

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Epysqli 300 mg solution à diluer pour perfusion

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Un flacon de 30 mL contient 300 mg d'eculizumab (10 mg/mL).

Après dilution, la concentration finale de la solution à perfuser est de 5 mg/mL.

L'eculizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG<sub>2/4κ</sub>) produit dans une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution à diluer pour perfusion

Solution limpide, incolore, de pH 7,0.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Epysqli est indiqué chez l'adulte et l'enfant pour le traitement de :

- Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN).  
Les preuves du bénéfice clinique ont été démontrées chez les patients qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie, indépendamment des antécédents transfusionnels (voir rubrique 5.1).
- Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHU atypique) (voir rubrique 5.1).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Epysqli doit être administré par un professionnel de santé et sous surveillance d'un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints de troubles hématologiques ou rénaux.

La perfusion à domicile peut être envisagée pour les patients ayant bien toléré les perfusions administrées en milieu hospitalier. La décision d'un patient de recevoir les perfusions à domicile doit être prise après une évaluation par le médecin traitant et sur recommandation de celui-ci. Les perfusions à domicile doivent être administrées par un professionnel de santé qualifié.

## Posologie

### *Dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les adultes*

La posologie dans l'HPN chez l'adulte ( $\geq 18$  ans) comporte une phase initiale de 4 semaines, suivie d'une phase d'entretien :

- Phase initiale : 600 mg d'Epysqli administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes  $\pm$  10 minutes) chaque semaine pendant les 4 premières semaines.
- Phase d'entretien : 900 mg d'Epysqli administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes  $\pm$  10 minutes) à la cinquième semaine, suivie de 900 mg d'Epysqli administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes  $\pm$  10 minutes) tous les 14 jours  $\pm$  2 jours (voir rubrique 5.1).

### *Dans le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHU atypique) chez les adultes*

La posologie dans le SHU atypique chez l'adulte ( $\geq 18$  ans) comporte une phase initiale de 4 semaines suivie d'une phase d'entretien :

- Phase initiale : 900 mg d'Epysqli administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes  $\pm$  10 minutes) chaque semaine pendant les 4 premières semaines.
- Phase d'entretien : 1 200 mg de Epysqli administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes  $\pm$  10 minutes) à la cinquième semaine, suivie de 1 200 mg d'Epysqli administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes  $\pm$  10 minutes) tous les 14 jours  $\pm$  2 jours (voir rubrique 5.1).

### Patients pédiatriques atteints d'HPN ou de SHU atypique

Les patients pédiatriques atteints d'HPN ou de SHU atypique pesant  $\geq 40$  kg sont traités aux posologies recommandées chez l'adulte.

Pour les patients pédiatriques atteints d'HPN ou de SHU atypique pesant moins de 40 kg, le schéma posologique d'Epysqli est le suivant :

**Tableau 1 : Posologie d'Epysqli chez les patients pédiatriques**

Poids du patient	Phase initiale	Phase d'entretien
30 à < 40 kg	600 mg/semaine pendant les 2 premières semaines	900 mg à la 3 <sup>e</sup> semaine puis 900 mg toutes les 2 semaines
20 à < 30 kg	600 mg/semaine pendant les 2 premières semaines	600 mg à la 3 <sup>e</sup> semaine puis 600 mg toutes les 2 semaines
10 à < 20 kg	600 mg/semaine, dose unique à la 1 <sup>re</sup> semaine	300 mg à la 2 <sup>e</sup> semaine puis 300 mg toutes les 2 semaines
5 à < 10 kg	300 mg/semaine, dose unique à la 1 <sup>re</sup> semaine	300 mg à la 2 <sup>e</sup> semaine puis 300 mg toutes les 3 semaines

Epysqli n'a pas été étudié chez les patients atteints d'HPN pesant moins de 40 kg. La posologie d'Epysqli à utiliser chez les patients pédiatriques atteints d'HPN pesant moins de 40 kg est identique à la posologie déterminée en fonction du poids recommandée chez les patients pédiatriques atteints de SHU atypique. Selon les données pharmacocinétiques (PK)/pharmacodynamiques (PD) disponibles chez les patients atteints de SHU atypique traités par l'eculizumab, ce schéma posologique en fonction du poids chez les patients pédiatriques devrait induire un profil d'efficacité et de sécurité comparable à celui observé chez les adultes.

Des doses supplémentaires d'Epysqli sont nécessaires en cas de plasmaphérèse (PP), d'échange plasmatique (EP) ou de transfusion de plasma frais congelé (PFC) concomitants, comme indiqué ci-dessous :

Type d'intervention	Dernière dose d'Epysqli	Dose supplémentaire d'Epysqli lors de chaque intervention (PP/EP/PFC)	Délai pour l'administration de la dose supplémentaire d'Epysqli
Plasmaphérèse ou échange plasmatique	300 mg	300 mg après chaque séance de plasmaphérèse ou d'échange plasmatique	Dans les 60 minutes après chaque séance de plasmaphérèse ou d'échange plasmatique
	≥ 600 mg	600 mg après chaque séance de plasmaphérèse ou d'échange plasmatique	
Transfusion de plasma frais congelé	≥ 300 mg	300 mg par perfusion de plasma frais congelé	60 minutes avant chaque perfusion de plasma frais congelé

Abréviations : PP/EP/PFC = plasmaphérèse/échange plasmatique/transfusion de plasma frais congelé.

Des doses supplémentaires d'Epysqli sont nécessaires en cas de traitement concomitant par immunoglobulines intraveineuses (IgIV), comme il est indiqué ci-dessous :

Dernière dose d'Epysqli	Dose supplémentaire d'Epysqli	Délai pour l'administration de la dose supplémentaire d'Epysqli
≥ 900 mg	600 mg à chaque cycle de traitement par IgIV	Le plus tôt possible après la fin d'un cycle de traitement par IgIV
≤ 600 mg	300 mg à chaque cycle de traitement par IgIV	

Abréviation : IgIV = immunoglobulines intraveineuses.

#### *Surveillance du traitement*

La surveillance des signes et symptômes de microangiopathie thrombotique (MAT) doit être réalisée chez les patients atteints de SHU atypique (voir rubrique 4.4 Surveillance biologique dans le SHU atypique).

Il est recommandé de poursuivre le traitement par Epysqli durant toute la vie du patient, à moins que l'interruption d'Epysqli ne soit cliniquement justifiée (voir rubrique 4.4).

#### Populations particulières

##### *Sujets âgés*

Epysqli peut être administré à des patients de 65 ans ou plus. Aucun élément n'indique que des précautions particulières soient nécessaires lors de l'administration du traitement aux personnes âgées, bien que l'expérience avec l'eculizumab chez ce type de patients soit encore limitée.

##### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.1).

##### *Insuffisance hépatique*

La sécurité et l'efficacité de l'eculizumab n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

#### Mode d'administration

Epysqli ne doit pas être administré en injection intraveineuse directe ou en bolus. Epysqli ne doit être administré qu'en perfusion intraveineuse, comme décrit ci-dessous.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. La solution diluée d'Epysqli doit être administrée par voie intraveineuse en 25 à 45 minutes (35 minutes  $\pm$  10 minutes) chez les adultes et en 1 à 4 heures chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans en utilisant une perfusion par gravité, un pousse-seringue ou une pompe à perfusion.

Les patients doivent être surveillés pendant l'heure qui suit la perfusion. Si un effet indésirable se produit pendant l'administration d'Epysqli, la perfusion peut être ralentie ou interrompue sur décision du médecin. Si la perfusion est ralentie, la durée totale de perfusion ne peut dépasser deux heures chez les adultes et quatre heures chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans.

Les données de sécurité concernant les perfusions à domicile sont limitées. Des précautions supplémentaires au domicile sont recommandées, comme la disponibilité d'un traitement d'urgence pour les réactions à la perfusion ou l'anaphylaxie.

Les réactions à la perfusion sont décrites dans les rubriques 4.4 et 4.8.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active, aux produits de cellules CHO ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Le traitement par l'eculizumab ne doit pas être commencé chez les patients (voir rubrique 4.4) :

- présentant une infection par *Neisseria meningitidis* non résolue ;
- sans vaccination à jour contre *Neisseria meningitidis* à moins qu'ils ne reçoivent une antibioprophylaxie appropriée jusqu'à 2 semaines après la vaccination.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

L'eculizumab ne devrait pas affecter la composante aplasique de l'anémie des patients atteints d'HPN.

