

**Monographie de produit**  
**Avec Renseignements destinés aux patient·e·s**

**Pr** **EMPAVELI**<sup>®</sup>

Pegcétacoplan injection

Solution

Voie sous-cutanée

1 080 mg/20 ml (54 mg/ml) de pegcétacoplan

Inhibiteur de complément

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

Date de l'approbation :  
2026-04-08

Importé et distribué par :  
C.R.I.  
5420 North Service Road, Suite 206  
Burlington, Ontario  
L7L 6C7

Numéro de contrôle : 301559

EMPAVELI est une marque de commerce déposée de Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).  
Droit d'auteur 2026 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). Tous droits réservés.

## Modifications importantes apportées récemment à la monographie

1 Indications	2026-04
1 Indications, <a href="#">1.1 Pédiatrie</a>	2026-04
1 Indications, <a href="#">1.2 Gériatrie</a>	2026-04
3 <a href="#">Encadré sur les mises en garde et précautions importantes</a>	2025-05
4 Posologie et mode d'administration, <a href="#">4.1 Considérations posologiques</a>	2026-04
4 Posologie et mode d'administration, <a href="#">4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique</a>	2026-04
4 Posologie et mode d'administration, <a href="#">4.2.1 Arrêt du traitement</a>	2026-04
4 Posologie et mode d'administration, <a href="#">4.5 Dose oubliée</a>	2026-04
7 Mises en garde et précautions, <a href="#">Infections graves causées par les bactéries encapsulées</a>	2025-05
7 Mises en garde et précautions, <a href="#">Généralités</a>	2025-05
7 Mises en garde et précautions, <a href="#">Système immunitaire</a>	2026-04
7 Mises en garde et précautions, <a href="#">7.1.3 Enfants</a>	2026-04
7 Mises en garde et précautions, <a href="#">7.1.4 Personnes âgées</a>	2026-04

## Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de la préparation de la plus récente version de la monographie de produit approuvée ne sont pas répertoriées.

<b>Modifications importantes apportées récemment à la monographie.....</b>	<b>2</b>
<b>Table des matières .....</b>	<b>2</b>
<b>Partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Indications .....</b>	<b>5</b>
1.1 Pédiatrie.....	5
1.2 Gériatrie.....	5
<b>2. Contre-indications.....</b>	<b>5</b>
<b>3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes .....</b>	<b>6</b>
<b>4. Posologie et mode d'administration .....</b>	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
4.2.1 Arrêt du traitement.....	8

4.4	Administration .....	8
4.5	Dose oubliée .....	9
<b>5.</b>	<b>Surdose.....</b>	<b>9</b>
<b>6.</b>	<b>Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement.....</b>	<b>9</b>
<b>7.</b>	<b>Mises en garde et précautions .....</b>	<b>10</b>
	<b>Généralités.....</b>	<b>10</b>
	<b>Conduite et utilisation des machines .....</b>	<b>11</b>
	<b>Système immunitaire .....</b>	<b>11</b>
	<b>Surveillance et examens de laboratoire .....</b>	<b>11</b>
	<b>Santé reproductive.....</b>	<b>11</b>
<b>7.1</b>	<b>Populations particulières.....</b>	<b>12</b>
	7.1.1 Grossesse.....	12
	7.1.2 Allaitement .....	12
	7.1.3 Enfants.....	12
	7.1.4 Personnes âgées.....	13
<b>8.</b>	<b>Effets indésirables .....</b>	<b>13</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	13
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants .....	15
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	15
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	16
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	17
<b>9.</b>	<b>Interactions médicamenteuses .....</b>	<b>17</b>
9.3	Interactions médicament-comportement.....	17
9.4	Interactions médicament-médicament .....	17
9.5	Interactions médicament-aliment .....	17
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	17
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	17
<b>10.</b>	<b>Pharmacologie clinique .....</b>	<b>18</b>
10.1	Mode d'action.....	18

10.2	Pharmacodynamie .....	18
10.3	Pharmacocinétique .....	19
10.4	Immunogénicité .....	20
<b>11.</b>	<b>Conservation, stabilité et mise au rebut.....</b>	<b>21</b>
<b>Partie II : Renseignements scientifiques .....</b>		<b>22</b>
<b>13.</b>	<b>Renseignements pharmaceutiques .....</b>	<b>22</b>
<b>14.</b>	<b>Études cliniques .....</b>	<b>23</b>
14.1	Études cliniques par indication .....	23
	Traitement de l'hémogloburie paroxystique nocturne (HPN).....	23
	Traitement de la glomérulopathie à C3 (GC3) ou de la glomérulonéphrite membranoproliférative à complexe immunitaire (GNMP-CI) primaire .....	27
<b>15.</b>	<b>Microbiologie .....</b>	<b>32</b>
<b>16.</b>	<b>Toxicologie non clinique .....</b>	<b>32</b>
<b>Renseignements destinés aux patient·e·s.....</b>		<b>33</b>
<b>INSTRUCTIONS D'UTILISATION.....</b>		<b>41</b>

## Partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

### 1. Indications

EMPAVELI (pegcétacoplan) est un inhibiteur du complément indiqué pour:

- le traitement des adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) qui ont une réponse inadéquate ou une intolérance à un inhibiteur du C5.
- le traitement des patients adultes et pédiatriques de 12 ans et plus atteints de glomérulopathie à dépôts de C3 (GC3) ou de glomérulonéphrite membranoproliférative primaire médiée par des complexes immuns (GNMP-CI), afin de réduire la protéinurie.

EMPAVELI n'est mis à disposition que dans le cadre d'un programme de distribution contrôlée. Des renseignements sur le programme de distribution contrôlée d'EMPAVELI se trouvent sur le site <https://www.empaveli.ca/en/>.

#### 1.1 Pédiatrie

##### HPN

**Pédiatrie (< 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 atteints d'HPN.

##### GC3 et GNMP-CI primaire

**Pédiatrie (≥ 12 à moins de 18 ans) :** D'après les données présentées et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'EMPAVELI ont été établies pour les patients pédiatriques atteints de GC3 ou GNMP-CI primaire. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour les patients de 12 ans et plus.

#### 1.2 Gériatrie

**Gériatrie (> 65 ans) :** EMPAVELI peut être administré aux patients atteints d'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 patients plus jeunes. Il n'existe aucune preuve indiquant que des précautions particulières sont nécessaires pour traiter une population âgée. Les renseignements sur l'utilisation d'EMPAVELI chez les patients atteints de GC3 ou de GNMP-CI primaire âgés de plus de 65 ans sont limités. Deux patients atteints de GC3 avaient plus de 65 ans et ont commencé le traitement par EMPAVELI pendant la période ouverte de l'étude.

### 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 (voir [6, Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement](#)).
- 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 sur les 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* de types A, C, W, Y et B, et *Haemophilus influenzae* de type B (Hib) (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 renseignements sur le programme de distribution contrôlée d'EMPAVELI se trouvent sur le site <https://www.empaveli.ca/fr/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 ou rénaux.

Il convient de vacciner les patients contre les infections graves causées par des bactéries encapsulées y compris *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* de types A, C, W, Y et B, et *Haemophilus influenzae* de type B (Hib) 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 peut être administré par un professionnel de la santé ou administré par le patient ou le soignant après une formation appropriée fournie par un professionnel de la santé. Perfusez EMPAVELI dans l'abdomen, les cuisses, les hanches ou le haut des bras.

## **HPN**

### *Patients adultes atteints de HPN*

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](#)).

### *Posologie pour les patients atteints d'HPN 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 un traitement de l'HPN par 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.

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 [4.2.1, Arrêt du traitement](#) et 7, Avertissements et précautions, Généralités, [Arrêt du traitement par EMPAVELI](#)).

## **GC3 et GNMP-CI primaire**

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](#)).

### *Patients adultes atteints de GC3 ou de GNMP-CI primaire*

EMPAVELI est administré deux fois par semaine à la dose de 1 080 mg sous forme de perfusion sous-cutanée.

### *Patients pédiatriques atteints de GC3 ou de GNMP-CI primaire*

Pour les patients pédiatriques (≥ 12 ans à moins de 18 ans), le schéma posologique est basé sur le poids corporel du patient selon les paramètres suivants (Tableau 1) :

**Tableau 1 Posologie d'EMPAVELI pour les patients pédiatriques atteints de GC3 ou de GNMP-CI primaire**

Poids corporel	Première dose (volume de perfusion)	Deuxième dose (volume de perfusion)	Dose d'entretien (volume de perfusion)
≥ 50 kg	1 080 mg deux fois par semaine (20 ml)		
35 to < 50 kg	648 mg (12 ml)	810 mg (15 ml)	810 mg deux fois par semaine (15 ml)
30 à < 35 kg	540 mg (10 ml)	540 mg (10 ml)	648 mg deux fois par semaine (12 ml)

Le GC3 et le GNMP-CI primaire sont des maladies chroniques. L'arrêt du traitement par EMPAVELI n'est pas recommandé, sauf s'il est cliniquement indiqué.

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 états pathologiques particuliers](#)). EMPAVELI n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance rénale en phase terminale (IRPT) nécessitant une dialyse.

L'innocuité et l'efficacité d'EMPAVELI n'ont pas été établies pour les patients pédiatriques atteints d'HPN. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les patients pédiatriques (<18 ans) atteints d'HPN.

