

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

<sup>Pr</sup>ZILBRYSQ®

injection de zilucoplan

Solution de zilucoplan (sous forme de zilucoplan sodique) à 16,6 mg/0,416 mL, 23 mg/0,574 mL et 32,4 mg/0,810 mL (chaque teneur équivalant à 40 mg/mL), dans une seringue préremplie unidose munie d'un protecteur d'aiguille

Utilisation sous-cutanée

Immunosuppresseur, inhibiteur du complément C5

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

Date de l'autorisation initiale :  
11 juillet 2024

Numéro de contrôle : 276757

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Sans objet.

## TABLE DES MATIÈRES

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

<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>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration .....	6
4.5 Dose oubliée .....	6
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>6</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>7</b>
7.1 Populations particulières .....	9
7.1.1 Femmes enceintes .....	9
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	9
7.1.3 Enfants et adolescents.....	9
7.1.4 Personnes âgées .....	10
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>10</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	10
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents .....	11

8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	11
8.4	Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives .....	11
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>12</b>
9.4	Interactions médicament-médicament .....	12
9.5	Interactions médicament-aliment .....	12
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	13
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire .....	13
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>13</b>
10.1	Mode d'action .....	13
10.2	Pharmacodynamie .....	13
10.3	Pharmacocinétique .....	14
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>16</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>16</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>17</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>17</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>18</b>
14.1	Études cliniques par indication .....	18
	Myasthénie grave .....	18
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>21</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>21</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S .....</b>	<b>23</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

ZILBRYSQ (injection de zilucoplan) est indiqué pour le traitement de la myasthénie grave généralisée (MGg) chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RAch). Les patients ont continué de recevoir un traitement standard tout au long de l'essai déterminant (voir [4.1 Considérations posologiques](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

#### 1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Santé Canada ne dispose que de données limitées concernant ce groupe d'âge. Sur les 213 patients atteints de myasthénie grave généralisée exposés à ZILBRYSQ dans les essais cliniques de phase II et de phase III, 55 (25,8 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et 5 (2,3 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. D'après l'analyse pharmacocinétique, l'âge n'a pas influencé la pharmacocinétique du zilucoplan injectable.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

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

ZILBRYSQ ne doit pas être administré chez les patients :

- qui ne sont pas encore vaccinés contre le méningocoque (*Neisseria meningitidis*);
- présentant une infection à *Neisseria meningitidis* non résolue.

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infection à méningocoques](#).

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

- Des infections à méningocoques peuvent survenir chez les patients traités par des inhibiteurs du complément C5. Les infections à méningocoques peuvent rapidement mettre la vie en danger ou être mortelles si elles ne sont pas reconnues et traitées rapidement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#)).
- Se conformer aux recommandations les plus récentes du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) en matière de vaccination antiméningococcique chez les patients présentant des déficits du complément.
- Immuniser les patients avec des vaccins antiméningococciques au moins 2 semaines avant l'administration de la première dose de ZILBRYSQ, à moins que ZILBRYSQ ne doive être commencé plus tôt parce que les avantages du début du traitement l'emportent sur les risques. Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#) pour des conseils supplémentaires sur la gestion du risque d'infection à méningocoques.

- Les patients qui commencent leur traitement par ZILBRYSQ moins de 2 semaines après avoir été vaccinés doivent recevoir un traitement antibiotique prophylactique approprié jusqu'à 2 semaines après la vaccination.
- La vaccination réduit, mais n'élimine pas, le risque d'infections à méningocoques. Surveiller les patients pour déceler les signes et les symptômes d'infections à méningocoques et les examiner immédiatement si l'on soupçonne la présence d'une infection.

ZILBRYSQ est offert au Canada dans le cadre d'un programme de distribution contrôlé en vertu duquel les prescripteurs doivent inscrire les patients et confirmer leur vaccination contre le méningocoque. Les prescripteurs doivent également expliquer aux patients le risque d'infection à méningocoques et leur remettre le guide du patient/soignant et la carte de sécurité du patient.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

ZILBRYSQ doit être utilisé sous la direction et la surveillance de professionnels de la santé expérimentés dans la prise en charge de patients atteints de troubles neuromusculaires.

Avant de commencer le traitement par ZILBRYSQ, les patients doivent être vaccinés contre *Neisseria meningitidis*. Si le traitement par ZILBRYSQ doit commencer moins de 2 semaines après la vaccination contre les infections à méningocoques, le patient doit recevoir un traitement antibiotique prophylactique approprié jusqu'à 2 semaines après la première dose de vaccination.

Avant d'instaurer le traitement par ZILBRYSQ, il faut vérifier les taux de lipase et d'amylase (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

ZILBRYSQ a été étudié chez des adultes atteints de MGg de classe II à IV selon la classification clinique de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA). Les patients ont continué de recevoir leur traitement par la norme de soins (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). ZILBRYSQ n'a pas été étudié chez des patients atteints de MGg de classe V selon la MGFA.

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de ZILBRYSQ pour les patients adultes atteints de MGg doit être administrée sous forme d'une injection sous-cutanée quotidienne, à peu près à la même heure chaque jour.

**Tableau 1 : Dose quotidienne totale par intervalle de poids corporel**

Poids corporel du patient	Dose*	Nombre / Couleur des seringues préremplies
< 56 kg	16,6 mg	1 SERINGUE PRÉREMPLE ROUGE RUBIS
≥ 56 à < 77 kg	23 mg	1 SERINGUE PRÉREMPLE ORANGE
≥ 77 kg	32,4 mg	1 SERINGUE PRÉREMPLE BLEU FONCÉ

\* La dose recommandée correspond à 0,3 mg/kg approximativement.

**Pédiatrie (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de ZILBRYSQ dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

**Gériatrie (≥ 65 ans) :** L'expérience clinique de l'utilisation de ZILBRYSQ chez les personnes âgées est limitée. D'après l'analyse pharmacocinétique, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et affections particulières, Personnes âgées](#)).

**Insuffisance hépatique :** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Il n'existe pas de données sur les patients atteints d'insuffisance hépatique grave; par conséquent, aucune recommandation ne peut être faite en ce qui concerne l'ajustement de la dose (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et affections particulières, Insuffisance hépatique](#)).

**Insuffisance rénale :** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il n'existe pas de données sur les patients nécessitant une dialyse (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et affections particulières, Insuffisance rénale](#)).

#### 4.4 Administration

ZILBRYSQ est administré par injection sous-cutanée. Les points d'injection appropriés sont l'avant des cuisses, l'abdomen et l'arrière de la partie supérieure des bras. Les points d'injection doivent faire l'objet d'une rotation et les injections ne doivent pas être effectuées dans des zones où la peau est sensible, érythémateuse, contusionnée, indurée ou là où elle présente des cicatrices ou des vergetures.

ZILBRYSQ doit être administré par une personne (le patient ou son soignant) ayant reçu une formation sur les techniques d'injection.

De plus amples renseignements et les instructions détaillées sur la préparation et l'administration de ZILBRYSQ au moyen de la seringue préremplie, de même que des DIRECTIVES D'UTILISATION pertinentes (voir la section DIRECTIVES D'UTILISATION) sont fournis dans la notice d'emballage.

#### 4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, administrer la dose dès que possible le jour même. Ensuite, reprendre la posologie le lendemain à l'heure prévue. Ne pas administrer plus d'une dose par jour.

### 5 SURDOSAGE

Les essais cliniques menés chez l'homme ont permis d'acquérir une expérience limitée en ce qui concerne les doses supérieures à la dose recommandée de ZILBRYSQ.

Dans une étude sur des volontaires en bonne santé, 32 participants ont été exposés à des doses supratherapeutiques de 0,6 mg/kg, administrées par voie sous-cutanée pendant 7 jours. Les effets indésirables observés à la dose de 0,6 mg/kg étaient les réactions au point d'injection et la diarrhée. Les données globales sur l'innocuité étaient cohérentes avec le profil d'innocuité de la dose recommandée (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

En cas de surdose, il est recommandé de surveiller étroitement les patients afin de déceler d'éventuels effets indésirables et d'instaurer immédiatement les mesures de soutien appropriées.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région, ou avec Santé Canada au numéro sans frais 1-844-POISON-X (1-844-764-7669).

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 : Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition*	Ingrédients non médicinaux
Utilisation sous-cutanée	Solution de zilucoplan (sous forme de zilucoplan sodique) à 16,6 mg/0,416 mL, 23 mg/0,574 mL et 32,4 mg/0,81 mL (chaque teneur équivalant à 40 mg/mL), dans une seringue préremplie unidosée munie d'un protecteur d'aiguille	Phosphate de sodium dibasique, anhydre; phosphate de sodium monobasique, monohydraté; chlorure de sodium; eau pour injection

ZILBRYSQ est offert en seringues préremplies unidoses contenant une solution translucide ou légèrement opalescente, incolore et exempte de particules. ZILBRYSQ est présenté en trois teneurs, soit 16,6 mg/0,416 mL, 23 mg/0,574 mL et 32,4 mg/0,81 mL d'acide libre de zilucoplan correspondant respectivement à 17 mg, à 23,6 mg et à 33,2 mg de zilucoplan sodique.

ZILBRYSQ se présente sous les formes suivantes (avec des pistons de couleurs différentes) :

- seringue préremplie à 16,6 mg/0,416 mL préassemblée avec un protecteur d'aiguille, une prise pour les doigts et un piston RUBIS;
- seringue préremplie à 23 mg/0,574 mL préassemblée avec un protecteur d'aiguille, une prise pour les doigts et un piston ORANGE;
- seringue préremplie à 32,4 mg/0,81 mL préassemblée avec un protecteur d'aiguille, une prise pour les doigts et un piston BLEU FONCÉ.

ZILBRYSQ est offert en paquets de 7 seringues préremplies.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

### Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Des cas de pancréatite et de kystes pancréatiques ont été signalés chez des patients traités par ZILBRYSQ, mais aucun lien de causalité n'a été établi.

