

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

Pr **ANDEMBRY**[®]

Injection de garadacimab

Seringues préremplies et stylos préremplis

Solution à 200 mg pour injection sous-cutanée

Anticorps monoclonal inhibiteur du FXII activé

[Code ATC B06AC07]

CSL Behring Canada Inc.
55, rue Metcalfe, bureau 350
Ottawa (Ontario)
K1P 6L5

Date d'approbation initiale :
2025-08-06

Numéro de contrôle de la présentation : 280174

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

S.O.

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	4
4.4 Administration.....	5
4.5 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSE.....	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières.....	8
7.1.1 Grossesse.....	8
7.1.2 Allaitement.....	9
7.1.3 Enfants.....	9
7.1.4 Personnes âgées	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	9
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	9
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	10
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	11
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	11
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	11
9.3	Interactions médicament-comportement	11
9.4	Interactions médicament-médicament	11
9.5	Interactions médicament-aliment	11
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	11
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	11
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
10.1	Mode d'action	12
10.2	Pharmacodynamie.....	12
10.3	Pharmacocinétique.....	12
10.4	Immunogénicité.....	14
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	14
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	15
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	16
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	16
14	ESSAIS CLINIQUES	16
14.1	Essais cliniques par indication	16
15	MICROBIOLOGIE	19
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	19
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	21

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ANDEMBRY (injection de garadacimab) est indiqué pour la prévention systématique des crises d'angio-oedème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus).

ANDEMBRY n'est pas destiné au traitement aigu des crises d'AOH.

1.1 Enfants

Adolescents (≥ 12 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'ANDEMBRY chez les enfants de 12 ans et plus ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation chez les enfants de plus de 12 ans (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique).

Enfants (< 12 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'ANDEMBRY chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été démontrées.

1.2 Personnes âgées

L'innocuité et l'efficacité d'ANDEMBRY ont été évaluées dans le cadre de deux études de phase III menées auprès de patients (N = 13) âgés de 65 ans ou plus atteints d'AOH (voir 7.1.4 Personnes âgées). Aucune différence globale quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée par rapport aux patients âgés de 18 à 65 ans.

2 CONTRE-INDICATIONS

ANDEMBRY 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 la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Ce produit médicinal doit être initié sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'AOH.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose recommandée d'ANDEMBRY est une dose de charge initiale de 400 mg administrée par voie sous-cutanée en deux injections de 200 mg le premier jour du traitement, suivie d'une dose mensuelle de 200 mg.

Populations particulières

Enfants

La posologie chez les enfants de 12 ans et plus est la même que chez les adultes et aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation pour les enfants âgés de moins de 12 ans.

Personnes âgées

L'innocuité et l'efficacité du garadacimab ne devraient pas être affectées par l'âge. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été menée auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique. D'après l'analyse pharmacocinétique de population, l'insuffisance hépatique ne devrait pas affecter l'exposition au garadacimab. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été menée auprès de patients atteints d'insuffisance rénale. D'après l'analyse pharmacocinétique de population, l'insuffisance rénale ne devrait pas affecter l'exposition au garadacimab. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique).

4.4 Administration

- ANDEMBRY est destiné à une administration sous-cutanée seulement.
- Chaque unité d'ANDEMBRY (seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille (**Figure 1**) ou stylo prérempli (**Figure 2**)) est destinée à un usage unique et est fournie sous forme de solution prête à l'emploi.
- L'injection doit se limiter aux points d'injection recommandés : l'abdomen, les cuisses et le haut du bras externe (voir **RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT - Mode d'emploi : guide détaillé, Figure E** pour le stylo prérempli ou **Figure F** pour la seringue préremplie). Une rotation du site d'injection est recommandée.
- ANDEMBRY peut être auto-administré ou administré par un aidant seulement après avoir reçu une formation sur la technique d'injection sous-cutanée par un professionnel de la santé.

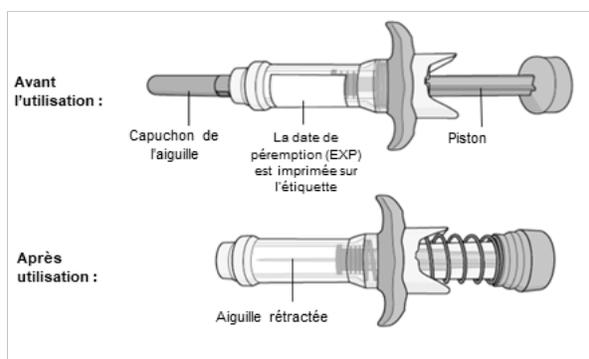


Figure 1

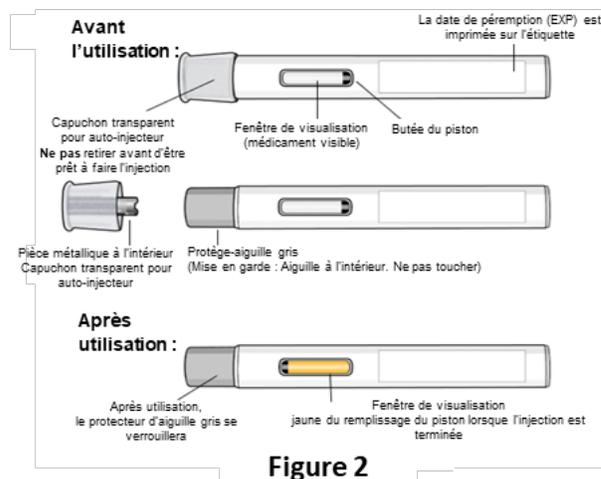


Figure 2

Instructions pour le stylo prérempli/la seringue préremplie

Rassembler les fournitures

Fournitures nécessaires pour le stylo prérempli (voir Figure 3)/la seringue préremplie (voir Figure 4)

Inclus dans la boîte de carton :

- 1 stylo prérempli à dose unique ou 1 seringue préremplie

Fournitures requises, mais non comprises dans la boîte de carton :

- 1 tampon d'alcool
- 1 tampon d'ouate ou de gaze
- 1 contenant pour objets pointus ou tranchants ou contenant résistant à la perforation pour élimination (voir **RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT - Mode d'emploi : guide détaillé Étape 11. Élimination du stylo prérempli ou étape 12. Mise au rebut de la seringue**)

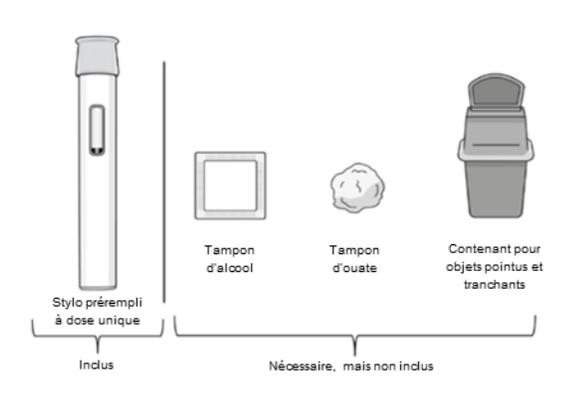


Figure 3

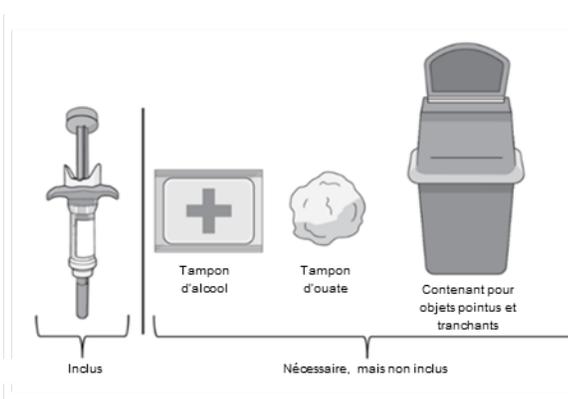


Figure 4

Pour obtenir des instructions détaillées sur la préparation et l'administration d'ANDEMBRY, consultez la section **RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT**.

4.5 Dose oubliée

Si une dose d'ANDEMBRY est oubliée, administrez la dose dès que possible, puis administrez la dose suivante selon le calendrier original. Si vous n'êtes pas certain du moment auquel vous devez prendre la dose oubliée, en particulier si l'heure de la dose suivante est proche, consultez votre professionnel de la santé.

5 SURDOSE

Aucun cas de surdose n'a été signalé dans le cadre d'études cliniques. Il n'existe aucune information permettant d'identifier les signes et symptômes potentiels d'une surdose.

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, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Administration sous-cutanée	Solution pour injection, 200 mg/1,2 mL	Eau pour injection, L-histidine, L-proline, monochlorhydrate de L-arginine, polysorbate 80

ANDEMBRY est fourni sous forme de solution stérile sans agent de conservation pour administration sous-cutanée dans les deux présentations suivantes.

- 200 mg/1,2 mL de solution dans une seringue en verre préremplie à dose unique avec dispositif de sécurité d'aiguille (**Figure 1**) ou
- Solution à 200 mg/1,2 mL dans un stylo prérempli à dose unique (**Figure 2**)

ANDEMBRY est fourni sous forme de solution stérile sans agent de conservation pour administration sous-cutanée. ANDEMBRY est fourni sous forme de stylo injecteur prérempli à dose unique ou de seringue préremplie en verre de 1,2 mL à dose unique avec dispositif de sécurité de l'aiguille. Le stylo prérempli contient une seringue en verre préremplie à dose unique de 1,2 mL.

La solution d'ANDEMBRY est légèrement opalescente à claire, jaune brunâtre à jaune, avec un pH d'environ 6,1. La solution a une osmolalité d'environ 470 mOsm/kg.

Chaque seringue en verre préremplie de 1,2 mL permet d'administrer 1,2 mL (200 mg) de garadacimab. Chacune de ces seringues contient une quantité nominale par seringue en verre préremplie : eau pour injection, USP, garadacimab (200 mg), L-histidine (3,7 mg), L-proline (19,3 mg), monochlorhydrate de L-arginine (37,9 mg) et polysorbate 80 (0,24 mg).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Crises aiguës d'AOH

ANDEMBRY n'est pas destiné au traitement des crises aiguës d'AOH. Si une crise d'AOH survient, un traitement personnalisé doit être initié avec un médicament de secours approuvé.

AOH C1-INH normal (nC1-INH)

Certaines sous-catégories d'AOH C1-INH normal (nC1-INH) peuvent ne pas répondre au traitement par le garadacimab en raison de voies alternatives qui n'impliquent pas l'activation du FXII. Il est recommandé d'effectuer des tests génétiques, si ces tests sont disponibles, conformément aux lignes directrices actuelles sur l'AOH. Il convient d'envisager l'arrêt du traitement chez les patients atteints d'AOH nC1-INH qui ont présenté une réduction insuffisante des crises après 3 mois de traitement.

Troubles de la coagulation et thromboembolie

ANDEMBRY n'a pas été étudié chez les patients présentant des saignements cliniquement significatifs causés par une coagulopathie ou une thromboembolie. On n'a observé aucun cas de saignements ou d'événements thromboemboliques liés au garadacimab dans les études cliniques.

Interférence avec le test de coagulation

ANDEMBRY peut prolonger le temps de céphaline activée (TCA) en raison d'une interaction entre le garadacimab et le test de TCA (voir 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Fertilité

L'effet sur la fertilité n'a pas été évalué chez l'humain.

Sensibilité/résistance

Hypersensibilité

Aucune réaction d'hypersensibilité grave n'a été observée, mais elle peut théoriquement survenir. Les signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité peuvent comprendre de l'urticaire (locale et généralisée), une oppression thoracique, de la difficulté à respirer, une respiration sifflante, de l'hypotension et/ou une anaphylaxie pendant ou après l'injection d'ANDEMBRY. Advenant une hypersensibilité grave, il faut cesser l'administration d'ANDEMBRY et entreprendre un traitement approprié.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Aucune étude sur ANDEMBRY n'a été réalisée chez les femmes enceintes. Le degré d'exposition pendant la grossesse dans le cadre d'essais cliniques a été très limité. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du garadacimab pendant la grossesse.

Une étude sur le développement prénatal et postnatal menée chez des lapines gravides ayant reçu des doses sous-cutanées de garadacimab a confirmé l'exposition du fœtus en développement au médicament. À la mise bas, les concentrations plasmatiques fœtales de garadacimab peuvent dépasser les concentrations plasmatiques maternelles (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

7.1.2 Allaitement

On ignore si ANDEMBRY est excrété dans le lait maternel chez l'humain. On sait que les IgG humaines sont excrétées dans le lait maternel au cours des premiers jours suivant la naissance, puis elles sont réduites à de faibles concentrations peu de temps après. Étant donné qu'on sait que les IgG humaines sont excrétées dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence. Un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclu.