D'après les données présentées et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'EMPAVELI n'ont pas été établies pour les patients pédiatriques de moins de 12 ans atteints de GC3 ou de GNMP-CI primaire. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour les patients de moins de 12 ans.

#### 4.2.1 Arrêt du traitement

##### Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)

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 (voir 7, Mises en garde et précautions, Généralités, [Arrêt du traitement par EMPAVELI](#)). 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.

#### 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 oubliée

Si une dose d'EMPAVELI est oubliée, elle doit être administrée dès que possible, puis le schéma posologique habituel doit être repris, même si l'intervalle entre la dose de remplacement et la dose suivante est inférieur à 3 jours.

#### 5. Surdose

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

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

#### 6. Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 2 Forme posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux*
Voie 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.

##### Description

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 unidoses de 20 ml (54 mg/ml)

## 7. Mises en garde et précautions

Veuillez consulter la section [3, Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#).

### ***Infections graves causées par des bactéries encapsulées***

EMPAVELI n'est mis à disposition qu'en vertu d'un programme de distribution contrôlée. Des renseignements sur le programme de distribution contrôlée d'EMPAVELI se trouvent sur le site <https://www.empaveli.ca/fr/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* de types A, C, W, Y et B, et *Haemophilus influenzae* de type B (Hib). 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 systémiques ont été signalées, y compris l'urticaire et l'anaphylaxie (voir [8.5, Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Les patients doivent être informés des signes et symptômes des réactions d'hypersensibilité grave et avisés d'interrompre immédiatement la perfusion d'EMPAVELI; ils doivent consulter un médecin si une telle réaction survient.

#### *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.

### **Conduite et utilisation des machines**

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

### **Système 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. Deux tests différents pour la détection des anticorps anti-médicament (AAM) du peptide anti-pegcétacoplan ont été utilisés dans une étude clinique menée sur l'HPN et une étude clinique menée sur le GC3 et le GNMP-CI primaire.

Les méthodes utilisées et les données disponibles sur la formation d'anticorps anti-pegcétacoplan dans les études cliniques sur l'HPN 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 examens de laboratoire**

Les patients 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, Posologie 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.

### **Santé reproductive**

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, Grossesse](#)). 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 Grossesse**

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**

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**

#### **HPN**

**Pédiatrie (< 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 patients pédiatriques atteints d'HPN.

#### **GC3 et GNMP-CI primaire**

**Pédiatrie (< 12 ans) :** D'après les données présentées et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'EMPAVELI ont été établies pour les patients pédiatriques atteints de GC3 ou GNMP-CI primaire. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour les patients de 12 ans et plus.

#### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans)** : EMPAVELI peut être administré aux patients atteints d'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 patients plus jeunes. Il n'existe aucune preuve indiquant que des précautions particulières sont nécessaires pour traiter une population âgée. Les renseignements sur l'utilisation d'EMPAVELI chez les patients atteints de GC3 ou de GNMP-CI primaire âgés de plus de 65 ans sont limités. Deux patients atteints de GC3 avaient plus de 65 ans et ont commencé le traitement par EMPAVELI pendant la période ouverte de l'étude.

### 8. Effets indésirables

#### 8.1 Aperçu des effets indésirables

##### HPN

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

Au total, huit effets 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 effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 10$  %) signalés 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 ( $\geq 5$  %) (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.

##### GC3 et GNMP-CI primaire

L'innocuité d'EMPAVELI chez les patients atteints de GC3 ou GNMP-CI primaire a été évaluée dans l'étude de phase 3 à double insu, randomisée et contrôlée par placebo : VALIANT (étude APL2-C3G-310).

Dans l'étude clinique, les plus fréquents effets indésirables liés au médicament, signalés chez les patients atteints de GC3 ou de GNMP-CI primaire traités par EMPAVELI, étaient des réactions au site de perfusion et des infections des voies respiratoires supérieures. Une pneumonie a été signalée comme effet indésirable grave dans les essais cliniques.

#### 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

## HPN

L'innocuité de la solution EMPAVELI (pegcétacoplan) pour perfusion sous-cutanée a été évaluée chez des patients atteints d'HPN dans l'étude PEGASUS (APL2-302). Il s'agissait d'une étude multicentrique de phase 3, ouverte, randomisée, contrôlée contre traitement actif chez des patients âgés de  $\geq 18$  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 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 ouverte de 32 semaines. (PO). Le Tableau 3 décrit les effets indésirables tels qu'évalués par les investigateurs et signalés chez  $\geq 3$  % des patients durant la PCR dans l'étude PEGASUS.

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

Classe de système ou d'organe Terme privilégié <sup>a</sup>	PCR	
	EMPAVELI <sup>b</sup> (N = 41) n (%)	Éculizumab <sup>c</sup> (N = 39) n (%)
<b>Affections du sang et du système lymphatique</b>		
Hémolyse	2 (4,9)	3 (7,7)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
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

<sup>a</sup>MedDRA Version 23.0

<sup>b</sup>Inclut les effets indésirables qui ont commencé pendant la monothérapie par EMPAVELI pendant la PCR.

<sup>c</sup>Inclut les effets indésirables survenus pendant la monothérapie par l'éculizumab pendant la PCR.  
PCR, période contrôlée randomisée

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

### GC3 et GNMP-CI primaire

**Tableau 1 Réactions indésirables chez des patients atteints de GC3 ou de GNMP-CI primaire – Étude VALIANT (APL2-C3G-310)**

Classe de système ou d'organe Terme privilégié <sup>a</sup>	PCR	
	EMPAVELI (N=63) n (%)	Placebo (N=61) n (%)
<b>Infections et infestations</b>		
Rhinopharyngite	11 (17,5)	7 (11,5)
Influenza	7 (11,1)	3 (4,9)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Réaction au site de perfusion <sup>b</sup>	16 (25,4)	14 (23,0)
Pyrexie	12 (19,0)	6 (9,8)

<sup>a</sup> MedDRA Version 26.0

<sup>b</sup> Inclut les réactions au site de perfusion à terme de niveau élevé (TNE) et les réactions au site d'injection à TNE. PCR, période contrôlée randomisée

Chez les patients atteints de GC3 ou de GNMP-CI primaire (N = 5) ayant subi une greffe et inclus dans la période contrôlée randomisée de l'étude APL2-C3G-310, le profil d'innocuité semblait cohérent avec les résultats globaux.

### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants**

#### GC3 et GNMP-CI primaire

Chez les patients pédiatriques atteints de GC3 ou de GNMP-CI primaire (N = 28, âgés de 12 ans à moins de 18 ans) inscrits à l'étude APL2-C3G-310, le profil d'innocuité semblait cohérent avec celui de la population globale. Les plus fréquents effets indésirables signalés dans cette population de patients était des réactions au site de perfusion et des infections des voies respiratoires supérieures. D'autres effets indésirables, notamment des troubles du métabolisme et de la nutrition (14,3 % vs 3,7 %), gastro-intestinaux (42,9 % vs 22,2 %) et auditifs (10,7 % vs 3,7 %), ont été davantage signalés chez des patients pédiatriques traités par EMPAVELI que chez ceux du groupe placebo.

L'innocuité d'EMPAVELI n'a pas été évaluée chez les enfants de moins de 12 ans.

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

#### **Effets indésirables peu fréquents dans l'étude APL2-302 (patients atteints d'HPN)**

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

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

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

**Troubles hépatobiliaires** : hyperbilirubinémie (2,4 %)

**Infections et infestations** : rhinopharyngite (2,4 %)

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

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

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

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

**Troubles psychiatriques** : agitation (2,4 %)

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

**Troubles vasculaires** : hypertension (2,4 %)

Les effets indésirables supplémentaires signalés chez entre 2 et < 3 % des patients traités par EMPAVELI au cours des 48 semaines de l'étude (n = 80) par rapport à la PCR sont présentés ci-dessous.

**Affections du sang 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 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

##### **Résultats anormaux aux examens de laboratoire de l'étude APL2-302 (patients atteints d'HPN)**

Le Tableau 5 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 5 Anomalies de grades 3 et 4 selon le CTCAE dans les résultats des analyses de laboratoire pour l'étude PEGASUS (APL2-302) – Ensemble d'analyse d'innocuité**

<b>Paramètre de laboratoire</b>	<b>EMPAVELI (N = 41) n (%)</b>	<b>Éculizumab (N = 39) n (%)</b>
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 x 10<sup>9</sup>/L, Grade 4 : < 0,5 x 10<sup>9</sup>/L)

Diminution de la numération plaquettaire (Grade 3 : < 50,0 - 25,0 x 10<sup>9</sup>/L, Grade 4 : < 25,0 x 10<sup>9</sup>/L)

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

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

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

Augmentation de la créatinine (Grade 3 : > 30 – 6,0 x LSN, > 6,0 x LSN)

### **Résultats anormaux aux examens de laboratoire de l'étude APL2-C3G-310 (patients atteints de GC3 ou de GNMP-CI primaire)**

Aucune anomalie dans les résultats des analyses de laboratoire cliniquement pertinente n'a été identifiée dans l'étude APL2-C3G-310.

## **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**

Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été identifiés après l'approbation de l'utilisation d'EMPAVELI.

