ou vous prévoyez concevoir.
 - Les femmes en mesure de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par ENSPRYNG et jusqu'à 3 mois après.
 - L'allaitement est déconseillé pendant le traitement par ENSPRYNG, le risque pour le nourrisson ne pouvant être exclu.

Autres mises en garde

- Il ne faut **pas** administrer ce médicament à des enfants de moins de 12 ans parce qu'il n'a pas encore été étudié chez des enfants de cette tranche d'âge.
- Il est peu probable que ENSPRYNG modifie votre capacité à conduire, à faire du vélo ou à utiliser des outils ou des machines.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments / drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Comment prendre ENSPRYNG?

Lisez attentivement et suivez à la lettre les directives d'administration de ENSPRYNG décrites dans la section **Mode d'emploi** ci-après.

Utilisez toujours ce médicament exactement comme votre professionnel de la santé vous a dit de le faire. En cas de doute pour faire l'injection, consultez votre professionnel de la santé.

- ENSPRYNG s'administre par injection sous-cutanée (sous la peau).
- Il faut toujours injecter tout le contenu de la seringue à chaque administration.

Dose habituelle

Chaque injection contient 120 mg de satralizumab. La première injection devra s'effectuer sous la surveillance de votre professionnel de la santé.

- Les trois premières injections sont administrées toutes les 2 semaines. Elles sont appelées *doses d'attaque*.
- Les injections suivantes sont administrées toutes les 4 semaines. Elles sont appelées *doses d'entretien*. Continuez à vous injecter ENSPRYNG toutes les 4 semaines aussi longtemps que le médecin vous le recommandera.

Réaction allergique

Prévenez immédiatement votre médecin ou rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus proche si vous présentez tout signe de réaction allergique pendant ou après l'injection, dont les suivants :

- sensation de serrement à la poitrine ou respiration sifflante;
- essoufflement;
- fièvre ou frissons;
- étourdissements ou sensations ébrieuses sévères;
- enflure des lèvres, de la langue et du visage;
- démangeaisons, urticaire ou éruptions cutanées.

Ne vous injectez **pas** la dose suivante tant que vous n'aurez pas informé votre médecin et reçu son autorisation.

Mode d'emploi

Lisez ce mode d'emploi :

- **avant de commencer à utiliser votre seringue préremplie;**
- **à chaque renouvellement d'ordonnance. Vous devez relire ce mode d'emploi parce qu'il peut contenir de nouveaux éléments d'information.**
- Ce mode d'emploi ne remplace **pas** les entretiens que vous pourriez avoir avec votre professionnel de la santé au sujet de votre état ou de votre traitement.
- Votre professionnel de la santé établira si un aidant ou vous-même pouvez vous administrer les injections de ENSPRYNG à domicile. Il vous montrera également à vous ou à votre aidant comment utiliser la seringue avant la première injection.
- Pour toute question, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Renseignements importants

- Chaque seringue est préremplie d'un médicament appelé *ENSPRYNG*.
- Chaque boîte de ENSPRYNG contient une seule seringue préremplie.
- Chaque seringue préremplie ne peut être utilisée qu'une seule fois.
- Ne partagez **pas** vos seringues avec d'autres gens, sinon vous risquez de transmettre ou d'attraper une infection grave.
- Ne retirez **pas** le couvre-aiguille avant d'être prêt à vous injecter ENSPRYNG.

- N'utilisez **pas** la seringue si vous l'avez échappée ou si elle est endommagée.
- N'essayez **jamais** de démonter la seringue.
- Ne laissez **pas** la seringue sans surveillance.
- Ne réutilisez **pas** une seringue.

Comment faut-il conserver la seringue préremplie de ENSPRYNG?