#### Infection à méningocoque

Du fait de son mécanisme d'action, l'eculizumab augmente la prédisposition du patient à une infection à méningocoque (*Neisseria meningitidis*). Une infection à méningocoque de tout sérotype peut survenir. Pour réduire le risque d'infection, tous les patients doivent être vaccinés au moins deux semaines avant l'administration d'eculizumab, à moins que le risque dû au fait de retarder le traitement par l'eculizumab soit supérieur à celui de développer une infection à méningocoque. Les patients pour lesquels le traitement par l'eculizumab a été initié dans un délai inférieur à deux semaines après l'administration d'un vaccin antiméningococcique tétravalent doivent recevoir une antibioprophylaxie appropriée pendant deux semaines après la vaccination. Les vaccins contre les sérotypes A, C, Y et W135 sont recommandés dans la prévention contre les sérotypes méningococciques communément pathogènes. Le vaccin contre le sérotype B, lorsque disponible, est également recommandé. Les patients doivent recevoir une vaccination conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.

La vaccination peut suractiver le complément. Par conséquent, les patients atteints de maladies médiées par le complément, dont l'HPN et le SHU atypique, peuvent présenter une augmentation des

signes et des symptômes de leur pathologie sous-jacente, tels qu'une hémolyse (HPN) ou une MAT (SHU atypique). Les patients doivent donc être étroitement suivis, après avoir reçu la vaccination recommandée, afin que les symptômes de la maladie puissent être surveillés.

La vaccination peut ne pas suffire à éviter une infection à méningocoque. Les recommandations officielles relatives à l'utilisation appropriée d'antibactériens doivent être prises en compte. Des cas d'infections à méningocoque, graves ou d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par l'eculizumab. La septicémie est une manifestation fréquente des infections à méningocoque chez les patients traités par l'eculizumab (voir rubrique 4.8). Tous les patients doivent être surveillés afin de dépister tout signe précoce d'infection à méningocoque, examinés immédiatement en cas de suspicion d'infection et traités par des antibiotiques appropriés si nécessaire. Les patients doivent être informés des signes et symptômes, ainsi que de la conduite à tenir pour obtenir une prise en charge médicale immédiate. Les médecins doivent informer les patients des bénéfices et des risques liés au traitement par l'eculizumab et leur remettre le guide d'information destiné aux patients et la carte de surveillance patient (voir détails dans la notice).

### Autres infections systémiques

Du fait de son mécanisme d'action de l'eculizumab, le traitement doit être administré avec précaution chez les patients présentant des infections systémiques actives. La prédisposition des patients aux infections en particulier par *Neisseria* et des bactéries encapsulées peut être augmentée. Des infections graves à *Neisseria* sp. (autres que *Neisseria meningitidis*), y compris des infections à gonocoque disséminées, ont été rapportées.

Les patients doivent être informés des mentions figurant sur la notice qui leur est destinée pour améliorer leur connaissance des infections potentiellement graves, ainsi que de leurs signes et symptômes. Les médecins doivent informer les patients à propos de la prévention des infections à gonocoque.

### Réactions à la perfusion

L'administration d'eculizumab peut entraîner des réactions lors de la perfusion ou une immunogénicité susceptible de provoquer des réactions allergiques ou d'hypersensibilité (y compris une anaphylaxie). Dans les études cliniques du médicament de référence, 1 patient (0,9 %) atteint de myasthénie acquise généralisée (MAG) réfractaire a présenté une réaction à la perfusion ayant nécessité l'interruption du traitement par l'eculizumab. Aucun patient atteint d'HPN ou de SHU atypique n'a présenté de réaction à la perfusion ayant nécessité l'interruption du traitement par l'eculizumab. L'administration d'eculizumab doit être interrompue chez tous les patients présentant des réactions sévères à la perfusion ; ceux-ci doivent alors recevoir un traitement médical approprié.

### Immunogénicité

Des anticorps dirigés contre l'eculizumab peuvent apparaître pendant le traitement par l'eculizumab. Il n'a pas été observé de corrélation apparente entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou les effets indésirables.

### Vaccination

Avant le début du traitement par l'eculizumab, il est recommandé que les patients soient vaccinés conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. De plus, tous les patients doivent être vaccinés contre les infections à méningocoque au moins deux semaines avant de recevoir le traitement par l'eculizumab, à moins que le risque dû au fait de retarder le traitement par l'eculizumab soit supérieur à celui de développer une infection à méningocoque. Les patients pour lesquels le traitement par l'eculizumab a été initié dans un délai inférieur à deux semaines après l'administration d'un vaccin antiméningococcique tétravalent doivent recevoir une antibioprophylaxie appropriée, jusqu'à deux semaines après la vaccination. Les vaccins contre les sérogroupes A, C, Y et W135 sont recommandés dans la prévention contre les sérogroupes méningococciques les plus souvent pathogènes. Le vaccin

contre le séro groupe B, lorsque disponible, est également recommandé (voir Infection à méningocoque).

Les patients âgés de moins de 18 ans doivent être vaccinés contre les infections à *Haemophilus influenzae* et à pneumocoque, et les recommandations vaccinales nationales pour chaque tranche d'âge doivent être strictement respectées.

La vaccination peut suractiver le complément. Par conséquent, les patients atteints de maladies médiées par le complément, dont l'HPN et le SHU atypique, peuvent présenter une augmentation des signes et des symptômes de leur pathologie sous-jacente, tels qu'une hémolyse (HPN) ou une MAT (SHU atypique). Les patients doivent donc être étroitement suivis, après avoir reçu la vaccination recommandée, afin que les symptômes de la maladie puissent être surveillés.

### Traitement anticoagulant

Le traitement par l'eculizumab ne doit pas modifier le traitement anticoagulant.

### Surveillance biologique dans l'HPN

Les patients atteints d'HPN doivent être surveillés afin que les signes ou symptômes d'hémolyse intravasculaire puissent être détectés, ce qui comprend un suivi du taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH). Les patients atteints d'HPN traités par l'eculizumab doivent être surveillés de la même manière par le dosage de la LDH afin qu'une hémolyse intravasculaire puisse être détectée ; un ajustement de la dose peut alors s'avérer nécessaire dans les limites du schéma posologique recommandé de 14 jours  $\pm$  2 jours lors de la phase d'entretien (jusqu'à 12 jours).

### Surveillance biologique dans le SHU atypique

La surveillance de la MAT des patients atteints de SHU atypique traités par l'eculizumab doit être réalisée par la numération plaquettaire, le dosage des taux sériques de LDH et de créatinine ; un ajustement de la dose peut alors s'avérer nécessaire dans les limites du schéma posologique recommandé de 14 jours  $\pm$  2 jours lors de la phase d'entretien (jusqu'à 12 jours).

### Arrêt du traitement pour l'HPN

Si les patients arrêtent le traitement par l'eculizumab, ils doivent être étroitement surveillés afin que des signes ou symptômes d'hémolyse intravasculaire grave puissent être détectés. Une hémolyse grave est mise en évidence par un taux sérique de LDH supérieur au taux de LDH avant traitement, associé à l'un des signes suivants : diminution absolue de la taille du clone HPN supérieure à 25 % en une semaine ou moins (en l'absence de dilution due à la transfusion), taux d'hémoglobine  $< 5$  g/dL ou diminution  $> 4$  g/dL du taux d'hémoglobine en une semaine ou moins, angor, modification de l'état mental, augmentation de 50 % de la créatininémie ou thrombose. La surveillance de tout patient qui arrête le traitement par l'eculizumab doit se poursuivre pendant au moins 8 semaines afin qu'une hémolyse grave et toute autre réaction puissent être détectées.

En cas d'apparition d'une hémolyse grave après l'arrêt du traitement par l'eculizumab, les procédures/traitements suivants doivent être envisagés : transfusion sanguine (concentrés érythrocytaires) ou exsanguino-transfusion si le clone HPN érythrocytaire représente  $> 50$  % des érythrocytes totaux en cytométrie en flux, traitement anticoagulant, corticoïdes ou reprise du traitement par l'eculizumab. Dans les études cliniques menées dans l'HPN, 16 patients ont arrêté le traitement par l'eculizumab. Aucune hémolyse grave n'a été observée.

### Interruption du traitement pour le SHU atypique

Des complications de MAT ont été observées chez certains patients à partir de 4 semaines après l'interruption du traitement par l'eculizumab et jusqu'à 127 semaines. L'interruption du traitement doit être envisagée uniquement si elle est médicalement justifiée.