**Troubles du système immunitaire** : réaction anaphylactique, choc anaphylactique

**Infections et infestations** : pneumonie, septicémie

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** : urticaire

## **9. Interactions médicamenteuses**

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

L'interaction d'EMPAVELI avec les risques comportementaux individuels (p. ex., le tabagisme, l'utilisation de cannabis et/ou la consommation d'alcool) n'a pas été étudiée.

### **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 Interactions médicament-examens 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 Mode 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.

#### **HPN**

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.

#### **GC3 ou GNMP-CI primaire**

Le GC3 et le GNMP primaire se caractérisent par un dépôt excessif des produits de dégradation du C3 dans les glomérules du rein, entraînant des lésions dans le parenchyme rénal et une dégradation de la fonction rénale. Le pegcétacoplan cible les effecteurs en amont de l'activation de compléments (C3 et C3b), inhibant ainsi l'activation initiée par toutes les voies de signalisation des compléments (alternatives, classiques et lectines), réduisant et prévenant le dépôt excessif des produits de dégradation du C3 dans les glomérules du rein.

### 10.2 Pharmacodynamie

#### **HPN**

Dans l'étude APL2-302, la concentration moyenne sérique 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.

#### **GC3 ou GNMP-CI primaire**

Dans l'étude APL2-C3G-310, la concentration sérique moyenne de C3 a augmenté de 0,62 g/L initialement à 3,71 g/L à la Semaine 26 dans le groupe pegcétacoplan, et l'effet s'est maintenu jusqu'à la Semaine 52. Dans le groupe placebo, les concentrations de C3 sont demeurées stables jusqu'à la Semaine 26 (0,57 g/L initialement et 0,58 g/L à la Semaine 26) et ont augmenté lors du passage au pegcétacoplan à 3,59 g/L à la Semaine 52.

Dans le groupe pegcétacoplan, la concentration plasmatique moyenne de sC5b-9 a diminué de 902,5 ng/ml initialement à 290,2 ng/ml à la Semaine 26, et l'effet s'est maintenu jusqu'à la Semaine 52. Dans le groupe placebo, les concentrations de sC5b-9 sont demeurées stables (768,3 ng/mL initialement et 759,9 ng/ml à la Semaine 26) et ont diminué lors du passage au pegcétacoplan jusqu'à 272,9 ng/ml à la Semaine 52.

Parmi les patients pour lesquels on disposait d'un échantillon de biopsie rénale évaluable (n = 69), 74,3 % (26/35) de ceux ayant reçu le pegcétacoplan ont présenté une réduction d'au moins deux ordres de grandeur de l'intensité de la coloration du C3c dans l'échantillon de biopsie rénale de la valeur initiale à la Semaine 26, par rapport à 11,8 % (4/34) dans le groupe placebo, et 71,4 % (25/35) des patients traités par pegcétacoplan ont présenté un score de coloration de zéro de la valeur initiale à la

Semaine 26, par rapport à 8,8 % (3/34) dans le groupe placebo.

Dans l'étude APL2-C3G-204, chez les patients (n = 13) atteints d'une maladie récidivante post-greffe, la concentration sérique médiane de C3 a augmenté de 0,75 g/L initialement à 2,76 g/L à la Semaine 52, alors que la concentration plasmatique médiane de sC5b-9 a diminué de 229,0 ng/ml initialement à 114,0 ng/ml à la Semaine 52.

#### *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.

Les concentrations sériques à l'état d'équilibre après une administration bihebdomadaire de 1 080 mg chez les patients atteints de GC3 ou de GNMP-CI primaire ont été atteintes environ 4 à 8 semaines après la première dose, et les concentrations thérapeutiques de pegcétacoplan ont été maintenues jusqu'à la Semaine 52. Chez les patients de l'étude APL2-C3G-310, les concentrations sériques moyennes à l'état d'équilibre (% CV) ont varié entre 715,8 (31,2 %) et 765,7 (23,2 %) µg/ml jusqu'à la Semaine 26, et elles sont demeurées entre 670,1 (30,1 %) et 726,6 (30,5 %) µg/ml jusqu'à la Semaine 52.

#### **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.

La moyenne géométrique du volume de distribution central (% Vd) du pegcétacoplan est d'environ 4,31 L (32,1 %) chez les patients adultes atteints de GC3 ou de GNMP-CI primaire.

#### **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 sur le pegcétacoplan radiomarké 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.

La moyenne géométrique estimée (CV %) de la CL est de 0,012 L/heure (43 %) chez les patients adultes atteints de GC3 ou de GNMP-CI primaire. La  $t_{1/2}$  terminale médiane est de 10,1 jours chez les patients adultes atteints de GC3 ou de GNMP-CI primaire.

### Populations et états pathologiques particuliers

Aucun impact sur la pharmacocinétique du pegcétacoplan n'a été décelé avec l'âge (12 à 81 ans), la race (asiatique versus non asiatique) et le sexe sur la base des résultats de l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients atteints d'HPN, de GC3 ou de GNMP-CI primaire.

- **Enfants** : D'après l'analyse pharmacocinétique de la population, le poids corporel a un impact sur la clairance et le volume de distribution. Le schéma posologique des patients pédiatriques atteints de GC3 ou de GNMP-CI primaire est basé sur le poids corporel du patient (voir [4.2, Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). L'exposition prédite par le modèle pour les patients pédiatriques atteints de GC3 ou de GNMP-CI primaire est adéquatement adaptée à l'exposition de référence des adultes.
- **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. D'après l'analyse pharmacocinétique de la population, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition au pegcétacoplan dans une population d'analyse regroupée. Il n'y a pas de données cliniques disponibles sur l'utilisation du pegcétacoplan chez les patients atteints d'IRPT nécessitant une dialyse.

## 10.4 Immunogénicité

### GC3 et GNMP-CI primaire

Dans l'étude APL2-C3G-310, l'incidence des anticorps anti-médicament (AAM) (AAM survenus en cours de traitement ou amplification des AAM à partir d'un taux préexistant) était de 23,6 % pour l'anti-PEG et de 16,3 % pour le peptide anti-pegcétacoplan. D'après les analyses de PC/PD de la population, les AAM n'ont pas eu d'impact cliniquement significatif sur l'efficacité. De plus, cinq patients ont obtenu un résultat positif pour le test de l'anticorps neutralisant (AcN). La réponse de l'AcN n'a eu aucun impact apparent sur la PC ou l'efficacité d'après des données limitées. Vingt-neuf patients sur 123 ont développé des anticorps anti-PEG, dont 14 survenus en cours de traitement et 15 amplifiés à partir d'un taux préexistant. Dans l'étude APL2-C3G-204, aucun des patients atteints d'une maladie récidivante post-greffe n'a développé une réponse positive des AAM (AAM survenus en cours de traitement ou amplification des AAM à partir d'un taux préexistant) au peptide pegcétacoplan ou au PEG. Pendant la période contrôlée par placebo de 26 semaines de l'étude APL2-C3G-310, il n'y a eu aucun impact détectable des AAM sur l'innocuité du traitement par pegcétacoplan.

## **11. Conservation, stabilité et mise au rebut**

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.

## Partie II : Renseignements scientifiques

### 13. Renseignements pharmaceutiques

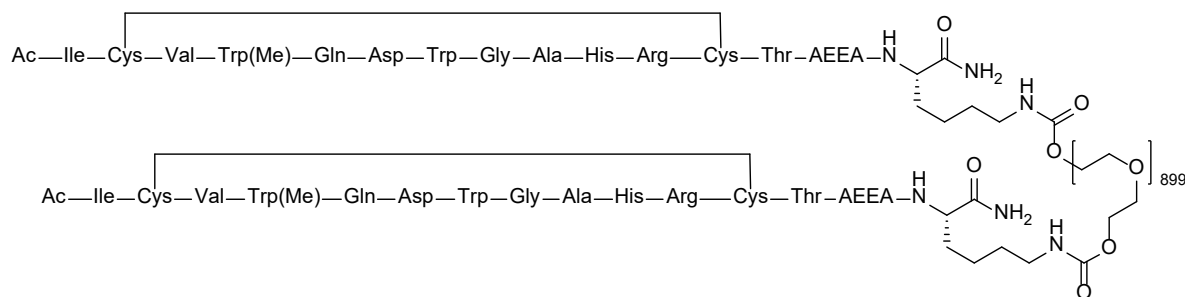
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances : pegcétacoplan

Nom chimique :  $N^{6,15}, N^{6,15'}$ -[poly(oxyéthylène), oxy- $\alpha$ -carbonyl,  $\omega$ -carbonyl]-bis[N-acétyl-L-isoleucyl-L-cystéinyl-L-valyl-1-méthyl-L-tryptophyl-L-glutaminyl-L-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. Études cliniques

### 14.1 Études 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 ouverte, 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 de 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) était une étude de phase 3, randomisée, ouverte, avec une période contrôlée par comparateur actif de 16 semaines, suivie d'une période ouverte (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/mm<sup>3</sup>; ≥100 000/mm<sup>3</sup>). À la fin de la PCR, tous les patients sont entrés dans une période ouverte 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 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 6 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, ouverte, 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>EMPAVELI</u> 50,2 ans (19 – 81)	<u>EMPAVELI</u> Femme 27 (65,9) Homme 14 (34,1)
			<u>Éculizumab</u> n=39	<u>Éculizumab</u> 47,3 ans (23 - 78)	<u>Éculizumab</u> Femme 22 (56,4) Homme 17 (43,6)
			Total n=80		