7.1.3 Enfants

Adolescents (≥ 12 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'ANDEMBRY ont été établies chez les enfants de 12 ans et plus atteints d'AOH. L'utilisation d'ANDEMBRY pour cette indication a été évaluée chez 11 patients pédiatriques (≥ 12 à 17 ans) dans le cadre d'études de phase III. Les résultats de l'analyse des sous-groupes sont compatibles avec ceux de la population adulte.

Enfants (< 12 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

L'innocuité et l'efficacité d'ANDEMBRY ont été évaluées dans le cadre de deux études de phase III menées auprès de patients (N = 13) âgés de 65 ans ou plus atteints d'AOH. Aucune différence globale quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée par rapport aux patients âgés de 18 à 65 ans.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Cent soixante-six (166) sujets uniques atteints d'AOH ont été exposés à au moins une dose de 200 mg d'ANDEMBRY dans le cadre d'un (1) essai clinique de phase 2 et de deux (2) essais cliniques de phase 3. Les effets indésirables associés à ANDEMBRY les plus fréquemment observés selon les données regroupées de ces 3 essais étaient l'érythème au point d'injection (7,8 %), les ecchymoses au point d'injection (1,8 %), le prurit au point d'injection (3,6 %), l'urticaire au point d'injection (1,2 %), les céphalées (11,4 %) et la douleur abdominale (6,6 %).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'innocuité d'ANDEMBRY repose principalement sur une étude de 6 mois, à répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles et contrôlée par placebo (essai 1) chez 64 patients adultes et pédiatriques (âgés de 12 ans et plus) atteints d'AOH de type I ou II (voir 14 ESSAIS CLINIQUES). Un total de 39 patients atteints d'AOH âgés de 12 ans et plus ont reçu au moins une dose d'ANDEMBRY. Dans l'ensemble, 59,4 % des patients étaient des femmes et 85,9 % des patients étaient de race blanche avec un âge moyen de 41,2 ans.

Le **Tableau 2** ci-dessous résume les événements indésirables découlant du traitement (EIDT) survenus chez ≥ 5 % des patients traités par ANDEMBRY.

Tableau 2 – Événements indésirables découlant du traitement (EIDT) survenus chez ≥ 5 % des patients traités par ANDEMBRY (garadacimab) dans l'essai 1

Classification par système et organe / Terme privilégié	Garadacimab 200 mg (N = 39) n (%) E	Placebo (N = 25) n (%) E
Tout EIDT	25 (64,1) 75	15 (60,0) 54
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	4 (10,3) 4	2 (8,0) 2
Rhinopharyngite	3 (7,7) 3	1 (4,0) 1
Affections du système nerveux		
Céphalées	3 (7,7) 9	4 (16,0) 4

n = nombre de patients ayant présenté au moins un événement; E = nombre d'événements.

Les données d'innocuité de tous les patients traités par ANDEMBRY dans l'étude de prolongation ouverte de phase 3 avec une exposition médiane de 13,8 mois étaient compatibles avec les données du tableau 2.

Description de certains effets indésirables

Réactions au site d'injection

Dans l'essai 1, 3 cas de réactions légères au point d'injection ont été observés chez 2 (5,1 %) patients ayant reçu ANDEMBRY. Une relation temporelle (commençant entre 1 et 3 jours après l'administration du produit expérimental) a été identifiée pour les trois réactions au point d'injection. Les trois réactions au point d'injection ont été évaluées comme étant liées à ANDEMBRY.

Dans le cadre d'une étude de prolongation ouverte de phase 3 (essai 2), 161 patients atteints d'AOH ont reçu ANDEMBRY à 200 mg par voie sous-cutanée tous les mois; 57 patients avaient été transférés de l'essai 1 à cette étude. Des réactions au point d'injection (p. ex., ecchymose au point d'injection, érythème au point d'injection, hématome au point d'injection, prurit au point d'injection et urticaire au

point d'injection) ont été signalées chez 16 (10 %) patients.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Bien que limité, le profil d'innocuité et d'efficacité chez les enfants de 12 ans et plus (n = 6) était semblable à celui de la population adulte.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Sans objet.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune interaction médicamenteuse n'a été établie.

9.3 Interactions médicament-comportement

L'interaction d'ANDEMBRY avec les risques comportementaux individuels (p. ex. tabagisme, consommation de cannabis ou consommation d'alcool) n'a pas été étudiée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude dédiée sur les interactions médicamenteuses n'a été menée chez les humains. Le garadacimab n'a été étudié qu'en monothérapie et non en association avec d'autres produits indiqués pour la prophylaxie à long terme de l'AOH.

Il existe très peu de données cliniques sur l'utilisation concomitante de médicaments antiplaquettaires/anticoagulants avec le garadacimab. Le garadacimab inhibe l'activité du FXII activé. L'activation du FXII déclenche la voie intrinsèque de la cascade de coagulation. L'effet sur l'utilisation concomitante d'anticoagulants qui inhibent la voie extrinsèque est inconnu.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Tests de coagulation

Le garadacimab peut prolonger le temps de céphaline activée (TCA) en raison d'une interaction entre le garadacimab et le test de TCA. Les réactifs utilisés dans le test de laboratoire du TCA déclenchent une coagulation intrinsèque par l'activation du FXII dans le système de contact, par conséquent l'inhibition du FXIIa plasmatique par le garadacimab peut prolonger le TCA dans ce test. Aucune augmentation du TCA chez les patients traités par le garadacimab n'a été associée à des événements indésirables hémorragiques. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les groupes de traitement quant au rapport international normalisé (RIN).

Interférence avec le test de D-dimères

Des réductions des valeurs moyennes des D-dimères ont été observées chez des patients traités par le garadacimab, y compris certains patients dont les valeurs se situaient en dessous de la limite inférieure de la normale. La pertinence clinique de cette observation demeure incertaine.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le garadacimab est un anticorps monoclonal recombinant entièrement humain IgG4/lambda qui se lie au domaine catalytique du facteur XII activé (FXIIa et betaFXIIa) et inhibe puissamment son activité catalytique. Le FXII est le premier facteur activé dans la voie d'activation de contact et déclenche le système inflammatoire kallikréine-kinine produisant de la bradykinine. L'inhibition du FXIIa empêche l'activation de la prékallikréine en kallikréine et la production de bradykinine, qui est associée à l'inflammation et à l'enflure dans les crises d'AOH, ce qui peut potentiellement réduire la cascade d'événements menant à une crise d'AOH.

10.2 Pharmacodynamie

L'inhibition dépendante de la concentration de l'activité de la kallikréine médiée par le FXIIa a été démontrée après l'administration sous-cutanée d'ANDEMBRY chez les patients atteints d'AOH.

10.3 Pharmacocinétique

Le **Tableau 3** présente la pharmacocinétique et l'exposition à l'état d'équilibre du garadacimab, d'après une analyse pharmacocinétique de population, chez des patients atteints d'AOH ayant reçu une dose de charge de 400 mg (2 x 200 mg) par voie sous-cutanée, suivie d'une dose de 200 mg administrée une fois par mois par voie sous-cutanée dans l'essai 1. Après l'administration sous-cutanée d'ANDEMBRY, la concentration plasmatique maximale est atteinte en environ 6 jours et la demi-vie d'élimination terminale est d'environ 19 jours. L'exposition au garadacimab à l'état d'équilibre a été obtenue après l'administration sous-cutanée initiale de la dose de charge de 400 mg (2 x 200 mg).

Tableau 3 – Paramètres pharmacocinétiques moyens (É.-T.) du garadacimab après une administration sous-cutanée (essai 1)

Paramètres pharmacocinétiques	Garadacimab 200 mg une fois par mois (N = 39)
CL/F (L/h)	0,0217 (0,00793)
V _c /F (L)	7,42 (4,20)
ASC _{tau,ss} (mcg·h/mL)	10 300 (3 380)
C _{max,ss} (mcg/mL)	21,2 (6,58)
C _{min,ss} (mcg/mL)	9,30 (3,73)
t _{max} (h)	137 (91,0, 175)*
t _{1/2} (h)	445 (97,4)

CL/F : clairance apparente; V_c/F : volume de distribution apparent; AUC_{tau,ss} surface sous la courbe de l'intervalle posologique à l'état d'équilibre; C_{max,ss} : concentration maximale à l'état d'équilibre; C_{min,ss} : concentration minimale à l'état d'équilibre; t_{max} : temps avant la concentration maximale; t_{1/2} : demi-vie d'élimination terminale.

*Médiane (intervalle) présentée pour le t_{max}

Absorption

Après l'administration sous-cutanée, le délai avant la concentration maximale est d'environ 6 jours. Le site de l'injection sous-cutanée (cuisse, bras ou abdomen) n'a pas influencé l'absorption du garadacimab. Le taux d'absorption du garadacimab était de 0,00824/h. La biodisponibilité absolue moyenne du garadacimab chez les patients atteints d'AOH était de 39,5 % d'après l'analyse pharmacocinétique de population.

Distribution

Le volume de distribution apparent moyen (É.-T.) du garadacimab chez les patients atteints d'AOH était de 7,42 litres (4,20). Le garadacimab est un anticorps monoclonal qui ne devrait pas se lier aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

À l'instar d'autres anticorps monoclonaux, le garadacimab devrait être dégradé par protéolyse enzymatique en petits peptides et acides aminés. Par conséquent, aucune étude spécifique sur le métabolisme n'a été menée avec le garadacimab.

Élimination

Le garadacimab présente une clairance apparente moyenne (É.-T.) de 0,0217 L/h (0,00793) et une demi-vie d'élimination terminale d'environ 19 jours.

- **Populations et états pathologiques particuliers**

Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que l'âge, le sexe et la race n'ont pas influencé de façon significative la pharmacocinétique du garadacimab après correction en fonction du poids corporel. Le poids corporel a été identifié comme une covariable importante décrivant la variabilité de la clairance et du volume de distribution, entraînant une exposition plus élevée chez les patients plus légers. Cependant, cette différence n'est pas pertinente sur le plan clinique et aucun ajustement posologique n'est recommandé pour ces données démographiques.

- **Enfants**

Selon des analyses pharmacocinétiques de population qui comprenaient des patients pédiatriques (12 à 17 ans, N = 11), l'âge n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du garadacimab et aucun ajustement posologique n'est recommandé.

La pharmacocinétique du garadacimab chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas été étudiée.

- **Personnes âgées**

Selon des analyses pharmacocinétiques de population qui comprenaient des patients âgés (≥ 65 ans, N = 13), l'âge n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du garadacimab et aucun ajustement posologique n'est recommandé.

- **Insuffisance hépatique**

Aucune étude n'a visé expressément à évaluer le comportement pharmacocinétique du garadacimab chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Selon l'analyse pharmacocinétique de population, l'insuffisance hépatique n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du garadacimab.

- **Insuffisance rénale**

Aucune étude n'a visé expressément à évaluer le comportement pharmacocinétique du garadacimab chez des patients atteints d'insuffisance rénale. D'après l'analyse pharmacocinétique de population, l'insuffisance rénale (DFG estimé : ≥ 90 mL/min/1,73 m² [normal, N = 145], 60 à < 90 mL/min/1,73 m² [léger, N = 26] et 30 à < 60 mL/min/1,73 m² [modéré, N = 2]) n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du garadacimab.

- **Médicaments concomitants**

D'après les analyses pharmacocinétiques de population, l'utilisation de médicaments analgésiques, antibactériens, antihistaminiques, anti-inflammatoires et antirhumatismaux n'a eu aucune incidence sur la pharmacocinétique du garadacimab.

D'après les analyses pharmacocinétiques de population, en cas de crises poussées d'AOH, l'utilisation de médicaments de secours comme le C1-INH dérivé du plasma et recombinant ou l'icatibant n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du garadacimab.

10.4 Immunogénicité

Toutes les protéines thérapeutiques sont potentiellement immunogènes. La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'analyse. De plus, l'incidence observée de positivité des anticorps (notamment les anticorps neutralisants) dans un essai peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthode d'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 dans les études décrites ci-dessous avec l'incidence des anticorps dans d'autres études ou à d'autres produits peut être trompeuse.

Dans l'essai 1, le traitement par le garadacimab a été associé au développement d'anticorps anti-médicament (AAM) à faible titre découlant du traitement chez 1 (2,6 %) des sujets traités au cours de la période de 6 mois. Dans l'essai 2, 5 (2,9 %) sujets traités, dont 1 sujet transféré de l'essai 1, ont développé des AAM à faible titre découlant du traitement.

Le développement d'AAM dirigés contre le garadacimab n'a pas affecté la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, l'innocuité ou la réponse clinique.