Au cours des études de prolongation ouvertes, sept patients (3,3 %) ont subi des manifestations pancréatiques, dont 4 (1,9 %), une pancréatite et 3 (1,4 %), des kystes pancréatiques.

Dans une étude à double insu de 3 mois, une élévation des taux de lipase, considérée comme un effet indésirable, a été signalée chez six patients (6,9 %) traités par ZILBRYSQ, comparativement à aucun patient sous placebo; et une élévation des taux d'amylase a été signalée chez quatre patients (4,7 %) traités par ZILBRYSQ et chez un patient (1,1 %) sous placebo. Après avoir commencé le traitement par

ZILBRYSQ, six patients (7 %) ont présenté des taux de lipase plus élevés que trois fois la limite supérieure de la normale, comparativement à aucun patient sous placebo.

Il faut informer les patients de ce risque avant d'instaurer le traitement par ZILBRYSQ (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

## **Systeme immunitaire**

### **Infektions à Neisseria**

- Infection à méningocoques

Des cas d'infection à méningocoques potentiellement mortels peuvent survenir chez les patients traités par des inhibiteurs du complément. L'utilisation d'inhibiteurs du complément peut augmenter la vulnérabilité d'un patient aux infections à méningocoques graves (méningite ou septicémie). Une maladie méningococcique causée par l'un ou l'autre des sérogroupe pourrait survenir. Aucun cas d'infection à méningocoques n'a été rapporté dans les études cliniques sur ZILBRYSQ contrôlées par placebo, dans le cadre desquelles les participants devaient être vaccinés ou recevoir des antibiotiques prophylactiques.

Les vaccins contre les sérogroupe A, C, Y, W135 et B sont recommandés pour prévenir les infections causées par les méningocoques pathogènes des sérogroupe les plus courants. Vacciner contre les infections à méningocoques conformément aux recommandations les plus récentes du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) pour les patients présentant des déficits du complément ou prenant des inhibiteurs du complément. Revacciner les patients conformément aux recommandations du CCNI, en tenant compte de la durée du traitement par ZILBRYSQ.

Immuniser les patients qui n'ont pas d'antécédents de vaccination antiméningococcique au moins 2 semaines avant de recevoir la première dose de ZILBRYSQ. ZILBRYSQ peut être commencé plus tôt si l'avantage de commencer le traitement moins de 2 semaines après la première vaccination l'emporte sur le risque d'infection à méningocoques. Ces patients doivent recevoir des antibiotiques prophylactiques appropriés jusqu'à 2 semaines après la première vaccination.

La vaccination réduit, mais n'élimine pas, le risque d'infections à méningocoques. Surveiller étroitement les patients pour déceler les signes et les symptômes d'une infection à méningocoques et les examiner immédiatement si l'on soupçonne la présence d'une infection. Informer les patients de ces signes et symptômes et des mesures à prendre pour obtenir des soins médicaux immédiats. Les infections à méningocoques peuvent rapidement mettre la vie en danger ou être mortelles si elles ne sont pas reconnues et traitées rapidement. Cesser l'administration de ZILBRYSQ durant le traitement d'une infection méningococcique grave.

- Autres infections à *Neisseria*

ZILBRYSQ bloque l'activation du complément terminal; par conséquent, les patients deviennent plus vulnérables aux infections, en particulier à celles causées par des bactéries encapsulées, comme *Neisseria meningitidis* et *Neisseria gonorrhoeae*. Les personnes recevant ZILBRYSQ sont exposées à un risque accru d'infections attribuables à ces bactéries, même après la vaccination.



Les patients doivent être informés de l'importance de la prévention et du traitement contre la gonorrhée.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Il faut vérifier les taux initiaux de lipase et d'amylase avant l'instauration du traitement par ZILBRYSQ (voir [4.1 Considérations posologiques](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)). En cas de soupçon de pancréatite, arrêter le traitement par ZILBRYSQ et amorcer la prise en charge appropriée jusqu'à ce que la possibilité d'une pancréatite soit écartée ou que la pancréatite se soit résorbée.

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

- **Fertilité**

L'effet de ZILBRYSQ sur la fertilité humaine n'a pas été évalué. Les études animales ont révélé une réduction de la spermatogenèse, qui n'a toutefois pas altéré la fertilité (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

#### **7.1 Populations particulières**

##### **7.1.1 Femmes enceintes**

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ZILBRYSQ chez les femmes enceintes.

Les études animales n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur la reproduction (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie de la reproduction et du développement](#)).

La décision concernant l'utilisation potentielle de ZILBRYSQ lors de la planification de la grossesse et pendant celle-ci doit être prise sur une base individuelle, en tenant compte de l'incidence de la maladie sur la femme et sa grossesse, ainsi que de l'incertitude concernant l'effet potentiel de ZILBRYSQ sur le fœtus.

##### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

On ignore si ZILBRYSQ est excrété dans le lait maternel chez l'humain et, le cas échéant, s'il est absorbé de manière systémique après ingestion par le nourrisson. Il convient de prendre des précautions, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel.

Une décision doit être prise : soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par ZILBRYSQ en tenant compte de l'avantage de l'allaitement pour l'enfant, ainsi que de tout effet indésirable potentiel et de l'avantage du traitement pour la femme en fonction de son état de santé sous-jacent.

##### **7.1.3 Enfants et adolescents**

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Santé Canada ne dispose que de données limitées concernant ce groupe d'âge. Sur les 213 patients atteints de myasthénie grave généralisée exposés à ZILBRYSQ dans les essais cliniques de phase II et de phase III, 55 (25,8 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et 5 (2,3 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. D'après l'analyse pharmacocinétique, l'âge n'a pas influencé la pharmacocinétique du zilucoplan injectable.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Au total, 86 patients ont été exposés à ZILBRYSQ au cours de la période de 12 semaines contrôlée par placebo de l'étude de phase III portant sur la MGg. Les effets indésirables les plus fréquents associés à ZILBRYSQ administré quotidiennement à raison de 0,3 mg/kg environ ont été des réactions au point d'injection (26,7 %), des infections des voies respiratoires supérieures (14,0 %) et des diarrhées (10,5 %).

Au cours de l'étude ouverte de longue durée sur l'innocuité, à laquelle ont été admis 199 patients, 84 patients au total ont été exposés à ZILBRYSQ pendant au moins un an et 31 patients l'ont été pendant plus de 3 ans. Mis à part les cas de morphée (5,0 %), les effets indésirables étaient comparables à ceux observés dans les études contrôlées par placebo.

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

Les études cliniques sont menées dans des conditions très précises. Les taux d'effets indésirables observés dans les études cliniques peuvent donc ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans les études cliniques d'un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux dans le monde réel.

**Tableau 3 : Effets indésirables signalés chez ≥ 5 % des patients traités par ZILBRYSQ et plus fréquemment que chez les patients traités par placebo dans l'étude de phase III contrôlée par placebo**

Classification par discipline médicale Terme privilégié	ZILBRYSQ à 0,3 mg / kg N = 86 n (%)	Placebo N = 88 n (%)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'injection</b>		
Réactions au point d'injection*	23 (26,7)	13 (14,8)
<b>Infections et infestations</b>		
Infection des voies respiratoires supérieures**	12 (14,0)	6 (6,8)
Infections urinaires	7 (8,1)	4 (4,5)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Diarrhée	9 (10,5)	2 (2,3)

Classification par discipline médicale Terme privilégié	ZILBRYSQ à 0,3 mg / kg N = 86 n (%)	Placebo N = 88 n (%)
<b>Évaluations</b>		
Hausse du taux de lipase	7 (8,1)	1 (1,1)
Hausse du taux d'amylase	5 (5,8)	2 (2,3)

\* Terme de haut niveau, qui comprend les termes privilégiés suivants : ecchymose au point d'injection, hématome au point d'injection, douleur au point d'injection, réaction au point d'injection, hémorragie au point d'injection et éruption cutanée au point d'injection

\*\* Terme de haut niveau, qui comprend les termes privilégiés suivants : rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite et amygdalite

### Réactions au point d'injection

Les termes les plus courants étaient : ecchymoses au point d'injection, douleur, nodule, prurit et hématome. Tous les cas étaient sans gravité, de sévérité légère ou modérée, et moins de 1 % des événements ont mené à l'arrêt du traitement.

### Infection des voies respiratoires supérieures

Les termes les plus courants étaient rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures et sinusite. Plus de 95 % des cas étaient sans gravité, de gravité légère ou modérée et n'ont pas mené à l'arrêt du traitement.

### Morphée

Lors de l'étude de prolongation ouverte, des cas de morphée (effet courant : 1-10 %) ont été observés après un traitement de longue durée. Dans la majorité des cas, le temps écoulé entre le début du traitement et l'apparition de la morphée était de plus d'un an, et les manifestations étaient légères ou modérées et n'ont pas mené à l'arrêt du traitement.

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

Le profil d'innocuité de ZILBRYSQ n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents.

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

Lors des études cliniques à double insu et contrôlées par placebo, les effets indésirables suivants ont été signalés à une fréquence < 5 % chez les patients traités par ZILBRYSQ et chez plus d'un patient à une fréquence (%) supérieure à celle observée dans le groupe placebo :

**Évaluations** : hausse du taux d'éosinophiles sanguins

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

##### Données d'étude clinique

##### *Augmentation de la concentration des enzymes pancréatiques*

Des hausses du taux de lipase et/ou d'amylase ont été observées dans les études cliniques. Ces effets ont été transitoires et ont rarement mené à l'arrêt du traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

### **Hausse du taux d'éosinophiles sanguins**

Des hausses du taux d'éosinophiles sanguins ont été observées dans les études cliniques. Ces effets ont été transitoires, n'ont pas mené à l'arrêt du traitement et n'ont pas été associés à un dysfonctionnement d'un organe cliniquement pertinent.

