

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

^{Pr} RYSTIGGO®
injection de rozanolixizumab
Solution, 140 mg/mL, voie sous-cutanée

Inhibiteur du récepteur Fc néonatal
[Code ATC : L04AG16]

UCB Canada Inc.
2201 Bristol Circle, bureau 602
Oakville (Ontario)
L6H 0J8

Date de l'autorisation initiale :
28 mars 2025

Date de révision :
25 avril 2025

Numéro de contrôle : 274979

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Sans objet.

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	4
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Femmes qui allaitent	9
7.1.3 Enfants et adolescents	9
7.1.4 Personnes âgées	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	9
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	10
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques.....	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.4 Interactions médicament-médicament	12

9.5	Interactions médicament-aliment	12
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	12
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	12
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	12
10.1	Mode d'action	12
10.2	Pharmacodynamie	12
10.3	Pharmacocinétique	13
10.4	Immunogénicité	14
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	14
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	14
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	15
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	15
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	16
14.1	Études cliniques par indication	16
	Myasthénie grave généralisée (MGg).....	16
15	MICROBIOLOGIE.....	19
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	20
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S	22

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

RYSTIGGO (injection de rozanolixizumab) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myasthénie grave généralisée (MGg) présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RAch) ou des anticorps anti-tyrosine kinase spécifique du muscle (MuSK).

1.1 Enfants

Pédiatrie (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Gériatrie (≥ 65 ans) : Les données provenant de l'étude contrôlée par placebo (n = 17) sur l'innocuité et l'efficacité de RYSTIGGO administré à la dose recommandée à des patients de 65 ans et plus atteints d'une MGg sont limitées. Le nombre de patients de 65 ans et plus n'est pas suffisant pour déterminer si la réponse au traitement de ces derniers est comparable à celle des patients plus jeunes (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

RYSTIGGO est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

RYSTIGGO ne doit être préparé et administré que par un professionnel de la santé.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée est administrée par perfusion sous-cutanée une fois par semaine pendant 6 semaines (ce qui correspond à un cycle de traitement) au moyen d'une pompe à perfusion et à un débit maximal de 20 mL par heure.

Le [Tableau 1](#) indique la dose hebdomadaire totale de RYSTIGGO recommandée en fonction du poids corporel du patient.

Tableau 1 – Dose recommandée en fonction du poids corporel

Poids corporel	≥ 35 à < 50 kg	≥ 50 à < 70 kg	≥ 70 à < 100 kg	≥ 100 kg
Dose hebdomadaire (mg)	280 mg	420 mg	560 mg	840 mg
Dose hebdomadaire (mL)	2 mL	3 mL	4 mL	6 mL
Nombre de flacons à utiliser*	1	2	2	3

* Chaque flacon contient un volume excédentaire pour l'amorçage de la tubulure de perfusion. Pour les directives détaillées de préparation et d'administration, voir la section [4.4 Administration](#) ci-dessous.

Administrar les cycles de traitement subséquents en fonction de l'évaluation clinique. La fréquence des cycles de traitement peut varier d'un patient à l'autre. L'innocuité de l'instauration de cycles de traitement subséquents plus tôt que 4 semaines après la dernière perfusion du cycle précédent n'a pas été établie.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de RYSTIGGO chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'emploi de RYSTIGGO n'est pas indiqué chez les patients pédiatriques.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est requis (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées](#)).

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est requis. Les données sur l'innocuité et l'efficacité chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe de 30 à 59 mL/min/1,73 m²) sont limitées, et il n'y a pas de données sur l'innocuité et l'efficacité chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale](#)).

4.4 Administration

RYSTIGGO est destiné à une perfusion sous-cutanée uniquement au moyen d'une pompe à perfusion. Des pompes à perfusion, des seringues et des nécessaires à perfusion conçus pour l'administration sous-cutanée de produits médicaux doivent être utilisés. Pour les renseignements complets sur la préparation et l'administration de RYSTIGGO, consulter les directives du fabricant de la pompe à perfusion. Il est recommandé d'utiliser des pompes qui permettent le pré-réglage du volume à administrer, car chaque flacon contient un volume excédentaire pour l'amorçage de la tubulure de perfusion.

Voici les recommandations pour l'administration de RYSTIGGO :

- Les limites d'alarme d'occlusion du pousse-seringue doivent être réglées à leur maximum.
- La longueur de la tubulure d'administration doit être de 61 cm (24 po) ou moins.
- Le nécessaire à perfusion doit être muni d'une aiguille de calibre 26 ou d'un plus gros diamètre.

Avant de préparer et d'administrer la solution de RYSTIGGO, lire les directives d'utilisation ci-dessous.

- Utiliser une technique d'asepsie pour la préparation et l'administration de RYSTIGGO.
- Avant l'administration de RYSTIGGO, laisser les flacons atteindre la température ambiante. Cela prendra entre 30 et 120 minutes. Ne pas utiliser de dispositif chauffant. Garder les flacons dans leur emballage d'origine pour les protéger de la lumière jusqu'au moment de l'utilisation. Ne pas les agiter.
- Administrer la perfusion de RYSTIGGO dans les 4 heures qui suivent l'ouverture du flacon. RYSTIGGO doit être administré immédiatement après l'amorçage du nécessaire à perfusion.
- Avant l'administration de RYSTIGGO, il faut examiner visuellement le flacon afin de s'assurer que la solution est exempte de particules et qu'elle n'a pas changé de couleur. La solution doit être incolore à jaune brunâtre pâle, et limpide à légèrement opalescente. Ne pas utiliser un flacon si la solution est trouble, si elle contient des particules étrangères ou si elle a changé de couleur.
- Utiliser une aiguille de transfert pour remplir la seringue.
- Enlever l'aiguille de la seringue et fixer le nécessaire à perfusion à la seringue.

- RYSTIGGO ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments au moment de son administration.
- Pour préparer la pompe et amorcer la tubulure, suivre les directives du fabricant du dispositif.
- Chaque flacon contient un volume excédentaire (pour permettre l'amorçage de la tubulure de perfusion). Il faut donc prérégler le volume à administrer. Si une pompe programmable n'est pas utilisée, le volume dans la seringue doit être réglé à la dose prescrite avant l'administration.
- Choisir un point de perfusion dans la partie inférieure droite ou gauche de l'abdomen, sous le nombril, et le nettoyer avec un tampon imbibé d'alcool. Aucun autre point de perfusion n'a été évalué dans le cadre du programme de développement clinique. Ne pas injecter le médicament dans une zone où la peau est sensible, rouge, dure ou contusionnée. Éviter également les tatouages, les cicatrices et les vergetures. Changer de point de perfusion pour les administrations subséquentes.
- Introduire l'aiguille du nécessaire à perfusion dans le point de perfusion et fixer l'aiguille à la peau au moyen d'un tampon de gaze stérile et de ruban adhésif ou d'un pansement transparent.
- Administrer la perfusion de RYSTIGGO à un débit constant d'au maximum 20 mL par heure.
- Il faut surveiller les patients durant le traitement par RYSTIGGO et pendant les 15 minutes qui suivent l'administration afin de repérer tout signe ou symptôme de réactions d'hypersensibilité (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité et réactions liées à la perfusion](#)).
- Une fois la perfusion terminée, **ne pas purger** la tubulure, car le volume de perfusion a été ajusté en tenant compte des pertes dans la tubulure.
- Retirer l'aiguille du point de perfusion.
- Chaque flacon de RYSTIGGO ne doit être utilisé qu'une seule fois. RYSTIGGO ne contient aucun agent de conservation. **Jeter toute portion inutilisée de la solution** (voir [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#)).