**Tableau 7 : Données démographiques et caractéristiques initiales des patients atteints d'HPN, PEGASUS (APL2-302)**

Paramètres	Statistiques	EMPAVELI (N=41)	Éculizumab (N=39)
Âge (ans)	Moyenne (ET)	50,2 (16,3)	47,3 (15,8)
18 à 64 ans	n (%)	31 (75,6)	32 (82,1)
≥65 ans	n (%)	10 (24,4)	7 (17,9)
Sexe			
Femme	n (%)	27 (65,9)	22 (56,4)
Homme	n (%)	14 (34,1)	17 (43,6)
Race			
Asiatique	n (%)	5 (12,2)	7 (17,9)
Noir ou afro-américain	n (%)	2 (4,9)	0
Blanc	n (%)	24 (58,5)	25 (64,1)
Autre	n (%)	0	1 (2,6)
Non signalé	n (%)	10 (24,4)	6 (15,4)
Origine ethnique			
Hispanique ou Latino	n (%)	2 (4,9)	1 (2,6)
Pas Hispanique ou Latino	n (%)	29 (70,7)	32 (82,1)
Non signalé	n (%)	10 (24,4)	6 (15,4)
Niveau de dose d'éculizumab à l'inclusion			
Toutes les 2 semaines IV 900 mg	n (%)	26 (63,4)	29 (74,4)
Tous les 11 jours IV 900 mg	n (%)	1 (2,4)	1 (2,6)
Toutes les 2 semaines IV 1 200 mg	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Toutes les 2 semaines IV 1 500 mg	n (%)	2 (4,9)	0

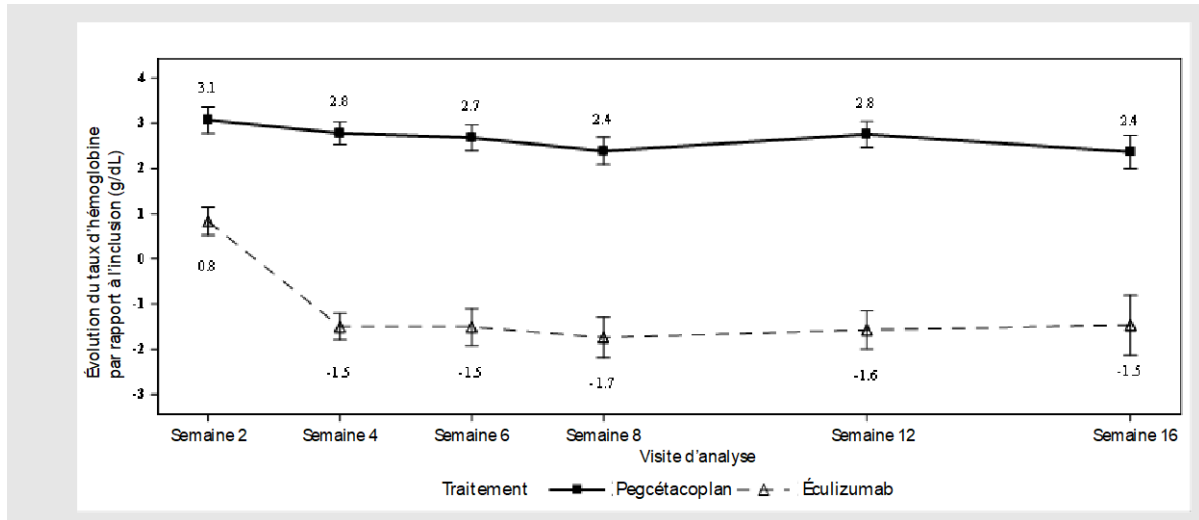
Paramètres	Statistiques	EMPAVELI (N=41)	Éculizumab (N=39)
Temps écoulé depuis le diagnostic d'HPN (années) jusqu'au Jour-28	Moyenne (ET)	8,7 (7,4)	11,4 (9,7)
Taux d'Hb (g/dL)	Moyenne (ET)	8,7 (1,1)	8,7 (0,9)
Taux d'Hb (g/L)	Moyenne (ET)	86,9 (10,7)	86,8 (8,9)
Nombre absolu de réticulocytes (10 <sup>9</sup> /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 <sup>a</sup>	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 <sup>9</sup> /L)	Moyenne (ET)	167 (98,3)	147 (68,8)
<100 000/mm <sup>3</sup>	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
≥100 000/mm <sup>3</sup>	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)

<sup>a</sup>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 l'évaluation fonctionnelle de la fatigue dans le traitement des maladies chroniques (FACIT-fatigue; Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue).

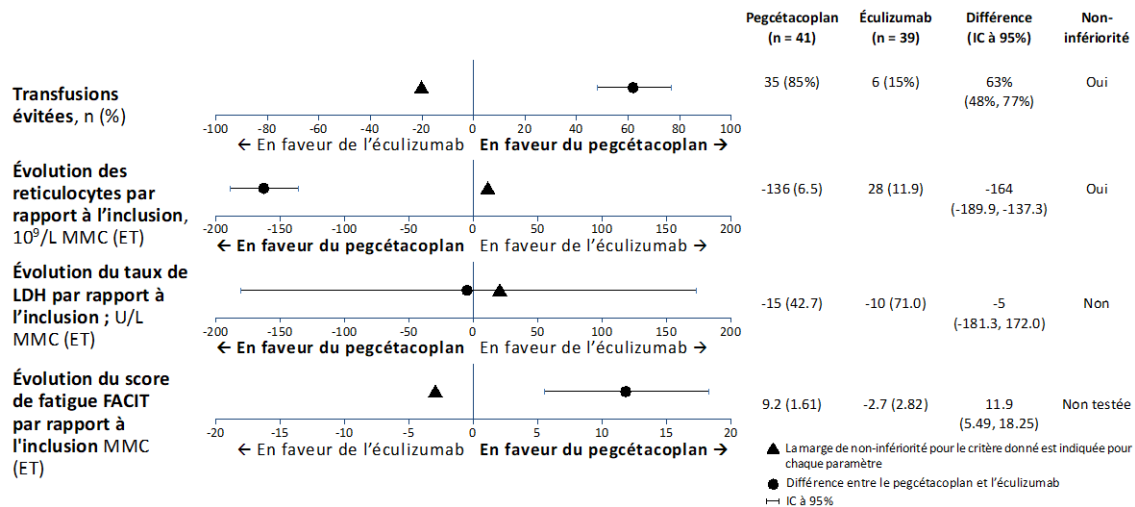
EMPAVELI s'est avéré supérieur à l'éculizumab pour le critère d'évaluation principal de la variation de l'Hb par rapport à la valeur de référence ( $p < 0,0001$ ). La variation moyenne ajustée du taux d'Hb par rapport à la valeur de référence était de 2,4 g/dL (24 g/L) dans le groupe traité par EMPAVELI 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 ( $\pm$  ET) du changement dans le taux d'hémoglobine (g/dL) à la Semaine 16, par rapport à la valeur initiale, 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 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.

### **Traitement de la glomérulopathie à C3 (GC3) ou de la glomérulonéphrite membranoproliférative à complexe immunitaire (GNMP-CI) primaire**

L'efficacité et l'innocuité d'EMPAVELI chez des patients adultes et des patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus pesant au moins 30 kg ayant toujours leurs reins natifs ou ayant subi une récidive post-greffe de GC3 ou de GNMP-CI primaire, ont été évaluées dans l'étude de phase III VALIANT (APL2-C3G-310). Dans l'étude, un patient présentant une récidive post-greffe de GNMP-CI a reçu un traitement par EMPAVELI.

L'étude APL2-C3G-310 était une étude randomisée et à double insu comprenant une période contrôlée par placebo de 26 semaines (période contrôlée et randomisée, PCR), suivie d'une période ouverte (PO) de 26 semaines. 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) avant de commencer le traitement par EMPAVELI. Les patients suivaient un schéma posologique stable et optimisé pour le traitement du GC3 ou du GNMP-CI primaire (p. ex. inhibiteurs du système rénine-angiotensine, inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 [SGLT-2], immunosuppresseurs, corticostéroïdes systémiques ne dépassant pas 20 mg/jour d'un équivalent de la prednisone) pendant au moins 12 semaines avant la randomisation et tout au long de la PCR. Les patients présentant des signes d'amélioration de l'insuffisance rénale moins de 8 semaines avant la visite de sélection, ou des signes de rejet de la greffe rénale, ont été exclus.

Les patients admissibles ont été randomisés (rapport de 1:1) dans le groupe EMPAVELI ou dans le groupe placebo, administré par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant la PCR de 26 semaines. Deux facteurs de stratification ont été appliqués à la randomisation, soit les patients présentant une récidive post-greffe par rapport aux patients atteints de maladie rénale native, et les patients disposant d'un échantillon de biopsie rénale initial (recueilli lors de la visite de sélection ou moins de 28 semaines avant la randomisation) par rapport aux patients sans échantillon de biopsie rénale initial. Les patients ayant complété la PCR sont passés dans la PO de 26 semaines, pendant laquelle tous les participants ont reçu EMPAVELI deux fois par semaine.