### **Immunogénicité**

Comme pour tous les peptides thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'essai.

En outre, l'incidence observée de la positivité des anticorps dans un essai peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthodologie de l'essai, la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison de l'incidence des anticorps dirigés contre le ZILBRYSQ dans les études décrites ci-dessous à l'incidence des anticorps dans d'autres études ou avec d'autres produits est trompeuse.

Au cours des 12 semaines de traitement de l'étude de phase III, 2,3 % (2/86) des patients traités par ZILBRYSQ ont développé des anticorps anti-médicament (AAM). Au total, 9,3 % (8/86) des patients traités par ZILBRYSQ ont développé des anticorps anti-PEG. Les titres d'anticorps étaient faibles et il n'y avait aucune preuve d'une association entre le statut AAM positif ou le statut anti-PEG positif et l'incidence des effets indésirables. La positivité du statut AAM et anti-PEG n'a pas eu d'impact observé sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, l'efficacité et l'innocuité.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Aucune étude clinique n'a été effectuée afin d'évaluer les interactions médicamenteuses de ZILBRYSQ.

Des études *in vitro* ont montré que le zilucoplan n'est pas un substrat des principaux enzymes du cytochrome P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A) ou transporteurs (P-gp, BCRP, OATP1B1 et OATP1B3). Sur la base des résultats des essais *in vitro* sur les interactions médicamenteuses, des interactions cliniquement pertinentes entre le zilucoplan et les substrats des enzymes du cytochrome P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A et 4F), des uridine diphosphate-glucuronosyltransférases (UGT; 1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 et 2B15) et des transporteurs (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K, OCT1 et OCT2) sont improbables.

**Tableau 4 : Interactions médicament-médicament potentielles**

<b>Dénomination commune</b>	<b>Source des données</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Rituximab	T	Effet inhibiteur potentiel du zilucoplan injectable sur l'effet dépendant du complément du rituximab.	Le zilucoplan injectable pourrait atténuer les effets pharmacodynamiques dépendants du complément du rituximab.

Légende : T = théorique

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

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

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été étudiées.

## 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

Le zilucoplan est un peptide macrocyclique synthétique de 15 acides aminés, qui se lie spécifiquement à la protéine C5 du complément, inhibant ainsi son clivage par la C5 convertase en C5a et C5b, ce qui entraîne une régulation à la baisse de l'assemblage et de l'activité cytolytique du complexe d'attaque membranaire (C5b-9, MAC). En outre, *in vitro*, l'augmentation des concentrations de zilucoplan a déstabilisé un complexe C5b6 préformé qui provoque la formation du MAC.

Le mécanisme précis qui permet au zilucoplan injectable d'exercer son effet thérapeutique contre la MGg est inconnu, mais on suppose qu'il implique une réduction de la formation du C5b-9 à la jonction neuromusculaire.

## 10.2 Pharmacodynamie

L'effet pharmacodynamique du zilucoplan injectable a été analysé par le biais de sa capacité à inhiber *ex vivo* la lyse des érythrocytes de mouton (sRBC) induite par le complément.

Dans le cadre de l'étude de phase II sur la MGg, les patients ont reçu 0,3 mg/kg de ZILBRYSQ, 0,1 mg/kg de ZILBRYSQ ou un placebo par jour pendant 12 semaines. Une inhibition rapide du complément a été observée dans les une à trois heures qui ont suivi et, à la semaine 12, l'inhibition du complément était de 95,7 % chez les patients recevant 0,3 mg/kg de ZILBRYSQ, comparativement à 81,8 % chez les patients recevant 0,1 mg/kg de ZILBRYSQ.

Dans le cadre de l'étude de phase III sur la MGg, les patients ont reçu 0,3 mg/kg de ZILBRYSQ ou un placebo par jour pendant 12 semaines. De même, une inhibition complète du complément de 97,5 % a pu être observée de la semaine 1 à la semaine 12 avec la prise de ZILBRYSQ.

Cet effet a été maintenu dans l'étude de prolongation ouverte de phase III, où l'inhibition du complément à la semaine 12 était de 97,3 % chez les patients traités par ZILBRYSQ dans les études de phase II ou de phase III, et de 95,9 % chez les patients traités par placebo dans les études de phase II ou de phase III qui sont passés à ZILBRYSQ dans le cadre de l'étude de prolongation ouverte.

Les données des études de phase II et de phase III démontrent une inhibition rapide, complète et durable du complément avec la prise de ZILBRYSQ à raison de 0,3 mg/kg.

Électrophysiologie cardiaque :

À une dose deux fois supérieure à la dose maximale recommandée et approuvée, ZILBRYSQ ne cause pas d'allongement de l'intervalle QTc d'importance clinique.

### 10.3 Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques du zilucoplan injectable et de ses principaux métabolites circulants (RA102758 et RA103488) ont été évaluées chez des sujets adultes en bonne santé et chez des patients atteints de MGg.

Dans l'analyse pharmacocinétique de population (0,05 à 0,6 mg/kg), la pharmacocinétique du zilucoplan injectable se caractérise par une élimination du médicament dépendante de la cible, avec une augmentation de l'exposition inférieure à ce que serait une augmentation proportionnelle à la dose après l'administration de doses croissantes et de doses multiples, comparativement à une dose unique.

#### Absorption :

À la suite d'une administration sous-cutanée quotidienne unique et multiple de 0,3 mg/kg de ZILBRYSQ chez des sujets en bonne santé, le zilucoplan a atteint sa concentration plasmatique maximale généralement de trois à six heures après l'administration de la dose. À la suite d'une administration quotidienne de 0,3 mg/kg de ZILBRYSQ par voie sous-cutanée pendant 14 jours chez des sujets en bonne santé, la concentration plasmatique maximale de même que l'exposition ( $ASC_{\text{tau}}$ ) ont été multipliées par 3 approximativement.

Dans l'étude de phase III menée chez des patients atteints de MGg, après une administration sous-cutanée quotidienne et répétée de 0,3 mg/kg de ZILBRYSQ, les concentrations plasmatiques de zilucoplan étaient constantes, les concentrations minimales à l'état stable étant atteintes dès la semaine 4 du traitement par ZILBRYSQ et maintenues jusqu'à la semaine 12.

Les expositions à la suite de l'administration sous-cutanée de doses uniques de 0,3 mg/kg de ZILBRYSQ dans l'abdomen, la cuisse ou la partie supérieure du bras étaient comparables.

#### Distribution :

Le zilucoplan et ses deux principaux métabolites sont fortement liés aux protéines plasmatiques (> 99 %). Dans l'analyse pharmacocinétique de population, la valeur caractéristique du volume apparent de distribution du compartiment central ( $V_c/F$ ) chez un adulte de 70 kg a été estimée à 3,51 L.

#### Métabolisme :

Dans le plasma, deux métabolites majeurs, RA103488 et RA102758, ont été détectés. L'ASC de chacun de ces deux métabolites équivalait à environ 10 % de l'ASC de la molécule mère. La formation du RA103488 est principalement due au CYP4F2. Le RA103488 a une activité pharmacologique similaire à celle du zilucoplan, mais sa concentration est beaucoup plus faible que celle du zilucoplan. On s'attend donc à ce que la contribution du RA103488 à l'activité pharmacologique soit faible. Le RA102758, qui résulte d'une dégradation par la protéase, est pharmacologiquement inactif. En outre, en tant que peptide, on s'attend à ce que le zilucoplan soit dégradé en petits peptides et en acides aminés par les voies cataboliques.

#### Élimination :

La demi-vie moyenne d'élimination plasmatique terminale était d'environ 172 heures (7 à 8 jours). L'excrétion du zilucoplan et de ses métabolites a été mesurée dans l'urine et les selles et s'est avérée négligeable ou inférieure à 1 %.

#### Populations et affections particulières

- **Enfants** : La pharmacocinétique du zilucoplan injectable chez les enfants n'a pas été évaluée.
- **Personnes âgées** : D'après l'analyse pharmacocinétique de population, l'âge n'a pas influencé

la pharmacocinétique du zilucoplan injectable. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

- **Sexe** : Dans l'analyse pharmacocinétique de population, aucune différence de pharmacocinétique entre les sexes n'a été observée. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.
- **Origine ethnique** : Dans une étude clinique de phase I menée chez des sujets caucasiens et japonais en bonne santé, le profil pharmacocinétique du zilucoplan et de ses deux principaux métabolites a été comparé à la suite de l'administration d'une dose unique de 0,3 mg/kg et de doses multiples de 0,3 mg/kg pendant 14 jours. Les résultats étaient généralement similaires entre les deux groupes.

L'analyse pharmacocinétique de population n'a révélé aucune différence entre les différentes catégories raciales (Noirs/Africains, Asiatiques/Japonais et Caucasiens). Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

- **Insuffisance hépatique** : Les effets d'une insuffisance hépatique modérée sur la pharmacocinétique du zilucoplan et de ses métabolites ont été étudiés dans le cadre d'une étude ouverte de phase I, au cours de laquelle une dose unique de 0,3 mg/kg de ZILBRYSQ a été administrée chez des sujets en bonne santé et des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (selon la classification de Child-Pugh [score de 7 à 9]).

L'exposition systémique au zilucoplan injectable était 24 % plus faible chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée que chez les sujets en bonne santé. L'exposition maximale au zilucoplan injectable ainsi que sa demi-vie terminale étaient comparables dans les deux groupes. Une analyse pharmacodynamique plus poussée n'a pas permis de déceler de différences significatives entre les deux groupes en ce qui concerne les taux de complément ou d'inhibition de l'activité du complément. On ne s'attend pas à ce que les changements dans l'exposition au zilucoplan injectable soient d'importance clinique. Aucun ajustement de la dose n'est donc nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Aucun sujet présentant une insuffisance hépatique grave n'a été inclus dans l'analyse; par conséquent, on ne dispose d'aucune donnée, et aucune recommandation ne peut être faite pour l'ajustement de la dose.