Au cours des études cliniques dans le SHU atypique, 61 patients (21 patients pédiatriques) ont interrompu le traitement par Epysqli avec une période de suivi médiane de 24 semaines. Quinze (15) complications sévères de MAT ont été observées chez 12 patients après l'interruption du traitement, et 2 autres complications sévères de MAT ont été observées chez 2 autres patients qui avaient reçu une posologie réduite d'eculizumab non conforme au schéma posologique approuvé (voir rubrique 4.2). Les complications sévères de MAT sont survenues chez les patients indépendamment du fait qu'ils présentaient ou non une mutation génétique identifiée, un risque élevé de polymorphisme ou des auto-anticorps. D'autres complications médicales sévères sont survenues chez ces patients incluant : altération importante de la fonction rénale, hospitalisation liée à la maladie et progression au stade terminal de l'insuffisance rénale nécessitant une dialyse. Malgré la reprise du traitement par l'eculizumab, 1 patient a progressé vers l'insuffisance rénale terminale.

Si les patients atteints de SHU atypique interrompent le traitement par l'eculizumab, ils doivent être étroitement surveillés afin de dépister tout signe ou symptôme de complications sévères de MAT. Après l'interruption du traitement par l'eculizumab, la surveillance peut s'avérer insuffisante pour prévoir ou prévenir les complications sévères de MAT chez les patients atteints du SHU atypique. Les complications sévères de MAT après interruption du traitement peuvent être identifiées par (i) deux des mesures suivantes ou la répétition d'une de ces mesures : diminution du nombre de plaquettes d'au moins 25 % par rapport à la valeur avant traitement ou à la valeur la plus élevée sous eculizumab ; augmentation de la créatininémie d'au moins 25 % par rapport à la valeur avant traitement ou au nadir sous eculizumab ; ou augmentation du taux de LDH sérique d'au moins 25 % par rapport à la valeur avant traitement ou au nadir sous eculizumab ; ou (ii) l'un des signes suivants : modification de l'état mental ou convulsions, angor ou dyspnée, ou thrombose.

En cas d'apparition de complications sévères de MAT après l'interruption du traitement par l'eculizumab, il doit être envisagé : une reprise du traitement par Epysqli, un traitement symptomatique avec PP ou EP/transfusion de PFC, ou des mesures thérapeutiques appropriées selon l'organe concerné telles qu'une assistance rénale par dialyse, une assistance respiratoire par ventilation mécanique ou un traitement anticoagulant.

### Documents d'information

Tous les médecins ayant l'intention de prescrire l'eculizumab doivent s'assurer qu'ils ont pris connaissance du guide de prescription destiné aux médecins. Les médecins doivent discuter avec les patients des bénéfices et des risques du traitement par l'eculizumab, et leur remettre le guide d'information destiné aux patients et la carte de surveillance patient. Les patients devront être informés qu'en cas de fièvre, de céphalées accompagnées de fièvre et/ou de raideur de la nuque ou de sensibilité à la lumière, ils doivent consulter immédiatement un médecin, car ces signes peuvent être évocateurs d'une infection à méningocoque.

### Teneur en sodium

Après dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), ce médicament contient 0,47 g de sodium par volume de 240 mL à la dose maximale, ce qui équivaut à 23,4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Après dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %), ce médicament contient 0,26 g de sodium par volume de 240 mL à la dose maximale, ce qui équivaut à 12,8 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Du fait de l'effet inhibiteur potentiel de l'eculizumab sur la cytotoxicité dépendante du complément induite par le rituximab, l'eculizumab peut diminuer les



effets pharmacodynamiques attendus du rituximab.

Il a été démontré que le traitement par échange plasmatique (EP), plasmaphérèse (PP), transfusion de plasma frais congelé (PFC) ou immunoglobulines intraveineuses (IgIV) diminue les concentrations sériques de l'eculizumab. Une dose supplémentaire d'eculizumab est nécessaire dans ce contexte. Pour les recommandations en cas de traitement concomitant par EP, PP, PFC ou IgIV, voir la rubrique 4.2.

L'utilisation concomitante d'eculizumab et d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) peut réduire l'efficacité de l'eculizumab. Les patients doivent être étroitement surveillés afin que toute diminution de l'efficacité de l'eculizumab puisse être détectée.

L'administration concomitante d'eculizumab et d'inhibiteurs du récepteur FcRn (*neonatal Fc receptor* - récepteur néonatal du fragment Fc des immunoglobulines) peut entraîner une diminution des expositions systémiques et diminuer l'efficacité de l'eculizumab. Les patients doivent être étroitement surveillés afin que toute diminution de l'efficacité de l'eculizumab puisse être détectée.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

L'utilisation d'une contraception adéquate pour prévenir une grossesse pendant le traitement et pendant au moins 5 mois après la dernière administration d'eculizumab doit être envisagée chez les femmes en âge de procréer.

##### Grossesse

Il n'existe pas d'études bien contrôlées menées chez des femmes enceintes traitées par l'eculizumab. Les données limitées chez des femmes enceintes exposées à l'eculizumab (moins de 300 grossesses) n'ont pas mis en évidence de risque accru de malformations fœtales ou de toxicité pour le fœtus ou le nouveau-né. Cependant, du fait de l'absence d'études bien contrôlées, des incertitudes persistent. Par conséquent, chez les femmes enceintes, il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfice/risque individuel avant le début du traitement par l'eculizumab et pendant le traitement. Si ce traitement est considéré comme nécessaire pendant la grossesse, une surveillance étroite de la mère et du fœtus conformément aux recommandations locales est recommandée.

Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été réalisée avec l'eculizumab (voir rubrique 5.3).

Comme les IgG humaines traversent la barrière placentaire maternelle, l'eculizumab peut provoquer une inhibition de la voie terminale du complément dans la circulation du fœtus. Par conséquent, l'eculizumab ne doit pas être administré à une femme enceinte à moins d'une nécessité absolue.

##### Allaitement

Aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu car les données limitées disponibles suggèrent que l'eculizumab n'est pas excrété dans le lait maternel. Cependant, compte tenu des limites des données disponibles, les bénéfices de l'allaitement pour le développement et la santé doivent être évalués au regard du besoin clinique du traitement par l'eculizumab de la mère et des éventuels événements indésirables dus à l'eculizumab ou à la maladie sous-jacente de la mère sur l'enfant allaité.

##### Fertilité

Aucune étude spécifique des effets de l'eculizumab sur la fertilité n'a été réalisée.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

L'eculizumab n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Les données de sécurité ont été obtenues à partir de 33 études cliniques terminées qui ont inclus 1 555 patients exposés à l'eculizumab dans des populations de patients atteints de différentes pathologies médiées par le complément, dont l'HPN, le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa), la MAG réfractaire et la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD). La céphalée était l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté (survenant principalement pendant la phase d'initiation du traitement) et l'infection à méningocoque était l'effet indésirable le plus grave.

### Tableau des effets indésirables

Le tableau 2 présente les effets indésirables rapportés dans le cadre des notifications spontanées et dans les études cliniques terminées menées avec l'eculizumab, incluant des études dans l'HPN, le SHUa, la MAG réfractaire et la NMOSD. Les effets indésirables rapportés comme très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ou rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) avec l'eculizumab sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et terme préférentiel (TP). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 2 : Effets indésirables rapportés dans les études cliniques menées avec l'eculizumab, incluant des patients atteints d'HPN, de SHUa, de MAG réfractaire et de NMOSD, ainsi qu'après la commercialisation**

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
<b>Infections et infestations</b>		Pneumonie, infection des voies respiratoires supérieures, bronchite, rhinopharyngite, infection des voies urinaires, herpès buccal	Infection méningococcique <sup>b</sup> , septicémie, choc septique, péritonite, infection des voies respiratoires inférieures, infection fongique, infection virale, abcès <sup>a</sup> , cellulite, grippe, infection gastro-intestinale, cystite, infection, sinusite, gingivite	Infection à <i>Aspergillus</i> <sup>c</sup> , arthrite bactérienne <sup>c</sup> , infection gonococcique des voies génito-urinaires, infection à <i>Haemophilus influenzae</i> , impétigo
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)</b>				Mélanome malin, syndrome myélodysplasique
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		Leucopénie, anémie	Thrombocytopénie, lymphopénie	Hémolyse*, facteur de coagulation anormal, agglutination des globules rouges, coagulopathie
<b>Affections du système immunitaire</b>			Réaction anaphylactique, hypersensibilité	
<b>Affections endocriniennes</b>				Maladie de Basedow
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			Diminution de l'appétit	