Au total, 124 patients ont été randomisés, 63 dans le groupe EMPAVELI et 61 dans le groupe placebo. Dans l'ensemble, les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie étaient généralement équilibrées entre les deux groupes (voir les Tableaux 8 et 9). Au total, 118 patients ont complété la RCP de 26 semaines, et 114 de ces patients ont complété la PO du traitement par EMPAVELI (N = 59 EMPAVELI- à -EMPAVELI; N = 55 placebo à EMPAVELI).

**Tableau 2 Résumé de la conception de l'essai et des données démographiques des patients atteints de GC3 ou de GNMP-CI primaire, étude Valiant (APL2-C3G-310)**

Numéro de l'étude	Conception de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe n (%)
APL2-C3G-310	Étude multicentrique prospective, randomisée, contrôlée par placebo et à double insu menée chez des patients adultes et pédiatriques (âgés de 12 à 17 ans) ayant reçu un diagnostic de GC3 ou de GNMP-CI primaire (avec ou sans greffe rénale antérieure)	Patients adultes et pédiatriques de $\geq 50$ kg : 1 080 mg d'EMPAVELI SC deux fois par semaine (20 ml)	<u>EMPAVELI</u> n=63	<u>EMPAVELI</u> 28,2 ans (12 à 62)	<u>EMPAVELI</u> Femmes 37 (58,7) Hommes 26 (41,3)
		Patients pédiatriques (12 à 17 ans) de 35 à <50 kg : première dose de 648 mg SC (12 ml), puis 810 mg SC (15 ml) deux fois par semaine	<u>Placebo</u> n=61	<u>Placebo</u> 23,6 ans (12 à 74)	<u>Placebo</u> Femmes 33 (54,1) Hommes 28 (45,9)
		Patients pédiatriques (12 à 17 ans) de 30 à <35 kg : première et deuxième dose de 540 mg SC (10 ml), puis 648 mg SC (12 ml) deux fois par semaine	Total n=124		

**Tableau 3 Données démographiques et caractéristiques initiales de la maladie chez les patients atteints de GC3 ou de GNMP-CI primaire, étude Valiant (APL2-C3G-310)**

Paramètre	Statistiques	EMPAVELI (N=63)	Placebo (N=61)
Âge (ans)			
Patients pédiatriques (12 à 17 ans)	n (%)	28 (44,4)	27 (44,3)
Adultes $\geq 18$ ans	n (%)	35 (55,6)	34 (55,7)
Type de maladie à la visite de sélection			
GC3	n (%)	51 (81,0)	45 (73,8)
GNC3	n (%)	45 (71,4)	41 (67,2)
MDD	n (%)	4 (6,3)	4 (6,6)
Indéterminée	n (%)	2 (3,2)	0
GNMP-CI	n (%)	12 (19,0)	16 (26,2)
Temps écoulé depuis le diagnostic de GC3/GNMP-CI (ans)	Moyenne (ET)	3,64 (3,47)	3,76 (3,62)

Paramètre	Statistiques	EMPAVELI (N=63)	Placebo (N=61)
Avant la greffe de rénale	n (%)	5 (7,9)	4 (6,6)
Temps écoulé depuis la dernière greffe rénale (ans)	Moyenne (ET)	11,4 (6,7)	5,8 (6,4)
Temps écoulé depuis la plus récente récurrence post-greffe (ans)	Moyenne (ET)	1,47 (1,49)	1,38 (1,64)
RPCu initial dans la PUM en triplicata (mg/g)	Moyenne (ET)	3 116 (2 397)	2 541 (2 015)
DFGe initial (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Moyenne (ET)	78,5 (34,1)	87,2 (37,2)
Coloration du C3c dans la biopsie initiale			
3+	n (%)	51 (81,0)	51 (83,6)
2+	n (%)	12 (19,0)	10 (16,4)
Taux d'albumine sérique initial (g/dl)	Moyenne (ET)	3,31 (0,61)	3,39 (0,70)
Taux de C3 sérique initial (mg/dl)	Moyenne (ET)	60,6 (45,7)	56,3 (35,6)
Manifestations de la maladie			
Œdème	n (%)	45 (71,4)	32 (52,5)
Fatigue	n (%)	16 (25,4)	8 (13,1)
Hématurie	n (%)	37 (58,7)	39 (63,9)
Hypertension	n (%)	35 (55,6)	29 (47,5)
Syndrome néphrotique	n (%)	32 (50,8)	27 (44,3)
Utilisation d'autres traitements au moment de l'évaluation initiale <sup>a</sup>			
Modulateurs du système rénine-angiotensine	n (%)	60 (95,2)	54 (88,5)
Immunosuppresseurs	n (%)	49 (77,8)	45 (73,8)
Glucocorticoïdes	n (%)	29 (46,0)	27 (44,3)

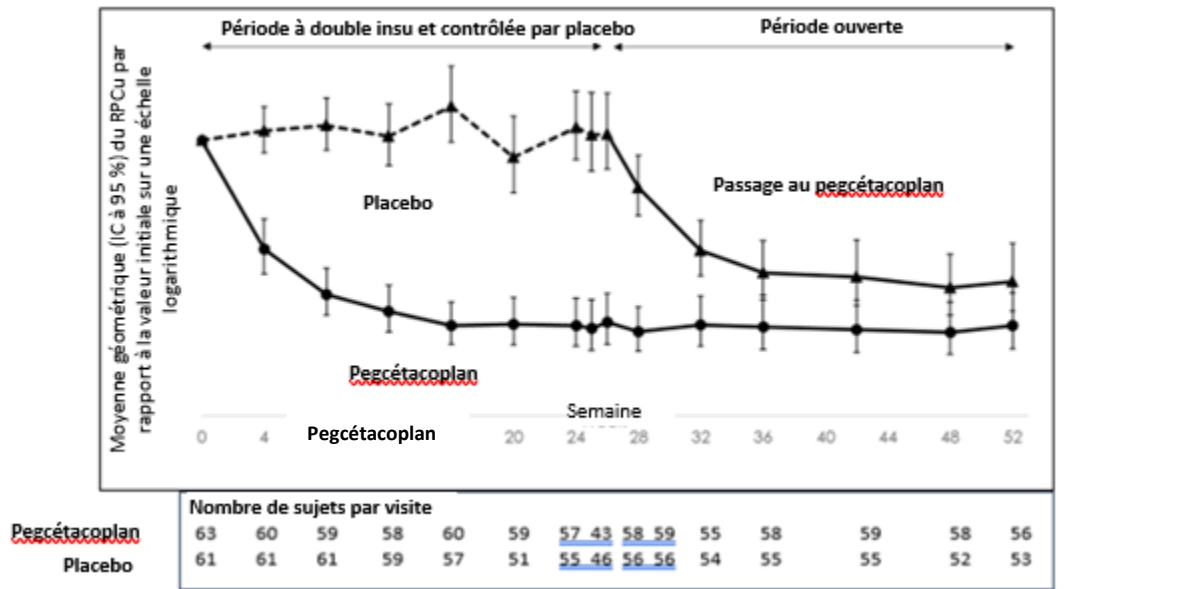
<sup>a</sup> Moins de 12 semaines avant l'inscription à l'étude.

GC3 = glomérulopathie à C3; GNC3 = glomérulonéphrite à C3; MDD = maladie des dépôts denses; GNMP-CI = glomérulonéphrite membranoproliférative à complexe immunitaire; PUM = première urine du matin; RPCu = rapport protéines/créatinine urinaire; DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé; ET = écart-type.

Le critère d'évaluation principal et les principaux critères d'évaluation secondaires de l'efficacité ont été évalués à la Semaine 26. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le rapport protéines/créatinine urinaire (RPCu) dans la première urine du matin (PUM), transformé sur une échelle logarithmique, à la Semaine 26 par rapport à la valeur initiale.