Aucune épreuve de laboratoire autonome de détection des anticorps neutralisants n'a été mise au point. L'impact potentiel des anticorps neutralisants sur l'exposition au garadacimab ainsi que sur son efficacité, sa pharmacodynamie et son innocuité n'a pas été évalué.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

- Conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C). Ne pas congeler.
- Conservez la solution (seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille ou stylo prérempli) dans l'emballage extérieur afin de la protéger de la lumière.
- La solution (seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille ou stylo prérempli) peut être conservée à température ambiante jusqu'à +25 °C pendant une période maximale de 2 mois, mais pas après la date de péremption. Ne remettez pas ANDEMBRY au réfrigérateur après l'avoir conservé à température ambiante jusqu'à +25 °C.
- Jeter tout produit non utilisé après chaque perfusion conformément aux exigences locales.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

La seringue préremplie/le stylo prérempli d'ANDEMBRY est à usage unique seulement. Il n'y a pas de consignes de manipulation particulières.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : garadacimab

Nom chimique : IgG4/lambda ou IgG4/ λ -chaîne légère

Formule moléculaire et masse moléculaire : Le garadacimab a un poids moléculaire d'environ 148 kDa.

Propriétés physicochimiques : liquide légèrement opalescent à clair, jaune brunâtre à jaune.

Norme pharmaceutique : Anticorps monoclonal inhibiteur du FXIIa

Caractéristiques du produit :

Le garadacimab est un anticorps monoclonal recombinant entièrement humain (IgG4/ λ -chaîne légère) produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO).

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Angioedème héréditaire (AOH)

Tableau 4 - Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour les crises d'AOH

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (%)
Phase 3- Essai 1 (NCT046 56418)	étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et en groupes parallèles	garadacimab 200 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines après une dose de charge initiale de 400 mg par voie sous-cutanée ou placebo pendant une période de traitement de 6 mois	39 (garadacimab 200 mg) 25 (placebo)	41,2 ans (12 ans à 69 ans)	H (40,6 %) / F (59,4 %)

Phase 3- Essai 2 (NCT047 39059)	Étude multicentrique de prolongation ouverte	garadacimab 200 mg par mois après une dose de charge initiale de 400 mg. Durée prévue de l'étude : 4,6 ans	161 (garadacimab 200 mg)	42,3 ans (13 ans à 73 ans)	H (37,3 %) / F (62,7 %)
--	---	--	--------------------------------	----------------------------------	----------------------------

H = hommes; F = femmes.

Essai 1 (NCT04656418) :

L'efficacité d'ANDEMBRY pour la prévention des crises d'angioedème héréditaire chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'AOH de type I ou II a été démontrée dans une étude de phase 3, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo en groupes parallèles.

L'étude comprenait 64 patients adultes et pédiatriques (âgés de 12 ans et plus) qui ont présenté au moins 2 crises au cours de la période préliminaire d'une durée maximale de 2 mois. Les patients ont été répartis aléatoirement dans 2 groupes de traitement parallèles selon un rapport de 3:2 (garadacimab 200 mg par mois après une dose de charge initiale de 400 mg ou un placebo correspondant au volume) pendant une période de traitement de 6 mois. Les patients devaient cesser de prendre d'autres médicaments prophylactiques contre l'AOH avant d'être admis à l'étude. Tous les patients pouvaient utiliser des médicaments sur demande pour le traitement des crises d'AOH pendant l'étude.

Dans l'ensemble, 87,5 % des patients présentaient une AOH de type I. Des antécédents familiaux d'AOH ont été signalés pour 89,1 % des patients, des antécédents de crises d'œdème laryngé pour 59,4 % des patients et 32,8 % des patients recevaient une prophylaxie antérieure. Pendant la période préliminaire de l'étude, des taux de crises ≥ 3 crises/mois ont été observés chez 59,4 % des patients dans l'ensemble.

Le critère d'évaluation principal était la différence entre ANDEMBRY et le placebo dans le nombre normalisé en fonction du temps de crises d'AOH confirmées par l'investigateur (jours 1 à 182). Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient la réduction en pourcentage du nombre normalisé en fonction du temps de crises d'AOH (jours 1 à 182), le nombre de sujets n'ayant présenté aucune crise jusqu'au jour 91 et le pourcentage de sujets ayant évalué le traitement comme étant « bon » ou meilleur (c.-à-d. « excellent ») au questionnaire SGART au jour 182.

Les résultats pour le critère d'évaluation principal et les principaux critères d'évaluation secondaires dans la population en intention de traiter (*Intent-to-Treat*, ITT) sont présentés ci-dessous dans le **Tableau 5**.

Tableau 5 – Résultats pour le critère d'évaluation principal et les principaux critères d'évaluation secondaires en matière d'efficacité à 6 mois chez les sujets atteints d'AOH dans l'essai 1 (NCT04656418)

	ANDEMBRY 200 mg N = 39	Placebo N = 24^a
Critère d'évaluation principal		
Nombre normalisé en fonction du temps de crises d'AOH par mois		
Nombre de crises d'AOH pendant la période de traitement	63	264
Moyenne ajustée des MC ^b (IC à 95 %)	0,22 (0,11 à 0,47)	2,07 (1,49 à 2,87)
Rapport des crises d'AOH ^b (IC à 95 %)	0,11 (0,05 à 0,24)	
valeur <i>p</i> *	< 0,001	
	ANDEMBRY 200 mg N = 39	Placebo N = 24^a
Critères d'évaluation secondaires		
Nombre de patients n'ayant présenté aucune crise du jour 1 jusqu'à la fin du mois 3		
Pourcentage de patients	71,8 %	8,3 %
valeur <i>p</i> *	< 0,001	
Réponses ayant évalué le traitement comme « bon » ou « excellent » à l'évaluation globale de la réponse au traitement par le sujet (questionnaire SGART)		
Pourcentage de patients	81,6 %	33,3 %
valeur <i>p</i> *	< 0,001	

AOH = angioedème héréditaire; É.-T. = écart-type; IC = intervalle de confiance; ITT = *intention-to-treat* (population en intention de traiter); MC = moindres carrés; N = nombre de patients dans l'ensemble d'analyse ITT.

^a Vingt-cinq sujets (N = 25) ont été initialement randomisés dans le groupe placebo; cependant, un patient a eu une période de traitement de moins de 30 jours et n'a donc pas été inclus dans les analyses d'efficacité.

^b Modèle linéaire généralisé pour les données de comptage (modèle de régression de Poisson) ajusté en fonction du taux de crises initial.

* Une procédure d'essai hiérarchique contrôle le niveau alpha global de 5 %.

Les critères d'évaluation secondaires supplémentaires non testés de manière hiérarchique du jour 1 au jour 182 étaient le nombre moyen (médian) normalisé en fonction du temps de crises d'AOH nécessitant un traitement à la demande, 0,23 (0,0) chez les sujets traités par ANDEMBRY contre 1,86 (1,35) dans le groupe placebo, et le nombre moyen (médian) normalisé en fonction du temps de crises d'AOH modérées à sévères, 0,13 (0,0) chez les sujets traités par ANDEMBRY contre 1,35 (0,83) dans le groupe placebo. La proportion de patients qui n'ont pas eu de crises entre la première dose et la fin de l'essai (jours 1 à 182) était de 62 % comparativement à 0 % dans le groupe placebo.

La proportion de sujets ayant obtenu une amélioration de leur qualité de vie, telle qu'évaluée par le questionnaire sur la qualité de vie liée à l'angioedème (*Angioedema Quality of Life*, AE-QoL) (différence cliniquement significative minimale ≥ 6 pour le score AE-QoL total), qui mesure le fonctionnement, la fatigue/l'humeur, la peur/la honte et la nutrition, était de 87,9 % pour ANDEMBRY® et de 55,0 % pour le placebo.

Bien que très limité, le profil d'efficacité chez les patients pédiatriques atteints d'AOH âgés de 12 ans et plus (n = 6) semblait similaire à celui de la population adulte.

Essai 2 (NCT04739059).

L'essai 2 est une étude de prolongation de phase 3, multicentrique et ouverte conçue pour évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme d'ANDEMBRY qui a recruté un total de 161 patients. Les 161 patients proviennent de : Essai 1 (n = 57), une étude de phase 3, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo avec groupes parallèles; une étude de phase 2 (n = 35), multicentrique, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo avec groupes parallèles; et les patients restants (n = 69) sont nouvellement inscrits et n'avaient jamais reçu de traitement par ANDEMBRY.

Au moment de l'analyse intermédiaire 2 (date limite de collecte des données : 13-FÉVRIER-2023), pour les 36 patients traités par le garadacimab qui sont passés de l'essai 1 à l'étude de prolongation ouverte, la durée médiane d'exposition était de 11,6 mois (intervalle : 4,9 à 16,3 mois) et le nombre moyen (écart-type) normalisé en fonction du temps de crises d'AOH par mois associé était de 0,11 (0,316) crise/mois.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Le garadacimab a été administré à des doses de 0 (excipient), 3, 10, 30 ou 100 mg/kg par injection bolus intraveineuse deux fois par semaine, ou à des doses de 0 (excipient), 60 ou 200 mg/kg par injection sous-cutanée deux fois par semaine pendant jusqu'à 4 semaines chez la souris et pendant jusqu'à 26 semaines chez le macaque de Buffon. Les animaux ont présenté une augmentation des temps de céphaline activée. Certains singes et souris ont développé des signes cliniques d'anaphylaxie et ont été euthanasiés. Un singe a développé des lésions musculaires squelettiques liées à la réponse immunitaire à une protéine hétérologue. Une dose sans effet nocif observable (DSENO) n'a pas été déterminée chez la souris. La DSENO chez les macaques de Buffon était de 30 mg/kg/occasion par voie intraveineuse et de 60 mg/kg/occasion par voie sous-cutanée (égale à 31,5 et 37 fois la dose recommandée chez l'humain de 200 mg par voie sous-cutanée une fois par mois selon l'aire sous la courbe [ASC]) en raison de l'anaphylaxie observée à des doses plus élevées.

Génotoxicité : Aucune étude n'a été menée chez les animaux pour évaluer le potentiel génotoxique du garadacimab.

Cancérogénicité : Aucune étude n'a été menée chez les animaux pour évaluer le potentiel carcinogène du garadacimab.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Le garadacimab a été administré à des lapins mâles à des doses de 0 (excipient), 10, 30 ou 100 mg/kg par voie intraveineuse une fois tous les 3 jours à partir de 27 jours avant la cohabitation, pendant la cohabitation et jusqu'à 8 jours après la cohabitation. Dans une étude distincte, des lapines ont reçu le garadacimab aux mêmes doses à partir de 12 jours avant la cohabitation et jusqu'au jour de la gestation (JG) 7. La fertilité des mâles et des femelles n'a pas été affectée au vu d'un manque de résultats indésirables sur l'accouplement, la fécondité, les indices de fertilité, les paramètres de reproduction maternelle, la survie embryonnaire ou l'évaluation des spermatozoïdes chez les lapins ayant atteint la maturité sexuelle et ayant reçu le garadacimab à des doses pouvant aller jusqu'à 100 mg/kg (ce qui entraîne environ 83 et 103 fois l'exposition chez les femelles et les mâles, respectivement, à la dose recommandée chez l'humain de 200 mg par voie sous-cutanée une fois par mois selon l'ASC).

Dans le cadre de l'étude sur le développement embryofœtal, des lapines gravides ont reçu du garadacimab à des doses de 0 (excipient), 10, 30 ou 100 mg/kg par voie intraveineuse une fois tous les 3 jours du jour de gestation (JG) 6 au JG 18. Aucun effet sur le développement embryofœtal n'a été signalé à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg (ce qui entraîne environ 104 fois l'exposition à la dose recommandée chez l'humain de 200 mg par voie sous-cutanée une fois par mois selon l'ASC).

Dans une étude de développement prénatal et postnatal, des lapines gravides ont reçu du garadacimab à des doses de 0 (excipient), 10, 30 ou 100 mg/kg par voie sous-cutanée, ou 100 mg/kg par voie intraveineuse, une fois tous les 5 jours, du JG 7 jusqu'au sevrage le jour 38 de la lactation. Le traitement par le garadacimab administré à la mère n'a eu aucun effet sur le développement embryofœtal, le développement postnatal, la survie, la croissance, les performances neurocomportementales et reproductives de la progéniture jusqu'à l'âge de 6 mois. Les DSENO maternelle et développementale étaient de 100 mg/kg par injection sous-cutanée ou intraveineuse (53 et 76 fois l'exposition à la dose recommandée chez l'humain de 200 mg par voie sous-cutanée une fois par mois selon l'ASC, respectivement).

Le garadacimab a traversé le placenta chez les lapins. Au JG 29, les concentrations plasmatiques fœtales de garadacimab étaient de 40,8 à 136,6 % des concentrations maternelles après l'administration sous-cutanée de 10 à 100 mg/kg et étaient égales aux concentrations maternelles après l'administration intraveineuse de 100 mg/kg.

