

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

Pr **EMPAVELI**^{MC}

Solution de pegcétacoplan pour injection
[1 080 mg/20 mL (54 mg/mL) pour perfusion sous-cutanée]
Immunosuppresseurs sélectifs

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76, Stockholm,
Suède

Date de l'approbation initiale :
07 DEC 2022

Importé par :
C.R.I.
3544 North Service Road, Unit #400
Burlington, Ontario
L7N 3G2

Numéro de contrôle de la présentation : 263432

EMPAVELI^{MC} est une marque de commerce de Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). Droit d'auteur
2022 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). Tous droits réservés.

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES SUR LES ÉTIQUETTES

Aucune au moment de la dernière approbation.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'approbation ne sont pas répertoriées.

TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose manquée	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES GALÉNIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières	Error! Bookmark not defined.
7.1.1 Femmes enceintes	Error! Bookmark not defined.
7.1.2 Allaitement maternel.....	10
7.1.3 Enfants	10
7.1.4 Personnes âgées	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2 Effets indésirables dans les essais cliniques	11
8.3 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
9.4 Interactions médicament-médicament	14

9.5	Interactions médicament-aliment	14
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	14
9.7	Effets du médicament sur les résultats des tests de laboratoire	15
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
10.1	Mécanisme d'action.....	15
10.2	Pharmacodynamique.....	15
10.3	Pharmacocinétique.....	15
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION.....	16
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	16
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	17
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	17
14	ESSAIS CLINIQUES	18
14.1	Essais cliniques par indication	18
15	MICROBIOLOGIE	23
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	23
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	25

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

EMPAVELI^{MC} (pegcétacoplan) est un inhibiteur du complément indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) qui ont une réponse inadéquate ou une intolérance à un inhibiteur du C5.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Aucune donnée n'est disponible à Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour un usage chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : EMPAVELI peut être administré aux patients atteints de HPN âgés de plus de 65 ans. Aucune différence apparente liée à l'âge n'a été observée dans les études cliniques, toutefois, le nombre de patients de plus de 65 ans n'était pas suffisant pour déterminer s'ils réagissent différemment des sujets plus jeunes. Il n'existe aucune preuve indiquant que des précautions particulières sont nécessaires pour traiter une population âgée.

2 CONTRE-INDICATIONS

EMPAVELI est contre-indiqué chez les patients :

- qui ont une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, y compris tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant
- qui ont une infection grave non résolue causée par des bactéries encapsulées, notamment *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et *Haemophilus influenzae* (voir 7, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections graves causées par des bactéries encapsulées](#)).

3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

En raison de son mécanisme d'action, l'utilisation d'EMPAVELI peut prédisposer les individus à des infections graves causées par des bactéries encapsulées, telles que *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et *Haemophilus influenzae* (voir 7, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections graves causées par des bactéries encapsulées](#)).

- Se conformer aux recommandations les plus récentes du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) concernant la vaccination contre les bactéries encapsulées chez les patients présentant une déficience en complément.
- Les patients doivent être vaccinés contre les bactéries encapsulées au moins deux semaines avant de commencer la prise d'EMPAVELI, à moins que les risques de retarder le traitement par EMPAVELI ne l'emportent sur les risques de développer une infection grave.
- Les patients qui commencent un traitement par EMPAVELI moins de deux semaines après la vaccination doivent recevoir un traitement prophylactique avec des antibiotiques appropriés jusqu'à deux semaines après la vaccination.
- La vaccination réduit, mais n'élimine pas le risque d'infections graves. Suivre attentivement les patients pour détecter les premiers signes d'infections graves et traiter immédiatement si une infection est suspectée.
- EMPAVELI n'est mis à disposition que dans le cadre d'un programme de distribution contrôlée dans lequel les prescripteurs doivent inscrire les patients et confirmer la vaccination contre les bactéries encapsulées. Les prescripteurs doivent également informer les patients du risque d'infection grave et leur fournir le guide du patient et la carte du patient. Des informations sur le programme de distribution contrôlée d'EMPAVELI se trouvent sur le site www.empaveli.ca/HCP

4 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Le traitement doit être initié sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de troubles hématologiques.

Vaccinez les patients conformément aux directives actuelles du CCNI afin de réduire le risque d'infection grave (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections graves causées par des bactéries encapsulées](#)).

Les patients qui débutent un traitement par EMPAVELI moins de deux semaines après la vaccination doivent recevoir un traitement prophylactique avec des antibiotiques appropriés durant deux semaines après la vaccination.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

EMPAVELI est administré deux fois par semaine sous forme de perfusion sous-cutanée de 1 080 mg avec une pompe à perfusion commercialement disponible pour seringue pouvant administrer des doses allant jusqu'à 20 mL. La dose bihebdomadaire doit être administrée le Jour 1 et le Jour 4 de chaque semaine de traitement (voir [4,4 Administration](#)). EMPAVELI peut être administré par un

professionnel de la santé ou administré par le patient ou le soignant en suivant les instructions appropriées. Perfusez EMPAVELI dans l'abdomen, les cuisses, les hanches ou le haut des bras.

L'HPN est une maladie chronique et il est recommandé de poursuivre le traitement par EMPAVELI tout au long de la vie du patient, sauf si l'arrêt est cliniquement indiqué (voir [7, Mises en garde et précautions, Arrêt du traitement par EMPAVELI](#)).

Posologie pour les patients qui passent d'un traitement par inhibiteurs du C5 à EMPAVELI

- Pendant les quatre premières semaines, EMPAVELI est administré en doses sous-cutanées de 1 080 mg deux fois par semaine en plus de la dose du traitement par inhibiteur du C5 prise par le patient, afin de réduire le risque d'hémolyse en cas d'arrêt brutal du traitement.
- Après quatre semaines, le patient peut arrêter le traitement par inhibiteur du C5 tout en continuant la monothérapie par EMPAVELI.

Ajustement posologique pour l'EMPAVELI

- Le schéma posologique peut être modifié à 1 080 mg tous les trois jours (c'est-à-dire le Jour 1, le Jour 4, le Jour 7, le Jour 10, le Jour 13, etc.) si un patient a un taux de lactate déshydrogénase (LDH) supérieur à deux fois la valeur limite supérieure de la normale (LSN) malgré une dose prise deux fois par semaine.
- En cas d'augmentation de dose, surveiller le LDH deux fois par semaine pendant au moins quatre semaines.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez des patients âgés, ni chez des patients qui présentent une insuffisance rénale ou hépatique (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [10,3 Pharmacocinétique, Populations et pathologies particulières](#)). EMPAVELI n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour un usage chez les enfants.

4.4 Administration

EMPAVELI doit être administré uniquement par voie sous-cutanée à l'aide d'une pompe à perfusion à seringue.

Au début du traitement par EMPAVELI, un professionnel de la santé qualifié enseignera au patient les techniques de perfusion, l'utilisation d'une pompe à perfusion à seringue, comment tenir un dossier de traitement, reconnaître des effets indésirables éventuels, et quelles sont les mesures à prendre si ceux-ci se produisent.

- Avant utilisation, laissez EMPAVELI atteindre la température ambiante pendant environ 30 minutes. Conservez le flacon dans la boîte jusqu'à son utilisation à l'abri de la lumière.
- EMPAVELI est une solution claire et incolore, mais peut être légèrement jaunâtre. N'utilisez pas le produit si le liquide semble trouble, contient des particules ou est jaune foncé.
- Utilisez un dispositif de transfert sans aiguille (comme un adaptateur pour flacon) ou une aiguille de transfert pour remplir la seringue.
- Changez de site de perfusion (c'est-à-dire l'abdomen, les cuisses, les hanches et le haut des bras) d'une perfusion à l'autre. Les sites de perfusion doivent être distants d'au moins 7,5 cm (3 pouces) les uns des autres. Ne perfusez pas là où la peau est sensible, contusionnée, rouge ou dure. Évitez de perfuser dans les tatouages, les cicatrices ou les vergetures.

- La durée de perfusion typique est d'environ 30 minutes (si vous utilisez deux sites de perfusion) ou d'environ 60 minutes (si vous utilisez un seul site de perfusion). La perfusion doit être démarrée rapidement après avoir aspiré EMPAVELI dans la seringue. Terminez l'administration dans les deux heures suivant la préparation de la seringue.
- Jetez toute portion inutilisée.

4.5 Dose manquée

Si une dose d'EMPAVELI est oubliée, elle doit être administrée dès que possible, puis le schéma posologique habituel doit être repris.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage d'EMPAVELI n'a été rapporté au cours des études cliniques.

Pour la prise en charge d'une surdose suspectée de médicament, contactez votre centre antipoison régional.

6 FORMES GALÉNIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 Forme galénique, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme galénique, concentration, composition	Ingrédients non médicinaux*
Perfusion sous-cutanée	Solution/1 080 mg en flacons unidoses de 20 mL	Acide acétique glacial, acétate de sodium trihydraté, sorbitol, eau pour injection

* Peut également contenir de l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide acétique glacial supplémentaire pour ajuster le pH.

EMPAVELI est une solution aqueuse stérile, claire et incolore, mais peut être légèrement jaunâtre.

EMPAVELI est offert dans les conditionnements suivants :

- Boîte contenant un flacon unidosé de 20 mL (54 mg/mL)

7 AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS GRAVES](#).

Infections graves causées par des bactéries encapsulées

EMPAVELI n'est mis à disposition qu'en vertu d'un programme de distribution contrôlée. Des informations sur le programme de distribution contrôlée d'EMPAVELI se trouvent sur le site www.empaveli.ca/HCP.