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
<b>Affections psychiatriques</b>		Insomnie	Dépression, anxiété, troubles de l'humeur, troubles du sommeil	Rêves anormaux
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalée	Sensation vertigineuse, dysgueusie	Paresthésies, tremblement, dysgueusie, syncope	Syncope
<b>Affections oculaires</b>			Vision floue	Irritation conjonctivale
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>			Acouphènes, vertige	
<b>Affections cardiaques</b>			Palpitations	
<b>Affections vasculaires</b>		Hypertension	Hypertension artérielle accélérée, hypotension, bouffées de chaleur, trouble veineux	Hématome
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Toux, douleur oropharyngée	Dyspnée, épistaxis, irritation de la gorge congestion nasale, rhinorrhée	
<b>Affections gastro-intestinales</b>		Diarrhée, vomissement, nausée, douleur abdominale	Constipation, dyspepsie, distension abdominale	Reflux gastro-œsophagien, douleur gingivale
<b>Affections hépatobiliaires</b>				Ictère
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Éruption cutanée, prurit, alopecie	Urticaire, érythème, pétéchies, hyperhidrose, peau sèche, dermatite	Dépigmentation cutanée
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>		Arthralgie, myalgie, douleur des extrémités	Spasmes musculaires, douleur osseuse, dorsalgie, cervicalgie	Trismus, tuméfaction articulaire
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			Atteinte de la fonction rénale, dysurie, hématurie	
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>			Érection spontanée	Dysménorrhée
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Fièvre, fatigue, syndrome grippal	Œdème, gêne thoracique, asthénie, douleur thoracique, douleur au site d'injection, frissons	Extravasation, paresthésie au site d'injection, sensation de chaleur
<b>Investigations</b>			Augmentation de l'ALAT (alanine aminotransférase), de l'ASAT (aspartate aminotransférase), des gamma-GT (gamma-glutamyltransférases), hémocrite diminué, hémoglobine diminuée	Test de Coombs positif <sup>c</sup>
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b>		Réaction à la perfusion		

Études incluses : asthme (C07-002), aHUS(C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomyosite (C99-006), MAg réfractaire (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), maladie du spectre de la neuromyérite optique (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), IMG (C99-004, E99-004), HPN (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoriasis

(C99-007), PR (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), SHU à STEC (C11-001), LED (C97-002). MedDRA version 24.1.

\* Voir le paragraphe Description de certains effets indésirables.

<sup>a</sup> Le terme « abcès » inclut le groupe de termes préférentiels (TP) suivants : abcès de membre, abcès du côlon, abcès rénal, abcès sous-cutané, abcès dentaire, abcès hépatosplénique, abcès périrectal, abcès rectal.

<sup>b</sup> Le terme « infection méningococcique » inclut le groupe de termes préférentiels (TP) suivants : infection méningococcique, septicémie méningococcique, méningite méningococcique, infection à *Neisseria*.

<sup>c</sup> Effets indésirables identifiés après la commercialisation.

### Description de certains effets indésirables

Dans toutes les études cliniques, l'effet indésirable le plus grave était la septicémie à méningocoque, qui est une forme fréquente des infections méningococciques chez les patients traités par l'eculizumab (voir rubrique 4.4).

D'autres cas d'infections par *Neisseria* sp. ont été rapportés, y compris des cas de septicémie à *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria* sp. (espèce non précisée).

Des anticorps dirigés contre l'eculizumab ont été détectés chez des patient. Comme avec toutes les protéines, il existe un risque d'immunogénicité.

Des cas d'hémolyse ont été rapportés lors d'omission ou de report de la perfusion d'eculizumab dans les études cliniques menées dans l'HPN (voir aussi rubrique 4.4).

Des cas de complications de MAT ont été rapportés lors d'omission ou de report de la perfusion d'eculizumab dans les études cliniques menées dans le SHUa.

### Population pédiatrique

Chez les enfants et les adolescents atteints d'HPN (âgés de 11 ans à moins de 18 ans) inclus dans l'étude pédiatrique M07-005, le profil de sécurité a semblé similaire à celui observé chez les patients adultes. L'effet indésirable le plus fréquent reporté dans la population pédiatrique était la céphalée.

Chez les patients pédiatriques atteints de SHU atypique (âgés de 2 mois à moins de 18 ans) inclus dans les études C08-002, C08-003, C09-001r et C10-003, le profil de sécurité a semblé similaire à celui observé chez les patients adultes atteints de SHU atypique. Le profil de sécurité dans les différents sous-groupes d'âge pédiatriques semble similaire.

### Autres populations particulières

#### *Sujets âgés*

Dans l'étude de l'eculizumab, il n'a pas été rapporté globalement de différences en termes de sécurité entre les patients atteints de MAg réfractaire âgés ( $\geq 65$  ans) et plus jeunes ( $< 65$  ans).

#### *Patients atteints d'autres pathologies*

##### Données de sécurité provenant d'autres études cliniques

Des données de sécurité supplémentaires ont été obtenues au cours de 12 études cliniques achevées incluant 934 patients exposés à l'eculizumab et qui ont été menées dans d'autres pathologies que l'HPN, le SHUa, la MAg réfractaire ou la NMOSD. Un patient non vacciné ayant un diagnostic de glomérulonéphropathie membraneuse idiopathique a présenté une méningite à méningocoque. Les effets indésirables rapportés chez les patients atteints de pathologies autres que l'HPN, le SHUa, la MAg réfractaire ou la NMOSD étaient similaires à ceux rapportés chez les patients atteints d'HPN, de SHUa, de MAg réfractaire ou de NMOSD (voir tableau 2 ci-dessus). Aucun effet indésirable spécifique n'a été mis en évidence à partir de ces études cliniques.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de

santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir [Annexe V](#).

## 4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans les études cliniques.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs, Code ATC : L04AJ01

L'eculizumab est un anticorps humanisé monoclonal recombinant IgG<sub>2/4k</sub> qui se lie à la protéine C5 du complément et inhibe l'activation de la voie terminale du complément. L'anticorps eculizumab contient des régions constantes humaines et des régions murines déterminant la complémentarité greffées sur les régions variables humaines des chaînes légères et lourdes. L'eculizumab est composé de deux chaînes lourdes de 448 acides aminés et de deux chaînes légères de 214 acides aminés ; son poids moléculaire est d'environ 148 kDa.

Epysqli est produit dans un système d'expression d'une lignée cellulaire CHO et purifié par chromatographie d'affinité et d'échange d'ions. Le procédé de fabrication de la substance active en vrac comprend également des étapes spécifiques d'inactivation et de suppression virale.

Epysqli est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

#### Mécanisme d'action

L'eculizumab, la substance active d'Epysqli, est un inhibiteur de la voie terminale du complément qui se lie sélectivement à la protéine C5 du complément avec une affinité élevée, en inhibant ainsi son clivage en C5a et C5b et en empêchant la formation du complexe terminal du complément C5b-9. L'eculizumab préserve les protéines de la voie proximale du complément qui sont essentielles à l'opsonisation des microorganismes et à la clairance des complexes immuns.

Chez les patients atteints d'HPN, l'eculizumab inhibe l'activation non contrôlée de la voie terminale du complément et l'hémolyse intravasculaire induite.

Chez la majorité des patients atteints d'HPN, des concentrations sériques d'eculizumab d'environ 35 microgrammes/mL suffisent à une inhibition presque complète de l'hémolyse intravasculaire induite par la voie terminale du complément.

Dans l'HPN, l'administration chronique d'eculizumab a entraîné une réduction rapide et durable de l'activité hémolytique induite par le complément.

Chez les patients atteints de SHU atypique, l'eculizumab inhibe l'activation non contrôlée de la voie terminale du complément et la MAT induite.

Tous les patients traités par l'eculizumab à la posologie recommandée ont présenté une diminution rapide et durable de l'activité de la voie terminale du complément. Chez tous les patients atteints de SHU atypique, des concentrations sériques d'eculizumab d'environ 50 à 100 microgrammes/mL suffisent à une inhibition quasi complète de l'activité de la voie terminale du complément.

Dans le SHU atypique, l'administration chronique d'eculizumab conduit à une réduction rapide et durable de la MAT induite par le complément.