Toxicité juvénile : Aucune étude portant spécifiquement sur la toxicité juvénile n'a été réalisée pour le garadacimab.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **ANDEMBRY®**

Injection de garadacimab

Ces Renseignements sur le médicament pour le patient sont rédigés pour la personne qui prendra ANDEMBRY. 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 sur le médicament pour le patient 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 d'ANDEMBRY, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Pour quoi ANDEMBRY est-il utilisé?

ANDEMBRY est un médicament utilisé chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'angioœdème héréditaire (AOH) pour prévenir les crises d'angioœdème.

ANDEMBRY ne devrait pas être utilisé pour traiter une crise d'AOH aiguë. En cas de crise aiguë, consultez un médecin.

Comment ANDEMBRY agit-il?

L'AOH est un trouble qui cause des épisodes récurrents d'enflure, appelés crises d'AOH, dans tout le corps en raison de la présence dans le sang d'une protéine appelée bradykinine. Une trop grande quantité de bradykinine entraîne un gonflement du corps. Votre corps produit également une autre protéine appelée facteur XII (FXII) qui, à son tour, produit de la bradykinine. Il a été démontré que les taux sanguins de FXII activé (FXIIa) augmentent chez les patients pendant les crises d'AOH. La substance active contenue dans ANDEMBRY, le garadacimab, se fixe au FXII et l'empêche d'agir, ce qui réduit la production de bradykinine et pourrait potentiellement limiter l'enflure et les crises d'AOH.

Quels sont les ingrédients d'ANDEMBRY?

Ingrédients médicinaux : garadacimab

Ingrédients non médicinaux : eau pour injection, L-histidine, L-proline, monochlorhydrate de L-arginine, polysorbate 80.

ANDEMBRY est disponible sous les formes posologiques suivantes :

ANDEMBRY est une solution stérile, sans agent de conservation, légèrement opalescente à limpide, jaune-brun à jaune, disponible dans les présentations suivantes :

- 200 mg/1,2 mL de solution dans une seringue en verre préremplie à dose unique avec dispositif de sécurité d'aiguille (**Figure 1**) ou
- Solution à 200 mg/1,2 mL dans un stylo prérempli à dose unique (**Figure 2**)

Parties de la seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille/stylo prérempli :

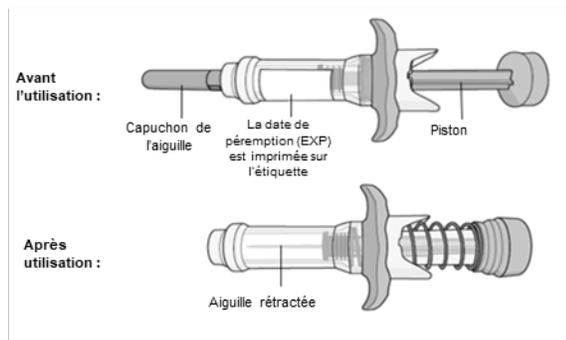


Figure 1

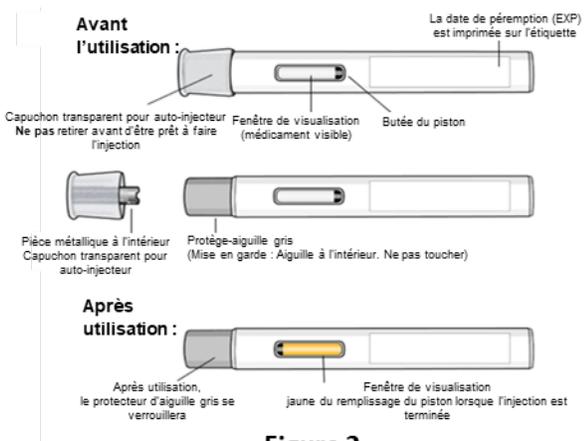


Figure 2

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ANDEMBRY, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ignore si ANDEMBRY peut nuire à l'enfant à naître.
- Vous allaitez ou prévoyez allaiter. On ne sait pas si ANDEMBRY passe dans votre lait maternel. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant l'utilisation d'ANDEMBRY.

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

- Aucune étude sur les interactions n'a été menée.

Comment prendre ANDEMBRY :

- Gardez la seringue préremplie/le stylo prérempli dans sa boîte d'origine jusqu'à son utilisation, afin de le protéger de la lumière.
- **Ne retirez pas** le capuchon du stylo prérempli transparent ou le capuchon de l'aiguille avant d'être prêt à injecter le médicament.
- Pour la seringue préremplie : **Ne remettez pas** le capuchon sur la seringue préremplie.
- Pour le stylo prérempli : **Ne remettez pas** le capuchon du stylo prérempli transparent sur le stylo prérempli après l'avoir retiré, car cela pourrait commencer l'injection et causer des blessures.
- **Ne réutilisez pas** la même seringue préremplie/le même stylo prérempli. La seringue préremplie/le stylo prérempli contient 1 dose et est à usage unique seulement.
- La seringue préremplie/le stylo prérempli est réservé à l'injection sous-cutanée (sous la peau).
- **N'utilisez pas** la seringue préremplie/le stylo prérempli s'il semble endommagé, s'il présente des fissures, s'il fuit ou s'il est tombé. Dans ces cas-là, jetez la seringue préremplie/le stylo prérempli et utilisez-en un nouveau.
- **Ne pas** injecter à travers les vêtements.
- Pour le stylo prérempli : **Ne touchez pas** et n'essayez jamais de retirer le protecteur d'aiguille gris.

- **Gardez ANDEMBRY et tous les médicaments hors de la portée des enfants.**

Instructions pour l'administration :

Ces dispositifs médicaux (seringue préremplie ou stylo prérempli) fonctionnent différemment des autres dispositifs d'injection. Lisez attentivement le mode d'emploi et chaque fois que vous obtenez un nouvel appareil. Il pourrait y avoir de nouveaux renseignements. Ces renseignements ne remplacent pas la discussion avec votre professionnel de la santé au sujet de votre affection médicale ou de votre traitement.

Chez les patients adolescents, administrer ANDEMBRY sous la supervision d'un adulte. **Assurez-vous d'avoir été formé par votre professionnel de la santé avant d'utiliser cette seringue préremplie ou ce stylo prérempli pour la première fois.**

Rassembler les fournitures

Fournitures nécessaires pour le stylo prérempli (voir Figure 3)/la seringue préremplie (voir Figure 4)

Inclus dans la boîte de carton :

- 1 stylo prérempli à dose unique ou 1 seringue préremplie

Fournitures requises, mais non comprises dans la boîte de carton :

- 1 tampon d'alcool
- 1 tampon d'ouate ou de gaze
- 1 contenant pour objets pointus ou tranchants ou contenant résistant aux perforations pour élimination (voir Mode d'emploi : guide détaillé, **étape 11. sous Stylo prérempli** ou **étape 12. sous Seringue**, respectivement)

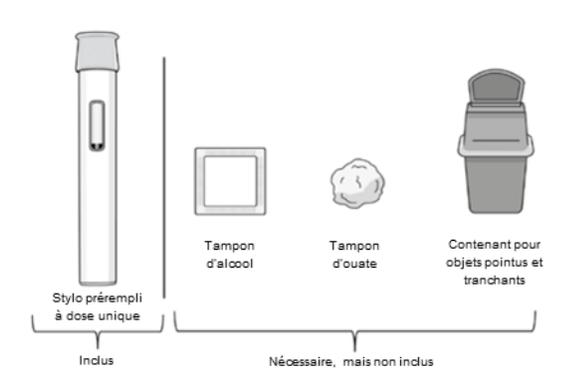


Figure 3

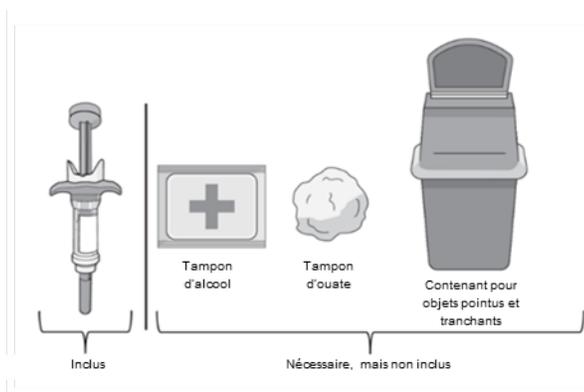


Figure 4

REMARQUE : POUR LE « MODE D'EMPLOI », VEUILLEZ CONSULTER LA FIN DE LA SECTION RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.

Dose habituelle :

La dose recommandée d'ANDEMBRY est une dose de charge initiale de 400 mg administrée en deux injections de 200 mg le premier jour du traitement, suivie d'une injection de 200 mg administrée une fois par mois.

Surdose :

Aucun cas de surdose n'a été signalé dans le cadre d'études cliniques. Il n'existe aucune information permettant d'identifier les signes et symptômes potentiels d'une surdose.

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

Dose oubliée :

Si une dose d'ANDEMBRY est oubliée, administrez la dose dès que possible, puis administrez la dose suivante selon le calendrier initial. Si vous n'êtes pas certain du moment auquel vous devez prendre la dose oubliée, en particulier si l'heure de la dose suivante est proche, consultez votre professionnel de la santé.

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

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ANDEMBRY. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé. Des réactions allergiques peuvent survenir avec **ANDEMBRY**. Appelez votre fournisseur de soins de santé ou obtenez une aide d'urgence immédiatement si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- urticaire
- serrement de la poitrine
- difficulté à respirer
- respiration sifflante
- hypotension
- anaphylaxie

Les effets secondaires les plus courants d'**ANDEMBRY** sont les suivants :

- Réactions au point d'injection (rougeur, démangeaisons et ecchymose), maux de tête et douleur abdominale

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 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) 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.

Nous vous recommandons de faire parvenir en copie conforme à CSL Behring Canada tout courriel portant sur des effets secondaires soupçonnés à l'adresse électronique suivante :

AdverseReporting@CSLBehring.com

Entreposage :

- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).
- Ne pas congeler.
- Conservez la solution (seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille ou stylo prérempli) dans l'emballage extérieur afin de la protéger de la lumière.
- La solution (seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille ou stylo prérempli) peut être conservée à température ambiante jusqu'à 25 °C pendant une période maximale de 2 mois, mais pas au-delà de la date de péremption. Ne remettez pas **ANDEMBRY** au réfrigérateur après l'avoir conservé à température ambiante jusqu'à 25 °C.

Mode d'emploi : guide détaillé du stylo prérempli

Préparation à l'injection

Ne retirez le capuchon transparent du stylo prérempli qu'immédiatement avant l'injection.

Étape 1. Laissez le stylo prérempli atteindre la température ambiante

- Retirez le stylo prérempli de la boîte de carton et placez-le sur une surface plane propre.
- Attendez **30 minutes** que le médicament atteigne la température ambiante s'il a été conservé au réfrigérateur (voir la **Figure A**).
- L'injection du médicament froid pourrait être inconfortable.
- **N'essayez pas** d'accélérer le processus de quelque façon que ce soit. Par exemple, **ne le réchauffez pas** dans un four à micro-ondes, dans de l'eau chaude ou ne le laissez pas à la lumière directe du soleil.

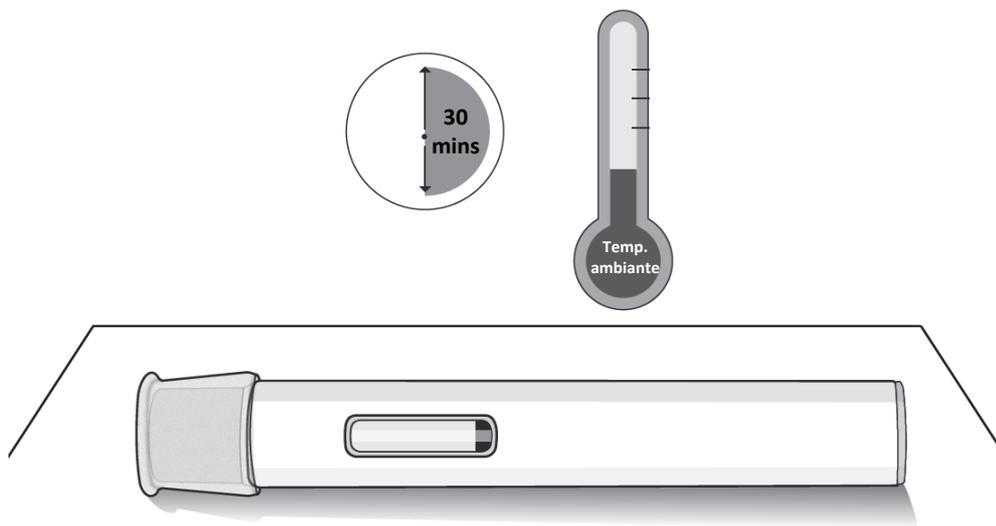


Figure A

Étape 2. Vérifiez la date de péremption

- Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette du stylo prérempli (voir la **Figure B**).
- **N'utilisez pas** le stylo prérempli si la date de péremption est dépassée.
- **N'utilisez pas** le stylo prérempli s'il est conservé à température ambiante pendant plus de 2 mois.
- Si la date de péremption est dépassée ou si le stylo est conservé à température ambiante pendant plus de 2 mois, jetez le stylo prérempli de manière sécuritaire et prenez-en un nouveau (voir l'**Étape 11. Élimination du stylo prérempli**).