- **Insuffisance rénale** : L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du zilucoplan et de ses métabolites a été étudié dans le cadre d'une étude ouverte de phase I, au cours de laquelle une dose unique de 0,3 mg/kg de ZILBRYSQ a été administrée chez des sujets en bonne santé et des sujets présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine entre 15 et < 30 mL/min). Une diminution de 13 % de l'exposition au zilucoplan injectable a été observée. On ne s'attend pas à ce que ce changement dans l'exposition au zilucoplan injectable soit d'importance clinique. L'exposition au métabolite actif RA103488 était approximativement 1,5 fois plus élevée chez les sujets qui présentaient une insuffisance rénale grave que chez ceux dont la fonction rénale était normale.

Sur la base des résultats pharmacocinétiques, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

- **Poids** : L'analyse pharmacocinétique de population fondée sur les données recueillies dans le cadre d'études portant sur la MGg a montré que le poids corporel influence de manière significative la pharmacocinétique du zilucoplan injectable. La posologie de ZILBRYSQ est déterminée en fonction des catégories de poids corporel. Aucun autre ajustement de la dose n'est nécessaire.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver au réfrigérateur (2 à 8 °C ou 36 à 46 °F). Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans son emballage d'origine afin de la protéger de la lumière.

Les patients peuvent conserver la seringue préremplie de ZILBRYSQ (injection de zilucoplan) à température ambiante dans l'emballage d'origine jusqu'à 30 °C (86 °F) pendant une période unique de 3 mois maximum à l'abri de la lumière. Une fois que ZILBRYSQ a été conservé à température ambiante, il ne doit pas être remis au réfrigérateur et doit être jeté s'il n'est pas utilisé dans les 3 mois ou avant la date de péremption, selon la première éventualité.

## **12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

Sans objet.



## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

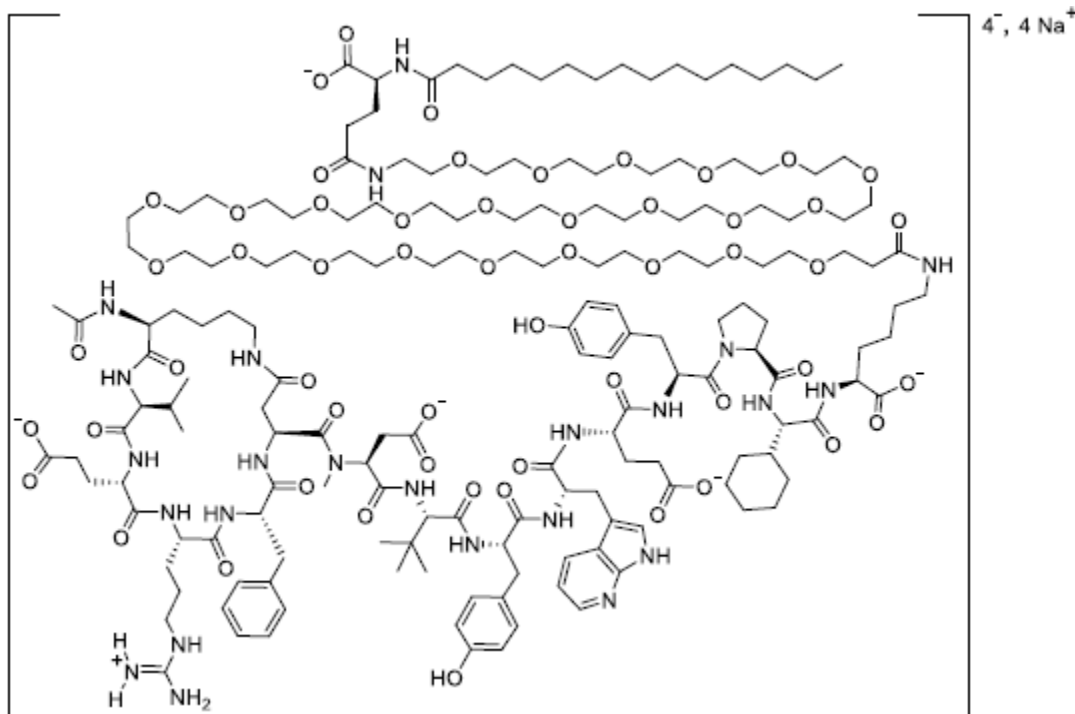
Dénomination commune : zilucoplan sodique

Nom chimique :

Acétyl-[L-lysyl<sup>1</sup>-L-valyl<sup>2</sup>-L-glutamyl<sup>3</sup>-L-arginyl<sup>4</sup>-L-phénylalananyl<sup>5</sup>-L-aspartyl<sup>6</sup>]-N-méthyl-L-aspartyl<sup>7</sup>-L-tert-leucyl<sup>8</sup>-L-tyrosyl<sup>9</sup>-L-7-azatryptophyl<sup>10</sup>-L-glutamyl<sup>11</sup>-L-tyrosyl<sup>12</sup>-L-prolyl<sup>13</sup>-L-cyclohexylglycyl<sup>14</sup>-[L-lysyl<sup>15</sup>, N<sup>ε</sup>-palmitoyl-γ-L-glutamyl-(1-amino-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45,48,51,54,57,60,63,66,69,72-tétracosaoxapentaheptacontan-75-oyl)], cyclique (Lactam 1-6), tétra sodium

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>172</sub>H<sub>274</sub>N<sub>24</sub>O<sub>55</sub>Na<sub>4</sub>  
3650,10 Da

Formule structurelle :



Propriétés physicochimiques : le zilucoplan est un peptide macrocyclique synthétique de 15 acides aminés. À température ambiante, le zilucoplan sodique se présente sous forme de sel et a l'apparence d'une poudre amorphe de couleur blanche à blanc cassé. À température ambiante, il est très soluble dans l'eau, la solution tampon (phosphate 50 nmol, pH 7,0) et le méthanol, et très légèrement soluble dans le dichlorométhane. Il est également très soluble dans la plage de pH de légèrement acide à basique.

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Études cliniques par indication

#### Myasthénie grave

L'efficacité de ZILBRYSQ (injection de zilucoplan) pour le traitement de la myasthénie grave généralisée (MGg) chez les patients adultes positifs aux anticorps anti-AChR a été établie dans le cadre d'une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo d'une durée de 12 semaines (RAISE).

#### Étude RAISE

**Tableau 5 : Résumé des données démographiques des patients de l'étude clinique RAISE sur la myasthénie grave généralisée**

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Participants de l'étude (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
RAISE	Étude de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	ZILBRYSQ : 0,3 mg/kg administré par voie sous-cutanée une fois par jour pendant 12 semaines  Placebo : Administré par voie sous-cutanée une fois par jour pendant 12 semaines	Patients adultes atteints de myasthénie grave généralisée  ZILBRYSQ : 86  Placebo : 88	53 (19 à 75)	Hommes : 43,1 %  Femmes : 56,9 %

Au total, 174 patients ont participé à l'étude RAISE et ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1 pour 1 afin de recevoir soit une dose de ZILBRYSQ de 0,3 mg/kg (n = 86), soit un placebo (n = 88). Les patients étaient âgés d'au moins 18 ans, présentaient une myasthénie grave généralisée positive en anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine, de classe II-IV (légère à sévère) selon la MGFA, un score MG-ADL (évaluation de l'accomplissement des activités quotidiennes chez les patients atteints de myasthénie) de  $\geq 6$  et un score QMG (évaluation quantitative de la myasthénie grave) de  $\geq 12$ . Les patients participant à l'étude RAISE ont été vaccinés contre *Neisseria meningitidis*.

Le traitement par la norme de soins stable était autorisé. Les médicaments de base utilisés pour traiter la MGg étaient généralement bien équilibrés parmi les groupes de traitement. La majorité des participants à l'étude ont reçu un traitement contre la MGg au début de l'étude, qui comprenait des parasymphomimétiques (84,5 %), des corticostéroïdes systémiques (63,2 %) et des immunosuppresseurs (51,1 %).

Les patients prenant des médicaments concomitants pour traiter la MGg ont poursuivi leur traitement à des doses stables pendant toute la durée de l'étude.

Dans l'ensemble, le taux d'abandon était faible. Huit sujets (4 par groupe de traitement; 4,6 %) n'ont pas terminé l'étude. Tous les patients qui ont terminé l'étude RAISE ont participé à l'étude de prolongation ouverte RAISE-XT.

Les caractéristiques initiales étaient comparables entre les groupes, notamment l'âge moyen au moment de la sélection (53 ans), l'âge moyen à l'apparition de la maladie (44 ans), le sexe (34 % d'hommes dans le groupe ZILBRYSQ vs 44 % dans le groupe placebo), et la durée moyenne de la maladie (9 ans). Au début de l'étude, le score total MG-ADL moyen était de 10 dans le groupe ZILBRYSQ et de 11 dans le groupe placebo, et le score total QMG moyen était de 19.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude RAISE était la comparaison entre les groupes de traitement de l'évolution du score total MG-ADL (échelle d'évaluation de l'accomplissement des activités quotidiennes chez les patients atteints de myasthénie) par rapport au score de départ à la semaine 12.

- L'échelle MG-ADL évalue l'impact de la MGg sur les fonctions quotidiennes selon huit signes ou symptômes typiques de la MGg. Chaque élément est évalué sur une échelle de quatre points où un score de 0 représente une fonction normale et un score de 3 représente une perte de capacité à effectuer cette fonction. Le score total est compris entre 0 et 24, les scores les plus élevés indiquant une insuffisance plus importante.