En raison de son mécanisme d'action, l'utilisation d'EMPAVELI peut prédisposer les individus à des infections graves causées par des bactéries encapsulées y compris *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria*

meningitidis et *Haemophilus influenzae*. Pour réduire le risque d'infection, tous les patients doivent être vaccinés contre ces bactéries conformément aux directives locales en vigueur au moins deux semaines avant de recevoir EMPAVELI, à moins que le risque de retarder le traitement par EMPAVELI ne l'emporte sur le risque de développer une infection. Vaccinez à nouveau les patients conformément aux directives et recommandations locales en vigueur en tenant compte de la durée du traitement par EMPAVELI. Les patients qui débutent un traitement par EMPAVELI moins de deux semaines après la vaccination, doivent recevoir un traitement prophylactique avec des antibiotiques appropriés jusqu'à deux semaines après la vaccination.

La vaccination peut ne pas être suffisante pour prévenir une infection grave. Tenez compte des directives officielles sur l'utilisation appropriée des agents antibactériens. Faites un suivi étroit de tous les patients pour détecter les premiers signes d'infections causées par des bactéries encapsulées, notamment *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*, évaluez immédiatement si une infection est suspectée et traitez avec des antibiotiques appropriés si nécessaire. Enseignez aux patients comment reconnaître les signes et les symptômes et avisez-les de consulter immédiatement un médecin si ces signes et symptômes apparaissent.

Généralités

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées. En cas de réaction d'hypersensibilité grave (y compris anaphylaxie), interrompez immédiatement la perfusion d'EMPAVELI et instaurez un traitement approprié.

Arrêt du traitement par EMPAVELI

Si les patients atteints d'HPN interrompent le traitement par EMPAVELI, ils doivent être étroitement suivis afin de détecter tout signe ou symptôme d'hémolyse intravasculaire grave. L'hémolyse intravasculaire est identifiée par des taux élevés de LDH accompagnés d'une diminution soudaine de la taille du clone HPN ou de l'hémoglobine (Hb), ou de la réapparition de symptômes tels que fatigue, hémoglobinurie, douleurs abdominales, essoufflement (dyspnée), événements vasculaires indésirables majeurs (y compris thrombose), dysphagie ou dysfonction érectile. Si l'arrêt d'EMPAVELI est nécessaire, un autre traitement doit être envisagé, car l'HPN est potentiellement mortelle si elle n'est pas traitée. Il faut suivre étroitement les patients pendant au moins huit semaines après la prise de la dernière dose d'EMPAVELI pour détecter une hémolyse grave et d'autres réactions. De plus, un sevrage lent doit être envisagé.

Intolérance héréditaire au fructose

Chaque flacon de 1 080 mg d'EMPAVELI contient 820 mg de sorbitol.

Les patients atteints d'une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre ou se faire administrer ce médicament.

Conduire et utiliser des machines

EMPAVELI n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Immunitaire

Tests d'immunogénicité

Comme avec tous les peptides thérapeutiques, il existe un potentiel d'immunogénicité. Les données d'immunogénicité dépendent fortement de la sensibilité et de la spécificité du test. Les méthodes utilisées et les données disponibles sur la formation d'anticorps anti-pegcétacoplan ne sont pas adéquates pour évaluer pleinement l'incidence d'anticorps anti-médicament ou leur effet sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique, l'innocuité ou l'efficacité du pegcétacoplan.

Surveillance et tests de laboratoire

Surveillance de laboratoire de HPN

Les patients atteints d'HPN et traités par EMPAVELI doivent être suivis régulièrement pour détecter les signes et symptômes d'hémolyse, y compris la mesure des taux de LDH, et peuvent nécessiter un ajustement de la dose dans le cadre du schéma posologique recommandé (voir [4,2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

Surveillance et tests de laboratoire

Il peut y avoir des interférences entre les réactifs à base de silice dans les tests de coagulation et le pegcétacoplan ce qui entraîne un temps de thromboplastine partielle activée artificiellement prolongé (aPTT); par conséquent, l'utilisation de réactifs à base de silice dans les tests de coagulation doit être évitée.

Accumulation de polyéthylène glycol (PEG)

EMPAVELI est un médicament pégylé. Les effets potentiels à long terme de l'accumulation de PEG dans les reins, le plexus choroïde cérébral et d'autres organes sont inconnus (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Il est recommandé d'effectuer régulièrement des tests de laboratoire pour évaluer la fonction rénale.

Risques pour la reproduction : Risques chez les femmes et les hommes

Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser des méthodes de contraception efficaces pour prévenir une grossesse pendant le traitement par pegcétacoplan et pendant au moins huit semaines après la prise de la dernière dose de pegcétacoplan (voir 7.1.1 Femmes enceintes). Pour les femmes envisageant une grossesse, l'utilisation d'EMPAVELI peut être envisagée après une évaluation des risques et des avantages.

- **Fertilité**

Les effets du pegcétacoplan sur la fertilité n'ont pas été étudiés chez l'animal. Aucune anomalie microscopique n'a été observée dans les organes reproducteurs mâles ou femelles dans les études de toxicité effectuées chez le lapin et le singe.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation d'EMPAVELI chez les femmes enceintes pour informer d'un risque de malformations congénitales majeures, de fausse couche ou d'effets indésirables chez la mère ou le fœtus associés au médicament. L'utilisation d'EMPAVELI peut être envisagée suite à une évaluation des risques et avantages.

Des études sur la reproduction animale avec le pegcétacoplan ont été menées chez des rats, des lapins et des singes cynomolgus. Le traitement par pegcétacoplan de singes cynomolgus gravides à une dose sous-cutanée de 28 mg/kg/jour (2,9 fois l'ASC à l'état d'équilibre chez l'humain) de la période de gestation jusqu'à la parturition a entraîné une augmentation statistiquement significative des avortements ou des mortinaissances par rapport aux singes cynomolgus du groupe témoin. Aucune toxicité maternelle ou aucun effet tératogène n'a été observé chez les petits singes nés à terme. De plus, aucun effet sur le développement n'a été observé chez les nourrissons jusqu'à six mois après l'accouchement. Une exposition systémique au pegcétacoplan a été détectée chez les fœtus de singes traités avec 28 mg/kg/jour depuis la période d'organogenèse jusqu'au deuxième trimestre (moins de 1 % des taux sériques maternels) (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Allaitement maternel

Nous ne savons pas si le pegcétacoplan est sécrété dans le lait maternel ou s'il existe un potentiel d'absorption et de danger pour le nourrisson. L'excrétion du pegcétacoplan dans le lait a été démontrée chez les singes (moins de 1 % des taux sériques maternels) (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Il est recommandé d'interrompre l'allaitement pendant le traitement par pegcétacoplan. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement et pendant huit semaines après la prise de la dernière dose.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Aucune donnée n'est disponible à Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour un usage chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : EMPAVELI peut être administré aux patients atteints de HPN âgés de plus de 65 ans. Aucune différence apparente liée à l'âge n'a été observée dans les études cliniques; toutefois, le nombre de patients de plus de 65 ans n'était pas suffisant pour déterminer s'ils réagissent différemment des sujets plus jeunes. Il n'existe aucune preuve indiquant que des précautions particulières sont nécessaires pour traiter une population âgée.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité d'EMPAVELI chez les patients atteints d'HPN a été évaluée dans l'étude PEGASUS (étude APL2-302) de phase 3 en ouvert, randomisée, contrôlée contre traitement actif.

Au total, huit événements indésirables graves (indépendamment de la causalité) ont été rapportés chez 7 (17,1 %) patients traités par EMPAVELI. Ceux-ci comprenaient une hémolyse chez deux patients (4,9 %) et une gastro-entérite, une infection bactérienne, une dyspnée, une fibrillation auriculaire, une pyrexie et une paralysie faciale chez un patient chacun (2,4 %).

Les événements indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) rapportés chez les patients traités par EMPAVELI étaient la diarrhée (22,0 %), l'érythème au site d'injection (17,1 %) et l'hémolyse (12,2 %). Au total, trois (7,3 %) patients ont arrêté la prise d'EMPAVELI en raison d'une hémolyse.

Chez les patients traités par EMPAVELI, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 5 %) (selon l'évaluation des investigateurs) étaient l'érythème au site d'injection (14,6 %), une réaction au site d'injection (9,8 %), un gonflement au site d'injection (9,8 %) et une induration au site d'injection (7,3 %). Ces réactions étaient d'intensité légère à modérée et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement.

8.2 Effets indésirables dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions bien précises. Par conséquent, les fréquences des effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les fréquences observées dans la pratique et ne doivent pas être comparées aux fréquences observées dans des essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant des essais cliniques peuvent être utiles pour recenser et estimer les taux d'effets indésirables des médicaments dans le monde réel.

Traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)

PEGASUS (APL2-302)

L'innocuité de la solution EMPAVELI (pegcétacoplan) pour perfusion sous-cutanée a été évaluée chez des patients atteints d'HPN dans l'étude PEGASUS. Il s'agissait d'une étude multicentrique de phase 3, ouverte, randomisée, contrôlée contre traitement actif chez des patients âgés de ≥ 18 ans présentant des taux d'HPN et d'Hb $< 10,5$ g/dL (< 105 g/L) malgré un traitement avec une dose stable d'éculizumab pendant au moins 3 mois avant la visite de sélection de l'étude. Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition des patients atteints d'HPN qui ont reçu l'EMPAVELI selon le schéma posologique recommandé de 1 080 mg deux fois par semaine pendant 48 semaines maximum, y compris une période contrôlée randomisée (PCR) de 16 semaines et une période en ouvert de 32 semaines. (PO).

Tableau décrit les effets indésirables tels qu'évalués par les investigateurs et signalés chez ≥ 3 % des patients durant la PCR dans l'étude PEGASUS.