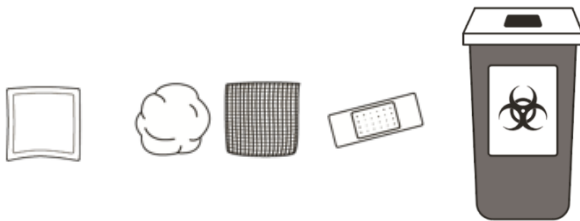
- Conservez toute seringue non utilisée au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C, jusqu'au moment de l'utilisation. Ne congelez **pas** la seringue. N'utilisez **pas** une seringue qui a été congelée.
- Conservez la seringue et tous les médicaments hors de la portée des enfants.
- Conservez la seringue dans sa boîte d'origine à l'abri des rayons du soleil.
- Gardez toujours la seringue au sec.

Fournitures nécessaires pour faire les injections

Chaque boîte de ENSPRYNG contient :

- 1 seringue préremplie à usage unique

Autres fournitures nécessaires (que vous ne trouverez pas dans la boîte)



- 1 tampon d'alcool
- 1 tampon d'ouate ou gaze stérile
- 1 petit pansement
- 1 contenant non perforable pour objets pointus et tranchants pour jeter en toute sécurité la seringue usagée et le couvre-aiguille. Voir l'étape n° 21 *Mettez ENSPRYNG au rebut* à la fin du mode d'emploi.

Seringue préremplie de ENSPRYNG

(voir la figure A et la figure B)

Avant l'utilisation

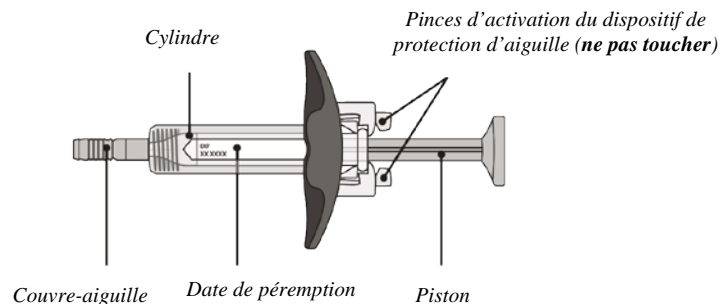


Figure A

Après l'utilisation

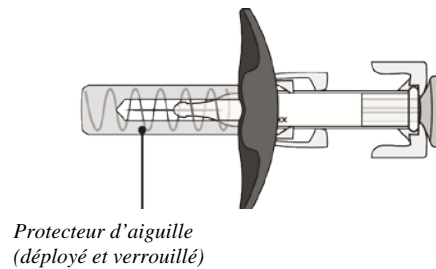


Figure B

La seringue est munie d'un protecteur d'aiguille qui recouvre cette dernière automatiquement une fois l'injection terminée.

Préparez ENSPRYNG pour une injection

1. Retirez du réfrigérateur la boîte contenant la seringue et déposez-la sur une surface de travail propre et plane (comme une table).
2. Vérifiez la date de péremption à l'arrière de la boîte (**voir la figure C**). N'utilisez **pas** le produit si la date de péremption est passée.
3. Vérifiez que l'avant de la boîte est scellé (**figure C**). N'utilisez **pas** le produit si le sceau a été brisé.

N'utilisez pas le produit si la date de péremption est passée ou si le sceau a été brisé. Dans un tel cas, passez à l'étape n° 21 Mettez ENSPRYNG au rebut et communiquez avec votre professionnel de la santé.