Les principaux critères d'évaluation secondaires également évalués entre le début de l'étude et la semaine 12 comprenaient l'évolution, par rapport au début de l'étude, des valeurs suivantes :

- Score quantitatif total de la MG (QMG) – Le score quantitatif total de la MG est un système de classement catégoriel sur 13 points qui évalue la faiblesse musculaire. Chaque élément est évalué sur une échelle de 4 points où un score de 0 représente une absence de faiblesse et un score de 3 une faiblesse grave. Le score total possible est compris entre 0 et 39, les scores les plus élevés indiquant une insuffisance plus grave.
- Score composite total de la myasthénie grave (MGC)
- MG-QoL15r

Les réponses cliniques MG-ADL et QMG étaient définies par une diminution d'au moins 3 ou 5 points du score, respectivement, à la semaine 12 sans traitement de secours.

## Résultats de l'étude

Le [Tableau 6](#) présente la variation des scores entre le début de l'étude et la semaine 12.

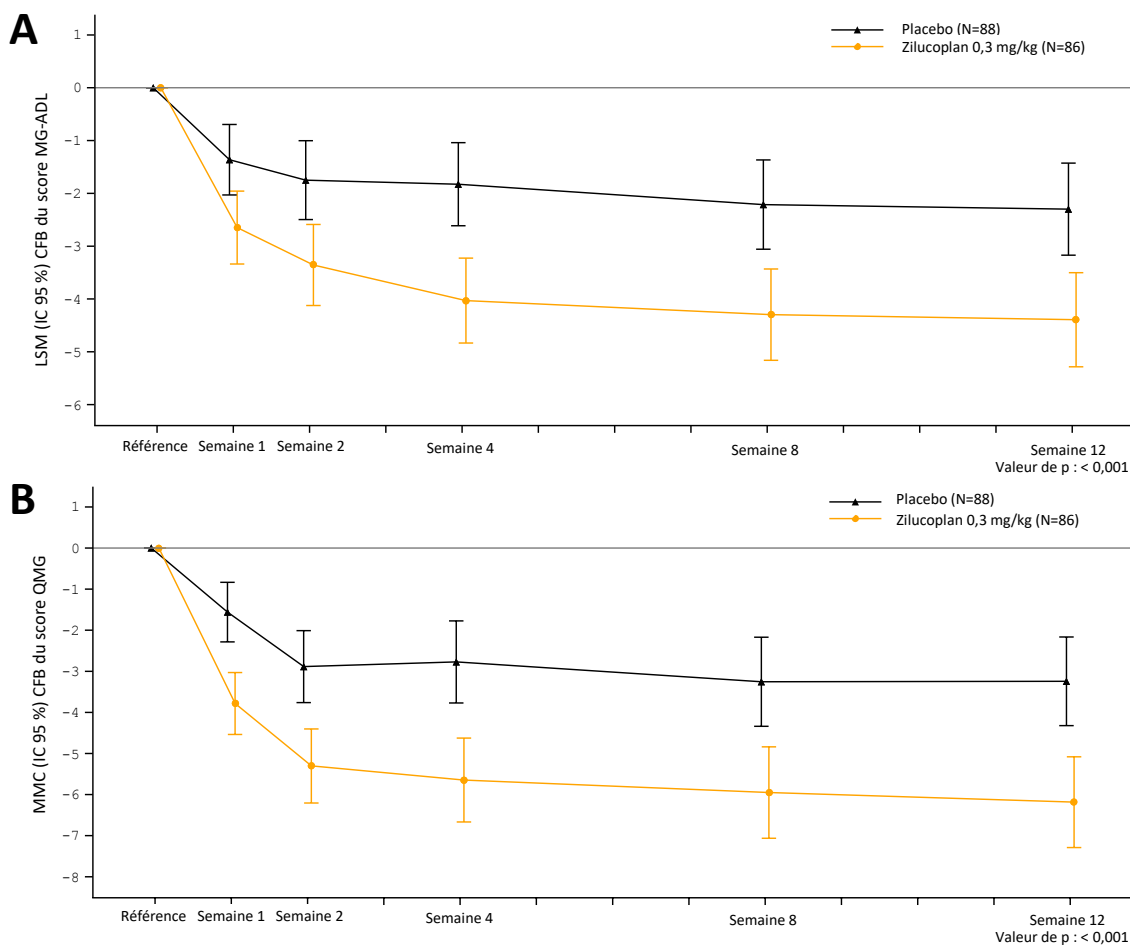
**Tableau 6 : Variation par rapport aux valeurs de départ à la semaine 12 des scores totaux MG-ADL, QMG, MGC et MG-QoL15r [(moyenne de MC (IC à 95 %)]**

Paramètres d'évaluation de l'efficacité	ZILBRYSQ (n = 86)	Placebo (n = 88)	ZILBRYSQ variant la moyenne des MC comparativement au placebo (IC à 95 %)	Valeur de p*
Score total MG-ADL	-4,39 (-5,28, -3,50)	-2,30 (-3,17, -1,43)	-2,09 <sup>¥</sup> (-3,24, -0,95)	< 0,001
Score total QMG	-6,19 (-7,29, -5,08)	-3,25 (-4,32, -2,17)	-2,94 <sup>¥</sup> (-4,39, -1,49)	< 0,001
Score total MGC	-8,62 (-10,22, -7,01)	-5,42 (-6,98, -3,86)	-3,20 <sup>¥</sup> (-5,24, -1,16)	0,0023
Score total MG-QoL15r	-5,65 (-7,17, -4,12)	-3,16 (-4,65, -1,67)	-2,49 (-4,45, -0,54)	0,0128

IC = Intervalle de confiance; MC = Moindres carrés; ¥ indique une amélioration cliniquement significative

\* Analyse basée sur un modèle d'analyse de la covariante du MMRM

**Figure 1 : Variation par rapport aux valeurs de départ du score total MG-ADL (A) et du score total QMG (B) jusqu'à la semaine 12**



Analyse basée sur le modèle d'analyse de la covariante du MMRM

Changement cliniquement significatif = changement de 2 points dans le score MG-ADL; changement cliniquement significatif = changement de 3 points dans le score QMG; CFB = variation par rapport aux valeurs de référence; MMC = moyenne des moindres carrés

La proportion plus élevée de répondeurs MG-ADL présentant une amélioration d'au moins 3 points à la semaine 12 dans le groupe ZILBRYSQ (73,1 %) comparativement au groupe placebo (46,1 %) était statistiquement significative. La proportion plus élevée de répondeurs QMG présentant une amélioration d'au moins 5 points à la semaine 12 dans le groupe ZILBRYSQ (58 %) comparativement au groupe placebo (33 %) était aussi cliniquement significative. La proportion de répondeurs cliniques MG-ADL aux seuils de réponse les plus élevés était systématiquement plus élevée chez les patients traités par ZILBRYSQ que chez les patients traités par placebo.

À la semaine 12, la proportion cumulée de patients ayant eu besoin d'un traitement de secours était plus faible dans le groupe traité par ZILBRYSQ (5 %) que dans le groupe traité par placebo (12 %).

Dans l'étude de prolongation ouverte et non contrôlée qui est en cours, le sous-ensemble de sujets répartis aléatoirement pour recevoir ZILBRYSQ a continué à présenter des améliorations et à montrer un effet soutenu du médicament.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est requis pour ce produit.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Sur la base de l'activité pharmacologique, de la similarité du profil des métabolites et du rapport entre les métabolites et la molécule mère, le singe cynomolgus est considéré comme l'espèce animale la plus pertinente pour les essais toxicologiques et est donc utilisé dans toutes les analyses *in vivo* de l'innocuité pharmacologique, de la toxicologie à doses répétées et de la toxicologie du développement et de la reproduction.

**Innocuité pharmacologique :** Aucun effet sur l'innocuité pharmacologique cardiovasculaire, respiratoire ou du système nerveux central (SNC) n'a été observé chez le singe cynomolgus. Dans l'étude sur l'innocuité pharmacologique cardiovasculaire et respiratoire, une dose unique de 10 mg/kg a été bien tolérée par les singes cynomolgus, et aucun effet indésirable n'a été signalé ni aucune constatation faite au point d'injection.

### **Toxicologie générale :**

**Toxicologie à dose unique :** Aucune étude toxicologique à dose unique n'a été réalisée avec le zilucoplan sodique.

**Toxicologie à doses répétées :** Le profil de toxicité du zilucoplan sodique a été évalué après une administration quotidienne par voie sous-cutanée sur 4, 13 et 39 semaines à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg chez des singes cynomolgus.

Dans l'étude de 39 semaines, deux animaux (recevant respectivement 4,0 mg/kg et 6,0 mg/kg) ont présenté des infiltrats cellulaires et une vésiculation des tissus épithéliaux, évoluant vers l'érosion et l'ulcération, qui ont été considérés comme étant des effets indésirables. De plus, chez des animaux recevant des doses de 6,0 mg/kg, on a observé des agrégats lymphoïdes dans la moelle osseuse (chez 2 mâles sur 3 et 3 femelles sur 3) de même qu'une augmentation de la cellularité dans le thymus (chez 2 mâles sur 3 et 3 femelles sur 3) et dans la rate (chez 1 mâle sur 3 et 2 femelles sur 3). Les valeurs NOAEL (dose sans effet nocif observé) n'ont pas été rapportées, mais la plus forte dose considérée comme tolérée a été de 2 mg/kg/jour, ce qui équivaut à la valeur NOAEL rapportée lors de l'étude de 13 semaines. Dans l'étude de 39 semaines, l'ASC<sub>(0-24)</sub> associée à la dose de 2 mg/kg/jour est de 541 µg•h/mL, ce qui correspond à une exposition 2 fois plus élevée que l'exposition prévue à la dose maximale recommandée chez l'humain.

**Génotoxicité :** Le zilucoplan sodique s'est révélé négatif dans les essais de mutagénicité *in vitro* (Ames) et d'aberration chromosomique *in vitro*, ainsi que dans l'essai du micronoyau *in vivo* sur des cellules de moelle osseuse de rat.