4.5 Dose oubliée

Si une perfusion est manquée, RYSTIGGO peut être administré jusqu'à 4 jours après le moment prévu de la perfusion. Reprendre ensuite le calendrier d'administration initialement établi jusqu'à ce que le cycle de traitement soit terminé.

5 SURDOSAGE

On ne dispose pas de données sur les symptômes associés à une surdose de RYSTIGGO.

Des doses sous-cutanées uniques allant jusqu'à 20 mg/kg (2162 mg) de même que des doses sous-cutanées d'environ 10 mg/kg (1120 mg) administrées une fois par semaine pendant 52 semaines ont été administrées conformément aux protocoles d'études cliniques sans qu'aucune toxicité limitant la dose ne soit observée.

En cas de surdose, il est recommandé de surveiller étroitement l'apparition d'effets indésirables et d'instaurer immédiatement les mesures de soutien nécessaires.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, y compris des agents biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de noter le nom commercial et la dénomination commune (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 2 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Solution à 140 mg/mL, flacons à dose unique (2 mL)	L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-proline, polysorbate 80, eau pour injection

RYSTIGGO se présente sous la forme suivante :

- Boîte contenant un flacon de verre à dose unique de 280 mg / 2 mL.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Surveillance clinique

Un nombre limité de patients ont reçu plusieurs traitements cycliques de RYSTIGGO à la dose recommandée. RYSTIGGO est un traitement cyclique administré en présence de symptômes. En raison de la variabilité de la réponse clinique individuelle et des fluctuations attendues des manifestations de la maladie, les patients doivent être surveillés de près. Dans le cadre du programme de développement clinique, 13,8 % des patients ont signalé une aggravation des symptômes pouvant aller jusqu'à une crise de myasthénie (2,1 %) malgré le traitement par RYSTIGGO (à une dose d'environ 7 mg/kg ou d'environ 10 mg/kg).

Poids corporel < 50 kg

Un nombre très limité de patients ayant un poids corporel inférieur à 50 kg ont été évalués dans le cadre du programme d'essais cliniques. L'efficacité d'un traitement cyclique répété par RYSTIGGO était par ailleurs plus variable dans cette population (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Excipients

Ce médicament contient 29 mg de proline par mL.

Il ne doit être utilisé chez des patients présentant une hyperprolinémie que si aucun autre traitement n'est disponible.

Crise de myasthénie

Le traitement par RYSTIGGO n'a pas été évalué chez des patients présentant une crise de myasthénie imminente ou manifeste. Il faut tenir compte de la séquence d'instauration des traitements établis de

la crise de myasthénie grave (MG) et de RYSTIGGO, ainsi que de leurs interactions potentielles (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Système immunitaire

Infections

Étant donné son mode d'action, le rozanolixizumab pourrait accroître le risque d'infection (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Le traitement par RYSTIGGO ne doit pas être entrepris en présence d'une infection évolutive d'importance clinique, tant que celle-ci n'est pas guérie ou traitée adéquatement. Surveiller les signes et les symptômes cliniques d'infection pendant le traitement par RYSTIGGO. Si une infection évolutive d'importance clinique survient, envisager d'interrompre le traitement par RYSTIGGO jusqu'à ce que l'infection se soit résorbée.

Immunisation

Les effets de l'immunisation par des vaccins pendant le traitement par RYSTIGGO n'ont pas été étudiés. L'innocuité de l'immunisation à l'aide d'un vaccin vivant ou atténué de même que la réponse à l'immunisation par tout type de vaccin sont inconnues. Comme RYSTIGGO entraîne une réduction de la concentration d'IgG, l'administration d'un vaccin vivant ou atténué pendant le traitement par RYSTIGGO est déconseillée. Il faut évaluer la nécessité d'administrer les vaccins recommandés en fonction de l'âge en vertu des lignes directrices en matière d'immunisation avant d'entreprendre un cycle de traitement par RYSTIGGO et administrer les vaccins au moins 4 semaines avant l'instauration du traitement par RYSTIGGO. Tous les autres vaccins doivent être administrés au moins 2 semaines après la dernière perfusion d'un cycle de traitement et 4 semaines avant l'instauration du prochain cycle de traitement par RYSTIGGO.

Système neurologique

Méningite aseptique

Des cas sérieux de méningite aseptique d'origine médicamenteuse ont été signalés après un traitement par RYSTIGGO (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Si des symptômes évoquant une méningite aseptique se manifestent, un bilan diagnostique doit être réalisé, et un traitement doit être instauré selon les normes de soins en vigueur.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

Les effets de RYSTIGGO sur la fertilité humaine sont inconnus.

Sensibilité/résistance

Réactions d'hypersensibilité et réactions liées à la perfusion

Des réactions d'hypersensibilité, y compris des œdèmes de Quincke et des éruptions cutanées, ont été observées chez des patients traités par RYSTIGGO (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il faut surveiller les patients durant le traitement par RYSTIGGO et pendant les 15 minutes qui suivent l'administration afin de repérer tout signe ou symptôme de réactions d'hypersensibilité. Si une réaction d'hypersensibilité se produit pendant l'administration, il faut interrompre la perfusion et instaurer les mesures de soutien indiquées, au besoin. Une fois que la réaction a disparu, la perfusion peut être reprise avec prudence selon la gravité de la réaction et les résultats de l'évaluation clinique.

Il faut informer les patients des signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité et leur conseiller de communiquer avec leur professionnel de la santé, le cas échéant.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les données sont insuffisantes pour tirer des conclusions sur l'emploi de RYSTIGGO chez la femme enceinte. Selon les données tirées des études menées chez les animaux, RYSTIGGO peut avoir des effets nocifs sur le fœtus. L'administration de rozanolixizumab à des macaques de Buffon gravides a entraîné une augmentation des avortements spontanés. Les concentrations plasmatiques totales d'IgG étaient réduites chez les animaux gravides, ce qui concorde avec le mode d'action pharmacologique attendu. Les concentrations d'IgG chez les petits étaient également très faibles à la naissance, ce qui indique que le transfert des IgG de la mère au fœtus par la barrière placentaire est inhibé. De faibles concentrations de rozanolixizumab ont parfois été détectées dans le plasma des petits à la naissance, ce qui laisse penser que le médicament peut traverser la barrière placentaire (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Par mesure de précaution, éviter l'emploi de RYSTIGGO pendant la grossesse.

Étant donné que RYSTIGGO devrait réduire les taux d'anticorps IgG de la mère et inhiber le transfert des anticorps maternels au fœtus, la protection passive du nouveau-né devrait également être réduite. Il faut sopeser les risques et bienfaits avant d'administrer des vaccins vivants ou atténués à des nourrissons nés de femmes ayant reçu RYSTIGGO pendant la grossesse.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Nous ne disposons d'aucune donnée concernant la présence de RYSTIGGO dans le lait humain, les effets sur le nourrisson allaité ou les effets sur la production de lait maternel. Étant donné que les IgG maternels sont excrétées dans le lait humain, on ne peut écarter le risque pour le nouveau-né ou le nourrisson allaité. Il faut tenir compte des bienfaits de l'allaitement pour le développement et la santé de l'enfant, ainsi que de la nécessité clinique d'administrer RYSTIGGO à la mère et de tout risque d'effet indésirable de RYSTIGGO sur l'enfant allaité.