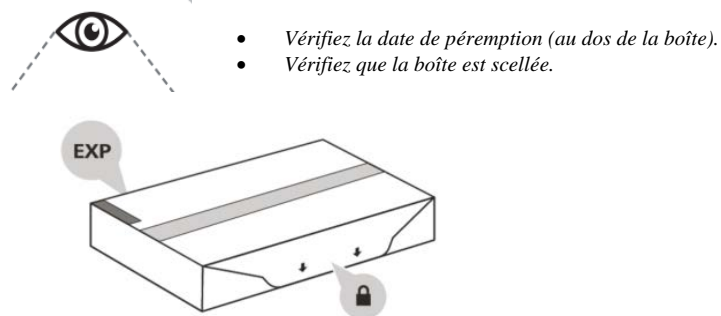


Figure C

4. Ouvrez la boîte scellée (**voir la figure D**).

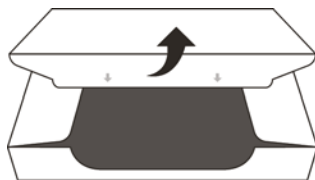


Figure D

5. Retirez délicatement la seringue de la boîte en la tenant par le cylindre (**voir la figure E**).

- Il ne faut **pas** retourner la boîte pour retirer la seringue.
- Il ne faut **pas** toucher les pinces d'activation du dispositif de protection d'aiguille, car vous risquez d'endommager la seringue.
- Il ne faut **pas** tenir le piston ou le couvre-aiguille.

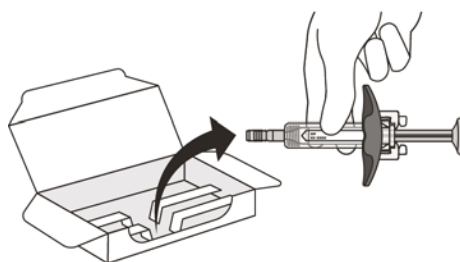
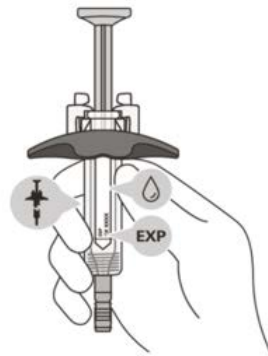


Figure E

Inspectez la seringue (voir la figure F)

6. Vérifiez la date de péremption sur la seringue. N'utilisez **pas** la seringue après la date de péremption.
7. Vérifiez que la seringue n'a subi aucun dommage. Ne l'utilisez **pas** si elle est fendillée ou brisée.
8. Vérifiez par la fenêtre de visualisation que la solution contenue dans la seringue est limpide et incolore ou jaune pâle. Ne vous injectez **pas** le médicament si la solution est trouble, si elle a une couleur anormale ou si elle contient des particules.
 - Il peut y avoir quelques bulles d'air dans la seringue. C'est normal, et vous ne devez pas essayer de les évacuer.



- Vérifiez la date de péremption.
- Inspectez la solution.
- Vérifiez que la seringue n'a subi aucun dommage.

Figure F

N'utilisez **pas** le produit si la date de péremption est passée, si la seringue est endommagée ou si la solution est trouble, a une couleur anormale ou contient des particules. Dans un tel cas, passez à l'étape n° 21 **Mettez ENSPRYNG au rebut** et communiquez avec votre professionnel de la santé.

Laissez la seringue atteindre la température ambiante

9. Une fois que vous avez inspecté la seringue, laissez-la reposer sur une surface de travail propre et plane (comme une table) pendant 30 minutes, afin que la solution atteigne la température ambiante **(voir la figure G)**.

Il est important de laisser la seringue se réchauffer lentement : lorsque la solution est froide, il peut être plus difficile de pousser le piston, et l'injection peut être plus désagréable.

- N'accélérez **pas** le processus de réchauffement de quelque manière que ce soit. Ne placez **pas** la seringue dans le four à micro-ondes ou dans l'eau chaude.
- N'enlevez **pas** le couvre-aiguille pendant que la seringue atteint la température ambiante.



30 min

Figure G

Lavez-vous les mains

10. Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon **(voir la figure H)**.



Figure H

Choisissez le point d'injection

11. Choisissez un point d'injection :

- dans le bas ventre (partie inférieure de l'abdomen) ou
- à l'avant et au milieu de la cuisse (**voir la figure I**).