Tableau 2 Effets indésirables tels qu'évalués par les investigateurs signalés chez ≥ 3 % des patients atteints d'HPN traités par EMPAVELI dans l'étude PEGASUS (APL2-302) - Ensemble d'analyse de l'innocuité

Classe de système d'organes Terme préféré ^a	PCR		
	EMPAVELI ^b (N = 41) n (%)	Éculizumab ^c (N = 39) n (%)	
Affections du sang et du système lymphatique			
Hémolyse	2 (4,9)		3 (7,7)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Érythème au site d'injection	6 (14,6)	0	
Réaction au site d'injection	4 (9,8)	0	
Enflure au site d'injection	4 (9,8)	0	
Induration au site d'injection	3 (7,3)	0	

^aMedDRA Version 23.0

^bInclut les effets indésirables qui ont commencé pendant la monothérapie par EMPAVELI pendant la PCR.

^cInclut les effets indésirables survenus pendant la monothérapie par l'éculizumab pendant la PCR.

PCR, période contrôlée randomisée

Les effets indésirables supplémentaires rapportés chez ≥ 3 % des patients traités par EMPAVELI au cours de la période entière de 48 semaines de l'étude (n=80), par rapport au Tableau 2 étaient le prurit au site d'injection (6,3 %), les maux de tête (5 %) et la pyrexie (3,8 %).

8.3 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques

Les effets indésirables moins fréquents (tels qu'évalués par les investigateurs) rapportés entre 2 % et < 3 % chez des patients traités par EMPAVELI durant la PCR de l'étude PEGASUS sont présentés ci-dessous.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : prurit au site d'injection et douleur au site d'injection (2,4 % chacun)

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée (2,4 %)

Troubles du système nerveux : paralysie faciale et inconfort cardiaque (2,4 % chacun)

Infections et infestations : rhinopharyngite (2,4 %)

Investigations : augmentation de la bilirubine conjuguée et prise de poids (2,4 % chacun)

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : cervicalgie (2,4 %)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : érythème et trouble de la pigmentation (2,4 % chacun)

Troubles hépatobiliaires : hyperbilirubinémie (2,4 %)

Troubles vasculaires : hypertension (2,4 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercalcémie (2,4 %)

Troubles psychiatriques : agitation (2,4 %)

Les effets indésirables supplémentaires signalés entre 2 et < 3 % chez des patients traités par EMPAVELI pendant la durée entière des 48 semaines de l'étude (n = 80) par rapport à la PCR étaient les suivants :

Affections hématologiques et du système lymphatique : thrombocytopénie (2,5 %)

Infections et infestations : infection des voies urinaires (2,5 %)

Investigations : augmentation de l'alanine aminotransférase (2,5 %)

8.4 Anomalie dans les résultats des analyses de laboratoire

Le **Error! Reference source not found.** présente un résumé des anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire de grades 3 et 4 selon le CTCAE pour les patients atteints de HPN dont les valeurs de référence étaient normales pour l'étude PEGASUS.

Tableau 3 : Anomalies de grades 3 et 4 selon le CTAE dans les résultats des analyses de laboratoire pour l'étude PEGASUS (APL2-302) – Ensemble d'analyse d'innocuité

Paramètre de laboratoire	EMPAVELI (N=41) n (%)	ÉCULIZUMAB (N=39) n (%)
Neutropénie	2 (4,9 %)	1 (2,9 %)
Thrombocytopénie	2 (4,9 %)	2 (5,1 %)
Taux d'ALT élevé	1 (2,4 %)	2 (5,1 %)
Taux d'AST élevé	0	1 (2,6 %)
Taux élevé de bilirubine totale	1 (3,0 %)	5 (16,7 %)
Taux élevé de bilirubine directe	0	8 (25,8 %)
Taux élevé d'AUS	0	0
Taux élevé de créatinine	0	0

Remarque : Les pires valeurs de l'étude (pendant la phase randomisée) chez les patients ayant des valeurs de référence normales.

Grades CTC :

Diminution de la numération des neutrophiles (Grade 3 : $< 1,0 - 0,5 \times 10^9/L$, Grade 4 : $< 0,5 \times 10^9/L$)

Diminution de la numération plaquettaire (Grade 3 : $< 50,0 - 25,0 \times 10^9/L$, Grade 4 : $< 25,0 \times 10^9/L$)

Augmentation de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase (Grade 3 : $> 5,0 - 20,0 \times$ LSN, Grade 4 : $> 20,0 \times$ LSN)

Augmentation de la bilirubine sanguine (Grade 3 : $> 3,0 - 10,0 \times$ LSN, $> 10,0 \times$ LSN)

Augmentation de l'azote uréique sanguin (AUS) (Grade 3 : > 31 mg/dL)

Augmentation de la créatinine (Grade 3 : $> 30 - 6,0 \times$ LSN, $> 6,0 \times$ LSN)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. D'après les données d'études faites *in vitro*, le pegcétacoplan présente un faible potentiel d'interactions médicamenteuses cliniques.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes n'ont pas été établies.

9.7 Effets du médicament sur les résultats des tests de laboratoire

Il peut y avoir des interférences entre les réactifs à base de silice dans les tests de coagulation et le pegcétacoplan ce qui entraîne un temps de thromboplastine partielle activée artificiellement prolongé (aPTT); par conséquent, l'utilisation de réactifs à base de silice dans les tests de coagulation doit être évitée.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mécanisme d'action

Le pegcétacoplan se lie à la protéine C3 du complément et à son fragment d'activation C3b, régulant ainsi le clivage de C3 et la génération d'effecteurs en aval de l'activation du complément. Dans l'HPN, l'opsonisation par C3b facilite l'hémolyse extravasculaire (HEV) tandis que l'hémolyse intravasculaire (HIV) est médiée par le complexe d'attaque membranaire en aval (CAM). Le pegcétacoplan agit de manière proximale dans la cascade du complément contrôlant à la fois l'HEV médiée par C3b et l'HIV médiée par le complément terminal.

10.2 Pharmacodynamique

Dans l'étude APL2-302, la concentration moyenne de C3 est passée de 0,94 g/L initialement à 3,83 g/L à la Semaine 16 dans le groupe pegcétacoplan et s'est maintenue jusqu'à la Semaine 48. Le pourcentage de globules rouges HPN de type II + III est passé de 66,8 % initialement à 93,9 % à la Semaine 16 et est resté élevé jusqu'à la Semaine 48. Le pourcentage moyen de globules rouges HPN de type II + III avec dépôt de C3 a diminué de 17,7 % initialement à 0,20 % à la Semaine 16, ce qui s'est maintenu jusqu'à la Semaine 48.

Échographie cardiaque

Aucune étude spécifique n'a été menée pour déterminer le potentiel du pegcétacoplan à retarder la repolarisation cardiaque. Le pegcétacoplan n'a montré aucune inhibition dans le test du canal ionique du gène hERG (gène éther-à-go-go) *in vitro*. L'analyse de la concentration QTc (intervalle QT corrigé de la fréquence cardiaque) n'a confirmé aucune augmentation moyenne importante dans l'intervalle QTc (c'est-à-dire supérieure à 20 msec) à la dose recommandée d'EMPAVELI.

10.3 Pharmacocinétique

Les concentrations sériques à l'état d'équilibre après une administration bihebdomadaire de 1 080 mg chez les patients atteints d'HPN ont été atteintes environ 4 à 6 semaines après la première dose. Dans l'étude APL2-302, les concentrations sériques moyennes (% CV) à l'état d'équilibre du pegcétacoplan variaient entre 590 (38,9 %) et 706 (15,1 %) µg/mL chez les patients traités pendant 48 semaines. L'exposition au pegcétacoplan a augmenté de manière proportionnelle à la dose de 45 à 1 440 mg.

Absorption

Le pegcétacoplan administré en perfusion par voie sous-cutanée est progressivement absorbé dans la circulation systémique avec un Tmax médian compris entre 108 et 144 heures (4,5 à 6,0 jours).

Distribution :

La moyenne du volume de distribution central (% Vd) du pegcétacoplan est d'environ 3,9 L (35 %) chez les patients atteints d'HPN.

Métabolisme :

Sur la base de sa structure peptidique pégylée, la dégradation du pegcétacoplan devrait se produire via des voies cataboliques en petits peptides, acides aminés et PEG.

Élimination

Les résultats d'une étude radiomarquée effectuée chez des singes cynomolgus laissent penser que la principale voie d'élimination du fragment peptidique marqué passe par l'excrétion urinaire. Bien que l'élimination du PEG n'ait pas été étudiée, il est connu qu'il passe par une excrétion rénale.

Après multiples doses sous-cutanées de pegcétacoplan, la moyenne estimée (% Vd) de la clairance (CL) est de 0,015 L/heure (28 %) et la demi-vie efficace médiane d'élimination ($t_{1/2}$) est de 8,0 jours chez les patients atteints d'HPN.

Populations et pathologies particulières

Aucun impact sur la pharmacocinétique du pegcétacoplan n'a été décelée avec l'âge (19 à 81 ans), la race (asiatique versus non asiatique) et le sexe sur la base des résultats de l'analyse pharmacocinétique de population.