## Efficacité et sécurité cliniques

### *Hémoglobinurie paroxystique nocturne*

La sécurité et l'efficacité de l'eculizumab chez les patients atteints d'HPN présentant une hémolyse ont été évaluées au cours d'une étude de 26 semaines en double aveugle, randomisée et contrôlée contre placebo (C04-001). Les patients atteints d'HPN ont été également traités par l'eculizumab dans le cadre d'une étude de 52 semaines à un seul bras (C04-002) et dans une étude d'extension à long terme (E05-001). Les patients avaient reçu une vaccination antiméningococcique avant le début du traitement par l'eculizumab. Dans toutes les études, la dose d'eculizumab était de 600 mg tous les 7 jours  $\pm$  2 jours pendant 4 semaines, suivie de 900 mg 7 jours  $\pm$  2 jours plus tard, puis 900 mg tous les 14 jours  $\pm$  2 jours pendant la durée de l'étude. L'eculizumab était administré par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes  $\pm$  10 minutes). Un registre observationnel non interventionnel des patients atteints d'HPN (M07-001) a également été mis en place pour caractériser l'histoire naturelle de l'HPN chez les patients non traités par l'eculizumab et pour caractériser l'évolution clinique des patients traités par l'eculizumab.

Dans l'étude C04-001 (TRIUMPH), des patients atteints d'HPN ayant reçu au moins 4 transfusions au cours des 12 mois précédents, avec confirmation par cytométrie en flux d'au moins 10 % de cellules HPN et dont le taux de plaquettes était d'au moins 100 000/microlitre, ont été randomisés soit dans le groupe eculizumab (n = 43) soit dans le groupe placebo (n = 44). Avant la randomisation, tous les patients ont participé à une période d'observation initiale destinée à confirmer le besoin de transfusion de globules rouges et à identifier le taux d'hémoglobine (la valeur de référence) qui définirait les résultats en termes de stabilisation de l'hémoglobine et de besoin transfusionnel chez chaque patient. La valeur de référence de l'hémoglobine était inférieure ou égale à 9 g/dL chez les patients symptomatiques et inférieure ou égale à 7 g/dL chez les patients asymptomatiques. Les critères principaux d'efficacité étaient la stabilisation de l'hémoglobine (patients chez lesquels un taux d'hémoglobine supérieur à la valeur de référence sans recours à des transfusions était maintenu pendant les 26 semaines) et les besoins transfusionnels. Les critères secondaires pertinents étaient la fatigue et la qualité de vie liée à l'état de santé.

L'hémolyse était surveillée principalement par la mesure des taux sériques de LDH et le pourcentage d'érythrocytes HPN était surveillé par cytométrie en flux. Les patients recevant des anticoagulants et des corticoïdes systémiques lors de l'inclusion ont poursuivi ces traitements. Les principales caractéristiques démographiques initiales étaient comparables (voir tableau 3).

Dans l'étude non contrôlée C04-002 (SHEPHERD), des patients atteints d'HPN ayant reçu au moins une transfusion au cours des 24 mois précédents et dont le taux de plaquettes était d'au moins 30 000/microlitre ont reçu l'eculizumab pendant 52 semaines. Les médicaments concomitants comportaient des agents antithrombotiques chez 63 % des patients et des corticoïdes systémiques chez 40 % des patients. Les caractéristiques démographiques initiales sont présentées dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Données démographiques et caractéristiques des patients dans les études C04-001 et C04-002**

Paramètre	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Ecuzumab N = 43	Ecuzumab N = 97
Âge moyen (ET)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Sexe - Féminin (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Antécédent d'aplasie médullaire ou de SMD (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Anticoagulants concomitants (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Traitements concomitants par corticoïdes/immunosuppresseurs (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Arrêt du traitement	10	2	1
Concentrés érythrocytaires au cours des 12 mois précédents [médiane (1 <sup>er</sup> trim., 3 <sup>e</sup> trim.)]	17,0 (13,5 25,0)	18,0 (12,0 24,0)	8,0 (4,0 24,0)
Taux moyen d'Hb (g/dL) (valeur de référence) (écart-type)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	S/O
Taux de LDH avant traitement (médiane, UI/L)	2 234,5	2 032,0	2 051,0
Hémoglobine libre à l'inclusion (médiane, mg/dL)	46,2	40,5	34,9

Dans l'étude TRIUMPH, les patients traités par l'ecuzumab ont présenté une réduction significative ( $p < 0,001$ ) de l'hémolyse, donnant lieu à une amélioration de l'anémie comme l'indique l'augmentation de la stabilisation de l'hémoglobine et la diminution du besoin de transfusions de globules rouges par rapport aux patients recevant le placebo (voir tableau 4). Ces effets ont été observés chez des patients de chacune des trois strates de transfusions de globules rouges avant l'étude (4 à 14 unités ; 15 à 25 unités ; > 25 unités). Après 3 semaines de traitement par l'ecuzumab, les patients ont signalé moins de fatigue et une amélioration de la qualité de vie. En raison de la taille de l'échantillon et de la durée de l'étude, les effets de l'ecuzumab sur les événements thrombotiques n'ont pas pu être déterminés. Dans l'étude SHEPHERD, 96 patients sur les 97 inclus ont terminé l'étude (un patient est décédé des suites d'un événement thrombotique). La réduction de l'hémolyse intravasculaire, mesurée par les taux sériques de LDH, s'est maintenue pendant toute la durée du traitement et a entraîné une augmentation de l'épargne transfusionnelle, une réduction du besoin de transfusion de globules rouges et une diminution de la fatigue (voir tableau 4).

**Tableau 4 : Résultats d'efficacité dans les études C04-001 et C04-002**

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Eculizumab N = 43	Valeur p	Eculizumab N = 97	Valeur p
Pourcentage de patients dont les taux d'hémoglobine étaient stabilisés à la fin de l'étude	0	49	< 0,001	S/O	
Concentrés érythrocytaires transfusés pendant le traitement (médiane)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Absence de recours à la transfusion pendant le traitement (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Taux de LDH à la fin du traitement (médiane, UI/L)	2 167	239	< 0,001	269	< 0,001
Aire sous la courbe du taux de LDH à la fin du traitement (médiane, UI/L x jour)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001
Hémoglobine libre à la fin du traitement (médiane, mg/dL)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Fatigue (taille de l'effet)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

\*Les résultats de l'étude C04-002 font référence à des comparaisons avant et après traitement.

Parmi les 195 patients ayant participé aux études C04-001, C04-002 et à d'autres études initiales, les patients atteints d'HPN traités par l'eculizumab ont été inclus dans une étude d'extension à long terme (E05-001). Tous les patients ont conservé une réduction de l'hémolyse intravasculaire pendant une durée totale d'exposition à l'eculizumab allant de 10 à 54 mois. Le traitement par l'eculizumab a entraîné une réduction du taux d'événements thrombotiques par rapport à la même période de temps précédant le traitement.

Toutefois, ce résultat a été observé dans des études cliniques non contrôlées.

Les données du registre HPN (M07-001) ont été utilisées afin d'évaluer l'efficacité de l'eculizumab chez les patients atteints d'HPN sans antécédents de transfusions de culots globulaires. Ces patients présentaient une forte activité de la maladie définie par une hémolyse élevée ( $LDH \geq 1,5 \times LSN$ ) et la présence d'un ou plusieurs des symptômes cliniques associés, à savoir : fatigue, hémoglobinurie, douleurs abdominales, essoufflement (dyspnée), anémie (hémoglobine < 100 g/L), événement vasculaire majeur (incluant les thromboses), dysphagie, ou dysfonction érectile.

Dans le registre HPN, une réduction de l'hémolyse et des symptômes associés a été observée chez les patients traités par l'eculizumab. À 6 mois, les patients sans antécédents de transfusions de culots globulaires traités par l'eculizumab avaient des taux de LDH significativement ( $p < 0,001$ ) réduits par rapport à l'inclusion (taux de LDH médian de 305 UI/L ; tableau 5). De plus, 74 % des patients sans antécédents de transfusion et traités par l'eculizumab ont présenté des améliorations cliniquement significatives du score FACIT-Fatigue (soit une augmentation de 4 points ou plus) et 84 % ont présenté des améliorations cliniquement significatives du score de fatigue EORTC (soit une diminution de 10 points ou plus).



**Tableau 5 : Résultats d'efficacité (taux de LDH et score FACIT-Fatigue) chez les patients atteints d'HPN n'ayant pas d'antécédents transfusionnels dans l'étude M07-001**

<b>M07-001</b>	
<b>Paramètres</b>	<b>Traités par l'eculizumab Aucune transfusion</b>
Taux de LDH à l'inclusion (médiane, UI/L)	N = 43 1 447
Taux de LDH à 6 mois (médiane, UI/L)	N = 36 305
Score FACIT-Fatigue à l'inclusion (médiane)	N = 25 32
Score FACIT-Fatigue à la dernière évaluation disponible (médiane)	N = 31 44

Le score FACIT-Fatigue a été mesuré sur une échelle de 0 à 52, les valeurs supérieures indiquant moins de fatigue.