Figure I

- Ne choisissez **pas** de point d'injection à moins de 5 cm de votre nombril.
- Ne choisissez **pas** non plus un point d'injection dans un grain de beauté, une cicatrice, un bleu ou une zone où la peau est sensible, rouge, durcie ou fendillée.

Changez de point d'injection à **chaque injection**. Le nouveau point d'injection doit se trouver à au moins 2,5 cm du précédent.

Nettoyez le point d'injection

12. Essayez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool et laissez-le sécher à l'air libre.

- Il ne faut **pas** souffler sur la zone que vous venez de nettoyer ou l'éventer.
- Il ne faut **pas** retoucher le point d'injection avant de faire l'injection.



Figure J

Injectez ENSPRYNG

13. Prenez le cylindre (corps) de la seringue avec le pouce et l'index. Retirez le couvre-aiguille avec votre autre main en tirant. Vous remarquerez peut-être une goutte de solution au bout de l'aiguille. C'est normal, et cela n'aura aucune incidence sur la dose administrée (**voir la figure K**).

- Utilisez la seringue dans les 5 minutes qui suivent le retrait du couvre-aiguille, sinon l'aiguille risque de se boucher.
- Ne retirez **pas** le couvre-aiguille avant d'être prêt à vous injecter ENSPRYNG.
- Ne remettez **pas** le couvre-aiguille en place, car vous risquez d'endommager l'aiguille.
- Ne touchez **pas** l'aiguille ou ne la laissez pas entrer en contact avec n'importe quelle surface après avoir retiré le couvre-aiguille.

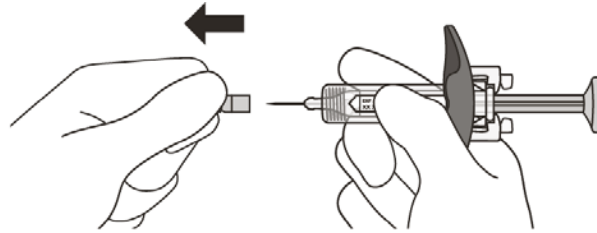


Figure K

14. Jetez immédiatement le couvre-aiguille dans un contenant non perforable pour objets pointus et tranchants. Voir l'étape n° 21 *Mettez ENSPRYNG au rebut*.

15. Tenez le cylindre de la seringue avec le pouce et l'index. Avec votre autre main, pincez doucement la zone de peau que vous avez nettoyée (**voir la figure L**).

16. Enfoncez l'aiguille dans cette zone de peau d'un coup sec, à un angle de 45 à 90 degrés, comme si vous lanciez une fléchette (**voir la figure L**).

- N'enfoncez **pas** l'aiguille à travers un vêtement.
- Ne changez **pas** l'angle d'injection.
- Ne réinsérez **pas** l'aiguille dans la peau.

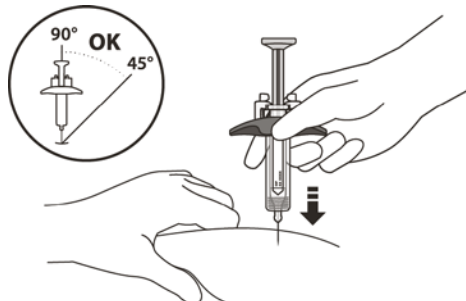


Figure L

17. Une fois l'aiguille enfoncée, relâchez le pli de peau pincé.
18. Injectez lentement tout le médicament en poussant doucement sur le piston jusqu'au bout, c'est-à-dire jusqu'à ce qu'il touche les pinces d'activation du dispositif de protection d'aiguille (**voir la figure M**).

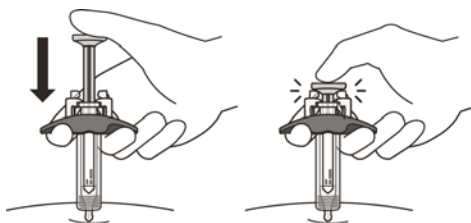


Figure M

19. Relâchez délicatement le piston et laissez l'aiguille sortir de la peau suivant l'angle dans lequel elle a été enfoncée (**voir la figure N**).