- **Insuffisance hépatique :** Aucune étude spécifique n'a été menée pour déterminer l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du pegcétacoplan. Comme la biotransformation se fait principalement par catabolisme, l'insuffisance hépatique ne devrait pas influencer la clairance du pegcétacoplan.
- **Insuffisance rénale :** Dans une étude comprenant huit participants atteints d'insuffisance rénale grave, définie comme une clairance de la créatine (ClCr) inférieure à 30 mL/min en utilisant la formule de Cockcroft-Gault (dont quatre participants ayant une ClCr inférieure à 20 mL/min), l'insuffisance rénale n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du pegcétacoplan. Il n'y a pas de données cliniques disponibles sur l'utilisation du pegcétacoplan chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

À conserver au réfrigérateur (2 °C à 8 °C). Conservez EMPAVELI dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Jetez tous les flacons partiellement utilisés et fournitures jetables conformément aux exigences locales.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

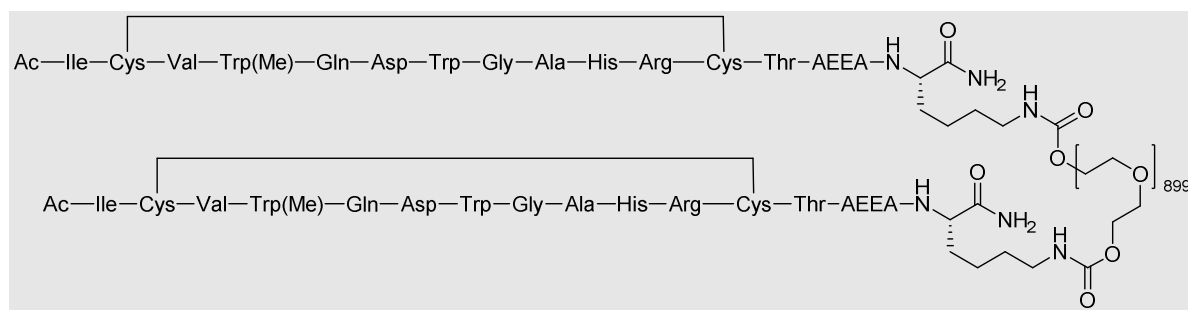
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : pegcétacoplan

Nom chimique : $N^{6,15}, N^{6,15'}$ [poly(oxyéthylène), oxy- α -carbonyl, ω -carbonyl]-bis[N-acétyl-L-isoleucyl-L-cystéinyl-L-valyl-1-méthyl-L-tryptophyl-L-glutaminyll-aspartyl-L-tryptophylglycyl-L-alanyl-L-histidyl-L-arginyl-L-cystéinyl-L-thréonyl-2-[2-(2-aminoéthoxy)éthoxy]acétyl-L-lysineamide, cyclique(2-12)-disulfure]

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{1970}H_{3848}N_{50}O_{947}S_4$
43,5 kDa

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le pegcétacoplan est un solide blanc à blanc cassé. Le pegcétacoplan existe sous forme de base libre, exempte de contre-ions spécifiques. Le pegcétacoplan est très soluble à la fois dans l'eau et dans une solution tampon (tampon acétate 10 mM, pH 5,0 contenant 4,1 % de sorbitol), et librement soluble dans l'éthanol et une solution de dextrose à 5 %.

À 25 °C, le pegcétacoplan affiche une adsorption d'eau négligeable à des niveaux d'humidité relative (HR) modérés (c'est-à-dire moins de 3 % d'adsorption d'eau à $HR \leq 65$ %) et une adsorption d'eau faible à modérée à des niveaux d'humidité relative élevés (c'est-à-dire environ 6 % d'adsorption d'eau à 85 % HR).

Les solutions aqueuses de pegcétacoplan (5 mg/mL dans de l'eau non tamponnée) ont des valeurs de pH comprises entre 7,0 et 7,5.

Pegcétacoplan est indiqué comme étant très hydrophile avec une valeur logP calculée de -8,0.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)

L'efficacité et l'innocuité d'EMPAVELI chez les patients atteints d'HPN ont été évaluées dans une étude de phase 3 en ouvert, randomisée et contrôlée : PEGASUS (Étude APL2-302). Tous les patients ayant terminé l'étude étaient admissibles pour participer à une étude de prolongation à long terme distincte.

Dans l'étude PEGASUS, les patients ont été vaccinés contre *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* de types A, C, W, Y et B et *Haemophilus influenzae* de type B (Hib), dans les 2 ans précédant le Jour 1 ou dans les 2 semaines suivant le début du traitement par EMPAVELI. Les patients vaccinés après le Jour 1 ont reçu un traitement prophylactique avec des antibiotiques appropriés jusqu'à 2 semaines après la vaccination. En outre, une antibiothérapie prophylactique a été administrée à la discrétion de l'investigateur conformément aux directives de traitement locales pour les patients atteints d'HPN recevant un traitement avec un inhibiteur du complément.

La dose d'EMPAVELI était de 1 080 mg deux fois par semaine. Au besoin, la posologie d'EMPAVELI pouvait être ajustée à 1 080 mg tous les 3 jours. EMPAVELI a été administré par perfusion sous-cutanée; le temps de perfusion était d'environ 20 à 40 minutes.

PEGASUS (Étude APL2-302)

PEGASUS était une étude de phase 3, randomisée, ouverte, contrôlée activement de 16 semaines, suivie d'une période en ouvert (PO) de 32 semaines (NCT03500549). L'étude a recruté des patients atteints d'HPN qui avaient été traités avec une dose stable d'éculizumab pendant au moins les 3 mois précédents et avec des taux d'Hb < 10,5 g/dL (< 105 g/L).

Les patients admissibles sont entrés dans une période de préinclusion de quatre semaines au cours de laquelle ils ont reçu EMPAVELI 1 080 mg par voie sous-cutanée deux fois par semaine en plus de leur dose actuelle d'éculizumab. Les patients ont ensuite été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir soit 1 080 mg d'EMPAVELI deux fois par semaine, soit leur dose habituelle d'éculizumab pendant toute la durée de la période contrôlée randomisée (PCR) de 16 semaines. Si nécessaire, la dose d'EMPAVELI pouvait être ajustée à 1 080 mg tous les 3 jours.

La randomisation a été stratifiée en fonction du nombre de transfusions de concentrés de globules rouges (CGR) au cours des 12 mois précédant le Jour 28 (<4; ≥4) et de la numération plaquettaire au moment de la sélection (<100 000/mm³; ≥100 000/mm³). À la fin de la PCR, tous les patients sont entrés dans une période en ouvert de 32 semaines et ont reçu EMPAVELI jusqu'à 32 semaines (les patients qui ont reçu de l'éculizumab pendant la PCR sont entrés dans une période de préinclusion de quatre semaines avant de passer à l'EMPAVELI en monothérapie). Tous les patients ayant terminé la période de 48 semaines étaient admissibles pour participer à une étude de prolongation à long terme distincte.

Au total, 80 patients ont été randomisés pour recevoir un traitement, 41 pour EMPAVELI et 39 pour l'éculizumab. Les données démographiques et les caractéristiques de référence de la maladie étaient comparables entre les groupes de traitement (voir [Tableau 4](#) et [Tableau 5](#)). Au total, 38 patients du groupe traité par EMPAVELI et 39 patients du groupe éculizumab ont terminé la PCR de 16 semaines et

ont poursuivi la PO de 32 semaines. Selon le protocole, 15 patients ont vu leur dose ajustée à 1 080 mg tous les trois jours. Douze patients ont été évalués pour le bénéfice et 8 des 12 patients ont bénéficié de l'ajustement de la dose.

Tableau 4 Résumé de la conception de l'essai et des caractéristiques démographiques des patients atteints d'HPN, étude PEGASUS (APL2-302)

Numéro de l'étude	Conception de l'étude	Dosage, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe n (%)
APL2-302	Étude de phase 3, multicentrique, en ouvert, randomisée, contrôlée contre traitement actif chez des patients précédemment traités par inhibiteur du complément	1 080 mg/mL, perfusion sous-cutanée, deux fois chaque semaine	<u>EMPAVELI</u> n=41 <u>Éculizumab</u> n=39 Total n=80	<u>EMPAVELI</u> 50,2 ans (19 – 81) <u>Éculizumab</u> 47,3 ans (23 - 78)	<u>EMPAVELI</u> Femme 27 (65,9) Homme 14 (34,1) <u>Éculizumab</u> Femme 22 (56,4) Homme 17 (43,6)

Tableau 5 Démographie et caractéristiques de référence des patients atteints d'HPN, PEGASUS (APL2-302)

Paramètres	Statistiques	EMPAVELI (n=41)	Éculizumab (n=39)
Âge (ans) 18 à 64 ans ≥65 ans	Moyenne (ET) n (%) n (%)	50,2 (16,3) 31 (75,6) 10 (24,4)	47,3 (15,8) 32 (82,1) 7 (17,9)
Sexe Femme Homme	n (%) n (%)	27 (65,9) 14 (34,1)	22 (56,4) 17 (43,6)
Race Asiatique Noir ou afro-américain Blanc Autre Non signalé	n (%) n (%) n (%) n (%) n (%)	5 (12,2) 2 (4,9) 24 (58,5) 0 10 (24,4)	7 (17,9) 0 25 (64,1) 1 (2,6) 6 (15,4)
Origine ethnique Hispanique ou Latino Pas Hispanique ou Latino Non signalé	n (%) n (%) n (%)	2 (4,9) 29 (70,7) 10 (24,4)	1 (2,6) 32 (82,1) 6 (15,4)
Niveau de dose d'éculizumab à l'inclusion Toutes les 2 semaines IV 900 mg Tous les 11 jours IV 900 mg Toutes les 2 semaines IV 1 200 mg Toutes les 2 semaines IV 1 500 mg	n (%) n (%) n (%) n (%)	26 (63,4) 1 (2,4) 12 (29,3) 2 (4,9)	29 (74,4) 1 (2,6) 9 (23,1) 0
Temps écoulé depuis le diagnostic d'HPN (années) jusqu'au Jour-28	Moyenne (ET)	8,7 (7,4)	11,4 (9,7)
Taux d'Hb (g/dL)	Moyenne (ET)	8,7 (1,1)	8,7 (0,9)
Taux d'Hb (g/L)	Moyenne (ET)	86,9 (10,7)	86,8 (8,9)
Nombre absolu de réticulocytes (10 ⁹ /L)	Moyenne (ET)	218 (75,0)	216 (69,1)
Taux de LDH (U/L)	Moyenne (ET)	257,5 (97,7)	308,6 (284,8)
Score total de fatigue FACIT*	Moyenne (ET)	32,2 (11,4)	31,6 (12,5)
Nombre de transfusions au cours des 12 derniers mois avant le Jour - 28	Moyenne (ET)	6,1 (7,3)	6,9 (7,7)
<4	n (%)	20 (48,8)	16 (41,0)
≥4	n (%)	21 (51,2)	23 (59,0)
Numération plaquettaire à la sélection (10 ⁹ /L)	Moyenne (ET)	167 (98,3)	147 (68,8)