7.1.3 Enfants et adolescents

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données provenant de l'étude contrôlée par placebo (n = 17) sur l'innocuité et l'efficacité de RYSTIGGO administré à la dose recommandée à des patients de 65 ans et plus atteints d'une MGg sont limitées. Le nombre de patients de 65 ans et plus n'est pas suffisant pour déterminer si la réponse au traitement de ces derniers est comparable à celle des patients plus jeunes (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans l'étude contrôlée par placebo (étude 1) et une étude de prolongation menées auprès de patients atteints de MGg (durée médiane de l'étude : 24,20 mois; nombre médian de cycles de traitement : 6), sur les 188 patients ayant reçu RYSTIGGO, 29,3 % ont présenté des effets indésirables sérieux, 33,0 % ont présenté des effets indésirables graves, et 17,6 % ont présenté des effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement. Les effets indésirables le plus fréquemment signalés (≥ 10 %) chez les patients atteints de MG étaient les céphalées (50,0 %), la diarrhée (33,5 %), l'infection à COVID-19 (21,8 %), la

pyrexie (20,7 %), les nausées (17,6 %), l'arthralgie (12,2 %), la rhinopharyngite (12,2 %), les douleurs abdominales (10,1 %), l'aggravation de la MG (13,8 %), la diminution des concentrations d'IgG (11,2 %) et les infections des voies respiratoires supérieures (10,1 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Dans une étude contrôlée par placebo (étude 1) menée auprès de patients atteints de MGg, 133 patients ont reçu un cycle de traitement par RYSTIGGO, lequel consistait en l'administration hebdomadaire d'une dose de RYSTIGGO déterminée en fonction de poids pendant 6 semaines, suivie d'une période d'observation de 8 semaines. La dose de RYSTIGGO déterminée en fonction du poids correspondait à environ 7 mg/kg (ce qui correspond à la dose recommandée; voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)) ou à une dose plus élevée.

Dans une étude de prolongation, l'intervalle minimal entre les cycles de traitement subséquents établi dans le protocole de l'étude était de 4 semaines après la dernière perfusion du cycle de traitement précédent. L'innocuité de l'instauration de cycles de traitement subséquents plus tôt que 4 semaines après la dernière perfusion du cycle précédent n'a pas été établie.

Le [Tableau 3](#) résume les effets indésirables survenus à une fréquence de 5 % ou plus et à une fréquence supérieure à celle observée dans le groupe placebo chez des patients adultes atteints d'une MGg et traités par RYSTIGGO.

Tableau 3 – Effets indésirables signalés à une fréquence de ≥ 5 % et à une fréquence supérieure à celle observée dans le groupe placebo chez des patients atteints d'une MGg et traités par RYSTIGGO lors de l'étude 1

Effet indésirable	RYSTIGGO N = 133 n (%)	Placebo N = 67 n (%)
Troubles du système nerveux		
Céphalées ¹	58 (43,6)	13 (19,4)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	27 (20,3)	9 (13,4)
Nausées	13 (9,8)	5 (7,5)
Douleur abdominale ²	10 (7,5)	4 (6,0)
Infections et infestations		
Infections des voies respiratoires supérieures ³	11 (8,3)	4 (6,0)

Effet indésirable	RYSTIGGO N = 133 n (%)	Placebo N = 67 n (%)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruption cutanée ⁴	9 (6,8)	2 (3,0)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs		
Arthralgie	9 (6,8)	2 (3,0)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Pyrexie	22 (16,5)	1 (1,5)
Réactions au point d'injection ⁵	7 (5,3)	1 (1,5)

¹ Inclut les céphalées et les migraines.

² Inclut les douleurs abdominales, les douleurs abdominales hautes et l'inconfort abdominal.

³ Inclut la rhinopharyngite, les infections des voies respiratoires supérieures, la rhinite et la sinusite.

⁴ Inclut l'éruption cutanée, l'éruption papuleuse et l'éruption érythémateuse.

⁵ Inclut l'éruption cutanée au point d'injection, la réaction au point d'injection, l'érythème au point d'injection, l'inflammation au point d'injection, la gêne au point d'injection, l'érythème au point de perfusion, la douleur au point de perfusion et l'urticaire au point d'injection.

Infections

Dans l'étude 1 et dans une étude de prolongation, sur 188 patients ayant reçu RYSTIGGO, 109 (58,0 %) ont signalé des infections. Les infections courantes (survenues à une fréquence d'au moins 5 %) étaient l'infection des voies respiratoires supérieures (ce qui inclut la rhinopharyngite, l'infection des voies respiratoires supérieures, la rhinite et la sinusite; 23,4 %), l'infection à COVID-19 (21,8 %), l'infection des voies urinaires (6,9 %) et l'infection par le virus herpès simplex (ce qui inclut l'herpès simplex et l'herpès buccal; 5,3 %). Des infections sérieuses ont été signalées chez 6,4 % des patients ayant reçu RYSTIGGO, et 4,8 % des cas d'infections ont entraîné l'abandon du traitement par RYSTIGGO. Trois cas de pneumonie mortelle ont été signalés, dont deux ont été causés par une infection à COVID-19 et un, par un pathogène inconnu (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections](#)).

Céphalées

Lors de l'étude 1, 7 (5,3 %) cas de céphalées graves ont été signalés chez des patients recevant RYSTIGGO. Aucun cas de céphalées graves n'a été déclaré chez les patients ayant reçu le placebo. Un patient a été hospitalisé en raison de céphalées graves, et 1 patient a arrêté le traitement en raison de céphalées graves accompagnées de fièvre, de photophobie, de phonophobie, de nausées et de vertiges. Les céphalées sont survenues plus fréquemment après la première perfusion de RYSTIGGO ainsi que dans les 4 jours suivant une perfusion.

Méningite aseptique

Dans les essais cliniques, 1 participant atteint de MGg et 2 participants atteints d'une autre maladie neurologique ont présenté un effet indésirable sérieux, soit une méningite aseptique d'origine médicamenteuse. La méningite aseptique a entraîné l'hospitalisation de 2 participants. Tous les participants ayant présenté une méningite aseptique se sont complètement rétablis après l'interruption du traitement.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Lors de l'étude à double insu et contrôlée par placebo, les effets indésirables suivants ont été signalés à une fréquence < 5 % chez les patients traités par RYSTIGGO et chez plus d'un patient à une fréquence (%) supérieure à celle observée dans le groupe placebo.

Troubles gastro-intestinaux : vomissements

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : myalgie

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée. Les interactions avec les médicaments à forte liaison protéique ou avec les médicaments qui sont des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs des isoenzymes ou des transporteurs du cytochrome P450 sont improbables.

Comme le rozanolixizumab perturbe les mécanismes de recyclage de l'immunoglobuline G (IgG) par le récepteur Fc néonatal (FcRn), on s'attend à une réduction de la concentration sérique des médicaments à base d'IgG (p. ex., les anticorps monoclonaux et l'immunoglobuline intraveineuse [IgIV]) et des protéines de fusion Fc-peptide lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance ou dans les 2 semaines suivant l'administration de rozanolixizumab. On recommande d'instaurer l'administration de ces médicaments 2 semaines après une perfusion de rozanolixizumab et de surveiller de près toute diminution de leur efficacité lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec le rozanolixizumab.