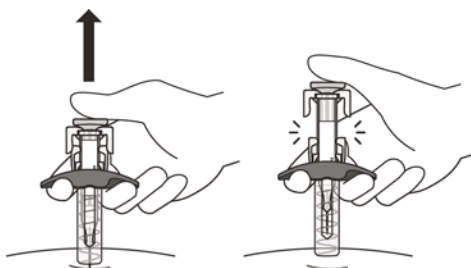


Figure N

- **L'aiguille devrait être recouverte par le protecteur d'aiguille.** Si ce n'est pas le cas, placez prudemment la seringue dans un contenant pour objets pointus et tranchants afin d'éviter toute blessure. Voir l'étape n° 21 *Mettez ENSPRYNG au rebut*.

Prenez soin du point d'injection

20. Un léger saignement peut survenir au point d'injection. Vous pouvez presser un tampon d'ouate ou une gaze sur le point d'injection, mais ne frottez **pas**. Au besoin, vous pouvez également couvrir le point d'injection d'un petit pansement. Si le médicament entre en contact avec votre peau, rincez cette dernière avec de l'eau.

Mettez ENSPRYNG au rebut

21. N'essayez pas de remettre le couvre-aiguille sur la seringue. Jetez la seringue usagée dans un contenant pour objets pointus et tranchants tout de suite après l'avoir utilisée (**voir la figure O**). Ne la jetez pas dans les ordures ménagères et ne la mettez **pas** au recyclage.



Figure O

- Demandez à votre professionnel de la santé où vous pouvez vous procurer un contenant pour objets pointus et tranchants ou un autre type de contenant non perforable dans lequel vous pouvez jeter les seringues usagées et les couvre-aiguille en toute sécurité, si vous n'en avez pas.
- Éliminez le contenant pour objets pointus et tranchants rempli conformément aux instructions de votre professionnel de la santé.
- Ne jetez **pas** votre contenant pour objets pointus et tranchants plein aux ordures ménagères.
- Ne recyclez **pas** votre contenant pour objets pointus et tranchants.

Surdose

Il est peu probable que vous receviez une dose trop élevée, car ENSPRYNG se présente dans une seringue préremplie. Toutefois, si cela vous inquiète, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Appelez votre médecin si vous vous injectez accidentellement ENSPRYNG plus souvent que ce qu'il vous a recommandé. Amenez toujours la boîte de ENSPRYNG avec vous lorsque vous allez chez le médecin.

Si vous pensez avoir reçu une trop grande quantité de ENSPRYNG, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Il est très important de continuer les injections pour que le traitement soit pleinement efficace.

Si c'est votre professionnel de la santé qui vous administre les injections et que vous manquez un rendez-vous, prenez-en un autre immédiatement.

Si vous vous faites les injections de ENSPRYNG vous-même et que vous en oubliez une, faites-la le plus tôt possible. N'attendez **pas** le moment prévu pour la dose suivante. Après l'administration de la dose oubliée, vous devrez vous injecter la prochaine dose :

- 2 semaines plus tard, s'il s'agit d'une dose d'attaque;
- 4 semaines plus tard, s'il s'agit d'une dose d'entretien.

En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.

N'arrêtez **pas** soudainement d'utiliser ENSPRYNG sans en avoir d'abord parlé à votre médecin. Pour toute autre question sur l'utilisation de ce médicament, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

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

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

Les effets secondaires les plus fréquents de ENSPRYNG sont les suivants :

Réactions à l'injection (très fréquentes, c'est-à-dire susceptibles de toucher plus de 1 personne sur 10)

Dans la plupart des cas, ces réactions sont légères, mais elles peuvent parfois être graves.