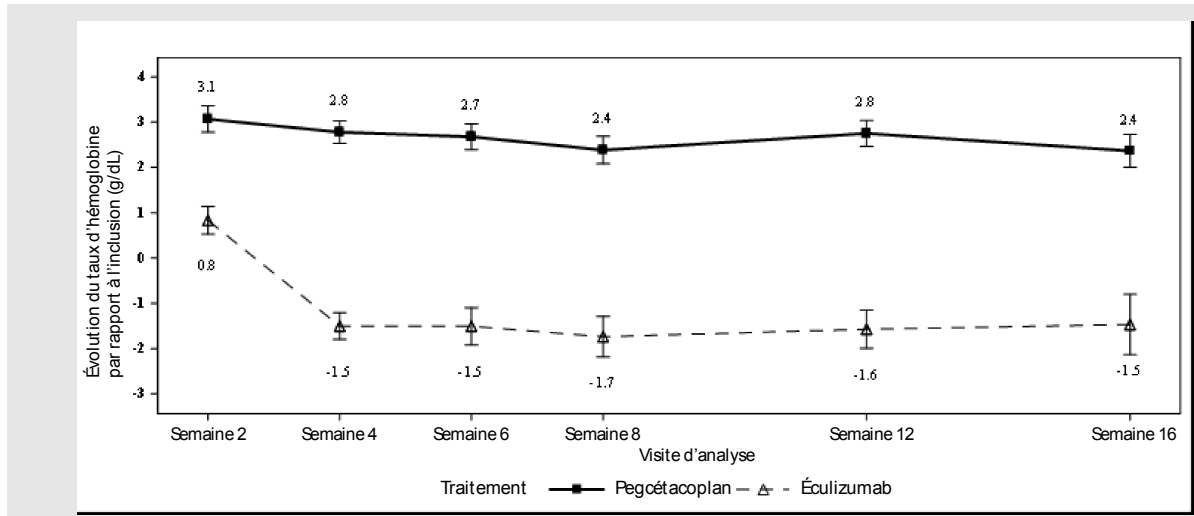
Paramètres	Statistiques	EMPAVELI (n=41)	Éculizumab (n=39)
<100 000/mm ³	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
≥100 000/mm ³	n (%)	29 (70,7)	30 (76,9)
Tailles des clones des CGR HPN (Type III)	Moyenne totale (%)	47	50
Antécédents d'anémie aplasique	n (%)	11 (26,8)	9 (23,1)
Antécédents de syndrome myélodysplasique	n (%)	1 (2,4)	2 (5,1)
Antécédents d'au moins un type de thrombose	n (%)	15 (36,6)	10 (25,6)

*La fatigue FACIT est mesurée sur une échelle de 0 à 52, les valeurs les plus élevées indiquant moins de fatigue.

Les critères d'efficacité principaux et secondaires ont été évalués à la Semaine 16. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le changement entre la valeur de référence et celles de la Semaine 16 (pendant la PCR) du taux d'Hb. La valeur de référence a été définie comme la moyenne des mesures enregistrées avant de prendre la première dose d'EMPAVELI. Les principaux critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient l'évitement des transfusions, défini comme la proportion de patients n'ayant pas eu besoin d'une transfusion pendant la PCR, et la variation entre la valeur de référence et celles de la Semaine 16 de la valeur absolue des réticulocytes (ARC), du taux de LDH et du score de l'échelle de fatigue FACIT.

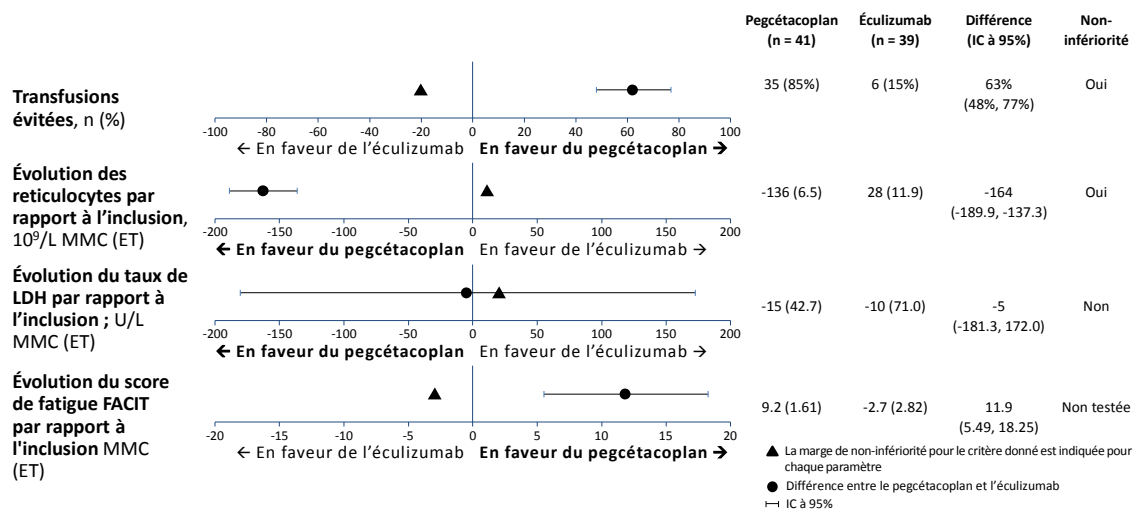
EMPAVELI s'est avéré supérieur à l'éculizumab pour le critère d'évaluation principal de la variation de l'Hb par rapport à la valeur de référence ($p < 0,0001$). La variation moyenne ajustée du taux d'Hb par rapport à la valeur de référence était de 2,4 g/dL (24 g/L) dans le groupe traité par EMPAVELI contre -1,5 g/dL (-15 g/L) dans le groupe éculizumab, démontrant une augmentation moyenne ajustée de 3,8 g/dL (38 g/L) avec EMPAVELI par rapport à l'éculizumab à la Semaine 16 (IC à 95 %, 2,33 à 5,34) (Figure 1). Les différences de traitement entre les groupes EMPAVELI et éculizumab étaient évidentes dès la Semaine 2 et ont persisté tout au long de la PCR de 16 semaines.

Figure 1 Moyenne ajustée (\pm ES) du changement par rapport à la valeur de référence à la semaine 16 de l'hémoglobine (g/dL), PEGASUS (APL2-302)



La non-infériorité a été démontrée dans les principaux critères d'évaluation secondaires d'évitement de transfusion et d'ARC (voir Figure 2). L'évitement de transfusion a été obtenu chez 85 % des patients du groupe traité par EMPAVELI, contre 15 % dans le groupe éculizumab. Dans le groupe traité par EMPAVELI, la variation moyenne ajustée de l'ARC par rapport à la valeur de référence était de $-136 \times 10^9/L$ contre $28 \times 10^9/L$ dans le groupe éculizumab, démontrant une diminution moyenne ajustée de $-164 \times 10^9/L$ par rapport à l'éculizumab.

Figure 2 Analyse des principaux critères d'évaluation secondaires pour l'étude PEGASUS (APL2-302)



Le score de fatigue FACIT n'a pas été testé, car la LDH n'a pas atteint la non-infériorité.

Les résultats étaient cohérents dans toutes les analyses à l'appui des critères d'évaluation principaux et secondaires, en incluant toutes les données observées, y compris les données post-transfusionnelles.

Chez les patients traités par EMPAVELI, les analyses d'efficacité des principaux critères primaires et secondaires n'ont montré aucune différence notable en fonction du genre, de la race ou de l'âge. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence compte tenu de la petite taille des échantillons.

La normalisation de la LDH a été obtenue chez 71 % des patients du groupe traité par EMPAVELI et chez 15 % dans le groupe éculizumab. La normalisation de l'ARC a été obtenue chez 78 % des patients du groupe traité par EMPAVELI et chez 3 % dans le groupe éculizumab.

Au total, 77 patients sont entrés dans la PO de 32 semaines, au cours de laquelle tous les patients ont reçu l'EMPAVELI, ce qui a entraîné une exposition totale allant jusqu'à 48 semaines. Les résultats à la Semaine 48 étaient généralement cohérents avec ceux de la Semaine 16 et soutiennent une efficacité continue.

15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est requis pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Des études à doses répétées effectuées chez des lapins (4 semaines et 6 mois) et des singes cynomolgus (4 semaines et 9 mois) avec des doses sous-cutanées quotidiennes de pegcétacoplan jusqu'à 7 fois la dose humaine (1 080 mg deux fois par semaine) ont été menées. Les résultats histologiques ont été observés chez les deux espèces à des expositions (C_{max} et ASC) inférieures à la dose humaine et comprenaient une vacuolisation épithéliale dose-dépendante et des infiltrats de macrophages vacuolés dans plusieurs tissus. Ces résultats sont attribuables à l'absorption des fragments PEG du pegcétacoplan. La réversibilité n'a pas été démontrée dans les études animales sur le pegcétacoplan après un mois et n'a pas été évaluée pendant une durée plus longue.

Une dégénérescence tubulaire rénale a été observée au microscope chez les deux espèces à des expositions (C_{max} et ASC) inférieures (lapin) ou comparables (singe) à celles de la dose humaine après l'administration quotidienne de pegcétacoplan pendant 4 semaines et 9 mois dans une mesure similaire. Ces résultats ont encore été observés dans l'étude de 4 semaines chez les singes après une période de récupération de 4 semaines. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) pour la dégénérescence rénale chez les singes était de 7 mg/kg/jour (1,4 fois les marges de la C_{max} et de l'ASC par rapport à l'exposition clinique). La signification clinique et les conséquences fonctionnelles de ces résultats ne sont pas connues.