Le traitement par des immunoglobulines administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée, par plasmaphérèse et par immunoadsorption pourrait diminuer la concentration de rozanolixizumab circulant.

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été étudiées.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été étudiées.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le rozanolixizumab est un anticorps monoclonal humain de l'immunoglobuline de classe G et de sous-classe 4 (IgG4), qui se lie au récepteur Fc néonatal (FcRn) et réduit la concentration sérique de l'IgG et la concentration des auto-anticorps IgG pathogènes en inhibant la liaison de l'IgG au FcRn, un récepteur qui, normalement, protège l'IgG de la dégradation intracellulaire et qui recycle les IgG à la surface des cellules.

10.2 Pharmacodynamie

L'administration sous-cutanée du rozanolixizumab à la dose recommandée une fois par semaine (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)) a entraîné une réduction rapide et soutenue

des concentrations sériques totales d'IgG. Comparativement aux valeurs initiales, des réductions de 45 % en 1 semaine, et allant jusqu'à 73 % après environ 3 semaines, ont été notées. Après l'arrêt du traitement, les concentrations d'IgG sont revenues à leur niveau initial en approximativement 8 semaines.

10.3 Pharmacocinétique

Le rozanolixizumab a présenté une pharmacocinétique non linéaire. Après l'administration sous-cutanée de doses comprises entre 1 mg/kg et 20 mg/kg (plus de deux fois la dose maximale recommandée d'environ 7 mg/kg), l'exposition au rozanolixizumab a augmenté dans une plus grande mesure que proportionnellement à la dose.

Absorption

Le pic plasmatique du rozanolixizumab est atteint en approximativement 2 jours après son administration sous-cutanée à des sujets en bonne santé. Une analyse pharmacocinétique de population a estimé la biodisponibilité absolue du rozanolixizumab à environ 70 % après son administration sous-cutanée.

Distribution

Le volume de distribution apparent du rozanolixizumab est approximativement de 7 L selon l'estimation d'une analyse pharmacocinétique de population.

Métabolisme

Le rozanolixizumab devrait normalement être dégradé en petits peptides et en acides aminés par des voies cataboliques, d'une façon comparable à celle dont les IgG endogènes sont dégradées.

Élimination

La clairance apparente linéaire de la fraction non liée du médicament est approximativement de 0,9 L/jour. La demi-vie du rozanolixizumab dépend de la concentration et ne peut être calculée. Les concentrations plasmatiques de rozanolixizumab sont indétectables dans la semaine qui suit son administration.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : La pharmacocinétique du rozanolixizumab n'a pas été établie chez les enfants.
- **Personnes âgées** : Une analyse pharmacocinétique de population n'a révélé aucun effet d'importance clinique de l'âge sur les paramètres pharmacocinétiques du rozanolixizumab.
- **Sexe** : Une analyse pharmacocinétique de population n'a révélé aucun effet d'importance clinique du sexe sur les paramètres pharmacocinétiques du rozanolixizumab.
- **Origine ethnique** : Une analyse pharmacocinétique de population n'a révélé aucun effet d'importance clinique de la race sur les paramètres pharmacocinétiques du rozanolixizumab.
- **Insuffisance hépatique** : Aucune étude n'a été expressément menée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. D'après une analyse pharmacocinétique de population, les résultats des épreuves biochimiques et fonctionnelles du foie (alanine aminotransférase [ALAT], aspartate aminotransférase [ASAT], phosphatase alcaline et bilirubine) n'ont pas d'effet d'importance clinique sur la clairance linéaire apparente du rozanolixizumab. L'insuffisance hépatique ne devrait pas modifier le profil pharmacocinétique du rozanolixizumab.

- **Insuffisance rénale** : Aucune étude n'a été expressément menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale. D'après une analyse pharmacocinétique de population, la fonction rénale des participants à l'étude qui présentaient une insuffisance rénale légère ou modérée (taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] de 38 à 161 mL/min/1,73 m²) n'a pas eu d'effet d'importance clinique sur la clairance linéaire apparente du rozanolixizumab. L'insuffisance rénale ne devrait pas modifier le profil pharmacocinétique du rozanolixizumab.
- **Poids corporel** : D'après la modélisation démographique des paramètres pharmacocinétiques, l'exposition au rozanolixizumab diminue lorsque le poids corporel augmente. Les doses sont ajustées en fonction des catégories de poids corporel (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

10.4 Immunogénicité

Comme toutes les protéines thérapeutiques, le rozanolixizumab présente un risque d'immunogénicité. La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'essai.

Les données regroupées sur le traitement cyclique provenant du programme de phase 3 indiquent qu'après un cycle de traitement de 6 doses hebdomadaires de rozanolixizumab, 26,9 % (42/156) des patients présentaient des anticorps antimédicament et 10,3 % (16/156), des anticorps classés parmi les anticorps neutralisants. Après 5 nouveaux cycles de traitement, les proportions de patients qui présentaient des anticorps antimédicament et des anticorps neutralisants ont augmenté à 61,4 % (35/57) et à 43,9 % (25/57), respectivement. La présence d'anticorps neutralisants a été associée à une diminution de 24 % de l'exposition plasmatique globale au rozanolixizumab. Bien que les données soient limitées, l'immunogénicité n'avait pas d'effet apparent sur l'efficacité. Le taux de certains effets indésirables (dyslipidémie, infection des voies respiratoires supérieures et dyspnée) était au moins deux fois plus élevé chez les patients présentant des anticorps antimédicament que chez les patients qui n'en présentaient pas.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver RYSTIGGO au réfrigérateur (à une température de 2 à 8 °C ou 36 à 46 °F).

Ne pas le congeler. Ne pas l'agiter.

Garder les flacons dans leur emballage pour les protéger de la lumière.

Chaque flacon de RYSTIGGO ne doit être utilisé que pour une seule dose. RYSTIGGO ne contient aucun agent de conservation.

Toute portion inutilisée du médicament restant dans un flacon ou tout déchet médical doit être jeté conformément aux règlements locaux, sans être utilisé.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