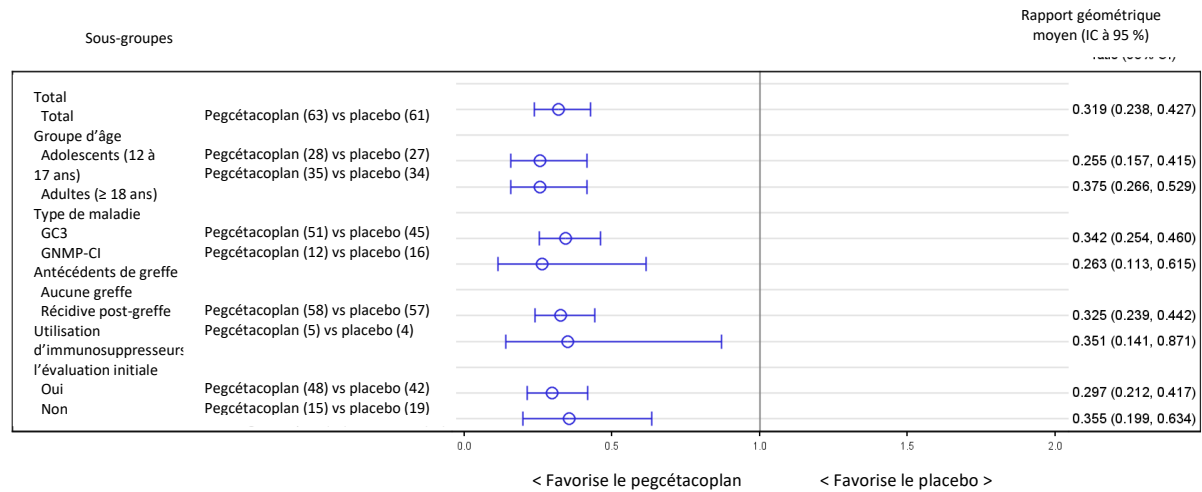
Le traitement par EMPAVELI a entraîné une réduction de 67,2 % du RPCu par rapport à la valeur initiale (IC à 95 % : 57,2 % à 74,9 %). Compte tenu de l'augmentation de 2,9 % du RPCu par rapport à la valeur initiale dans le groupe placebo (IC à 95 % : -8,6 % à 15,9 %), le traitement par EMPAVELI a démontré une réduction statistiquement significative de 68,1 % du RPCu par rapport au placebo à la Semaine 26 (IC à 95 % : 57,3 % à 76,2 %, p<0,0001). La réduction de la protéinurie était apparente dès la Semaine 4 et s'est maintenue jusqu'à la Semaine 52 (Figure 3). Des réductions similaires ont été observées dans les sous-groupes en fonction de l'âge, du type de maladie, du statut de greffe et de l'utilisation concomitante d'immunosuppresseurs et de glucocorticoïdes (Figure 4).

**Figure 3 Rapport géométrique moyen (IC à 95 %) du RPCu dans la PUM au fil du temps, par rapport à la valeur initiale, de chaque groupe de traitement selon le module MMR dans l'étude APL2-C3G-310**



IC = intervalle de confiance, MC = moindres carrés, PUM = première urine du matin; RPCu = rapport protéines/créatinine dans l'urine, MMR = Modèle mixte pour mesures répétées  
 Remarque : rapport géométrique moyen calculé à partir des moyennes des MC ré-exponentiés. Toutes les estimations sont basées sur un modèle (MMMR), de sorte que les patients contribuent aux estimations à tous les points de collecte de données, avec des imputations basées sur le modèle lorsque des données sont manquantes.

**Figure 4 Rapport géométrique moyen ajusté (IC à 95 %) de la réduction du RPCu dans la PUM à la Semaine 26, par rapport à la valeur initiale, pour EMPAVELI et le placebo, pendant la période contrôlée et randomisée de l'étude APL2-C3G-310**



IC = Intervalle de confiance, PUM = première urine du matin, RPCu = rapport protéines/créatinine dans l'urine.  
 GC3 = glomérulopathie à C3, GNMP-CI = glomérulonéphrite membranoproliférative à complexe immunitaire

Le traitement par EMPAVELI a également démontré une amélioration statistiquement significative des principaux critères d'évaluation secondaires liés à la réduction de la protéinurie à la Semaine 26 (Tableau 10). De plus, une réduction numérique de l'intensité de la coloration du C3c dans l'échantillon de biopsie rénale et une stabilisation du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) ont été observées. Ces effets sur les principaux critères d'évaluation secondaires étaient cohérents dans les sous-groupes en fonction de l'âge, du type de maladie et du statut de greffe.

Dans l'ensemble, les résultats des principaux critères d'évaluation secondaires dans le sous-groupe des patients pédiatriques (âgés de 12 à 17 ans) étaient cohérents avec ceux de la population totale de l'étude APL2-C3G-310 à la Semaine 26. Le traitement par EMPAVELI a permis à 56,6 % (IC à 95 % : 32,2 % à 81,1 %) des patients pédiatriques (âgés de 12 à 17 ans) d'atteindre le critère d'évaluation composite : un DFGe stable ou amélioré (réduction  $\leq$  15 %) et une réduction  $\geq$  50 % du RPCu de la valeur initiale à la Semaine 26, et à 63,2 % (IC à 95 % : 41,2 % à 85,1 %) des patients pédiatriques (âgés de 12 à 17 ans) d'obtenir une réduction d'au moins 50 % du RPCu de la valeur initiale à la Semaine 26, par rapport au placebo.

**Tableau 4 Analyse des principaux critères d'évaluation secondaires à la Semaine 26 de l'étude APL2-C3G-310**

Principaux critères d'évaluation secondaires	Population totale		
	EMPAVELI (N=63)	Placebo (N=61)	Différence EMPAVELI - placebo (IC à 95 %) Valeur de p <sup>b</sup>
Comparaison du pourcentage de patients ayant atteint la définition du critère d'évaluation rénal composite <sup>a</sup> à la Semaine 26	49,2 %	3,3 %	45,6 % (21,2 % - 70,0 %) p < 0,0001
Comparaison du pourcentage de patients présentant une réduction d'au moins 50 % du RPCu entre l'évaluation initiale et la Semaine 26	60,3 %	4,9 %	52,8 % (29,3 % - 76,3 %) p < 0,0001
Comparaison du pourcentage de patients disposant d'un échantillon de biopsie rénale évaluables, démontrant une diminution d'au moins deux ordres de grandeur de l'intensité de la coloration du C3c entre l'évaluation initiale et la Semaine 26	26 (74,3 %)	4 (11,8 %)	64,3 % (41,4 % - 87,2 %)
Changement dans le DFGe entre l'évaluation initiale et la Semaine 26	-1,497 (2,242)	-7,808 (1,919)	6,312 (0,501-12,122)

<sup>a</sup> Défini par un DFGe stable ou amélioré par rapport à la visite d'évaluation initiale (réduction de  $\leq$  15 % du DFGe) et par une réduction de  $\geq$  50 % du RPCu par rapport à la visite d'évaluation initiale.

<sup>b</sup> Toutes les valeurs de p correspondent à un test statistique effectué sur les rapports de cotes, les différences étant indiquées pour des raisons d'intelligibilité. Les analyses des sous-groupes ont été planifiées de manière prospective, mais elles n'ont pas été contrôlées pour la multiplicité, de sorte que les valeurs de p sont nominales. GC3 = glomérulopathie à C3; DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé; GNMP-CI = glomérulonéphrite membranoproliférative à complexe immunitaire; RPCu = rapport protéines/créatinine urinaire.

L'effet d'EMPAVELI sur le RPCu s'est maintenu jusqu'à 52 semaines (réduction de 67,2 % dans le groupe EMPAVELI à EMPAVELI par rapport à la valeur initiale). Les patients qui sont passés du placebo à EMPAVELI pour la PO de 26 semaines ont présenté une réduction de 51,3 % du RPCu (Figure 3). À la Semaine 52, 50,8 % des patients du groupe EMPAVELI à EMPAVELI et 41,0 % du groupe placebo à EMPAVELI ont présenté une réduction de  $\geq 50$  % du RPCu par rapport à la valeur initiale. La stabilisation du DFGe observée à la Semaine 26 s'est maintenue jusqu'à la fin de l'étude pour le groupe EMPAVELI à EMPAVELI et le groupe placebo à EMPAVELI, avec un changement moyen par rapport à la valeur initiale de -3,651 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et -4,720 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivement, à la Semaine 52.

## 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.

**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.

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

**Toxicité pour la reproduction et le développement :** 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 destinés aux patient·e·s

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

Pr<sup>®</sup>EMPAVELI

#### Pegcétacoplan injection

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **EMPAVELI**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **EMPAVELI**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

#### Encadré sur les « 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 graves (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. Votre professionnel de la santé vous inscrira dans le programme et vous conseillera sur le risque d'infection grave. Il vous remettra également un guide et une carte pour le patient. Si vous avez des questions sur ce programme, parlez-en à votre professionnel de la santé.

## À quoi sert EMPAVELI :

EMPAVELI est utilisé pour :

- le traitement des adultes (18 ans et plus) 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. On ignore si EMPAVELI est sûr et efficace pour les patients âgés de moins de 18 ans atteints d'HPN.
- le traitement des patients adultes et pédiatriques (12 ans et plus) atteints de certaines maladies rénales appelées **glomérulopathie à dépôt de C3 (GC3)** ou **glomérulonéphrite membranoproliférative à complexe immunitaire (GNMP-CI) primaire**, pour réduire les taux de protéines dans l'urine (protéinurie). On ignore si EMPAVELI est sûr et efficace pour les enfants âgés de moins de 12 ans atteints de GC3 ou de GNMP-CI primaire.

## Comment fonctionne EMPAVELI :

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 du corps appelé « système du complément ».

Chez les patients atteints d'HPN, le pegcétacoplan aide à empêcher le système immunitaire de détruire les globules rouges.

Chez les patients atteints de GC3 ou de GNMP-CI primaire, le pegcétacoplan aide à réduire les dépôts de fragments de C3 dans les reins qui causent des lésions.

## Les ingrédients d'EMPAVELI sont :

Ingrédient médicinal : pegcétacoplan.

Ingrédients non médicinaux : acide acétique glacial, acétate de sodium trihydraté, sorbitol et eau pour préparations injectables. Il peut également contenir de l'hydroxyde de sodium et/ou une quantité supplémentaire d'acide acétique glacial ajoutée pour l'ajustement du pH.