Cancérogénicité : Aucune étude de cancérogénicité à long terme chez l'animal n'a été menée sur le pegcétacoplan.

Génotoxicité : Le pegcétacoplan ne s'est pas montré mutagène lorsqu'il a été évalué dans des tests de

mutation inverse bactérienne *in vitro* (Ames) et n'a pas été génotoxique lors d'un test *in vitro* sur des cellules TK6 humaines ou d'un test *in vivo* sur le micronoyau chez la souris.

Toxicologie reproductive et développementale :

Le traitement par pegcétacoplan de singes cynomolgus gravides à une dose sous-cutanée de 28 mg/kg/jour (2,9 fois l'ASC à l'état d'équilibre chez l'humain) du jour 20 de gestation jusqu'à la parturition a entraîné une augmentation statistiquement significative des avortements ou des mortinaissances par rapport aux singes cynomolgus du groupe contrôle. Aucune toxicité maternelle ou effet tératogène n'a été observé chez les petits singes nés à terme. De plus, aucun effet sur le développement n'a été observé chez les nourrissons jusqu'à six mois après l'accouchement. Le pegcétacoplan a été détecté chez les fœtus de singes traités avec 28 mg/kg/jour depuis la période d'organogenèse jusqu'au deuxième trimestre (l'exposition était inférieure à 1 % des taux sériques maternels).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CECI POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **EMPAVELI**^{MC}

Pegcétacoplan en injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **EMPAVELI** et chaque fois que vous recevez une recharge. Cette notice est un résumé et ne vous dira pas tout sur ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre problème de santé et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouvelles informations au sujet d'**EMPAVELI**.

Mises en garde et précautions importantes

EMPAVELI augmente votre risque de contracter des infections graves causées par certains types de bactéries. Il s'agit d'infections graves causées par les bactéries *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et *Haemophilus influenzae*.

- Vous devez être vacciné(e) contre ces bactéries au moins deux semaines avant de recevoir votre première dose d'EMPAVELI, si vous n'avez pas déjà reçu ces vaccins.
- Si vous commencez un traitement par EMPAVELI moins de deux semaines après avoir été vacciné(e), votre professionnel de la santé vous prescrira des antibiotiques. Vous devez les prendre pour réduire le risque d'infection jusqu'à deux semaines après votre vaccination.
- Vous devez être suivi(e) afin de surveiller l'apparition de signes précoces d'infections grave (c'est-à-dire causée par le *Streptococcus pneumoniae*, la *Neisseria meningitidis* et l'*Haemophilus influenzae*). Les vaccins réduisent le risque d'infections graves, mais ne préviennent pas toutes les infections graves. Vous devez **consulter immédiatement un médecin** si vous présentez l'un des symptômes suivants :
 - fièvre avec ou sans frissons
 - fièvre et éruption cutanée
 - maux de tête et fièvre
 - maux de tête avec nausées et vomissements
 - maux de tête avec raideur de la nuque ou du dos
 - essoufflement
 - fréquence cardiaque élevée
 - douleur extrême ou inconfort
 - confusion
 - douleurs musculaires avec symptômes pseudogrippaux
 - peau moite
 - yeux sensibles à la lumière

EMPAVELI n'est disponible que dans le cadre d'un programme de distribution contrôlée. Si vous avez des questions sur ce programme, parlez-en à votre professionnel de la santé.

À quoi sert EMPAVELI?

EMPAVELI est utilisé pour traiter les patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) lorsque le traitement avec un autre type de médicament pour soigner l'HPN, appelé inhibiteur

du C5 n'a pas bien fonctionné ou n'a pas été bien toléré. La HPN est un type de maladie qui affecte le système sanguin.

Nous ne savons pas si EMPAVELI est sûr et efficace pour être administré à des enfants.

Comment EMPAVELI agit-il?

La substance active du médicament EMPAVELI est le « pegcétacoplan ». Le pegcétacoplan a été conçu pour se lier à la protéine C3 du complément, qui fait partie du système de défense de l'organisme appelé « système du complément ». Le pegcétacoplan empêche le système immunitaire de votre corps de détruire vos globules rouges.

Quels sont les composants d'EMPAVELI?

Ingrédients médicinaux : pegcétacoplan

Ingrédients non médicinaux : acide acétique glacial, acétate de sodium trihydraté, sorbitol, eau pour préparations injectables.

EMPAVELI se présente sous les formes posologiques suivantes :

Solution pour perfusion sous-cutanée (1 080 mg/dans un flacon de 20 mL).

N'utilisez pas EMPAVELI si :

- vous êtes allergique au pegcétacoplan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (voir [Quels sont les composants d'EMPAVELI?](#));
- vous avez une infection due à des bactéries encapsulées telles que *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ou *Haemophilus influenzae*. Voir l'[encadré « Mises en garde et précautions importantes »](#) au début de ces renseignements destinés aux patients sur le médicament.

Pour éviter les effets indésirables et garantir une utilisation appropriée, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre EMPAVELI. Parlez de tout état ou problème de santé que vous pourriez avoir, y compris si vous :

- avez une infection ou de la fièvre,
- avez une intolérance à certains sucres ou une intolérance héréditaire au fructose (la personne atteinte de cette maladie génétique rare ne peut pas dégrader le fructose). EMPAVELI contient du sorbitol, une source de fructose.

Autres avertissements à connaître :

.

Patientes

Grossesse et contraception

- Parlez à votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte ou si vous planifiez une grossesse. EMPAVELI peut avoir des effets néfastes sur votre bébé à naître.
- Les femmes chez lesquelles une grossesse est possible doivent effectuer un test de grossesse avant de commencer un traitement par EMPAVELI.
- Évitez toute grossesse pendant un traitement par EMPAVELI. Les femmes chez lesquelles une grossesse est possible doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et durant au moins huit semaines après avoir reçu leur dernière dose d'EMPAVELI.
- Avisez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte pendant que vous recevez le traitement.

Allaitement maternel

- Parlez à votre professionnel de la santé si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. Nous ne savons pas si EMPAVELI passe dans le lait maternel.
- Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par EMPAVELI et pendant huit semaines après avoir reçu votre dernière dose.

Surveillance et tests de laboratoire

Pendant votre traitement par EMPAVELI, votre professionnel de la santé effectuera des contrôles régulièrement, y compris des tests sanguins pour les taux de lactate déshydrogénase (LDH). En fonction de vos résultats à ces tests, votre professionnel de la santé pourrait ajuster votre dose.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou de médecine parallèle.

Les produits suivants peuvent interagir avec EMPAVELI :

Il n'y a pas d'interactions connues avec EMPAVELI en ce moment.

Renseignez-vous sur les médicaments que vous prenez et les vaccins que vous recevez. Conservez une liste des médicaments que vous prenez et montrez-la à votre professionnel de la santé lorsque vous obtenez un nouveau médicament.

Comment prendre EMPAVELI :

Au moins deux semaines avant de commencer le traitement par ce médicament, votre professionnel de la santé examinera votre dossier médical et pourra vous administrer un ou plusieurs vaccins. Si vous ne pouvez pas être vacciné(e) au moins deux semaines avant de commencer le traitement par EMPAVELI, votre professionnel de la santé vous prescrira des antibiotiques. Vous devez prendre les antibiotiques pour réduire le risque d'infection pendant les deux semaines qui suivent votre vaccination.

- Consultez les [Instructions d'utilisation](#) détaillées fournies avec l'EMPAVELI pour savoir comment préparer et perfuser votre dose d'EMPAVELI.
- Votre professionnel de la santé vous montrera comment préparer et perfuser EMPAVELI avant que vous ne l'utilisiez pour la première fois.

- Utilisez EMPAVELI exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Votre professionnel de la santé vous indiquera la quantité d'EMPAVELI à perfuser et la fréquence de perfusion d'EMPAVELI. N'administrez pas une perfusion d'une quantité inférieure ou supérieure à celle que votre professionnel de la santé vous a prescrite.
- EMPAVELI est administré par perfusion sous la peau (voie sous-cutanée) dans l'abdomen (ventre), l'arrière des bras, les hanches ou les cuisses à l'aide d'une pompe à perfusion.
- Sortez une boîte contenant un seul flacon du réfrigérateur. Laissez le flacon dans la boîte revenir à la température ambiante pendant 30 minutes environ.
- Commencez la perfusion immédiatement après avoir aspiré EMPAVELI dans la seringue.
- La perfusion d'EMPAVELI dure environ 30 minutes (si vous utilisez deux sites de perfusion) ou environ 60 minutes (si vous utilisez un seul site de perfusion).

Dose habituelle :

- Dose de 1 080 mg d'EMPAVELI deux fois par semaine par perfusion sous-cutanée.
- Ne modifiez PAS votre dose ou l'intervalle entre la prise de dose sans consulter votre professionnel de la santé. S'il y a une augmentation de vos taux de LDH (une enzyme dans votre sang), votre professionnel de la santé pourrait ajuster votre dose en vous disant de prendre EMPAVELI tous les trois jours (p. ex., le Jour 1, le Jour 4, le Jour 7, le Jour 10, le Jour 13, etc.).

Patients qui passent d'un traitement par un médicament inhibiteur du C5 à EMPAVELI

- **Si vous passez d'un médicament inhibiteur du C5 (c'est-à-dire, éculizumab ou ravulizumab) pour le traitement de l'HPN à EMPAVELI :**
 - Les quatre premières semaines, prenez EMPAVELI et votre traitement inhibiteur du C5 :
 - dose de 1 080 mg d'EMPAVELI deux fois par semaine (le Jour 1 et le Jour 4 de chaque semaine de traitement)
 - dose actuelle de médicament inhibiteur du C5, comme prescrite.
 - Après quatre semaines, arrêtez de prendre votre médicament inhibiteur du C5. Continuez à prendre une dose de 1 080 mg d'EMPAVELI deux fois par semaine.