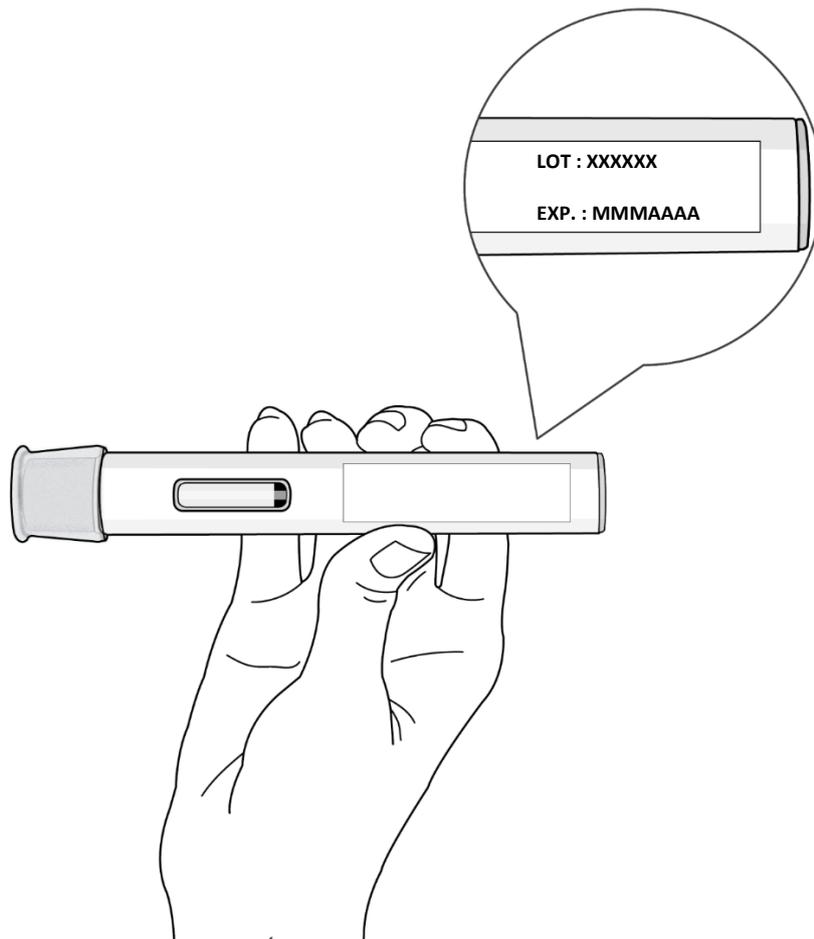


Figure B

Étape 3. Inspectez le stylo prérempli et le médicament

- **Vérifiez** que le stylo prérempli **n'est pas endommagé**.
- **Vérifiez le médicament** à travers la fenêtre de visualisation du stylo prérempli (voir la **Figure C**).
- Il est normal de voir des bulles d'air, **n'essayez pas** d'éliminer les bulles d'air.
- Le médicament doit être légèrement opalescent à clair, jaune brunâtre à jaune liquide.
- **N'utilisez pas** le stylo prérempli, jetez-le de façon sécuritaire et obtenez-en un nouveau (voir l'**Étape 11. Élimination du stylo prérempli**) si :
 - Le médicament est décoloré ou contient des particules
 - Le stylo prérempli semble endommagé ou comporte des fissures
 - Le stylo prérempli fuit
 - Le stylo prérempli a été échappé sur une surface dure, même s'il ne semble pas endommagé

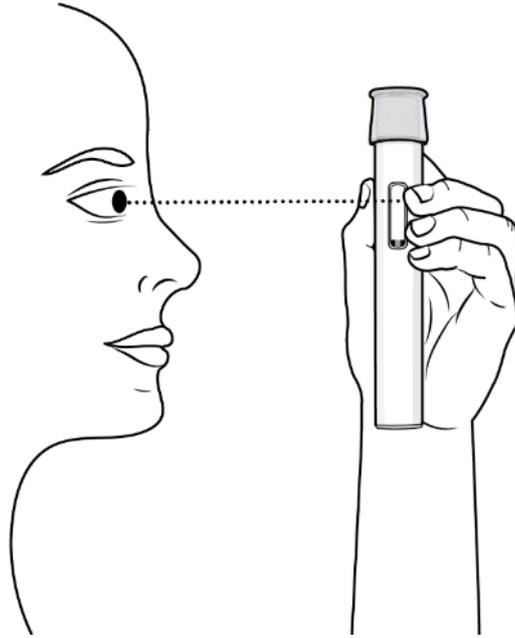


Figure C

Choisir et préparer un site d'injection

Étape 4. Nettoyez-vous les mains

- Lavez-vous bien les mains à l'eau et au savon ou utilisez un désinfectant pour les mains (voir la Figure D).

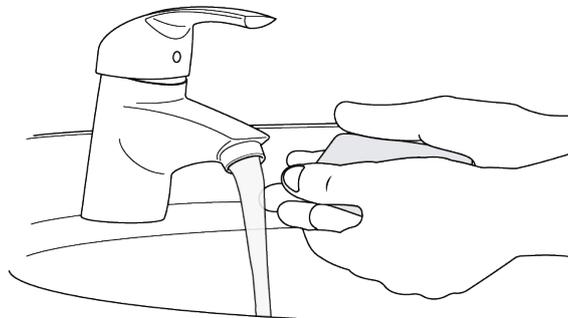


Figure D

Étape 5. Sélectionnez le site d'injection

- Injecter dans la **région de la cuisse ou du ventre (abdomen)**, mais demeurer à une distance de 2 cm (1 po) du nombril (voir la Figure E)
- Si quelqu'un d'autre (aidant) vous administre l'injection, il peut également utiliser le haut du bras. **N'essayez pas** d'injecter dans le haut du bras vous-même.
- Changez (rotation) de point d'injection à chaque injection.
- **N'injectez pas** le médicament là où la peau est sensible, rouge, dure ou blessée, ou dans le nombril, les grains de beauté, les cicatrices, les ecchymoses ou les vergetures.

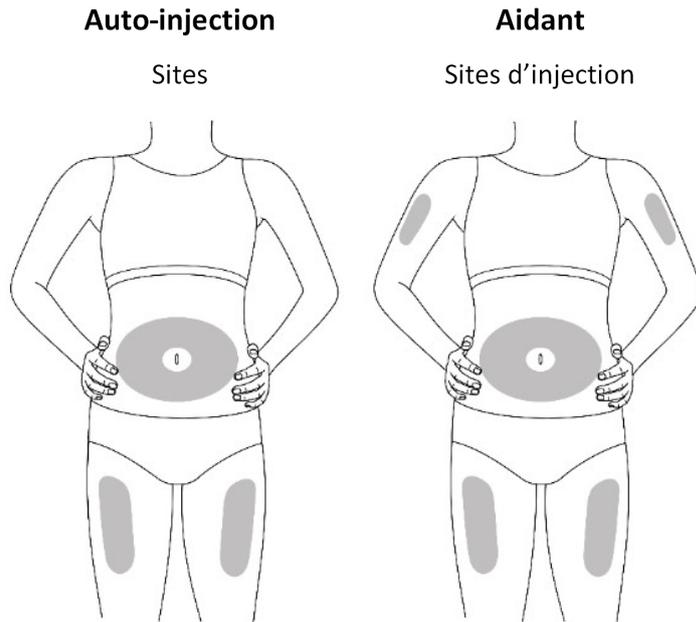


Figure E

Étape 6. Préparez le point d'injection

- Nettoyez le site d'injection avec un tampon d'alcool (voir la **Figure F**).
- Laissez votre peau sécher par elle-même.
- **Ne touchez plus** cette zone avant l'injection.
- **N'éventez pas et ne soufflez pas** sur la peau que vous avez nettoyée.

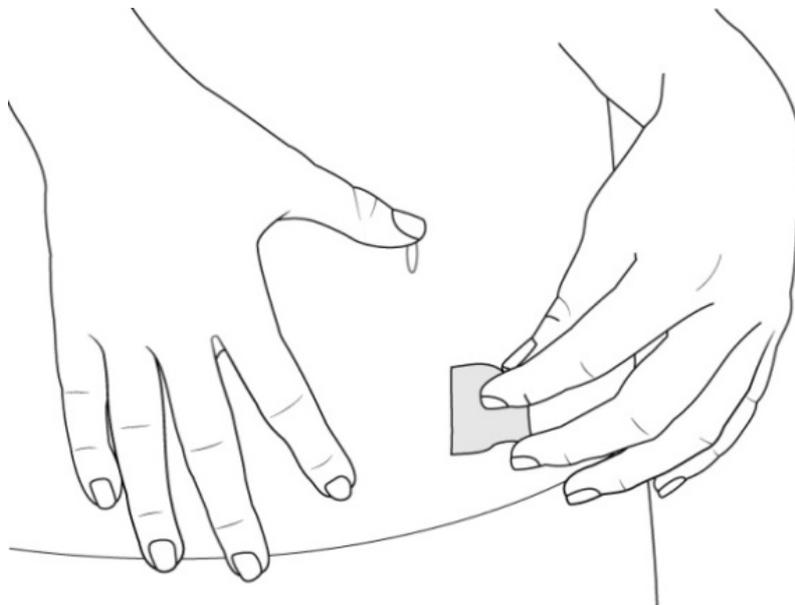


Figure F

Injection du médicament avec le stylo prérempli

Terminez l'injection sans arrêter. Lisez toutes les étapes avant de commencer.

Ne retirez pas le capuchon transparent avant d'être prêt à faire l'injection.

Étape 7. Retirez le capuchon du stylo prérempli transparent et jetez-le

- Tenez le stylo prérempli d'une main et de l'autre main, **retirez le capuchon transparent du stylo prérempli en tirant tout droit.**
- **Ne pas** tourner le capuchon transparent (voir la **Figure G**). Si vous ne pouvez pas retirer le capuchon transparent, demandez de l'aide à un aidant ou communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Le capuchon transparent est doté d'une pièce métallique à l'intérieur, ce qui est normal.
- **Ne remettez pas** le capuchon transparent en place après l'avoir retiré, car cela pourrait commencer l'injection et causer des blessures.
- Jetez le capuchon transparent dans un contenant pour objets pointus et tranchants.

Important :

- **Ne touchez pas le protecteur d'aiguille gris du stylo prérempli pour éviter de vous blesser.**
- **Ne déposez pas** le stylo prérempli après avoir retiré le capuchon transparent.