## EMPAVELI se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

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

## N'utilisez pas EMPAVELI dans les cas suivants si :

- vous êtes allergique au pegcétacoplan ou à l'un des autres composants contenus dans EMPAVELI (voir [Les ingrédients d'EMPAVELI sont :](#) );
- vous avez une infection due à des bactéries encapsulées telles que *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ou *Haemophilus influenzae*. Voir [l'Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »](#) de ces renseignements sur le médicament pour le patient.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser EMPAVELI, 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 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 mises en garde :**

- **Réactions allergiques**

- EMPAVELI peut provoquer des réactions allergiques, comme une urticaire et une anaphylaxie (réactions allergiques graves).
- Arrêtez immédiatement votre perfusion d'EMPAVELI et consultez sans attendre un médecin si vous avez un symptôme quelconque de réaction allergique grave. Voir le tableau [Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard](#) ci-dessous, pour les signes et symptômes 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.
- Avertissez 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, qui peuvent comprendre 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.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.**

#### **Les produits suivants pourraient 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 utiliser 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 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 :**

Votre professionnel de la santé choisira la dose et la fréquence d'EMPAVELI qui sont appropriées pour vous. Cela peut dépendre de votre maladie, votre âge, votre poids et votre réaction à EMPAVELI. En cas d'incertitude ou d'oubli, veuillez en discuter avec votre professionnel de la santé. Les doses habituelles sont indiquées ci-dessous.

### **Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) :**

- **Adultes (18 ans et plus) :** prenez une dose de 1 080 mg d'EMPAVELI deux fois par semaine par perfusion sous-cutanée (le Jour 1 et le Jour 4 de chaque semaine de traitement). Ne modifiez PAS votre dose ou l'intervalle entre la prise de dose sans consulter votre professionnel de la santé.

Si vous passez d'un traitement par inhibiteur du C5 (p. ex. éculizumab ou ravulizumab) à EMPAVELI pour votre HPN :

- **Adultes (18 ans et plus) :** pendant les quatre premières semaines, prenez une dose de 1 080 mg d'EMPAVELI deux fois par semaine par perfusion sous-cutanée (le Jour 1 et le Jour 4 de chaque semaine de traitement), tout en continuant de prendre votre dose actuelle de médicament inhibiteur du C5 prescrite pour votre HPN. Après quatre semaines, arrêtez de prendre votre médicament inhibiteur du C5 et continuez de prendre une dose de 1 080 mg d'EMPAVELI deux fois par semaine.

Arrêt du traitement par EMPAVELI pour l'HPN :

- 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 dans le sang/nombre de globules rouges;
  - caillots sanguins (thrombose);
  - sang dans l'urine;
  - douleurs abdominales (au ventre).
  - fatigue;
  - 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.

**Glomérulopathie à dépôt de C3 (GC3) ou glomérulonéphrite membranoproliférative à complexe immunitaire (GNMP-CI) primaire :**

- **Patients adultes :** prenez une dose de 1 080 mg d'EMPAVELI deux fois par semaine par perfusion sous-cutanée (le Jour 1 et le Jour 4 de chaque semaine de traitement).
- **Patients pédiatriques (≥ 12 à moins de 18 ans) :** la dose est basée sur le poids corporel. Votre professionnel de la santé calculera votre dose d'EMPAVELI en se basant sur le tableau des doses ci-dessous.

Poids corporel	Première dose (volume de perfusion)	Deuxième dose (volume de perfusion)	Dose d'entretien (volume de perfusion)
≥ 50 kg	1 080 mg deux fois par semaine (20 ml) *		
35 à < 50 kg	648 mg (12 ml)	810 mg (15 ml)	810 mg deux fois par semaine (15 ml)
30 à < 35 kg	540 mg (10 ml)	540 mg (10 ml)	648 mg deux fois par semaine (12 ml)

\* Vous devez prendre la dose deux fois par semaine, le Jour 1 et le Jour 4 de chaque semaine de traitement.

Arrêt du traitement par EMPAVELI pour la C3G et l'IC-MPGN :

- La C3G et l'IC-MPGN primaire sont des maladies qui durent toute la vie. Par conséquent, il est prévu que vous utilisiez ce médicament sur une longue période. Si vous souhaitez arrêter d'utiliser ce médicament, parlez-en d'abord à votre professionnel de la santé.

**Surdose :**

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, ou le numéro sans frais de Santé Canada, le 1 844 POISON-X (1 844 764-7669), même en l'absence de signes ou symptômes.

**Dose oubliée :**

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

**Effets secondaires possibles de l'utilisation d'EMPAVELI :**

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

- réactions au site d'injection (rougeurs, gonflement ou durcissement de la peau, démangeaisons);
- diarrhée;
- maux de tête;
- congestion nasale;
- écoulement nasal;
- maux de gorge;
- éternuements et toux;
- fatigue.

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 secondaires graves et mesures à prendre à leur égard**

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser ce médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Fréquents</b>			
Fièvre		X	
<b>Hémolyse*</b> (destruction des globules rouges) : faible numération globulaire (anémie), fatigue, difficulté à fonctionner, douleur, urine foncée, essoufflement et caillots sanguins		X	
Urticaire	X		
<b>Peu fréquents</b>			
<b>Hypersensibilité</b> (réaction allergique) <b>y compris réactions graves (anaphylaxie)</b> : démangeaisons de la peau, éruption cutanée, enflure du visage/de la langue/de la gorge, essoufflement, difficulté à respirer, hypotension artérielle, sensation de vertige, évanouissement, douleur thoracique			X
<b>Rares</b>			
<b>Hypertension</b> (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,		X	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser ce médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
fatigue, battements cardiaques irréguliers, rapides ou forts			
Paralysie du visage		X	
<b>Thrombocytopénie</b> (faible numération des plaquettes sanguines) : ecchymoses ou saignement prolongé en cas de blessure, fatigue et faiblesse		X	
<b>Inconnue</b>			
<b>Pneumonie</b> (infection pulmonaire) : fièvre, toux, essoufflement, douleur à la poitrine, fatigue, respiration rapide		X	
<b>Septicémie</b> (infection sanguine grave) : fièvre, rythme cardiaque rapide, confusion, diminution de la tension artérielle, diminution du volume d'urine, peau moite		X	

\* Pour les patients atteints d'HPN

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

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des 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 indésirables ([canada.ca/medicament-instrument-declaration](http://canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur, ou
- En téléphonant sans frais au 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 :

- 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.

**Pour en savoir plus sur EMPAVELI :**

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé
- Consultez la Monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)) et sur le site Web du fabricant <https://www.sobi.com/canada/en> ou peut être obtenu en téléphonant au 1 833 697-0049.

Le présent feuillet a été rédigé par :

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

Date d'autorisation : 2026-04-08

EMPAVELI est une marque de commerce déposée de Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).

Droit d'auteur 2026 Swedish Orphan Biovitrum (publ). Tous droits réservés.

## INSTRUCTIONS D'UTILISATION

Pr<sup>EMPAVELI</sup><sup>®</sup>

### Pegcétacoplan injection

#### Solution pour une utilisation 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.

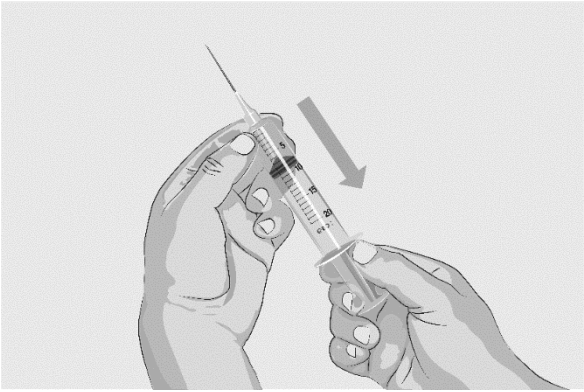
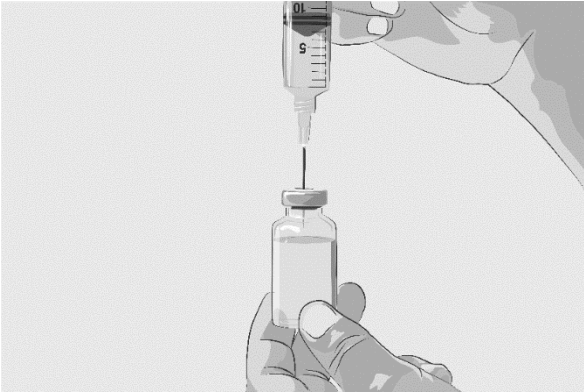