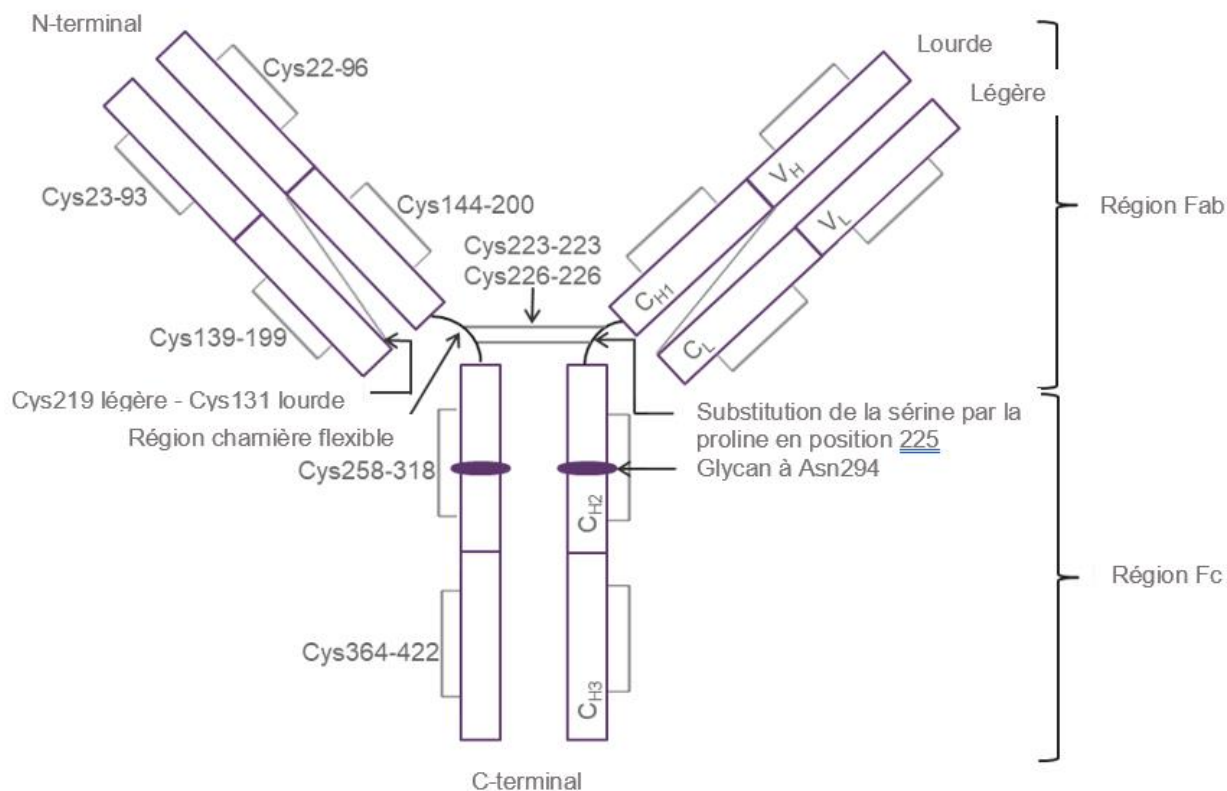
Dénomination commune : rozanolixizumab

Nom chimique : immunoglobuline G4P, anti-FcRn

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{6462}H_{9984}N_{1704}O_{2016}S_{44}$

147846 Da

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Caractéristiques du produit : Le rozanolixizumab est un anticorps IgG4P monoclonal anti-récepteur Fc néonatal (FcRn) humanisé, produit à partir d'une lignée de cellules d'ovaires de hamster chinois génétiquement modifiées. La chaîne légère est constituée de 219 résidus d'acides aminés et la chaîne lourde, de 444 résidus d'acides aminés.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Myasthénie grave généralisée (MGg)

L'efficacité de RYSTIGGO (injection de rozanolixizumab) dans le traitement de la myasthénie grave généralisée (MGg) chez l'adulte a été établie dans le cadre d'une étude multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (étude 1).

Les patients admis à l'étude 1 répondaient aux critères suivants :

- Au moins 18 ans et poids corporel d'au moins 35 kg
- Présence d'auto-anticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine (AChR) ou le récepteur tyrosine kinase musculaire (MuSK)
- Maladie de classe II à IVa selon la classification clinique de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)
- Score total relatif aux activités de la vie quotidienne en présence de myasthénie grave (*Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living* [MG-ADL]) d'au moins 3 (avec au moins 3 points associés aux symptômes non oculaires)
- Score à l'évaluation quantitative de la myasthénie grave (*Quantitative Myasthenia Gravis* [QMG]) d'au moins 11
- Traitement de la MG avant la sélection par une dose stable d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (AChE), d'un corticostéroïde ou d'un immunosuppresseur non stéroïdien, entre autres, en traitement d'association ou en monothérapie
- Candidat à un traitement additionnel comme l'administration intraveineuse d'immunoglobulines et/ou une plasmaphérèse
- Concentration sérique d'IgG d'au moins 5,5 g/L

Les patients étaient exclus de l'étude s'ils avaient un nombre de neutrophiles absolu inférieur à 1500 cellules/mm³, une infection active cliniquement importante ou une infection sérieuse, une infection mycobactérienne, l'hépatite B, l'hépatite C ou une infection par le VIH, ou s'ils avaient reçu un traitement par plasmaphérèse, des immunoglobulines par voie intraveineuse pendant 1 mois et des anticorps monoclonaux de 3 à 6 mois avant le début du traitement.

Tableau 4 – Résumé du plan et des caractéristiques démographiques de l'étude 1 sur la myasthénie grave généralisée

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude 1	Étude de phase III à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	RYSTIGGO à ≈ 7 mg/kg, par perfusion s.-c., une fois par semaine pendant 6 semaines + une période subséquente d'observation allant jusqu'à 8 semaines RYSTIGGO à ≈ 10 mg/kg, par perfusion s.-c., une fois par semaine pendant 6 semaines	Patients adultes atteints d'une myasthénie grave généralisée TOTAL : 200 RYSTIGGO (à ≈ 7 mg/kg) : 66 RYSTIGGO (à ≈ 10 mg/kg) : 67	51,8 (18-89)	Hommes : 39,5 % Femmes : 60,5 %

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
		+ une période subséquente d'observation allant jusqu'à 8 semaines PBO : par perfusion s.-c., une fois par semaine pendant 6 semaines + une période subséquente d'observation allant jusqu'à 8 semaines	PBO : 67		

PBO : placebo; s.-c. : sous-cutanée

Lors de l'étude 1, 200 patients ont été répartis au hasard dans un rapport 1:1:1 pour recevoir soit des doses de RYSTIGGO (n = 133) déterminées en fonction du poids et équivalent à environ 7 mg/kg (n = 66) ou 10 mg/kg (n = 67), soit un placebo (n = 67). Le traitement comprenait l'administration d'une dose par semaine pendant 6 semaines (ce qui correspondait à un cycle de traitement), suivie d'une période d'observation de 8 semaines.

Les caractéristiques initiales étaient similaires dans les différents groupes de traitement, y compris l'âge médian au moment de la sélection (52 ans) et la durée médiane de la maladie (6 ans). Soixante et un pour cent des patients étaient des femmes; 68 % étaient des Blancs, 11 % des Asiatiques, 3 % des Noirs ou Afro-Américains, 1 % des Autochtones de l'Amérique du Nord ou de l'Alaska, et 7 % étaient d'origine hispanique ou latino-américaine. La population de l'étude était représentative des patients atteints d'une MGg modérée ou grave au départ. La majorité des participants de l'étude étaient atteints d'une maladie de classe III ou plus d'après la classification de la MGFA (39 % étaient atteints d'une maladie de classe II, 57 % d'une maladie de classe III et 4 % d'une maladie de classe IV).

Au début de l'étude, la médiane du score MG-ADL total était de 8 et la médiane du score QMG (*Quantitative Myasthenia Gravis*) total était de 15. La majorité des patients, soit 89,5 % (n = 179), présentaient des anticorps anti-AChR et 10,5 % (n = 21) présentaient des anticorps anti-MuSK.

Au début de l'étude, plus de 83 % des patients de chaque groupe recevaient un inhibiteur de l'AChE, plus de 56 % recevaient un corticostéroïde et environ 50 % recevaient un immunosuppresseur non stéroïdien, tous à des doses stables.

Résultats de l'étude

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la variation du score MG-ADL total entre le début et le 43^e jour de l'étude (1 semaine après avoir terminé le cycle de traitement initial par RYSTIGGO). L'échelle MG-ADL évalue les répercussions de 8 signes et symptômes de la MGg qui perturbent généralement les activités quotidiennes. Chaque item est évalué à l'aide d'une échelle à 4 points dans laquelle 0 correspond à un fonctionnement normal et 3, à l'incapacité de réaliser l'activité en question. Le score total peut varier de 0 à 24; les scores les plus élevés indiquent une atteinte plus grave.