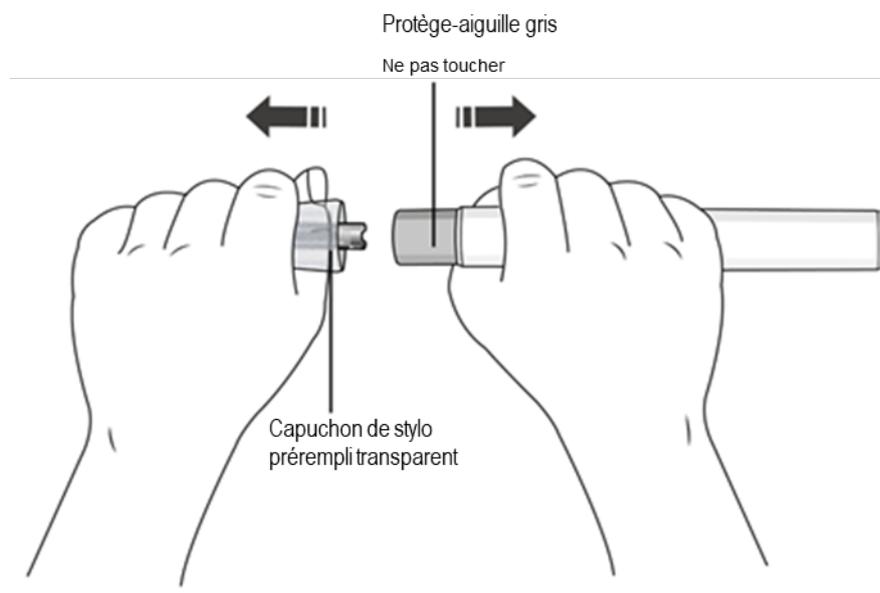


Figure G

Étape 8. Pincez la peau et placez le stylo prérempli sur le site d'injection

Immédiatement après avoir retiré le capuchon du stylo prérempli transparent, suivez les étapes suivantes sans arrêter :

- **Pincez doucement** la zone de peau nettoyée autour du site d'injection et tenez fermement la zone jusqu'à ce que l'injection soit terminée (voir la **Figure H**).
- Placez le stylo prérempli à un angle de 90° sur le site d'injection nettoyé (voir la **Figure H**).
- **Assurez-vous de voir la fenêtre de visualisation.**

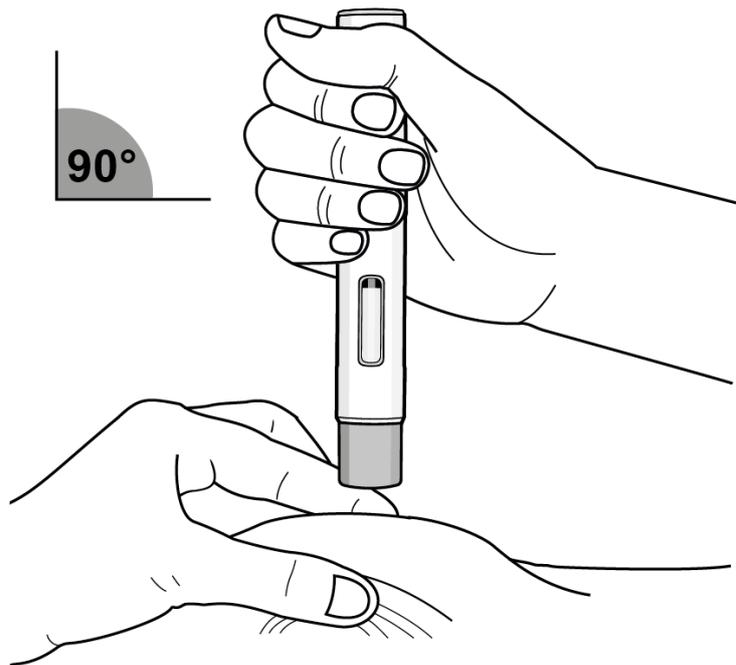


Figure H

Étape 9. Injecter le médicament (voir la Figure I)



**Vous devez lire toute l'étape 9 avant d'effectuer l'injection.
L'injection peut prendre jusqu'à 15 secondes.**

Pour vous assurer de recevoir une dose complète, vous devez maintenir le stylo prérempli fermement appuyé contre votre peau pincée jusqu'à ce que :

- Le piston jaune a cessé de bouger et a rempli la fenêtre de visualisation, et
- Cinq secondes se sont écoulées après le 2^e « clic ».

Appuyez fermement sur le protecteur d'aiguille gris contre la peau pincée pour commencer l'injection et continuez à appuyer jusqu'à ce que toutes les étapes ci-dessous soient terminées.

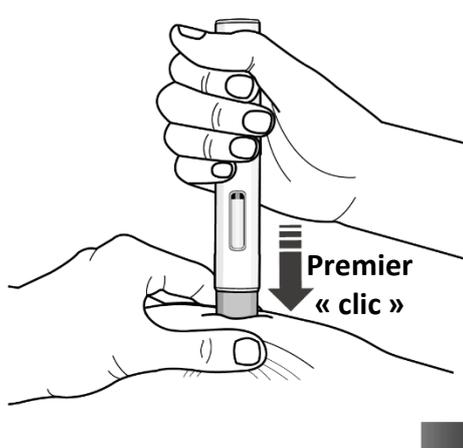
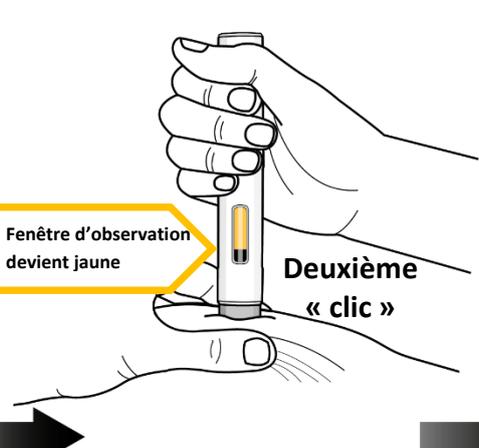
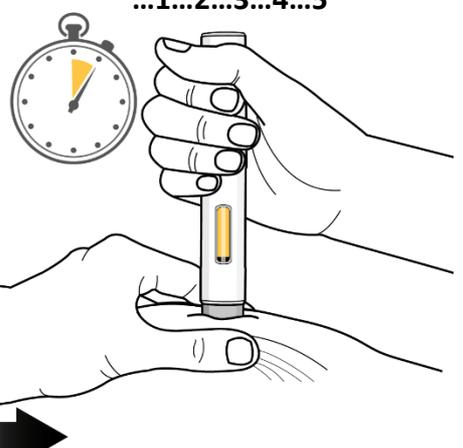
<p>Appuyer vers le bas pour commencer</p>  <p>Premier « clic »</p>	<p>Continuez à appuyer vers le bas</p>  <p>Fenêtre d'observation devient jaune</p> <p>Deuxième « clic »</p>	<p>Continuez à appuyer sur le bouton pendant 5 secondes de plus ...1...2...3...4...5</p> 
<p>Appuyez vers le bas pour commencer l'injection et écoutez le premier « clic ».</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le premier clic signifie que l'injection a commencé. • Le piston jaune commencera à bouger dans la fenêtre de visualisation. <p>Continuez à appuyer sur le stylo prérempli.</p>	<p>Continuez à appuyer sur le stylo prérempli vers le bas et regardez la fenêtre de visualisation.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La fenêtre deviendra jaune et • Vous entendrez un deuxième « clic ». <p>Continuez à appuyer sur le stylo prérempli.</p>	<p>Continuez à appuyer sur le stylo prérempli pendant 5 secondes supplémentaires pour vous assurer d'obtenir la dose complète.</p>

Figure I

- **Ne retirez pas** le stylo prérempli avant que le piston jaune ait cessé de bouger et que la fenêtre de visualisation soit complètement remplie, et que 5 secondes se soient écoulées après le second clic.
- **Ne retirez pas, n'inclinez pas et ne tournez pas** le stylo prérempli pendant l'injection.

Étape 10. Relâchez la pince et retirez le stylo prérempli

- Relâchez le pincement et retirez le stylo prérempli à un angle de 90° de la peau (voir la **Figure J**).
- Lorsque le stylo prérempli est soulevé de la peau, le protecteur d'aiguille gris revient à sa position initiale (avant l'utilisation) et se verrouillera en place, couvrant ainsi l'aiguille.

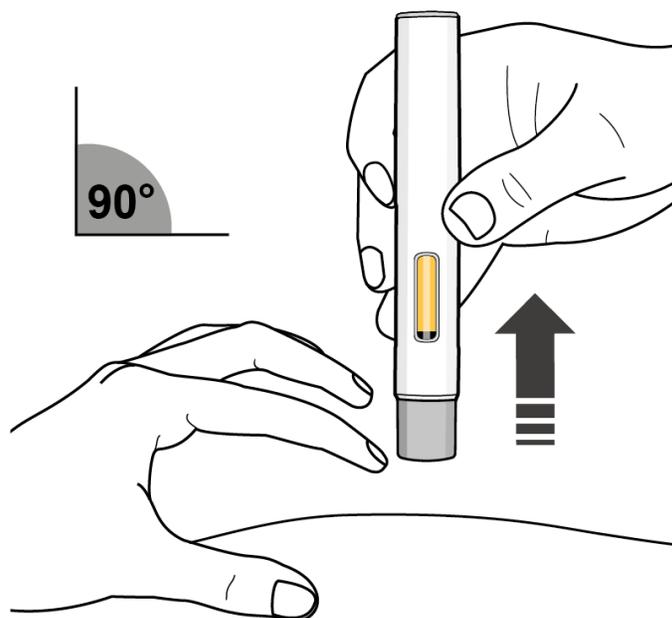


Figure J

Important : Si vous pensez que vous n'avez pas reçu la dose complète, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

- S'il y a un léger saignement au point d'injection, vous pouvez appuyer un tampon d'ouate ou de gaze sur le point d'injection.
- **Ne frottez pas** le site d'injection.
- Au besoin, vous pouvez couvrir le site d'injection avec un petit pansement adhésif.

Élimination

Étape 11. Élimination du stylo prérempli

- **N'essayez pas** de réutiliser le stylo prérempli.
- Après avoir injecté votre dose, placez le stylo prérempli dans un contenant pour objets pointus et tranchants ou dans un contenant fermé résistant aux perforations (voir la **Figure K**).

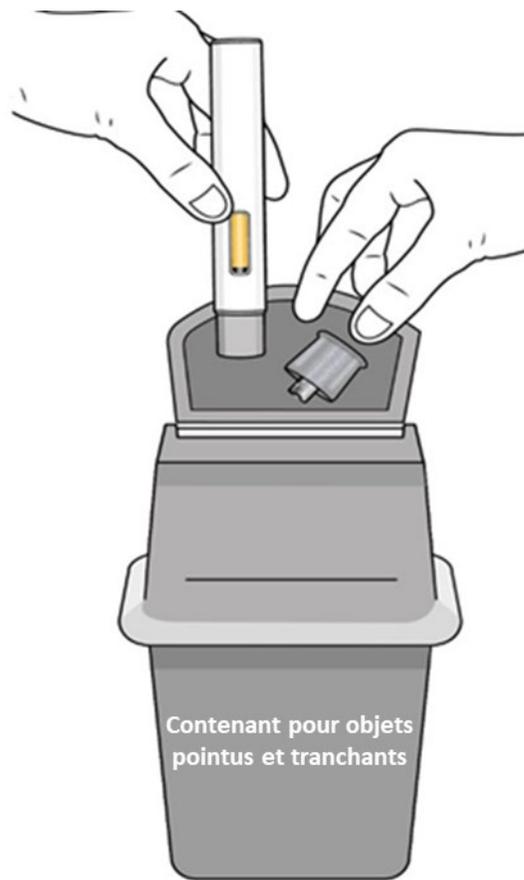


Figure K

- Si vous n'avez pas de contenant pour objets pointus et tranchants, vous pouvez utiliser un contenant ménager qui :
 - Est fait de plastique robuste
 - Peut être fermé avec un couvercle étanche et résistant aux perforations, sans que les objets pointus et tranchants puissent sortir
 - Est stable en position verticale pendant l'utilisation
 - Est résistant aux fuites
 - Est correctement étiqueté pour avertir des déchets dangereux à l'intérieur du contenant
- Lorsque votre contenant pour objets pointus et tranchants est presque plein, vous devrez suivre vos directives locales pour la bonne façon de jeter votre contenant pour objets pointus et tranchants. Il pourrait y avoir des lois locales sur la façon de jeter les aiguilles et les seringues usagées.
- **Ne jetez pas** votre contenant pour objets pointus et tranchants usagé dans vos ordures ménagères à moins que les directives locales ne l'autorisent.
- **Ne recyclez pas** votre contenant pour objets pointus et tranchants usagé.

Étape 12. Faites le suivi de votre traitement

- Si votre médecin l'exige, notez votre injection dans un journal pour vous aider à faire le suivi de votre médicament.

Mode d'emploi : guide détaillé pour la seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille

Préparation à l'injection

Étape 1. Laissez la seringue préremplie atteindre la température ambiante

- Retirez la seringue préremplie de la boîte de carton et placez-la sur une **surface plane et propre**.
- **Ne retirez pas** la seringue préremplie de la boîte de carton en tenant le capuchon de l'aiguille ou le piston.
- **Ne déplacez pas ou ne tirez pas** sur le piston.
- Attendez **30 minutes** que le médicament atteigne la température ambiante s'il a été conservé au réfrigérateur (voir la **Figure A**).
- L'injection du médicament froid pourrait vous causer un certain malaise.
- **N'essayez pas** d'accélérer le processus de quelque façon que ce soit. **Ne mettez pas** la seringue préremplie au four à micro-ondes, ne faites pas couler de l'eau chaude dessus et ne la laissez pas en plein soleil.