#### *Syndrome hémolytique et urémique atypique*

L'efficacité de l'eculizumab dans le traitement du SHU atypique a été évaluée au cours de quatre études prospectives contrôlées portant sur 100 patients (trois études chez les patients adultes et adolescents (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004), une étude chez les patients pédiatriques et adolescents (C10-003) et une étude rétrospective (C09-001r) portant sur 30 patients.

L'étude C08-002A/B, prospective contrôlée, en ouvert, a inclus des patients à un stade précoce du SHU atypique présentant des manifestations de MAT avec un nombre de plaquettes  $\leq 150 \times 10^9/L$  malgré une PP ou un EP/une transfusion de PFC, et une augmentation des LDH et de la créatininémie au-dessus des limites supérieures de la normale. L'étude C08-003A/B, prospective, contrôlée, en ouvert a inclus des patients présentant un SHU atypique évoluant depuis plusieurs années sans manifestation clinique apparente de MAT et recevant de façon chronique une PP ou un EP/ou une transfusion de PFC ( $\geq 1$  PP ou EP/transfusion de PFC, toutes les deux semaines et sans dépasser trois PP ou EP/transfusions de PFC, par semaine, pendant au moins 8 semaines avant l'administration de la première dose). La durée de traitement par l'eculizumab dans les deux études prospectives était de 26 semaines ; la majorité de ces patients a été incluse dans l'étude d'extension à long terme, en ouvert. Tous les patients inclus dans les deux études prospectives avaient un taux d'ADAMTS-13 supérieur à 5 %.

Les patients étaient vaccinés contre les infections à méningocoque avant le traitement par l'eculizumab ou ont reçu une antibioprofylaxie appropriée jusqu'à deux semaines après la vaccination. Dans toutes les études, la dose d'eculizumab chez l'adulte et l'adolescent atteints de SHU atypique a été de 900 mg tous les 7 jours  $\pm$  2 jours pendant 4 semaines, suivie de 1 200 mg 7 jour  $\pm$  2 jours plus tard, puis 1 200 mg tous les 14 jours  $\pm$  2 jours pour la durée de l'étude. L'eculizumab a été administré en perfusion intraveineuse pendant 35 minutes. Le schéma posologique chez les patients pédiatriques et les adolescents de moins de 40 kg a été défini sur la base d'une modélisation pharmacocinétique qui a permis de déterminer les doses recommandées et le rythme d'administration en fonction du poids corporel (voir rubrique 4.2).

Les critères d'évaluation principaux portaient sur l'évolution des plaquettes par rapport à l'inclusion dans l'étude C08-002A/B et l'absence de signe de MAT dans l'étude C08-003A/B. Les critères d'évaluation supplémentaires portaient sur le nombre d'interventions relatives à la MAT, la normalisation hématologique, la réponse complète de la MAT, la diminution des LDH, la fonction rénale et la qualité de vie. L'absence de signe de MAT a été définie par l'absence pendant au moins 12 semaines des critères suivants : diminution  $> 25$  % des plaquettes par rapport à l'inclusion ; PP ou EP/transfusion de PFC ; mise sous dialyse. Les interventions relatives à une MAT ont été définies par la nécessité d'une PP ou d'un EP/d'une transfusion de PFC ou de la mise sous dialyse. La normalisation hématologique a été définie par la normalisation des plaquettes et des LDH, maintenue lors d'au moins deux mesures consécutives et pendant au moins quatre semaines. La réponse complète

de la MAT a été définie par la normalisation hématologique et la réduction d'au moins 25 % du taux sérique de créatinine, maintenues lors d'au moins deux mesures consécutives et pendant au moins quatre semaines.

Les caractéristiques à l'inclusion sont présentées dans le tableau 6.

**Tableau 6 : Données démographiques et caractéristiques des patients dans les études C08-002A/B et C08-003A/B**

Paramètre	C08-002A/B	C08-003A/B
	Eculizumab N = 17	Eculizumab N = 20
Délai entre le 1 <sup>er</sup> diagnostic et l'inclusion, médiane en mois (min, max)	10 (0,26, 236)	48 (0,66, 286)
Délai entre les manifestations cliniques de la MAT en cours et l'inclusion, médiane en mois (min, max)	< 1 (< 1,4)	9 (1, 45)
Nombre de PP ou d'EP/transfusions de PFC pour les manifestations cliniques de la MAT en cours, médiane (min, max)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Nombre de PP ou d'EP/transfusions de PFC dans les 7 jours avant la 1 <sup>re</sup> dose d'eculizumab, médiane (min, max)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Nombre de plaquettes à l'inclusion ( $\times 10^9/L$ ), moyenne (DS)	109 (32)	228 (78)
Taux de LDH à l'inclusion (UI/L) moyenne (DS)	323 (138)	223 (70)
Patients sans mutation identifiée, n (%)	4 (24)	6 (30)

Les patients atteints de SHU atypique de l'étude C08-002A/B ont reçu l'eculizumab pendant au moins 26 semaines. À l'issue de la période initiale de traitement de 26 semaines, la majorité des patients a continué à recevoir l'eculizumab dans l'étude d'extension. Dans l'étude C08-002A/B, la durée médiane de traitement par l'eculizumab était d'environ 100 semaines (entre 2 et 145 semaines). Une réduction de l'activité de la voie terminale du complément et une augmentation des plaquettes par rapport à l'inclusion ont été observées après l'instauration du traitement par l'eculizumab. La réduction de l'activité de la voie terminale du complément a été observée chez tous les patients après le début du traitement par l'eculizumab. Le tableau 7 présente les résultats d'efficacité dans l'étude C08-002A/B. Tous les paramètres évaluant l'efficacité se sont améliorés ou maintenus pendant les deux années de traitement. La réponse complète de la MAT a été maintenue chez tous les répondeurs. Chez les patients ayant poursuivi le traitement pendant plus de 26 semaines, deux patients supplémentaires ont obtenu et maintenu une réponse complète de la MAT due à la normalisation des LDH (1 patient) et à une diminution de la créatininémie (2 patients).

La fonction rénale, mesurée par le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe), a été améliorée et maintenue pendant le traitement par l'eculizumab. Pour 4 des 5 patients qui avaient besoin de dialyse à l'entrée dans l'étude, il a été possible d'arrêter la dialyse pendant toute la durée du traitement par l'eculizumab, et la mise sous dialyse a été nécessaire chez un patient. Une amélioration de la qualité de vie a été observée chez les patients.

Dans l'étude C08-002A/B, les patients avec ou sans mutation identifiée des gènes codant pour les protéines des facteurs de régulation du complément ont présenté une réponse équivalente au traitement par l'eculizumab.

Les patients atteints de SHU atypique de l'étude C08-003A/B ont reçu l'eculizumab pendant au moins 26 semaines. À l'issue de la période initiale de traitement de 26 semaines, la majorité des patients a continué à recevoir l'eculizumab après l'inclusion dans l'étude d'extension. Dans l'étude C08-003A/B la durée médiane de traitement par l'eculizumab était d'environ 114 semaines (entre 26 et 129 semaines). Le tableau 7 présente les résultats d'efficacité dans l'étude C08-003A/B.

Dans l'étude C08-003A/B, les patients avec ou sans mutation identifiée des gènes codant pour les protéines des facteurs de régulation du complément ont présenté une réponse équivalente au traitement par l'eculizumab. Une réduction de l'activité de la voie terminale du complément a été observée chez tous les patients après la mise sous eculizumab. Tous les paramètres évaluant l'efficacité se sont améliorés ou maintenus pendant les deux années de traitement. La réponse complète de la MAT a été

maintenue chez tous les répondus. Chez les patients ayant poursuivi le traitement pendant plus de 26 semaines, 6 patients supplémentaires ont obtenu et maintenu une réponse complète de la MAT due à une diminution de la créatinine sérique. Aucun des patients n'a nécessité de mise sous dialyse pendant le traitement par l'eculizumab. La fonction rénale, mesurée par le DFGe médian, a été améliorée pendant le traitement par l'eculizumab.