Arrêt du traitement par EMPAVELI

- Votre professionnel de la santé vous dira pendant combien de temps vous devez prendre ce médicament. Si vous souhaitez arrêter de prendre EMPAVELI, vous devez d'abord en parler avec votre professionnel de la santé. L'arrêt brutal d'EMPAVELI peut avoir des conséquences graves.
- Si votre professionnel de la santé décide d'arrêter votre traitement par ce médicament, suivez ses instructions pour savoir comment arrêter.
- **L'arrêt du traitement par EMPAVELI peut entraîner une destruction des globules rouges due à l'HPN.** Votre professionnel de la santé vous suivra de très près pendant au moins huit semaines après l'arrêt du traitement pour l'apparition de signes de destruction des globules rouges (hémolyse) due à l'HPN. La dégradation des globules rouges est susceptible de provoquer les symptômes ou les problèmes suivants :
 - diminution du taux d'hémoglobine
 - fatigue

- dans le sang/nombre de globules rouges
- caillots sanguins (thrombose)
- sang dans l'urine
- douleurs abdominales (au ventre)
- essoufflement
- difficulté à avaler
- dysfonction érectile (DE) chez les hommes

Si vous présentez l'un de ces signes et symptômes, contactez votre professionnel de la santé.

Surdosage :

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

Dose manquée :

Si vous oubliez une dose d'EMPAVELI, prenez la dose oubliée dès que possible. Prenez votre prochaine dose à l'heure prévue.

Quels sont les effets indésirables possibles de l'utilisation d'EMPAVELI?

Ce qui suit ne constitue pas tous les effets indésirables possibles que vous pourriez avoir en prenant EMPAVELI. Si vous ressentez des effets indésirables non mentionnés ici, parlez-en à votre professionnel de la santé.

- réactions au site d'injection (rougeurs, gonflement ou durcissement de la peau)
- diarrhée
- démangeaisons au site d'injection
- maux de tête

Des anomalies dans les résultats des tests sanguins ont été observées chez des patients prenant EMPAVELI. Votre professionnel de la santé décidera à quel moment effectuer des tests sanguins et interprétera les résultats.

Effets indésirables graves et que faire à leur sujet			
Symptôme ou effet	Parlez-en à votre professionnel de la santé		Arrêtez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale immédiate
	Seulement si grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENTS			
Fièvre		x	
Hémolyse (destruction des globules rouges) : faible numération globulaire (anémie), fatigue, difficulté à fonctionner, douleur, urine foncée, essoufflement et caillots sanguins		x	
Hypersensibilité (réaction allergique) : essoufflement, difficulté à respirer, douleur thoracique, enflure du visage, de la langue ou de la gorge, sensation de vertige, évanouissement, démangeaisons de la peau, éruption cutanée			x
RARES			
Hypertension (pression artérielle élevée) : vous pourriez ne présenter aucun symptôme, mais les symptômes possibles associés à la pression artérielle élevée sont : mal de tête, vision trouble, fatigue, battements cardiaques irréguliers, rapides ou forts		x	
Paralysie du visage		x	
Thrombocytopénie (faible numération des plaquettes sanguines) : ecchymoses ou saignement prolongé en cas de blessure, fatigue et faiblesse		x	

Si vous avez un symptôme gênant ou un effet indésirable qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave suffisamment pour interférer avec vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez signaler tous les effets indésirables soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- visitant la page Web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffetcanada.html>) pour obtenir des renseignements sur la façon de faire un signalement en ligne, en envoyant un message par courriel ou par télécopieur, ou
- téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'information sur la façon de gérer vos effets indésirables. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conservez les flacons d'EMPAVELI au réfrigérateur (- entre 2 °C et 8 °C) dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas EMPAVELI au-delà de la date de péremption indiquée sur la boîte.

Gardez EMPAVELI hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez plus d'informations sur EMPAVELI :

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Vous trouverez la monographie complète du produit qui est préparée pour les professionnels de la santé et comprend ces Renseignements pour les patients sur le médicament en visitant le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-de-donnees-produits-medicaments.html>); le site Web du fabricant www.sobi.ca, ou en composant le 1 833 697-0049.

Cette notice a été préparée par :

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76, Stockholm
Suède

EMPAVELI^{MC} est une marque de commerce de Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).
Droit d'auteur 2022 Swedish Orphan Biovitrum (publ). Tous droits réservés.

Dernière révision le 07 DEC 2022

INSTRUCTIONS D'UTILISATION

Pr **EMPAVELI^{mc}** (injection de pegcétacoplan)

Solution pour perfusion en sous-cutanée


VEUILLEZ LIRE CES INSTRUCTIONS AVANT UTILISATION



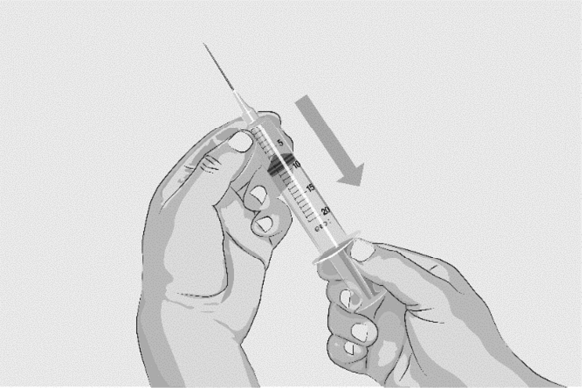
Lisez ces instructions d'utilisation avant de commencer à utiliser EMPAVELI et chaque fois que vous recevez une recharge. Elles pourraient contenir de nouveaux renseignements. Ce guide d'information ne remplace pas une discussion avec votre professionnel de la santé au sujet de votre état de santé ou de votre traitement. Votre professionnel de la santé vous montrera, à vous ou à votre aidant, comment perfuser EMPAVELI de la bonne manière avant la première utilisation. Veuillez également lire attentivement la notice d'information pour les patients sur le médicament et demander des éclaircissements à votre professionnel de la santé sur toute instruction que vous ne comprenez pas.

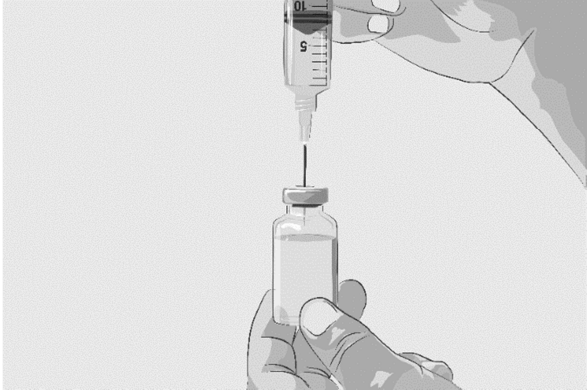

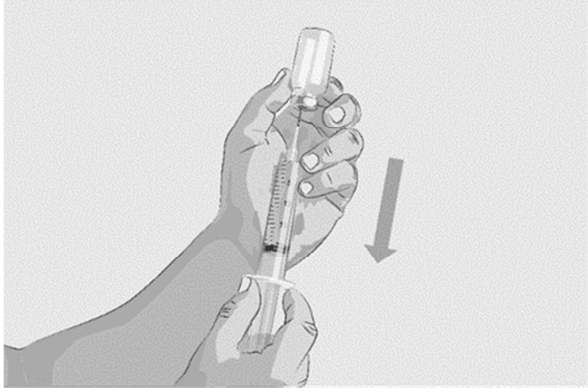
INFORMATIONS DE CONSERVATION

- Conservez les flacons d'EMPAVELI au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
- N'utilisez pas EMPAVELI au-delà de la date de péremption indiquée sur la boîte.

Gardez EMPAVELI hors de la portée et de la vue des enfants.

<p>Étape 1</p>	<p>Se préparer pour la perfusion</p> <p>Avant de commencer :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Choisissez un plan de travail plat et bien éclairé, comme une table. • Retirez une boîte contenant un seul flacon du réfrigérateur. Laissez le flacon dans la boîte revenir à la température ambiante pendant 30 minutes environ. • N'essayez PAS de le réchauffer plus vite. <p>Rassemblez le matériel dont vous avez besoin (voir la Figure A) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pompe à perfusion et mode d'emploi du fabricant (non présents sur l'illustration) • Seringue compatible avec votre pompe à perfusion • Aiguille de transfert OU dispositif de transfert sans aiguille pour prélever le médicament du flacon • Nécessaire à perfusion (non présent sur l'illustration; varie selon les instructions du fabricant du dispositif) • Tubulure de perfusion • Contenant pour objets tranchants • Compresses imprégnées d'alcool • Gaze et ruban adhésif, ou pansement transparent 	<p>Figure A : Matériel</p> 
	<p>Nettoyez bien votre plan de travail à l'aide d'une lingette imbibée d'alcool.</p>	
	<p>Lavez-vous bien les mains avec de l'eau et du savon. Séchez-vous les mains.</p>	