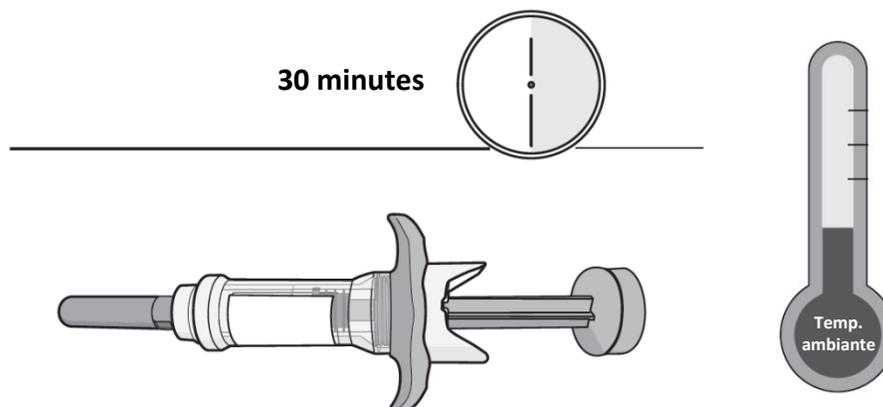


Figure A

Étape 2. Vérifiez l'expiration

- Vérifiez la date de péremption sur la seringue préremplie (voir la **Figure B**).
- **N'utilisez pas** la seringue préremplie si la date de péremption est dépassée.
- **N'utilisez pas** la seringue préremplie si elle est conservée à température ambiante pendant plus de 2 mois.
- Si la date de péremption est dépassée ou si elle est conservée à température ambiante pendant plus de 2 mois, jetez la seringue préremplie de manière sécuritaire et prenez-en une nouvelle (voir l'**Étape 12. Mise au rebut de la seringue**).

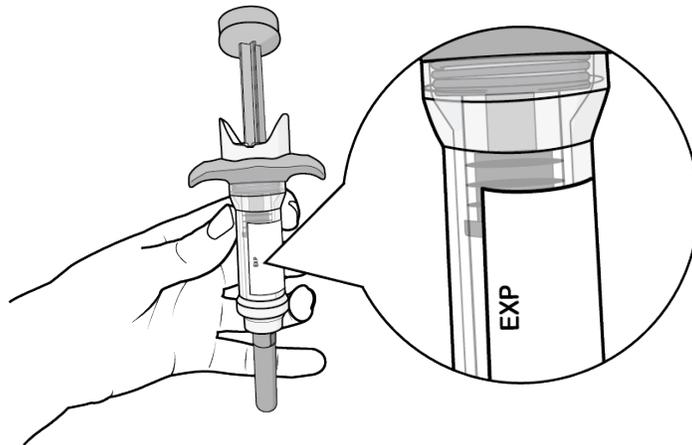


Figure B

Étape 3. Inspectez la seringue préremplie

- Inspectez le médicament à travers la fenêtre transparente de la seringue préremplie (voir **Figure C** et **Figure D**).
- Décollez l'étiquette pour inspecter le médicament si vous ne pouvez pas voir suffisamment de médicament à travers la fenêtre transparente de la seringue préremplie (voir la **Figure D**).
- Il est normal de voir des bulles d'air. **N'essayez pas** d'éliminer les bulles d'air.
- Le médicament doit être légèrement opalescent à clair, jaune brunâtre à jaune liquide.
- Si le médicament est décoloré ou contient des particules (voir la **Figure C**), ne **l'utilisez pas**. Jetez la seringue préremplie de façon sécuritaire et obtenez-en une nouvelle (voir l'**Étape 12. Mise au rebut de la seringue**).
- Vérifiez la seringue préremplie. Si elle semble endommagée, si elle présente des fissures ou des fuites de médicament, ou si elle a été échappée, jetez la seringue préremplie de façon sécuritaire et prenez-en une nouvelle.

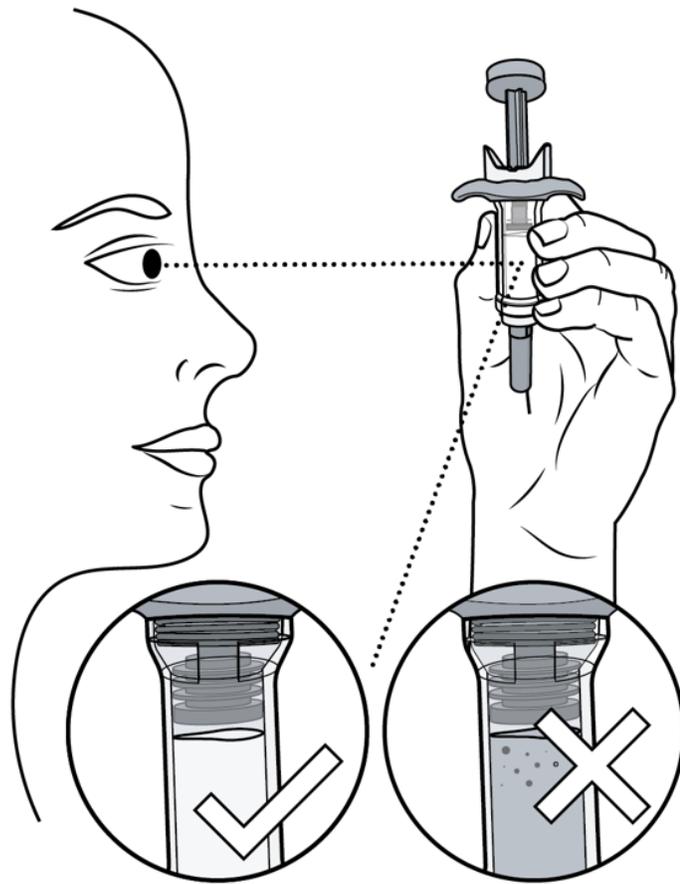


Figure C

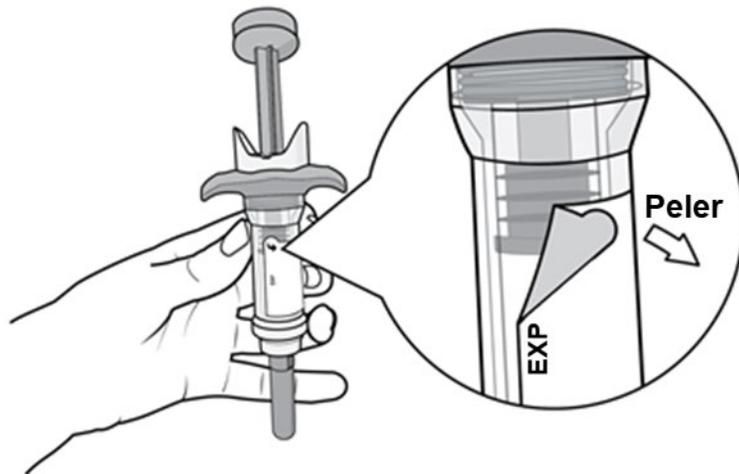


Figure D

Choisir et préparer un site d'injection

Étape 4. Nettoyez-vous les mains

- Lavez-vous bien les mains à l'eau et au savon ou utilisez un désinfectant pour les mains (voir la **Figure E**).

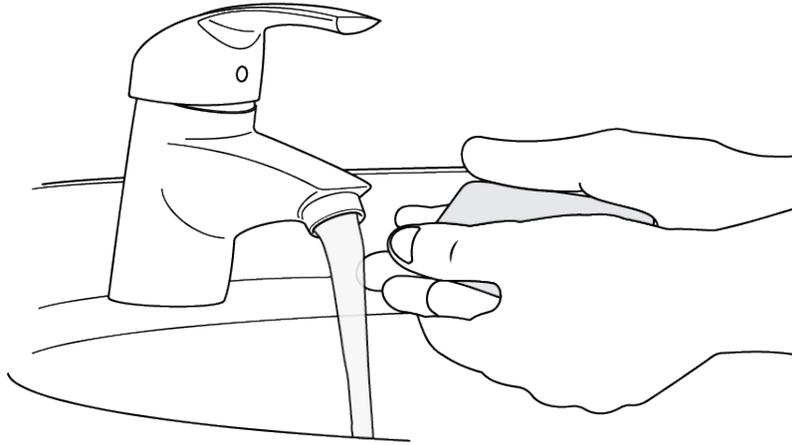


Figure E

Étape 5. Sélectionnez le site d'injection

- Injecter dans la région de la cuisse ou du ventre (abdomen), mais demeurer à une distance de 2 cm (1 po) du nombril (voir la **Figure F**).
- Si quelqu'un d'autre (comme un soignant) vous administre l'injection, vous pouvez également utiliser le haut du bras.
- Changez (rotation) de point d'injection à chaque injection. **N'injectez pas** le médicament au même endroit plusieurs fois si vous constatez que la peau est endommagée.
- N'injectez pas le médicament dans le nombril, les grains de beauté, les cicatrices, les ecchymoses ou les vergetures, ni dans les zones où la peau est sensible, rouge, dure ou blessée.

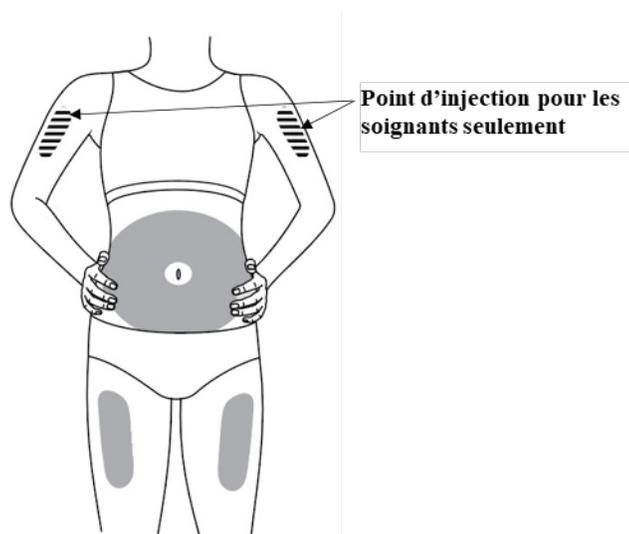


Figure F

Étape 6. Préparez le point d'injection

- Nettoyez le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool en effectuant un mouvement circulaire (voir la **Figure G**).
- Laissez le site d'injection sécher à l'air libre.
- **Ne touchez pas** le site d'injection nettoyé avant d'administrer l'injection.
- **N'éventez pas et ne soufflez pas** sur la peau que vous avez nettoyée.

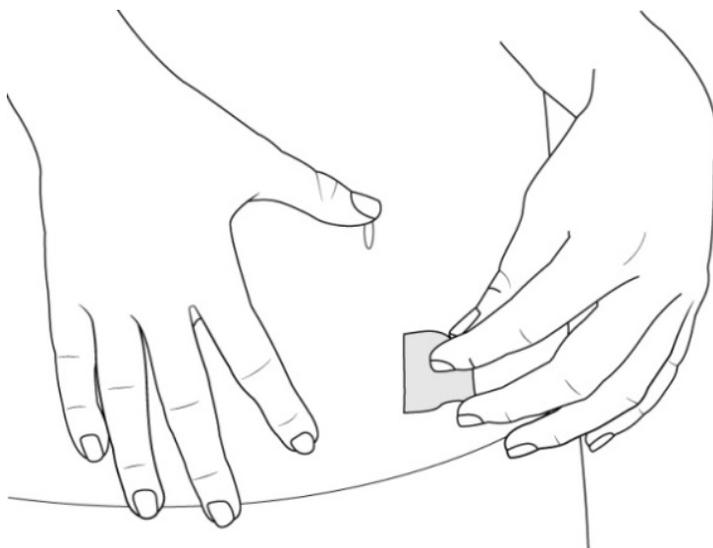


Figure G

Injection du médicament avec la seringue préremplie

Terminez l'injection sans arrêter. Lisez toutes les étapes avant de commencer.

Étape 7. Retirez le capuchon de l'aiguille et jetez-le

- **Ne retirez pas** le capuchon de l'aiguille avant que vous ne soyez prêt à faire l'injection.
- Tenez la seringue préremplie par le corps, en orientant l'aiguille à l'opposé de votre corps.
- **Retirez le capuchon de l'aiguille en tirant tout droit** d'une main, tout en tenant la seringue préremplie de l'autre main (voir la **Figure H**). Si vous ne pouvez pas retirer le capuchon, vous devriez demander de l'aide à un aidant ou communiquer avec votre professionnel de la santé.
- **Ne touchez pas et ne tenez pas le piston pendant le retrait du capuchon de l'aiguille.**
- **Ne remettez pas** le capuchon sur la seringue préremplie.
- Jetez le capuchon de l'aiguille dans un contenant pour objets pointus et tranchants.
- Vous pourriez voir une goutte de liquide à l'extrémité de l'aiguille. Cela est normal.
- **L'aiguille doit rester stérile après avoir retiré le capuchon de l'aiguille. Ne touchez pas l'aiguille et ne la laissez pas** entrer en contact avec une surface après avoir retiré le capuchon de l'aiguille.