#### INFORMATIONS DE CONSERVATION

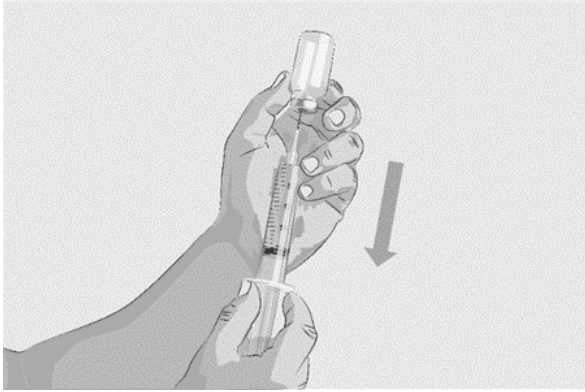
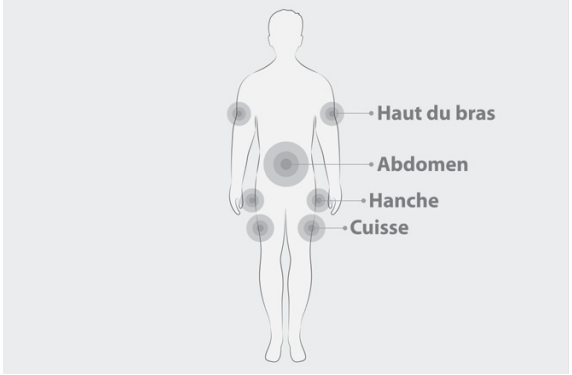
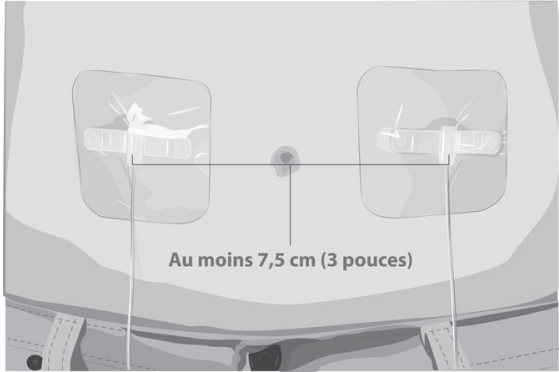
- Conservez les flacons d'EMPAVELI au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
- N'utilisez pas EMPAVELI au-delà de la date de péremption indiquée sur la boîte.

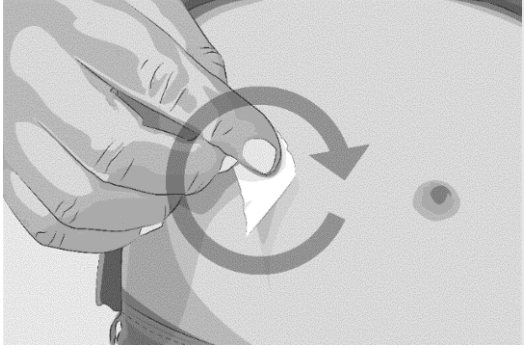
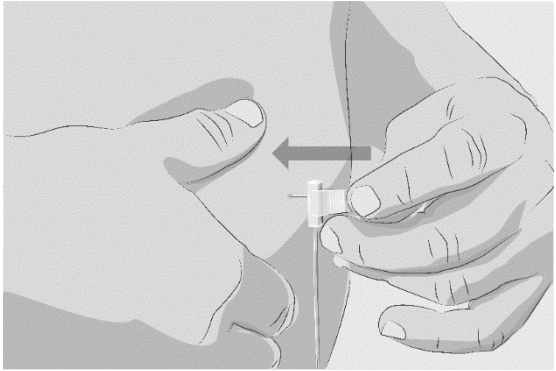
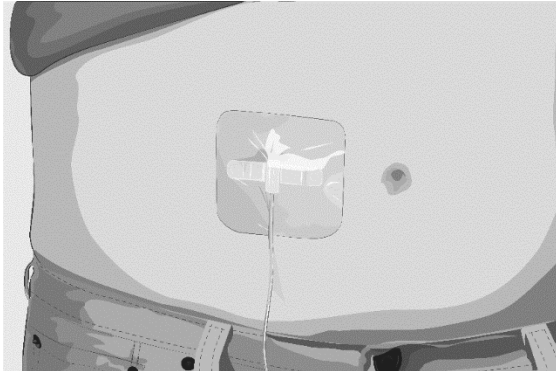
Gardez EMPAVELI hors de la portée et de la vue des enfants.


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

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compresses imprégnées d'alcool</li> <li>• Gaze et ruban adhésif, ou pansement transparent</li> </ul> <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><b>Étape 2</b></p>	<p><b>Vérifiez le flacon et le liquide</b></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 <a href="#">Figure B</a>).</p> <p><b>Ne PAS utiliser le flacon si :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le liquide paraît trouble, contient des particules ou a pris une couleur jaune foncé.</li> <li>• La capsule de protection amovible est absente ou endommagée.</li> <li>• La date de péremption indiquée sur l'étiquette est dépassée.</li> </ul>	<p><b>Figure B</b></p> 
<p><b>Étape 3</b></p>	<p><b>Préparez et remplissez la seringue</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 <a href="#">Figure C</a>). Jetez le couvercle.</li> <li>• Nettoyez le bouchon avec une nouvelle lingette imbibée d'alcool et laissez-le sécher.</li> </ul> <p><b>Option 1 :</b> 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><b>Option 2 :</b> Si vous utilisez une aiguille de transfert et une seringue, suivez les instructions ci-dessous :</p>	<p><b>Figure C</b></p> 

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fixez une aiguille de transfert stérile sur une seringue stérile.</li> <li>• Tirez sur le piston pour remplir la seringue d'air jusqu'à la marque de 20 ml (voir la <a href="#">Figure D</a>).</li> <li>• 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.</li> <li>• La pointe de l'aiguille de transfert ne doit pas toucher la solution pour éviter de créer des bulles (voir la <a href="#">Figure E</a>).</li> <li>• 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.</li> <li>• Retournez le flacon et insérez l'aiguille dans la solution (voir la <a href="#">Figure F</a>).</li> </ul>	<p><b>Figure D</b></p>  <p><b>Figure E</b></p>  <p><b>Figure F</b></p> 
	<p>Tout en maintenant la pointe de l'aiguille de transfert dans la solution, tirez lentement sur le piston pour l'ajuster au volume requis (voir la <a href="#">Figure G</a>).</p> <p>Vérifiez à nouveau que vous avez retiré la dose prescrite. Tout excès de volume doit être jeté.</p>	

	<p>Retirez la seringue remplie et l'aiguille de transfert du flacon.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ne remettez PAS le capuchon sur l'aiguille de transfert.</b> Dévissez l'aiguille et jetez-la dans le conteneur pour objets tranchants.</li> </ul>	<p><b>Figure G</b></p> 
<p><b>Étape 4</b></p>	<p><b>Préparez la pompe à perfusion et la tubulure</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rassemblez le matériel de la pompe à perfusion et suivez les instructions du fabricant du dispositif pour préparer la pompe et la tubulure.</li> </ul>	
<p><b>Étape 5</b></p>	<p><b>Préparez-le ou les sites de perfusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 <a href="#">Figure H</a>).</li> </ul> <p><b>Évitez d'administrer la perfusion dans les zones suivantes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ N'administrez PAS la perfusion dans les régions de peau présentant une sensibilité, un bleu, une rougeur ou un durcissement.</li> <li>○ Évitez d'administrer la perfusion dans les tatouages, les cicatrices ou les vergetures.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 <a href="#">Figure I</a>).</li> <li>• 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</li> </ul>	<p><b>Figure H</b></p>  <p><b>Figure I</b></p> 

	<p>vers l'extérieur dans un mouvement circulaire (voir la <a href="#">Figure J</a>).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laissez sécher la peau.</li> </ul>	<p><b>Figure J</b></p> 
<p><b>Étape 6</b></p>	<p><b>Insérez et fixez-la ou les aiguilles de perfusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pincez la peau entre votre pouce et votre index autour du site de perfusion (là où vous prévoyez d'insérer l'aiguille).</li> <li>• Insérez l'aiguille dans la peau (voir la <a href="#">Figure K</a>). Suivez les instructions du fabricant du dispositif concernant l'angle d'insertion de l'aiguille.</li> <li>• 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 <a href="#">Figure L</a>).</li> </ul>	<p><b>Figure K</b></p>  <p><b>Figure L</b></p> 

<b>Étape 7</b>	<p><b>Commencez la perfusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suivez les instructions du fabricant du dispositif pour démarrer la perfusion.</li> <li>• <b>Commencez la perfusion immédiatement après avoir aspiré EMPAVELI dans la seringue.</b></li> </ul> <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>	
<b>Étape 8</b>	<p><b>Terminez la perfusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suivez les instructions du fabricant du dispositif pour terminer la perfusion.</li> </ul>	
<b>Étape 9</b>	<p><b>Consignez la perfusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consignez votre administration selon les directives de votre professionnel de la santé.</li> </ul>	
<b>Étape 10</b>	<p><b>Nettoyez</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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 <a href="#">Figure M</a>).</li> <li>• Jetez tout le matériel jetable utilisé ainsi que tout produit inutilisé et le flacon vide, comme recommandé par votre professionnel de la santé.</li> <li>• Nettoyez et rangez la pompe à perfusion conformément aux instructions du fabricant du dispositif.</li> <li>• 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.</li> </ul>	<p><b>Figure M</b></p>  <p>The illustration shows a hand holding a used infusion set (needle and tubing) and placing it into a black sharps container. The container has a white label with a biohazard symbol and some text. The background is a plain, light-colored surface.</p>

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 <https://www.sobi.com/canada/fr> ou appelez le 1 833 697-0049.

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

Date d'autorisation : 2026-04-08

EMPAVELI est une marque de commerce déposée de Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).  
Droit d'auteur 2026 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). Tous droits réservés.