**Tableau 7 : Résultats d'efficacité des études prospectives dans le SHU atypique C08-002A/B et C08-003A/B**

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	À 26 semaines	À 2 ans <sup>1</sup>	À 26 semaines	À 2 ans <sup>1</sup>
Normalisation des plaquettes : - Tous les patients n (%) (IC à 95 %)	14 (82) (57 ; 96)	15 (88) (64 ; 99)	18 (90) (68 ; 99)	18 (90) (68 ; 99)
- Patients avec un taux anormal à l'inclusion n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
Absence de signe de MAT, n (%) (IC à 95 %)	15 (88) (64 ; 99)	15 (88) (64 ; 99)	16 (80) (56 ; 94)	19 (95) (75 ; 99)
Nombre d'interventions relatives à la MAT Nombre par jour avant traitement, médiane (min, max) Nombre par jour sous traitement, médiane (min, max) Valeur p	0,88 (0,04, 1,59) 0 (0, 0,31) <i>P</i> < 0,0001	0,88 (0,04, 1,59) 0 (0, 0,31) <i>P</i> < 0,0001	0,23 (0,05, 1,09) 0 <i>P</i> < 0,0001	0,23 (0,05, 1,09) 0 <i>P</i> < 0,0001
Amélioration de l'IRC ≥ 1 stade, n (%) (IC à 95 %)	10 (59) (33 ; 82)	12 (71) (44 ; 90)	7 (35) (15 ; 59)	12 (60) (36 ; 81)
Modification du DFGe, mL/minute/1,73 m <sup>2</sup> : médiane (limites)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-11, 20)	11 (-42, 30)
Amélioration du DFGe ≥ 15 mL/minute/1,73 m <sup>2</sup> , n (%) (IC à 95 %)	8 (47) (23 ; 72)	10 (59) (33 ; 82)	1 (5) (0 ; 25)	8 (40) (19 ; 64)
Modification de l'hémoglobine > 20 g/L, n (%) (IC à 95 %)	11 (65) (38 ; 86) <sup>2</sup>	13 (76) (50 ; 93)	9 (45) (23 ; 68) <sup>3</sup>	13 (65) (41 ; 85)
Normalisation hématologique, n (%) (IC à 95 %)	13 (76) (50 ; 93)	15 (88) (64 ; 99)	18 (90) (68 ; 99)	18 (90) (68 ; 99)
Réponse complète de la MAT, n (%) (IC 95 %)	11(65) (38 ; 86)	13 (76) (50 ; 93)	5 (25) (9 ; 49)	11 (55) (32 ; 77)

<sup>1</sup> Jusqu'à la date de gel des données (20 avril 2012).

<sup>2</sup> Étude C08-002 : 3 patients ont reçu des agents stimulants l'érythropoïèse qui ont été arrêtés après l'instauration du traitement par eculizumab.

<sup>3</sup> Étude C08-003 : 8 patients ont reçu des agents stimulants l'érythropoïèse qui ont été arrêtés chez 3 d'entre eux pendant le traitement par eculizumab.

L'étude C10-004 a inclus 41 patients qui présentaient des signes de microangiopathie thrombotique (MAT). Pour être inclus, les patients devaient avoir un nombre de plaquettes au-dessous de la limite inférieure de la normale (LIN), présenter des signes d'hémolyse comme une élévation du taux de LDH sérique et une créatininémie au-dessus de la limite supérieure de la normale sans avoir besoin de dialyse chronique. L'âge médian des patients était de 35 ans (entre 18 et 80 ans). Tous les patients inclus dans l'étude C10-004 avaient un taux d'ADAMTS-13 au-dessus de 5 %. Cinquante-et-un pour cent (51 %) des patients avaient une mutation identifiée d'un facteur de régulation du complément ou des auto-anticorps. Au total, 35 patients ont reçu une PP ou un EP ou une transfusion de PFC avant l'instauration du traitement par eculizumab. Le tableau 8 résume les caractéristiques cliniques et les caractéristiques liées à la maladie des patients à l'inclusion dans l'étude C10-004.

**Tableau 8 : Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude clinique SHU atypique C10- 004**

Paramètre	Étude SHU atypique C10-004 N = 41
Délai entre le diagnostic de SHU atypique et la première dose administrée dans l'étude (mois), médiane (min, max)	0,79 (0,03, 311)
Délai entre les manifestations cliniques de la MAT en cours et la première dose administrée dans l'étude (mois), médiane (min, max)	0,52 (0,03, 19)
Nombre de plaquettes à l'inclusion ( $\times 10^9/L$ ), médiane (min, max)	125 (16, 332)
Taux des LDH à l'inclusion (U/L), médiane (min, max)	375 (131, 3 318)
DFGe à l'inclusion (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ), médiane (min, max)	10 (6, 53)

Les patients de l'étude C10-004, ont reçu l'eculizumab pendant au minimum 26 semaines. Après la fin de la période initiale de traitement de 26 semaines, la plupart des patients ont choisi de poursuivre le traitement de façon chronique.

Une réduction de l'activité de la voie terminale du complément et une augmentation du taux de plaquettes par rapport à l'inclusion ont été observées après la mise sous eculizumab. L'eculizumab a réduit les signes de MAT médiée par le complément comme le montre l'augmentation du taux moyen de plaquettes entre l'inclusion et la 26<sup>e</sup> semaine. Dans l'étude, le taux moyen ( $\pm$  ET) de plaquettes a augmenté de  $119 \pm 66 \times 10^9/L$  à l'inclusion à  $200 \pm 84 \times 10^9/L$  à 1 semaine ; cet effet a été maintenu sur 26 semaines (taux moyen ( $\pm$  ET) de plaquettes à la semaine 26 :  $252 \pm 70 \times 10^9/L$ ). La fonction rénale, évaluée par le DFGe, a été améliorée lors du traitement par l'eculizumab. 20 des 24 patients qui avaient besoin d'un traitement par dialyse à l'inclusion ont pu arrêter la dialyse pendant la durée du traitement par l'eculizumab. Le tableau 9 résume les résultats d'efficacité de l'étude C10-004.

**Tableau 9 : Résultats d'efficacité de l'étude prospective C10-004 dans le SHU atypique**

Paramètre d'efficacité	Étude SHU atypique C10- 004 (N = 41) À 26 semaines
Variation du nombre de plaquettes entre l'inclusion et la 26 <sup>e</sup> semaine ( $10^9/L$ )	111 (-122, 362)
Normalisation hématologique, n (%)	36 (88)
Durée médiane de la normalisation hématologique, en semaines (min, max) <sup>1</sup>	46 (10, 74)
Réponse complète de la MAT, n (%)	23 (56)
Durée médiane de la réponse complète de la MAT, en semaines (min, max) <sup>1</sup>	42 (6, 74)
Absence de signe de MAT, n (%)	37 (90)
IC à 95 %	77 ; 97
Nombre d'interventions relatives à la MAT par jour, médiane (min, max) :	
Avant le traitement par eculizumab	0,63 (0, 1,38)
Pendant le traitement par eculizumab	0 (0, 0,58)

<sup>1</sup> Jusqu'à la date du gel des données (4 septembre 2012), avec une période médiane de traitement par l'eculizumab de 50 semaines (intervalle : de 13 à 86 semaines).

Un traitement à plus long terme avec l'eculizumab (médiane de 52 semaines, intervalle de 15 à 126 semaines) a été associé à un taux plus important d'améliorations cliniques significatives chez les patients adultes atteints de SHU atypique. Lors de la poursuite du traitement par l'eculizumab au-delà de 26 semaines, 3 patients supplémentaires (63 % des patients au total) ont obtenu une réponse

complète de la MAT et 4 patients supplémentaires (98 % des patients au total) ont obtenu une normalisation hématologique. Lors de la dernière évaluation, 25 des 41 patients (61 %) avaient obtenu une amélioration du DFGe  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> par rapport à l'inclusion.

### Population pédiatrique

#### *Hémoglobinurie paroxystique nocturne*

Dans l'étude M07-005, un total de 7 patients pédiatriques atteints d'HPN, avec d'un poids médian de 57,2 kg (entre 48,6 et 69,8 kg) et âgés de 11 à 17 ans (âge médian : 15,6 ans), ont été traités par l'eculizumab.

Le traitement par eculizumab à la posologie recommandée pour la population pédiatrique a été associé à une réduction de l'hémolyse intravasculaire mesurée par les taux sériques de LDH. Une diminution significative ou une élimination du besoin de transfusions sanguines ont aussi été constatées, ainsi qu'une tendance à une amélioration globale de l'état général. L'efficacité du traitement par eculizumab chez les patients pédiatriques atteints d'HPN semble concorder avec celle observée chez les patients adultes atteints d'HPN inclus dans les études pivots (C04-001 et C04-002) (tableaux 4 et 10).