**Carcinogénicité :** Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec le zilucoplan sodique. Une approche fondée sur le poids de la preuve a été considérée comme acceptable.

**Toxicologie de la reproduction et du développement :** Dans une étude combinée sur le développement embryonnaire et fœtal/le développement pré/post-natal renforcé et une étude sur la fertilité masculine chez le singe cynomolgus à des doses allant jusqu'à 4 mg/kg, aucune toxicité maternelle ni aucun effet sur le nombre de fœtus viables, le développement fœtal, le poids du placenta ou l'histopathologie des organes reproducteurs n'ont été observés. Alors que la spermatogenèse était complète, on a toutefois signalé que des phases de celle-ci étaient plus courtes. Il n'y a pas eu d'effets

indésirables sur la croissance et le développement des nourrissons ni de résultats morphologiques préoccupants sur le plan toxicologique.

Les données recueillies à partir d'un modèle de transfert placentaire humain *ex vivo* en circuit fermé laissent entrevoir un faible taux de transfert du zilucoplan sodique (0,5 à 1,0 %) dans le compartiment fœtal. Le taux de transfert de 0,5 % a été observé à une concentration plasmatique à l'état stable de 10 µg/mL de zilucoplan sodique, ce qui correspond à une dose thérapeutique de 0,3 mg/kg. La pertinence clinique de ces données pour les grossesses humaines est inconnue.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

Pr ZILBRYSQ®

#### injection de zilucoplan

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ZILBRYSQ** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **ZILBRYSQ**.

#### Mises en garde et précautions importantes

##### Infections à méningocoques

Le traitement par ZILBRYSQ peut réduire votre résistance naturelle aux infections par les bactéries appelées *Neisseria*. Ces bactéries peuvent provoquer des infections à méningocoques (une infection des enveloppes du cerveau et de la moelle épinière ou une infection du sang) ainsi que d'autres infections (p. ex. la gonorrhée). Aucun cas d'infection à méningocoques n'a été associé à l'emploi de ZILBRYSQ pendant les études cliniques.

Les infections à méningocoques peuvent rapidement causer la mort, la surdité, des lésions cérébrales et/ou la perte de membres, en particulier si elles ne sont pas reconnues et traitées rapidement. Votre professionnel de la santé surveillera l'apparition de tout signe d'infection à méningocoques. S'il soupçonne une infection, vous serez immédiatement évalué et traité à l'aide d'antibiotiques, si nécessaire.

**Symptômes** – Les symptômes de l'infection à méningocoques comprennent les suivants :

- maux de tête accompagnés de symptômes supplémentaires tels que nausées, vomissements, fièvre et raideur au cou ou au dos;
- fièvre avec ou sans éruption cutanée;
- yeux sensibles à la lumière;
- confusion ou somnolence;
- douleurs musculaires s'accompagnant de symptômes s'apparentant à ceux de la grippe.

Une « carte de sécurité du patient » vous sera remise au début de votre traitement. Vous devez garder cette carte sur vous en permanence pendant le traitement et pendant les trois mois qui suivent l'administration de la dernière dose de ZILBRYSQ. Montrez-la à tout professionnel de la santé que vous consultez pendant cette période. Vous recevrez également un guide du patient/soignant. Si vous constatez des symptômes, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

**Vaccination** – Vous devez avoir reçu des vaccins antim ningococciques au moins 2 semaines avant le début de votre traitement. Si vous devez commencer votre traitement par ZILBRYSQ avant la fin de ces 2 semaines, votre professionnel de la santé évaluera vos risques et vous demandera peut-être de prendre des antibiotiques. Un suivi de vos vaccinations pourrait être nécessaire, selon la durée de votre traitement par ZILBRYSQ.

### **Pourquoi utilise-t-on ZILBRYSQ?**

ZILBRYSQ est utilisé pour traiter les adultes atteints de myasthénie grave généralisée (MGg), un certain type de maladie qui touche les muscles.

### **Comment ZILBRYSQ agit-il?**

ZILBRYSQ appartient à un groupe de médicaments appelés « inhibiteurs du complément C5 ». Il agit en se liant à une certaine protéine (c.-à-d. la protéine C5 du complément) qui fait partie du système immunitaire et qui cause de l'inflammation, et en l'inhibant. ZILBRYSQ aide ainsi à empêcher le système immunitaire de s'attaquer et de nuire aux signaux entre les nerfs et les muscles du corps.

### **Quels sont les ingrédients de ZILBRYSQ?**

Ingrédient médicamenteux : zilucoplan sodique

Ingrédients non médicamenteux : phosphate de sodium dibasique, anhydre; phosphate de sodium monobasique, monohydraté; chlorure de sodium; et eau pour injection

### **ZILBRYSQ se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

Solution à 40 mg/mL de zilucoplan (sous forme de zilucoplan sodique) dans des seringues préremplies munies d'un protecteur d'aiguille et contenant :

- 16,6 mg de zilucoplan dans 0,416 mL de solution (seringue avec piston rubis);
- 23 mg de zilucoplan dans 0,574 mL de solution (seringue avec piston orange); ou
- 32,4 mg de zilucoplan dans 0,81 mL de solution (seringue avec piston bleu foncé).

### **N'utilisez pas ZILBRYSQ dans les cas suivants :**

- vous êtes allergique au zilucoplan sodique ou à tout autre ingrédient de ZILBRYSQ;
- vous avez une infection non traitée causée par une bactérie appelée « *Neisseria meningitidis* », qui peut provoquer une méningite. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé;
- vous n'avez pas reçu de vaccin antiméningococcique avant le début du traitement par ZILBRYSQ ni au moment de commencer ce traitement.

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

- si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez d'avoir un enfant. Demandez conseil à votre professionnel de la santé avant d'utiliser ce médicament. En effet, on ne sait pas si ZILBRYSQ peut nuire au bébé à naître;
- si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. On ignore si ZILBRYSQ passe dans le lait maternel.

### **Autres mises en garde**

**Analyses et examens :** Votre professionnel de la santé pourrait demander certaines analyses avant et pendant votre traitement par ZILBRYSQ. Ces analyses permettront de vérifier les taux de certaines protéines du pancréas (c.-à-d. la lipase et l'amylase) et de certains globules blancs (c.-à-d. les « éosinophiles »).



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

**Les produits suivants pourraient interagir avec ZILBRYSQ :**

- le rituximab, un médicament généralement utilisé pour traiter certains types de cancer et d'arthrite.

**Comment utiliser ZILBRYSQ?**

- Utilisez ZILBRYSQ exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.
- Avant de vous administrer ZILBRYSQ, assurez-vous que vous-même et/ou votre soignant avez passé en revue les renseignements importants avec votre professionnel de la santé et que celui-ci vous a montré comment préparer et injecter correctement ZILBRYSQ. Votre professionnel de la santé pourrait aussi lui-même préparer ZILBRYSQ et vous l'injecter.
- ZILBRYSQ doit être injecté par voie sous-cutanée (c.-à-d. sous la peau) dans des points d'injection appropriés. Les points d'injection appropriés sont l'avant des cuisses, l'abdomen et l'arrière de la partie supérieure des bras. Vous devez choisir un point d'injection différent à chaque injection. Vous **ne** devez **pas** injecter ZILBRYSQ dans des zones où la peau est rouge, sensible, contusionnée, dure ou là où elle présente des cicatrices ou des vergetures.
- Administrez votre dose quotidienne à peu près à la même heure chaque jour.

Lisez les « **directives d'utilisation** » à la fin de cette notice avant d'utiliser ZILBRYSQ. Cette notice contient d'autres renseignements importants pour une utilisation sûre et appropriée de ZILBRYSQ.

**Dose habituelle**

Votre professionnel de la santé déterminera la dose de ZILBRYSQ qui vous convient. La dose habituelle est de 0,3 mg/kg, administrée par injection sous-cutanée une fois par jour, conformément aux recommandations qui suivent :

Poids corporel	Dose quotidienne
< 56 kg	16,6 mg (1 seringue préremplie avec un piston rubis)
≥ 56 à < 77 kg	23 mg (1 seringue préremplie avec un piston orange)
≥ 77 kg	32,4 mg (1 seringue préremplie avec un piston bleu foncé)

**Surdose**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de ZILBRYSQ, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional, ou encore Santé Canada au numéro sans frais 1-844-POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou de symptômes.

**Dose oubliée**

Si vous avez manqué ou oublié une dose, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé pour obtenir des conseils. Si vous n'avez pas injecté votre dose à l'heure habituelle, injectez-la

dès que vous vous en rendez compte, le jour même, et poursuivez l'administration à l'heure habituelle le lendemain. **Ne** prenez **pas** plus d'une dose par jour.

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ZILBRYSQ?

En prenant ZILBRYSQ, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux énumérés dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles de ZILBRYSQ :

- réactions au point d'injection (p. ex. douleur, rougeur, ecchymose, démangeaisons ou gonflement au point d'injection);
- infection des voies respiratoires supérieures (p. ex. écoulement nasal ou congestion nasale, maux de gorge, toux, courbatures, maux de tête, éternuements, fièvre ou malaise général);
- infection urinaire (p. ex. douleur ou sensation de brûlure au moment d'uriner, besoin fréquent d'uriner, urine dégageant une forte odeur, urine trouble);
- diarrhée;
- changement de couleur ou durcissement de certaines zones de la peau (morphée).

Vous pourriez aussi avoir des taux élevés de certaines protéines du pancréas (c.-à-d. la lipase et l'amylase) et de certains globules blancs (c.-à-d. les « éosinophiles »).

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

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;
- téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Conservation

- Conserver ZILBRYSQ au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F). **Ne pas** congeler. Conserver les seringues préremplies dans l'emballage d'origine pour les protéger de la lumière.
- ZILBRYSQ peut aussi être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C [86 °F]) dans l'emballage d'origine jusqu'à 3 mois, dans la limite de la date d'expiration du produit.