Les paramètres secondaires d'évaluation de l'efficacité comprenaient la variation du score MG-C et du score QMG. Le score MG-C total correspond à l'évaluation des symptômes et des signes de MGg d'après l'examen du médecin et les antécédents du patient. Le score global va de 0 à 50, un score plus élevé indiquant une maladie plus grave. Le score quantitatif total de la MG est un système de

classement catégoriel en 13 points qui évalue la faiblesse musculaire. Chaque élément est évalué sur une échelle de 4 points, où un score de 0 représente une absence de faiblesse et un score de 3, une faiblesse grave. Le score total possible est compris entre 0 et 39, les scores les plus élevés indiquant une atteinte plus grave.

Le [Tableau 5](#) ci-dessous présente les résultats de l'étude 1 relatifs aux paramètres principaux et secondaires d'évaluation de l'efficacité.

Tableau 5 – Variation des paramètres d'évaluation de l'efficacité entre le début et le 43^e jour de l'étude

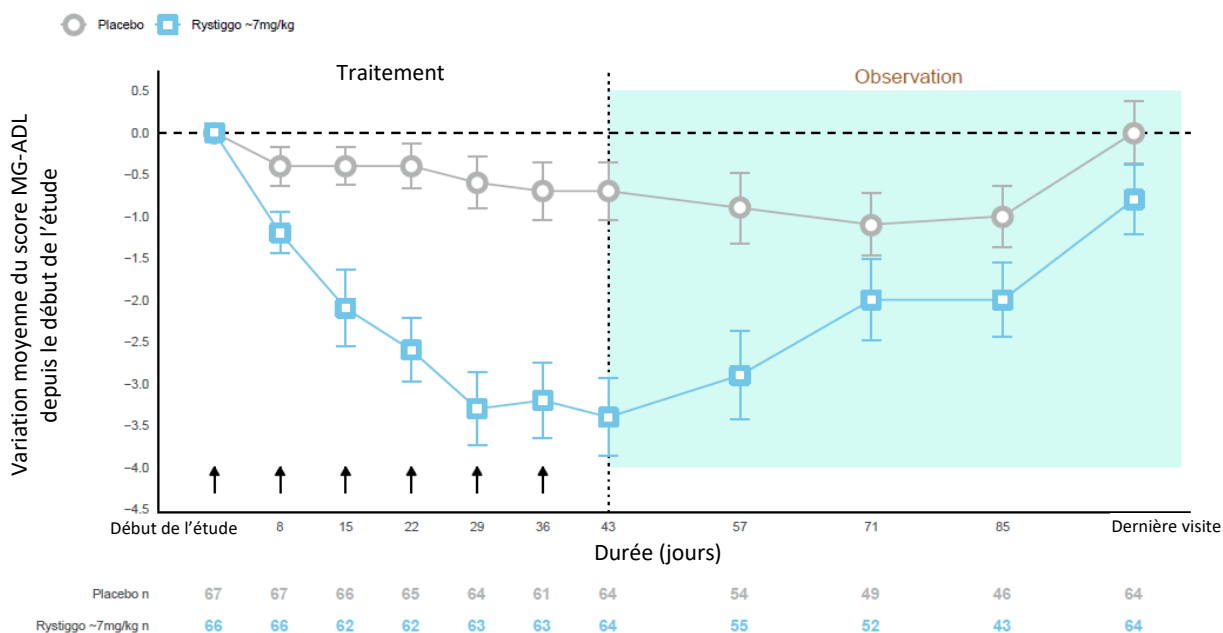
Paramètres d'évaluation de l'efficacité	Placebo (N = 67)	RYSTIGGO à ≈ 7 mg/kg (N = 66)
Paramètre d'évaluation principal		
Score MG-ADL		
Moyenne selon la méthode des MC (E.-T.)	-0,784 (0,488)	-3,370 (0,486)
Différence par rapport au placebo	S.O.	-2,586
IC à 95 % pour la différence	S.O.	-4,091 à -1,249
Valeur <i>p</i> pour la différence	S.O.	< 0,001
Paramètres d'évaluation secondaires		
Score MG-C		
Moyenne selon la méthode des MC (E.-T.)	-2,029 (0,917)	-5,930 (0,916)
Différence par rapport au placebo	S.O.	-3,901
IC à 95 % pour la différence	S.O.	-6,634 à -1,245
Valeur <i>p</i> pour la différence	S.O.	< 0,001
Score QMG		
Moyenne selon la méthode des MC (E.-T.)	-1,915 (0,682)	-5,398 (0,679)
Différence par rapport au placebo	S.O.	-3,483
IC à 95 % pour la différence	S.O.	-5,614 à -1,584
Valeur <i>p</i> pour la différence	S.O.	< 0,001

≈ : approximativement; E.-T. : erreur-type; IC : intervalle de confiance; MC : moindres carrés; N : nombre total de patients dans le groupe de traitement; n : nombre de patients

La proportion de participants dont le taux de réponse clinique d'après le score MG-AD s'est amélioré d'au moins 2 points entre le début de l'étude et le 43^e jour était de 68,2 % (n = 45) dans le groupe RYSTIGGO et de 28,4 % (n = 19) dans le groupe placebo.

La [Figure 1](#) montre la variation moyenne du score MG-ADL par rapport au début de l'étude 1.

Figure 1 – Variation moyenne du score MG-ADL par rapport au début de l'étude



MG-ADL : échelle *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living* (activités de la vie quotidienne en présence de myasthénie grave)

REMARQUE : Les flèches représentent les moments où le traitement était administré.

REMARQUE : Les barres d'erreur représentent l'étendue des erreurs-types.

Réponse à long terme au traitement cyclique

Les patients qui participaient à l'étude de prolongation en mode ouvert pouvaient recevoir des cycles de traitement par RYSTIGGO additionnels. Chaque cycle comprenait un traitement de 6 semaines suivi d'une période d'observation. Des cycles de traitement additionnels étaient instaurés en fonction de l'évaluation clinique des besoins individuels relatifs à l'aggravation des symptômes de MG, laquelle était définie comme une augmentation de 2 points du score MG-ADL ou de 3 points du score QMG. Vingt-six patients ont reçu uniquement RYSTIGGO à 7 mg/kg et plus de 3 cycles de traitement. D'après les 3 premiers cycles de traitement, les patients qui avaient répondu au traitement par RYSTIGGO à 7 mg/kg affichaient une réponse constante aux cycles de traitement additionnels par RYSTIGGO. Les patients ayant reçu RYSTIGGO ont entamé en moyenne 4 cycles de traitement en 1 an.