Si vous présentez l'un des signes suivants pendant ou après l'injection, plus particulièrement au cours des 24 heures qui suivent celle-ci, dites-le immédiatement à votre médecin :

- rougeur, démangeaisons, douleur ou enflure au point d'injection;
- éruption cutanée, peau rouge ou qui démange, ou urticaire;
- bouffées de chaleur;
- maux de tête;
- irritation ou enflure de la gorge ou mal de gorge;
- essoufflement;
- faible tension artérielle (basse pression);
- fièvre ou frissons;
- sensation de fatigue ou étourdissements;
- nausées (mal de cœur) ou vomissements;
- diarrhée;
- battements cardiaques rapides, palpitations (battements cardiaques rapides ou forts).

Vous pouvez présenter les autres effets secondaires suivants :

Autres effets secondaires

Très fréquents (susceptibles de toucher plus de 1 personne sur 10) :

- mal de tête;
- douleur dans les articulations.

Fréquents (susceptibles de toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- raideur;
- migraine;
- incapacité de dormir;
- enflure des jambes, des pieds ou des mains;
- éruption cutanée ou démangeaisons;
- allergies ou rhume des foins;
- baisse du taux de fibrinogène, un type de protéine responsable de la coagulation sanguine, mise en évidence par les analyses;

- baisse du taux de globules blancs, mise en évidence par les analyses sanguines;
- hausse du taux de bilirubine, une substance jaunâtre produite par le foie, mise en évidence par les analyses sanguines.

Votre médecin peut aussi faire des analyses de votre sang pour vérifier s'il y a d'autres anomalies dans les résultats de ces analyses.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement.
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
<u>Hausse des taux d'enzymes hépatiques :</u> <ul style="list-style-type: none"> • jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse) • urine foncée • nausées (envie de vomir) ou vomissements 		✓	

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage

- Gardez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez **pas** ce médicament après la date de péremption figurant après la mention « EXP » sur la boîte et l'étiquette de la seringue préremplie. La date de péremption est le dernier jour du mois indiqué.
- Conservez ce médicament au réfrigérateur (à une température de 2 à 8 °C) jusqu'au

moment de l'utilisation. Ne le congelez **pas**. N'utilisez **pas** la seringue si elle a été congelée. Gardez toujours la seringue au sec. Gardez les seringues préremplies dans leur boîte d'origine pour les protéger de la lumière et de l'humidité.

- Si la boîte de ENSPRYNG n'a pas encore été ouverte, vous pouvez la retirer du réfrigérateur et l'y replacer.
- Si la boîte de ENSPRYNG est conservée à la température ambiante, elle ne doit pas passer plus de 8 jours en tout hors du réfrigérateur et ne doit **pas** être exposée à une température supérieure à 30 °C.

N'utilisez **pas** ce médicament si vous remarquez que la solution est trouble, a une couleur anormale ou contient des particules visibles.

ENSPRYNG est une solution incolore ou jaune pâle.

N'utilisez **pas** la seringue préremplie si elle est fendillée ou brisée. Vérifiez que la seringue préremplie et le dispositif de protection d'aiguille n'ont subi aucun dommage.

Une fois que vous avez retiré le couvre-aiguille, il faut faire l'injection dans les 5 minutes qui suivent, sinon le médicament risque de sécher et de boucher l'aiguille. Si vous n'utilisez pas la seringue préremplie dans les 5 minutes qui suivent le retrait du couvre-aiguille, jetez-la dans un contenant pour objets pointus et tranchants et servez-vous d'une nouvelle seringue préremplie.

Ne jetez **pas** les médicaments dans les eaux usées ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

Pour en savoir plus sur ENSPRYNG :

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le [site Web de Santé Canada](http://www.canada.ca), sur le site du fabricant (www.rochecanada.com) ou encore en composant le 1-888-762-4388 (sans frais).

La présente notice a été rédigée par Hoffmann-La Roche Limited/Limitée.

ENSPRYNG® est une marque déposée de Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, utilisée sous licence.

© Copyright 2021, Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

Dernière révision : 21 avril 2021