- Inscrire la date de retrait du réfrigérateur dans l'espace prévu à cet effet sur l'emballage.
  - **Ne pas** remettre ZILBRYSQ au réfrigérateur après l'avoir conservé à température ambiante.
  - Jeter le produit s'il n'est pas utilisé dans les 3 mois à température ambiante ou lorsque la date de péremption est atteinte, selon la première éventualité.
- **Ne pas** utiliser ZILBRYSQ après la date d'expiration indiquée sur l'emballage extérieur.
  - Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir plus sur ZILBRYSQ :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire 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 est disponible sur le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>; le site Web du fabricant (<https://www.ucb-canada.ca>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 866 709-8444.

Le présent dépliant a été rédigé par UCB Canada Inc.

Dernière révision : 11 juillet 2024

ZILBRYSQ® est une marque déposée de Ra Pharmaceuticals, Inc.

## DIRECTIVES D'UTILISATION

Pr ZILBRYSQ®

injection de zilucoplan

Seringue préremplie

Lire attentivement ces directives d'utilisation avant d'utiliser la seringue préremplie de ZILBRYSQ.

### Renseignements importants

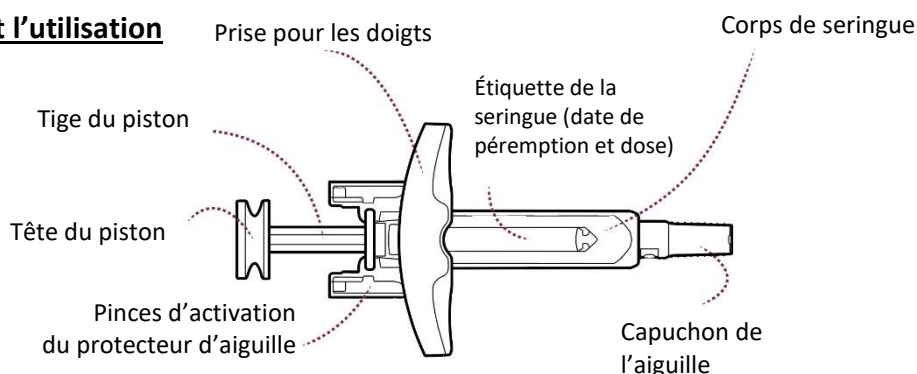
- Conserver ces directives d'utilisation et les consulter au besoin jusqu'à ce que vous ayez utilisé toutes les seringues préremplies de ZILBRYSQ contenues dans l'emballage.
- Votre professionnel de la santé doit vous montrer, à vous ou à votre aidant, comment préparer et injecter ZILBRYSQ au moyen de la seringue préremplie correctement avant que vous ne l'utilisiez pour la première fois. Vous ne devez pas procéder à l'injection ni demander à quelqu'un de le faire avant que votre professionnel de la santé vous ait montré la technique d'injection de ZILBRYSQ.
- Pour toute question d'ordre général ou pour obtenir de l'aide, veuillez appeler votre professionnel de la santé.

### Comment dois-je conserver la seringue préremplie de ZILBRYSQ?

- Conserver ZILBRYSQ au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F), dans l'emballage d'origine. Protéger de la lumière. **Ne pas** congeler.
- ZILBRYSQ peut aussi être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C [86 °F]) dans l'emballage d'origine jusqu'à 3 mois, dans la limite de la date de péremption du produit. Protéger de la lumière. **Ne pas** remettre ZILBRYSQ au réfrigérateur après l'avoir conservé à température ambiante.
- **Garder les seringues préremplies de ZILBRYSQ et tout médicament hors de la portée et de la vue des enfants.**

Composantes de la seringue préremplie de ZILBRYSQ (voir Figure A) :

#### Avant l'utilisation



#### Après l'utilisation

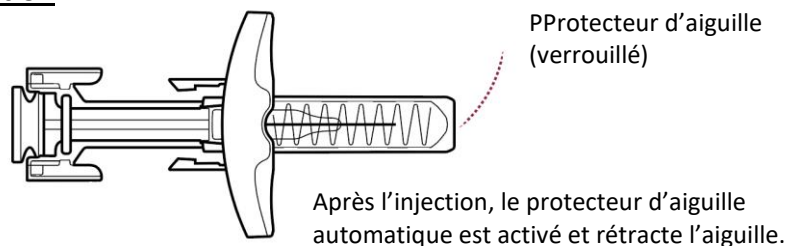


Figure A

## Matériel nécessaire pour chaque injection quotidienne de ZILBRYSQ :

- 1 seringue préremplie de ZILBRYSQ

### Articles non fournis avec la seringue préremplie ZILBRYSQ :

- 1 lingette imbibée d'alcool
- 1 tampon d'ouate ou tampon de gaze
- 1 pansement adhésif
- 1 contenant pour objets pointus et tranchants. Voir « **Jetez la seringue ZILBRYSQ vide** » à la fin de cette notice.

Suivez les étapes ci-dessous chaque fois que vous utilisez la seringue préremplie de ZILBRYSQ.

### Étape 1 : Mise en place de l'injection de ZILBRYSQ

#### a) Si les seringues préremplies sont conservées au réfrigérateur :

Sortez 1 seringue préremplie de ZILBRYSQ du réfrigérateur et laissez-la reposer sur une surface plane et propre à température ambiante pendant **30 à 45 minutes avant de l'injecter** pour qu'elle se réchauffe à température ambiante. Cela permet de réduire l'inconfort lors de l'injection.

- **Ne pas** réchauffer d'une autre façon (par exemple au micro-ondes, dans de l'eau chaude ou à la lumière directe du soleil). Remettez le reste de l'emballage au réfrigérateur et passez à l'étape 1 b ci-dessous.

**Si les seringues préremplies sont conservées à température ambiante :** Sortez 1 seringue préremplie de ZILBRYSQ de l'emballage. Les seringues restantes de l'emballage ne doivent pas être placées au réfrigérateur après avoir été conservées à température ambiante.

La seringue préremplie doit toujours être soulevée directement hors du plateau (**voir Figures A.1 et A.2**). Ne pas toucher les pinces d'activation du protecteur d'aiguille.

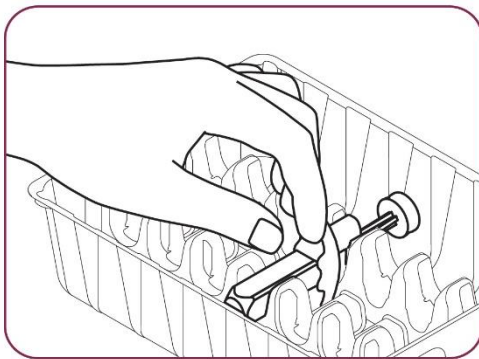


Figure A.1

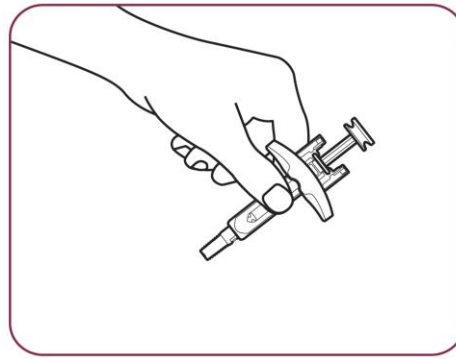


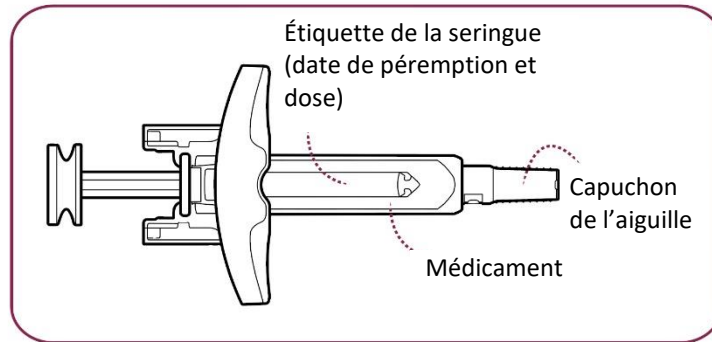
Figure A.2

b) Rassemblez les articles nécessaires pour votre injection et placez-les sur une surface plane et propre, bien éclairée, comme une table.

c) Inspectez la seringue préremplie (voir Figure B)

- Vérifiez que la seringue préremplie n'est pas endommagée.
  - **Ne l'utilisez pas** si une partie de la seringue préremplie semble fissurée, fuyante ou cassée.

- **Ne** l'utilisez **pas** si le capuchon de l'aiguille est fissuré ou cassé, manquant ou mal fixé à la seringue préremplie.
- Vérifiez si le nom ZILBRYSQ et la date de péremption figurent sur l'étiquette de la seringue préremplie. **N'**utilisez **pas** la seringue préremplie si la date de péremption est dépassée.
- Vérifiez le médicament (la solution) à l'intérieur de la seringue préremplie. Le médicament doit être clair ou légèrement opalescent et incolore. Il est normal de voir des bulles d'air dans la seringue. **Ne** l'utilisez **pas** si le médicament est trouble, décoloré ou s'il contient des particules flottantes.
- Vérifiez la dose sur l'étiquette. **Ne** l'utilisez **PAS** si la dose ne correspond pas à votre prescription.