Poids corporel ≥ 35 et < 50 kg

Un nombre limité de patients ayant un poids corporel inférieur à 50 kg ont été évalués dans le cadre du programme d'essais cliniques. Dans l'étude 1, le traitement était moins efficace chez les patients dont le poids corporel était inférieur à 50 kg ($n = 7$). Un faible nombre de participants ($n = 4$) pesant moins de 50 kg ont reçu plusieurs traitements par RYSTIGGO à 7 mg/kg durant l'étude de prolongation en mode ouvert. L'efficacité d'un traitement cyclique répété par RYSTIGGO était par ailleurs plus variable dans cette population.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Étude de 13 semaines sur la toxicité avec repos thérapeutique de 8 semaines

Le rozanolixizumab a été administré à des macaques de Buffon tous les 3 jours à une dose de 50 ou 150 mg/kg par voie sous-cutanée ou de 150 mg/kg par voie intraveineuse pendant 13 semaines. D'après l'aire sous la courbe, ces doses ont respectivement entraîné des expositions 7, 64 et 91 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain (soit 840 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine chez un patient de 100 kg). Le traitement intermittent a également été évalué dans un autre groupe (2 doses consécutives de 150 mg/kg administrées par voie sous-cutanée à 3 jours d'intervalle les semaines 1, 6 et 10). Aucun effet indésirable attribuable au rozanolixizumab n'a été observé pendant la phase de traitement ou la phase de repos thérapeutique. Conformément à son mode d'action, le rozanolixizumab a entraîné une réduction soutenue des concentrations plasmatiques d'IgG totales (typiquement 80 % par rapport au départ) pendant la phase de traitement (d'où une réduction des concentrations sériques de protéines et de globulines totales). Les concentrations sont revenues à leurs valeurs initiales environ 40 jours après l'arrêt du traitement. On a observé une diminution de la réponse pharmacodynamique chez certains animaux pendant le traitement intermittent, ce qui était probablement lié à l'immunogénicité. Le test de provocation à l'hémocyanine de patelle pour évaluer la réponse humorale dépendant des lymphocytes T (évaluation de l'immunotoxicité) a révélé que l'administration de rozanolixizumab diminuait les taux d'IgG anti-KLH chez tous les animaux en raison d'une dégradation accélérée des IgG, mais qu'elle n'avait pas d'effet sur les taux d'IgM anti-KLH. La dose sans effet nocif observé (DSENO) était la plus forte dose évaluée, soit 150 mg/kg tous les 3 jours par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

Étude de 26 semaines sur la toxicité avec repos thérapeutique de 8 semaines

Le rozanolixizumab a été administré à des macaques de Buffon ayant atteint la maturité sexuelle tous les 3 jours à une dose de 150 mg/kg par voie sous-cutanée pendant 26 semaines. D'après l'aire sous la courbe, cette dose a entraîné une exposition 92 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'humain (soit 840 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine chez un patient de 100 kg).

Conformément à son mode d'action, le rozanolixizumab a entraîné une réduction soutenue des concentrations plasmatiques d'IgG totales (jusqu'à 90 % par rapport au départ), de protéines et de globulines chez la plupart des animaux pendant la phase de traitement. Ces réductions ont disparu après l'arrêt du traitement. L'évaluation de la réponse humorale dépendant des lymphocytes T par provocation à l'hémocyanine de patelle durant la période de traitement a révélé une réduction marquée des taux d'IgG anti-KLH chez tous les animaux ayant reçu le rozanolixizumab. Le test de provocation à l'hémocyanine de patelle effectué durant la période de repos thérapeutique a révélé une variation des taux d'IgG anti-KLH comparable à celle observée chez les animaux du groupe témoin.

En général, aucun effet indésirable n'a été associé au rozanolixizumab, y compris aucun effet sur les organes reproducteurs. Deux femelles traitées (sur 14 animaux traités) ont présenté des signes de maladie des complexes immuns lors de l'évaluation histopathologique, sans signes cliniques. La première femelle n'avait pas d'anticorps antimédicament, mais a été euthanasiée précocement en raison d'une perte de l'effet pharmacodynamique. L'effet pharmacodynamique souhaité était encore présent chez la deuxième femelle, mais celle-ci présentait des taux élevés d'anticorps antimédicament. La gravité de certaines lésions histopathologiques observées chez la première femelle n'a pas permis d'établir la DSENO globale. Une maladie des complexes immuns peut survenir chez des espèces non

cliniques qui reçoivent de fortes doses d'anticorps thérapeutiques humanisés en raison de la présence d'anticorps antimédicament, mais elle n'est pas transposable à l'humain.

Cancérogénicité : Aucune étude sur la cancérogénicité du rozanolixizumab n'a été menée.

Génotoxicité : Aucune étude sur la génotoxicité du rozanolixizumab n'a été menée.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Au cours d'une étude approfondie sur le développement prénatal et postnatal, des macaques de Buffon gravides ont reçu le rozanolixizumab par voie sous-cutanée à des doses de 50 ou 150 mg/kg tous les 3 jours à partir du jour 20 de gestation (JG20) jusqu'à la parturition. D'après l'aire sous la courbe, ces doses ont entraîné des expositions de 4 et 54 fois plus élevées, respectivement, que la dose maximale recommandée chez l'humain (soit 840 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine chez un patient de 100 kg). Les avortements spontanés (entre JG20 et JG50) étaient plus fréquents dans les deux groupes sous rozanolixizumab. On ne peut donc pas exclure la possibilité que le rozanolixizumab exerce un effet sur la pérennité de la grossesse précoce. La mortalité néonatale était plus élevée dans le groupe témoin que dans les groupes sous rozanolixizumab, mais le nombre de petits vivants 8 et 180 jours après la naissance était comparable dans tous les groupes (10 à 12 petits). À la naissance, le poids corporel moyen des femelles était moins élevé dans les deux groupes sous rozanolixizumab par rapport au groupe témoin en raison d'une surmortalité périnatale dans le groupe témoin et d'une prise de poids généralement moins marquée chez certains petits de plus faible poids à la naissance par rapport au groupe témoin.

Conformément au mode d'action du rozanolixizumab, une diminution des concentrations circulantes d'IgG a été observée chez les mères ayant reçu le rozanolixizumab. Les petits nés de mères ayant reçu le rozanolixizumab présentaient également de très faibles concentrations d'IgG circulantes à la naissance, en particulier dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée, ce qui indique que le transfert des IgG maternelles au fœtus par la barrière placentaire est inhibé. Les taux d'IgG chez les petits ont augmenté après la naissance, et aucun effet indésirable sur la fonction immunitaire n'a été observé (le test de provocation à l'hémocyanine de patelle effectué à 4 mois pour évaluer la réponse humorale dépendant des lymphocytes T a entraîné une réponse des IgM et des IgG semblable à celle observée dans le groupe témoin). Les concentrations de rozanolixizumab étaient généralement indétectables chez les petits à la naissance, sauf chez certains animaux du groupe ayant reçu la dose élevée. L'exposition chez ces petits était limitée, mais révélait que le médicament traversait la barrière placentaire. Aucune exposition n'a été observée chez les petits et la plupart des mères au-delà du jour de la parturition.

En raison du nombre élevé de pertes prénatales observées dans les deux groupes de traitement actif, on ne peut déterminer la DSENO sur le développement du rozanolixizumab.

Fertilité :

Lors de l'étude de toxicité comportant l'administration à des singes de doses répétées de rozanolixizumab pendant 26 semaines, aucun changement lié au rozanolixizumab n'a été noté dans les organes reproducteurs des mâles et des femelles parvenus à maturité sexuelle. Une évaluation du cycle menstruel chez les femelles et de paramètres liés à la reproduction chez les mâles (poids de l'éjaculat, numération et motilité des spermatozoïdes, morphologie) n'a pas révélé de changements liés au rozanolixizumab.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

Pr RYSTIGGO®

injection de rozanolixizumab

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **RYSTIGGO** et chaque fois que vous recevez une nouvelle dose. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc 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 **RYSTIGGO** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on RYSTIGGO?

RYSTIGGO est utilisé pour traiter les patients adultes atteints d'une myasthénie grave généralisée (MGg), un type particulier de maladie affectant les muscles.