<p>Étape 2</p>	<p>Vérifiez le flacon et le liquide</p> <p>Retirez le flacon de la boîte. Regardez attentivement le liquide dans le flacon.</p> <p>EMPAVELI est une solution claire, incolore à légèrement jaunâtre. Vérifiez l'absence de particules ou de changement de couleur (voir la Figure B).</p> <p>Ne PAS utiliser le flacon si :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le liquide paraît trouble, contient des particules ou a pris une couleur jaune foncé. • La capsule de protection amovible est absente ou endommagée. • La date de péremption indiquée sur l'étiquette est dépassée. 	<p>Figure B</p> 
<p>Étape 3</p>	<p>Préparez et remplissez la seringue</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retirez la capsule de protection amovible du flacon de façon à exposer la partie centrale du bouchon en caoutchouc gris du flacon d'EMPAVELI (voir la Figure C). Jetez le couvercle. • Nettoyez le bouchon avec une nouvelle lingette imbibée d'alcool et laissez-le sécher. <p>Option 1 : Si vous utilisez un dispositif de transfert sans aiguille (tel qu'un adaptateur pour flacon), suivez les instructions fournies par le fabricant du dispositif.</p> <p>OU</p> <p>Option 2 : Si vous utilisez une aiguille de transfert et une seringue, suivez les instructions ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fixez une aiguille de transfert stérile sur une seringue stérile. • Tirez sur le piston pour remplir la seringue d'air jusqu'à la marque de 20 mL (voir la Figure D). • Assurez-vous que le flacon est en position verticale. Ne retournez PAS le flacon. Introduisez l'aiguille de transfert attachée à la seringue à travers le centre du bouchon du flacon. 	<p>Figure C</p>  <p>Figure D</p> 

	<ul style="list-style-type: none"> • La pointe de l'aiguille de transfert ne doit pas toucher la solution pour éviter de créer des bulles (voir la Figure E). • Appuyez délicatement de façon à transférer l'air de la seringue dans le flacon. L'air transféré dans le flacon permettra de prélever plus facilement le médicament. • Retournez le flacon et insérez l'aiguille dans la solution (voir la Figure F). 	<p>Figure E</p>   <p>Figure F</p>
	<p>Tout en maintenant la pointe de l'aiguille de transfert dans la solution, tirez lentement sur le piston afin d'aspirer la totalité du liquide d'EMPAVELI dans la seringue (voir la Figure G).</p> <p>Retirez la seringue remplie et l'aiguille de transfert du flacon.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ne remettez PAS le capuchon sur l'aiguille de transfert. Dévissez l'aiguille et jetez-la dans le conteneur pour objets tranchants. 	<p>Figure G</p> 
<p>Étape 4</p>	<p>Préparez la pompe à perfusion et la tubulure</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rassemblez le matériel de la pompe à perfusion et suivez les instructions du fabricant du dispositif pour préparer la pompe et la tubulure. 	

Étape 5

Préparez le ou les sites de perfusion

- Choisissez une zone sur votre abdomen [à l'exception de la zone de 5 centimètres (2 pouces) autour du nombril], les cuisses, les hanches ou le haut des bras pour la ou les perfusions (voir la [Figure H](#)).

Évitez d'administrer la perfusion dans les zones suivantes :

- N'administrez PAS la perfusion dans les régions de peau présentant une sensibilité, un bleu, une rougeur ou un durcissement.
 - Évitez d'administrer la perfusion dans les tatouages, les cicatrices ou les vergetures.
-
- Utilisez un ou des sites différents de celui/ceux utilisés lors de la dernière perfusion d'EMPAVELI. Si vous utilisez plusieurs sites de perfusion, ils doivent être espacés d'au moins 7,5 centimètres (3 pouces). Changez (alternez) les sites de perfusion à chaque nouvelle administration de perfusion (voir la [Figure I](#)).
-
- Nettoyez la peau à chaque site de perfusion avec une nouvelle lingette imbibée d'alcool, en commençant par le centre de chaque site de perfusion et en travaillant vers l'extérieur dans un mouvement circulaire (voir la [Figure J](#)).
 - Laissez sécher la peau.

Figure H

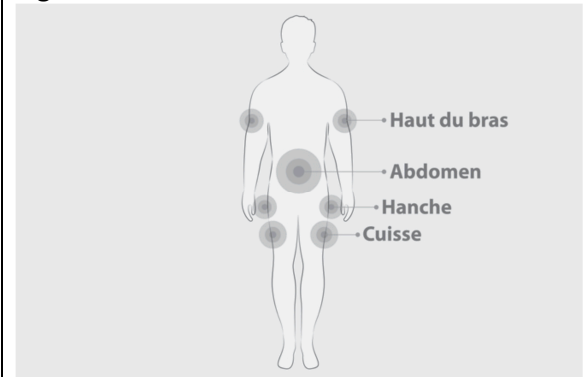


Figure I

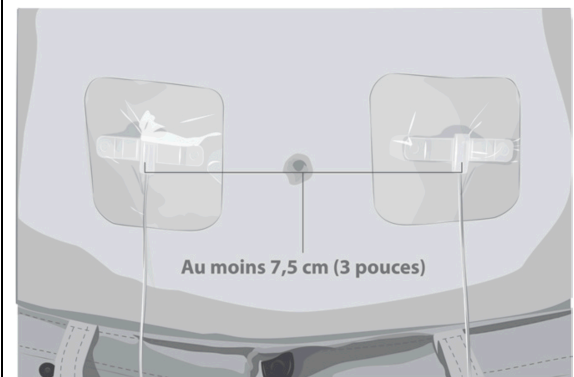
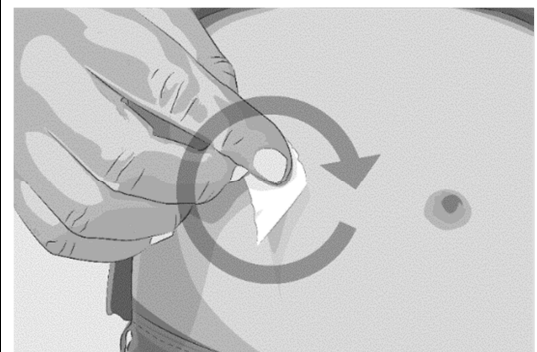
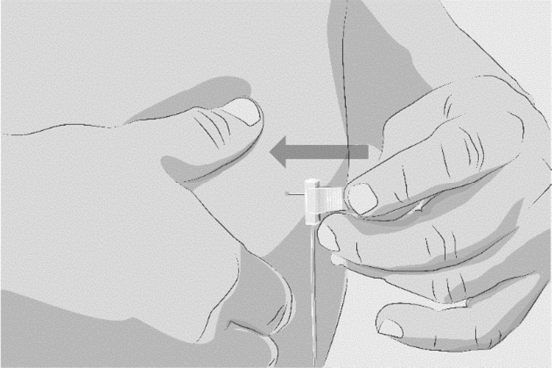
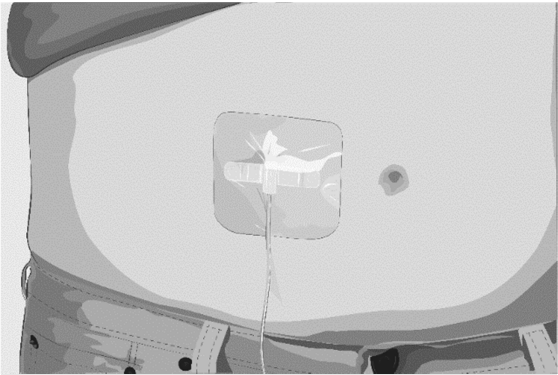



Figure J



<p>Étape 6</p>	<p>Insérez et fixez la ou les aiguilles de perfusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pincez la peau entre votre pouce et votre index autour du site de perfusion (là où vous prévoyez d'insérer l'aiguille). • Insérez l'aiguille dans la peau (voir la Figure K). Suivez les instructions du fabricant du dispositif concernant l'angle d'insertion de l'aiguille. • Fixez la ou les aiguilles à l'aide de gaze et de ruban adhésif ou d'un pansement transparent appliqués sur le ou les sites de perfusion (voir la Figure L). 	<p>Figure K</p>  <p>Figure L</p> 
<p>Étape 7</p>	<p>Commencez la perfusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suivez les instructions du fabricant du dispositif pour démarrer la perfusion. • Commencez la perfusion immédiatement après avoir aspiré EMPAVELI dans la seringue. <p>La perfusion d'EMPAVELI prend environ 30 minutes (si vous utilisez deux sites de perfusion) ou environ 60 minutes (si vous utilisez un site de perfusion).</p>	
<p>Étape 8</p>	<p>Terminez la perfusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suivez les instructions du fabricant du dispositif pour terminer la perfusion. 	
<p>Étape 9</p>	<p>Consignez la perfusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consignez votre administration selon les directives de votre professionnel de la santé. 	

Étape 10	Nettoyez <ul style="list-style-type: none">• Une fois la perfusion terminée, retirez le pansement et retirez lentement la ou les aiguilles. Appliquez un pansement neuf sur le ou les sites de perfusion.• Déconnectez le nécessaire de perfusion de la pompe et jetez-le dans le conteneur pour objets tranchants ou résistant aux perforations pour une élimination en toute sécurité (voir la Figure M).• Jetez tout le matériel jetable utilisé ainsi que tout produit inutilisé et le flacon vide, comme recommandé par votre professionnel de la santé.• Nettoyez et rangez la pompe à perfusion conformément aux instructions du fabricant du dispositif.• Lorsque votre conteneur d'élimination des objets tranchants est presque plein, jetez-le conformément aux exigences locales ou selon les instructions de votre professionnel de la santé.	Figure M  A grayscale illustration showing a hand holding a sharp object, such as a needle, and disposing of it into a black sharps container. The container is a rectangular box with a white label and a lid that is slightly ajar. The background is a simple light gray surface.
-----------------	---	---

Appelez votre professionnel de la santé pour discuter de toute question que vous pourriez avoir. Pour toute question ou préoccupation, visitez le site Web du fabricant www.sobi.ca ou appelez le 1 833 697-0049.

Cette notice a été préparée par :
Swedish Orphan Biovitrum AB, SE-112 76 Stockholm, Suède

EMPAVELI^{MC} est une marque de commerce de Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).
Droit d'auteur 2022 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). Tous droits réservés.

Dernière révision le 07 DEC 2022