**Figure B**

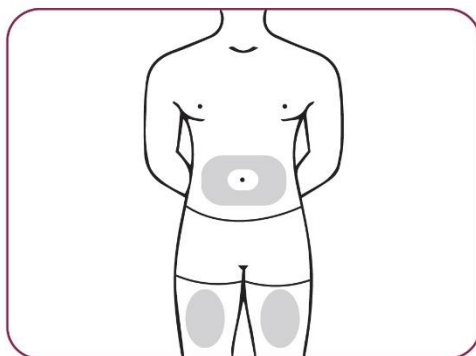
## **Étape 2 : Choisissez votre point d'injection et préparez votre injection**

### **a) Choisissez votre point d'injection**

Choisissez un point d'injection parmi les régions suivantes :

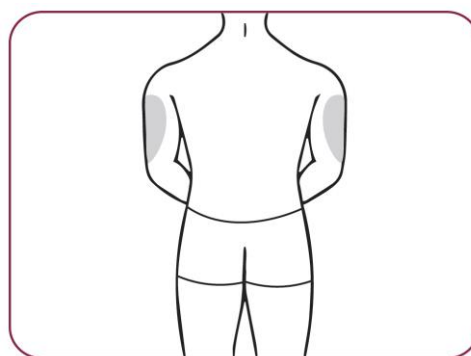
- L'abdomen (ventre), à l'exception de la région de 5 cm (2 pouces) autour du nombril (ombilic) (**voir la Figure C.1**).
- L'avant des cuisses (**voir la Figure C.1**).
- L'arrière de la partie supérieure des bras (seulement si quelqu'un d'autre vous fait l'injection) (**voir la Figure C.2**).

L'abdomen et les cuisses



**Figure C.1**

L'arrière de la partie supérieure des bras



**Figure C.2**

Choisissez un point différent pour chaque injection. Si vous souhaitez utiliser le même point d'injection, assurez-vous qu'il se trouve à au moins 2,5 cm / 1 pouce de l'endroit que vous avez utilisé

la dernière fois.

N'injectez **pas** ZILBRYSQ dans une zone qui est rouge, sensible, contusionnée, enflée, dure ou qui présente des cicatrices ou des vergetures.

**b) Lavez-vous** soigneusement **les mains** à l'eau et au savon, puis essuyez-les avec une serviette propre.

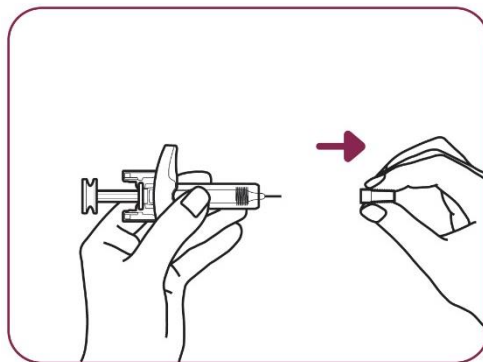
**c) Préparez votre peau :**

- Nettoyez le point d'injection à l'aide d'une lingette imbibée d'alcool.
- Laissez la peau sécher pendant 10 secondes avant de procéder à l'injection.
- **Ne touchez plus** le point d'injection avant de faire votre injection.

### Étape 3 : L'injection de ZILBRYSQ

**a) Retirez le capuchon de l'aiguille :**

Tenez le corps de la seringue préremplie d'une main et retirez le capuchon de l'aiguille de l'autre main (**voir la Figure D**). Ne remplacez pas le capuchon sur l'aiguille. Une fois le capuchon retiré, quelques gouttes de liquide peuvent apparaître sur le bout de l'aiguille. Cela n'a rien d'anormal.



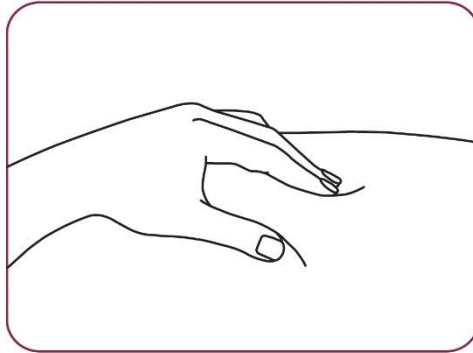
**Figure D**

**Jetez le capuchon de l'aiguille dans les déchets ménagers ou dans un contenant pour objets tranchants (voir l'étape 4 « Jetez la seringue ZILBRYSQ vide »).**

- **Ne touchez pas** l'aiguille et ne la laissez pas entrer en contact avec quoi que ce soit.
- **Ne remplacez jamais** le capuchon sur l'aiguille afin d'éviter toute blessure.
- **N'essayez pas** d'éliminer les bulles d'air de la seringue. Les bulles d'air n'influenceront pas votre dose et ne vous nuiront pas. Cela n'a rien d'anormal. Vous pouvez continuer à prendre votre injection.
- **Ne l'utilisez pas** si la seringue a été échappée ou semble endommagée.

**b) Pincez votre point d'injection :**

Utilisez votre autre main pour pincer délicatement la région de peau nettoyée et maintenez-la fermement (**voir la Figure E**).

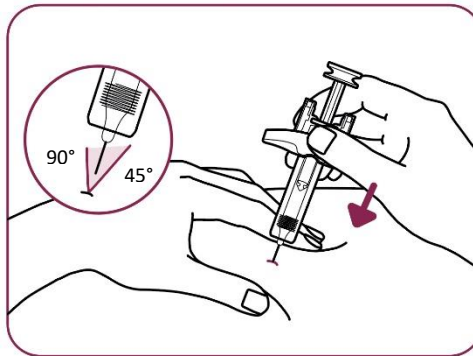


**Figure E**

**c) Insérez l'aiguille :**

Insérez toute l'aiguille dans la peau pincée à un angle de 45 ° à 90 ° (**voir la Figure F**).

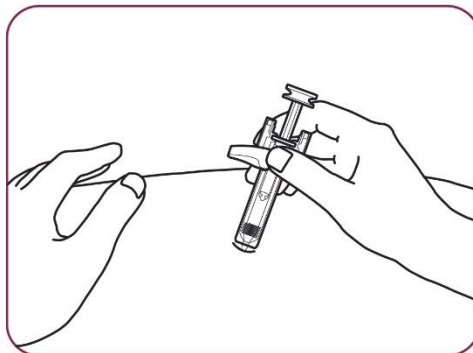
- **Ne tirez jamais** sur le piston, car cela pourrait casser la seringue.
- **Ne touchez pas** les pinces d'activation du protecteur d'aiguille.



**Figure F**

**d) Relâchez la peau pincée :**

Lorsque l'aiguille est complètement enfoncée, maintenez la seringue préremplie en place et relâchez la peau pincée (**voir la Figure G**).



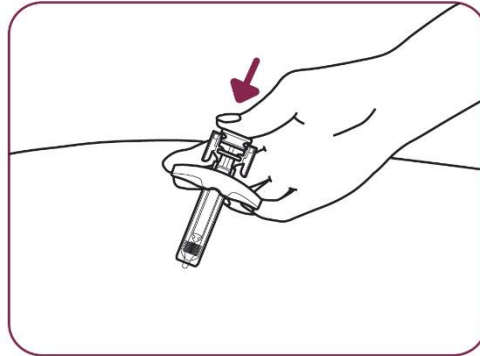
**Figure G**



- **Ne réinsérez pas** l'aiguille dans la peau si l'aiguille est retirée lors du relâchement de la peau, car cela pourrait plier ou casser l'aiguille et causer un traumatisme aux tissus. Dans ce cas, jetez la seringue en toute sécurité dans un contenant pour objets tranchants et procurez-vous une nouvelle seringue pour faire l'injection.

**e) Injectez le médicament :**

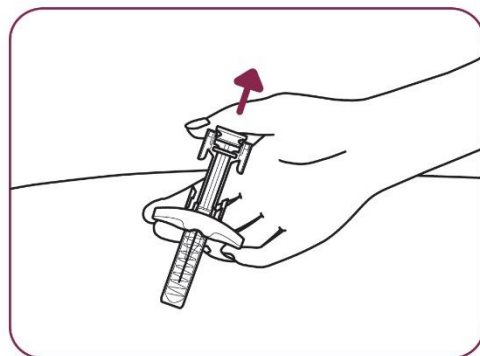
Poussez le piston jusqu'au fond tout en tenant la prise pour les doigts pour injecter tout le médicament (**voir la Figure H**). Tout le médicament est injecté lorsque vous ne pouvez plus pousser la tête du piston.



**Figure H**

**f) Relâchez le piston :**

Relâchez lentement le piston en levant le pouce. Après une injection complète, le protecteur d'aiguille recouvre l'aiguille et vous pouvez ou non entendre un clic (**voir la Figure I**).



**Figure I**

**g) Examinez le point d'injection :**

Appuyez sur le point d'injection avec un tampon d'ouate ou un tampon de gaze et maintenez-le pendant 10 secondes.

**Ne frottez pas** le point d'injection. Il se peut que vous ayez un léger saignement, c'est normal. Appliquez un pansement adhésif si nécessaire.

#### **Étape 4 : Jetez la seringue ZILBRYSQ vide**

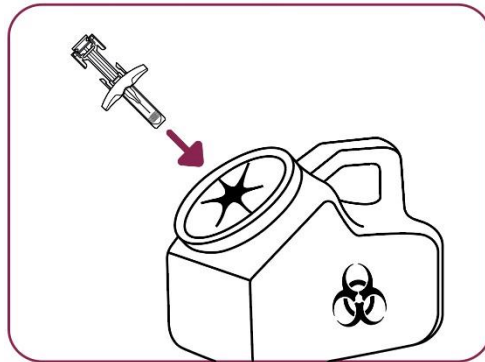
Mettez la seringue préremplie de ZILBRYSQ vide dans un contenant pour objets tranchants immédiatement après utilisation (**voir la Figure J**).

**Ne jetez pas** la seringue préremplie de ZILBRYSQ dans les déchets ménagers.

- Lorsque votre contenant pour objets tranchants est presque plein, communiquez avec votre professionnel de la santé pour obtenir des renseignements sur l'élimination des objets tranchants.

**Ne recyclez pas** votre contenant pour objets tranchants.

Gardez toujours le contenant pour objets tranchants hors de la portée et de la vue des enfants.



**Figure J**