La MG généralisée cause une faiblesse des muscles impliqués dans le mouvement et/ou la respiration. Il s'agit d'un « trouble auto-immunitaire », ce qui signifie qu'il est causé par vos anticorps. Ces anticorps ciblent et détruisent les protéines responsables de la communication entre les nerfs et les muscles, ce qui entraîne donc une faiblesse musculaire.

Comment RYSTIGGO agit-il?

RYSTIGGO appartient à un groupe de médicaments appelés « anticorps monoclonaux ». Ce médicament agit en réduisant le niveau des anticorps appelés « immunoglobulines de type G » (ou IgG), ce qui inclut les auto-anticorps (anticorps qui agissent contre votre propre corps) de type IgG qui attaquent les tissus sains des personnes atteintes de maladies auto-immunes comme la myasthénie grave généralisée.

RYSTIGGO contient la substance active appelée « rozanolixizumab ». Le rozanolixizumab est un anticorps monoclonal (un type de protéine) conçu pour reconnaître et fixer le FcRn, une protéine qui prolonge la présence des anticorps IgG dans le corps.

Quels sont les ingrédients de RYSTIGGO?

Ingrédient médicamenteux : rozanolixizumab

Ingrédients non médicamenteux : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-proline, polysorbate 80 et eau pour injection

RYSTIGGO se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Solution pour perfusion sous-cutanée : 140 mg/mL (280 mg dans un flacon de 2 mL)

N'utilisez pas RYSTIGGO dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique au rozanolixizumab ou à tout autre ingrédient de ce médicament. **Voir la section « Quels sont les ingrédients de RYSTIGGO? ».**

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser RYSTIGGO, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez une maladie appelée « hyperprolinémie », une maladie génétique rare causant l'accumulation de proline, un acide aminé, dans l'organisme;

- si vous avez récemment reçu un vaccin ou prévoyez en recevoir. Vous ne devez pas recevoir de vaccins dans les 4 semaines précédant le début du traitement par RYSTIGGO;
- si vous avez des antécédents d'infection ou si vous pensez en avoir une. Informez votre professionnel de la santé si vous présentez une infection avant de commencer le traitement avec ce médicament ou pendant ce traitement;
- si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez de le devenir. Dans ce cas, demandez conseil à votre professionnel de la santé avant d'utiliser ce médicament. Les effets de RYSTIGGO sur la grossesse sont inconnus;
- si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter votre bébé. On ignore si RYSTIGGO passe dans le lait maternel.

Autres mises en garde

RYSTIGGO n'est pas approuvé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, car le médicament n'a pas été étudié chez des patients de ce groupe d'âge.

On ne sait pas si RYSTIGGO peut avoir des effets sur votre fertilité. Consultez votre professionnel de la santé si vous prévoyez avoir des enfants.

RYSTIGGO peut causer des effets indésirables sérieux, notamment :

- Une inflammation des membranes qui entourent le cerveau et la moelle épinière (méningite aseptique). Des cas de méningite aseptique ont été observés lors de l'utilisation de ce médicament. Obtenez des soins médicaux immédiats si vous présentez des symptômes de méningite aseptique, comme des maux de tête intenses, de la fièvre, une raideur à la nuque, des nausées, des vomissements et/ou une intolérance à la lumière vive.
- Ce médicament contient une protéine qui peut causer des réactions comme des éruptions cutanées, une enflure ou des démangeaisons chez certaines personnes. On surveillera l'apparition de signes de réactions à la perfusion (réaction allergique) pendant la perfusion et les 15 minutes qui suivent le traitement.
- Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez des signes ou symptômes d'infection avant ou pendant le traitement par RYSTIGGO. Les signes et symptômes d'infection peuvent comprendre les suivants : fièvre, frissons, besoin fréquent d'uriner et/ou douleur en urinant, toux, nez qui coule, respiration sifflante, essoufflement, fatigue, mal de gorge, production excessive de mucus, écoulement nasal, mal de dos et/ou douleur à la poitrine.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

- Informez votre professionnel de la santé ou votre pharmacien de tout autre médicament que vous prenez, que vous avez pris récemment ou que vous pourriez prendre.
- Le fait de prendre RYSTIGGO en même temps que d'autres médicaments pourrait réduire les effets de ces autres médicaments. D'autres médicaments pourraient modifier les effets de RYSTIGGO. Dites à votre professionnel de la santé si vous prenez ou si vous prévoyez prendre d'autres médicaments.

Comment utiliser RYSTIGGO?

- RYSTIGGO ne doit être préparé et administré que par un professionnel de la santé.

Dose habituelle

RYSTIGGO vous sera administré une fois par semaine pendant 6 semaines.

Votre professionnel de la santé calculera la dose qui vous convient en tenant compte de votre poids.

- Si vous pesez 100 kg ou plus, la dose recommandée est de 840 mg (6 mL par administration).
- Si vous pesez de 70 kg à moins de 100 kg, la dose recommandée est de 560 mg (4 mL par administration).
- Si vous pesez de 50 kg à moins de 70 kg, la dose recommandée est de 420 mg (3 mL par administration).
- Si vous pesez de 35 kg à moins de 50 kg, la dose recommandée est de 280 mg (2 mL par administration).

Votre professionnel de la santé déterminera si un nouveau cycle de traitement devrait vous être administré et à quel moment.

Vous recevrez ce médicament sous forme de perfusion sous-cutanée (sous la peau). La dose est injectée dans la partie basse du ventre, sous le nombril, à droite ou à gauche. Il ne faut pas administrer une injection dans une zone où la peau est sensible, meurtrie, rouge ou dure.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de RYSTIGGO, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez manqué une dose, veuillez communiquer immédiatement avec votre professionnel de la santé pour obtenir des conseils et planifier une prochaine administration dans les 4 jours suivants. Par la suite, la prochaine dose devra vous être administrée conformément au calendrier d'administration initialement établi jusqu'à la fin de votre cycle de traitement.

Ne cessez pas de prendre ce médicament sans d'abord en informer votre professionnel de la santé. Interrompre ou arrêter le traitement par RYSTIGGO peut entraîner le retour des symptômes d'une myasthénie grave généralisée. Votre professionnel de la santé vous conseillera sur la durée de votre traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

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

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

Très fréquents (pouvant survenir chez plus de 1 personne sur 10) :

- Maux de tête (y compris les migraines)
- Diarrhée
- Fièvre (pyrexie)

Fréquents (pouvant survenir chez 1 personne sur 10 ou moins) :

- Mal de cœur (nausées)
- Infection des voies respiratoires supérieures (p. ex., rhume banal, congestion nasale, écoulement nasal, sinusite)
- Douleurs articulaires (arthralgie)
- Éruptions cutanées, parfois avec des bosses rouges (éruptions papuleuses)
- Réaction au point de perfusion, éruption au point de perfusion, rougeur de la peau (érythème), inflammation, inconfort et douleur au point de perfusion
- Maux d'estomac

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, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être 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 secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation de RYSTIGGO (pour les professionnels de la santé) :

RYSTIGGO sera conservé par le professionnel de la santé dans l'établissement où vous recevrez votre traitement.

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

Pour en savoir plus sur RYSTIGGO :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.ucb-canada.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-866-709-8444.

Le présent feuillet a été rédigé par UCB Canada Inc.

Dernière révision : 25 avril 2025

RYSTIGGO® est une marque déposée de UCB Biopharma SRL.