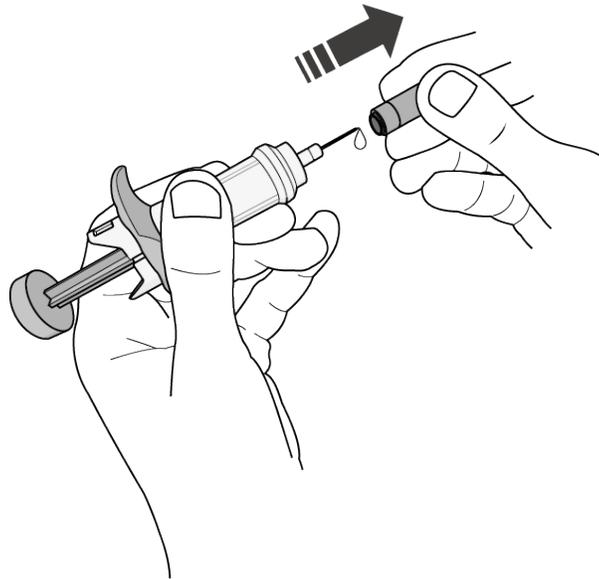


Figure H

Étape 8. Pincez la peau et insérez l'aiguille

Immédiatement après avoir retiré le capuchon de l'aiguille, suivez les étapes suivantes sans arrêter :

- Pincez doucement la zone de peau nettoyée autour du site d'injection et tenez fermement cette zone jusqu'à ce que l'injection soit terminée (voir la **Figure I**).
- Insérez complètement l'aiguille à un angle compris entre 45 et 90°. **Ne modifiez pas** l'angle pendant l'injection (voir la **Figure I** : les images montrent un exemple d'injection à un angle de 90°).
- **Ne tenez pas ou n'appuyez pas sur le piston pendant l'insertion de l'aiguille dans la peau.**

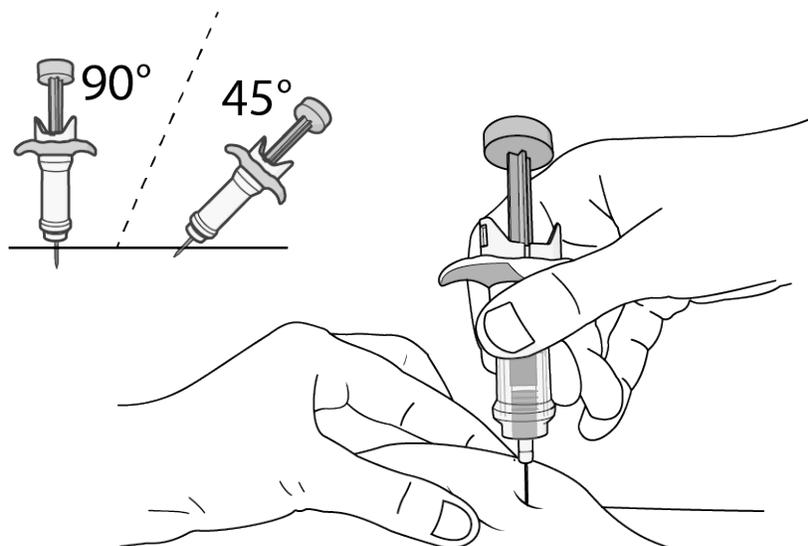


Figure I

Étape 9. Injecter le médicament

- Tenez la seringue préremplie en place et injectez tout le médicament en **poussant fermement le piston jusqu'au bout** (voir la **Figure J**).
- Appuyez complètement sur le piston jusqu'à ce qu'il s'arrête pour obtenir la dose complète. Appuyer fermement sur le piston jusqu'à la fin de l'injection (voir la **Figure K**).

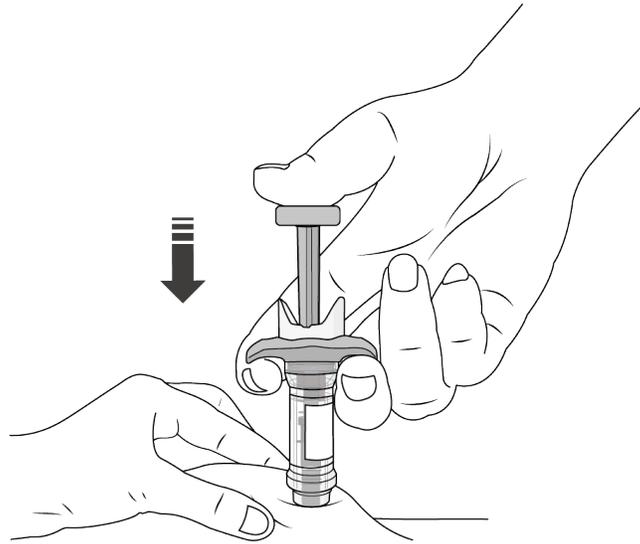


Figure J

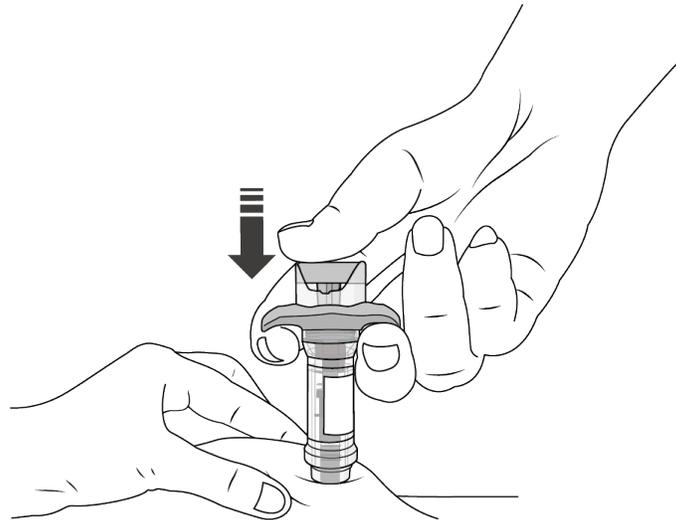


Figure K

Étape 10. Relâcher le piston

- Une fois que le piston a été complètement enfoncé et que la dose complète a été injectée, retirez lentement le pouce du piston avant de retirer la seringue de la peau (voir la **Figure L**). Cela fera en sorte que l'aiguille se rétracte à l'intérieur de la seringue.

Mise en garde : Ne retirez pas la seringue de la peau avant d'enlever le pouce, car cela pourrait entraîner une blessure par piqûre d'aiguille.

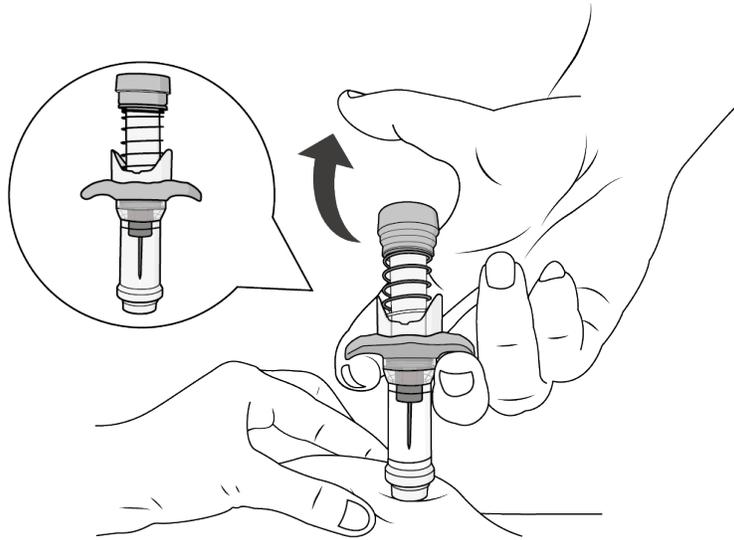


Figure L

Étape 11. Relâchez la pince et retirez la seringue préremplie

- Relâchez la pince et retirez la seringue préremplie du site d'injection (voir la **Figure M**).

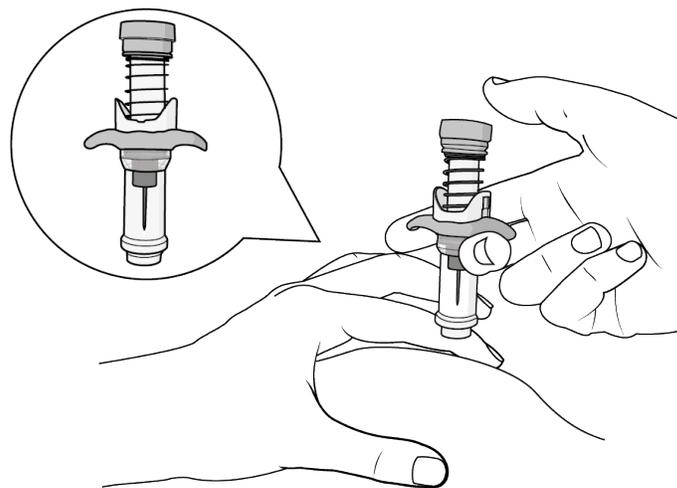


Figure M

- S'il y a un léger saignement au point d'injection, vous pouvez appuyer un tampon d'ouate ou de gaze sur le point d'injection.
- Ne frottez pas le site d'injection.
- Au besoin, vous pouvez couvrir le site d'injection avec un petit pansement adhésif.

Élimination

Étape 12. Mise au rebut de la seringue

- **Ne réutilisez pas** la seringue préremplie.
- Après avoir injecté la dose, placez la seringue dans un contenant pour objets pointus et tranchants ou un contenant fermé résistant aux perforations (voir la **Figure N**).

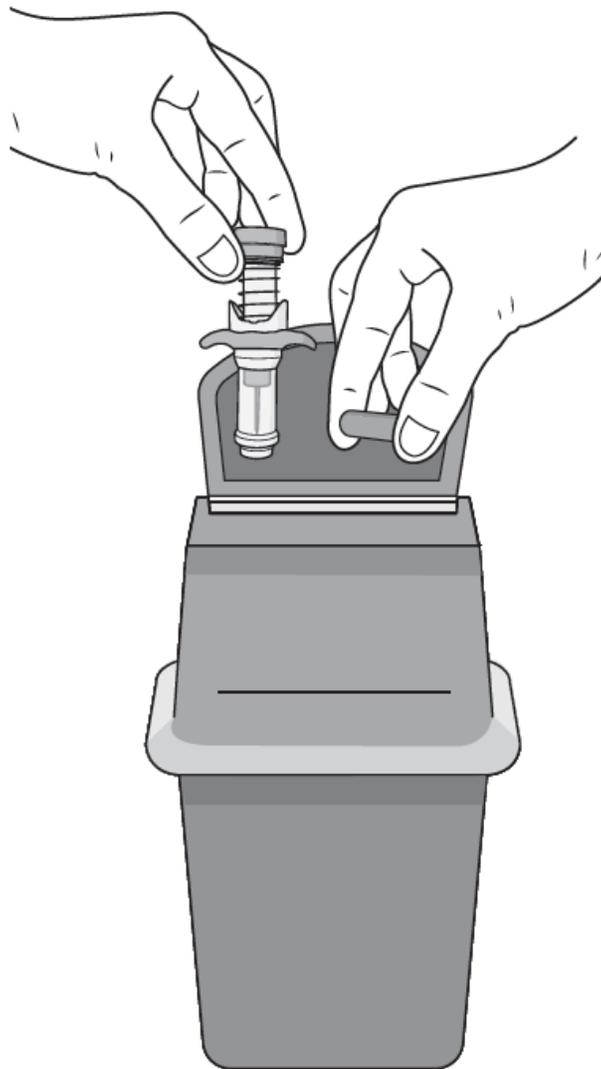


Figure N

- Si vous n'avez pas de contenant pour objets pointus et tranchants, vous pouvez utiliser un contenant ménager qui :
 - Est fait de plastique robuste
 - Peut être fermé avec un couvercle étanche et résistant aux perforations, sans que les objets pointus et tranchants puissent sortir
 - Est stable en position verticale pendant l'utilisation
 - Est résistant aux fuites
 - Est correctement étiqueté pour avertir des déchets dangereux à l'intérieur du contenant
- Lorsque votre contenant pour objets pointus et tranchants est presque plein, vous devrez suivre vos directives locales pour connaître la bonne façon de jeter votre contenant pour objets pointus et tranchants. Il pourrait y avoir des lois locales sur la façon de jeter les aiguilles et les seringues usagées.
- **Ne jetez pas** votre contenant pour objets pointus et tranchants usagé dans vos ordures ménagères à moins que les directives locales ne le permettent.
- **Ne recyclez pas** votre contenant pour objets pointus et tranchants usagé.

Étape 13. Faire le suivi du traitement

- Si votre médecin l'exige, notez votre injection dans un journal pour vous aider à faire le suivi de votre médicament.

Pour en savoir davantage au sujet d'ANDEMBRY :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. 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.cslbehring.ca/>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-773-7721.

Le présent dépliant a été rédigé par CSL Behring Canada, Inc.

Dernière révision : 2025-08-06