**Tableau 10 : Résultats d'efficacité dans la population pédiatrique HPN de l'étude M07-005**

	Moyenne (écart-type)	Valeur p	
		Test des rangs signés de Wilcoxon	Test <i>t</i> apparié
Variation du taux de LDH à la semaine 12 par rapport à la valeur initiale (U/L)	-771 (914)	0,0156	0,0336
Aire sous la courbe du taux de LDH (ASC LDH) (U/L × jour)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Variation du taux d'hémoglobine libre plasmatique à la semaine 12 par rapport à la valeur initiale (mg/dL)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Variation de la taille du clone érythrocytaire de type III (pourcentage des cellules anormales) par rapport à la valeur initiale	1,80 (358,1)		
Variation du score de l'échelle générique du PedsQL™ 4.0 (patients) à la semaine 12 par rapport au score initial	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Variation du score de l'échelle générique du PedsQL™ 4.0 (parents) à la semaine 12 par rapport au score initial	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Variation du score de l'échelle multidimensionnelle de fatigue PedsQL™ (patients) à la semaine 12 par rapport au score initial	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Variation du score de l'échelle multidimensionnelle de fatigue PedsQL™ (parents) à la semaine 12 par rapport au score initial	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

#### *Syndrome hémolytique et urémique atypique*

Dans l'étude C09-001r, un total de 15 patients pédiatriques (âgés de 2 mois à 12 ans) ont été traités par l'eculizumab. Quarante-sept pour cent (47 %) des patients avaient une mutation identifiée de facteur de régulation du complément ou des auto-anticorps. La durée médiane entre le diagnostic de SHU atypique et la première dose d'eculizumab était de 14 mois (de < 1 à 110 mois). La durée médiane

entre l'épisode en cours de la MAT et la première dose d'eculizumab était d'1 mois (de < 1 à 16 mois). La durée médiane de traitement par l'eculizumab était de 16 semaines (de 4 à 70 semaines) pour les enfants de moins de 2 ans (n = 5) et de 31 semaines (de 19 à 63 semaines) pour les enfants de 2 ans à moins de 12 ans (n = 10).

Dans l'ensemble, les résultats d'efficacité pour ces patients pédiatriques étaient en accord avec ceux observés chez les patients inclus dans les études pivots C08-002 et C08-003 (Tableau 7). Aucun des patients pédiatriques n'a nécessité une nouvelle dialyse pendant le traitement par l'eculizumab.

**Tableau 11 – Résultats d'efficacité dans la population pédiatrique de l'étude C09-001r**

Paramètre d'efficacité	< 2 ans (n = 5)	2 à < 12 ans (n = 10)	< 12 ans (n = 15)
Patients ayant une normalisation des plaquettes, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Réponse complète de la MAT, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Nombre d'interventions relatives à la MAT par jour, médiane (intervalle) : avant traitement pendant traitement	1 (0, 2) < 1 (0, < 1)	< 1 (0,07, 1,46) 0 (0, < 1)	< 1 (0, 2) 0 (0, < 1)
Patients avec une amélioration du DFG <sub>e</sub> ≥ 15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Chez les patients pédiatriques présentant des manifestations récentes et sévères de la MAT avant l'instauration du traitement, l'eculizumab a permis le contrôle de la MAT et une amélioration de la fonction rénale (Tableau 11).

Chez les patients pédiatriques présentant des manifestations prolongées et sévères de la MAT avant l'instauration du traitement, l'eculizumab a permis le contrôle de la MAT. Toutefois, la fonction rénale est restée inchangée en raison de l'atteinte rénale irréversible préalable (Tableau 12).

**Tableau 12 : Résultats d'efficacité dans la population pédiatrique de l'étude C09-001r en fonction de la durée des manifestations sévères de la MAT**

	Durée des manifestations sévères de la MAT	
	< 2 mois N = 10	> 2 mois N = 5
Normalisation des plaquettes, n (%)	9 (90)	5 (100)
Absence de signe de MAT, n (%)	8 (80)	3 (60)
Réponse complète de la MAT, n (%)	7 (70)	0
Amélioration du DFG <sub>e</sub> ≥ 15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	7 (70)	0*

\* Un patient a présenté une amélioration du DFG<sub>e</sub> après transplantation rénale.

Au total, 22 enfants et adolescents (âgés de 5 mois à 17 ans) ont reçu un traitement par l'eculizumab dans l'étude C10-003.

Dans l'étude C10-003, les patients inclus devaient avoir un taux de plaquettes au-dessous de la limite inférieure de la normale (LIN), des signes d'hémolyse comme une élévation du taux de LDH sérique au-dessus de la limite supérieure de la normale et un niveau de créatininémie ≥ 97<sup>e</sup> percentile par rapport à l'âge sans avoir recours à la dialyse chronique. L'âge médian des patients était de 6,5 ans (entre 5 mois et 17 ans). Les patients inclus dans l'étude SHU atypique C10-003 avaient un taux

d'ADAMTS-13 au-dessus de 5 %. Cinquante pour cent (50 %) des patients avaient une mutation identifiée d'un facteur de régulation du complément ou des auto-anticorps. Un total de 10 patients a reçu une PP ou un EP, ou une transfusion de PFC avant l'instauration du traitement par l'eculizumab. Le tableau 13 résume les principales caractéristiques cliniques et liées à la maladie chez les patients à l'inclusion dans l'étude C10-003.

**Tableau 13 : Caractéristiques à l'inclusion des patients pédiatriques et adolescents inclus dans l'étude SHU atypique C10-003**

Paramètre	1 mois à < 12 ans (N = 18)	Tous les patients (N = 22)
Délai entre le diagnostic de SHU atypique et la première dose administrée dans l'étude (mois), médiane (min, max)	0,51 (0,03, 58)	0,56 (0,03-191)
Délai entre la manifestation clinique actuelle de la MAT et la première dose administrée dans l'étude (mois), médiane (min, max)	0,23 (0,03, 4)	0,20 (0,03, 4)
Nombre de plaquettes à l'inclusion ( $\times 10^9/L$ ), médiane (min, max)	110 (19, 146)	91 (19, 146)
Taux de LDH à l'inclusion (U/L), médiane (min, max)	1 510 (282, 7 164)	1 244 (282, 7 164)
DFGe à l'inclusion (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ), médiane (min, max)	22 (10, 105)	22 (10, 105)

Les patients de l'étude C10-003 ont reçu l'eculizumab pendant au minimum 26 semaines. Après la fin de la période initiale de traitement de 26 semaines, la plupart des patients ont choisi de poursuivre le traitement de façon chronique. Une réduction de l'activité de la voie terminale du complément a été observée chez tous les patients après le début du traitement par l'eculizumab. L'eculizumab a réduit les signes de MAT médiée par le complément comme le montre l'augmentation du taux moyen de plaquettes entre l'inclusion et la 26<sup>e</sup> semaine. Le taux moyen ( $\pm$  ET) de plaquettes a augmenté de  $88 \pm 42 \times 10^9/L$  à l'inclusion à  $281 \pm 123 \times 10^9/L$  à 1 semaine ; cet effet a été maintenu sur les 26 semaines (taux moyen ( $\pm$  ET) de plaquettes à la semaine 26 :  $293 \pm 106 \times 10^9/L$ ). La fonction rénale, évaluée par le DFGe, a été améliorée lors du traitement par l'eculizumab. 9 des 11 patients qui avaient recours à la dialyse à l'inclusion n'en avaient plus besoin au cours du traitement par l'eculizumab à partir du jour 15 de l'étude. Les réponses étaient similaires quel que soit l'âge des patients allant de 5 mois à 17 ans. Dans l'étude C10-003, les réponses au traitement par l'eculizumab étaient similaires chez les patients avec ou sans mutation identifiée des gènes codant pour les protéines régulatrices du complément ou des auto-anticorps dirigés contre le facteur H. Le tableau 14 résume les résultats d'efficacité de l'étude SHU atypique C10-003.

**Tableau 14 : Résultats d'efficacité de l'étude prospective C10-003 dans le SHU atypique**

Paramètre d'efficacité	1 mois à < 12 ans (N = 18) À 26 semaines	Tous les patients (N = 22) À 26 semaines
Normalisation hématologique complète, n (%)	14 (78)	18 (82)
Durée médiane de la normalisation hématologique complète, semaines (min, max)	35 (13, 78)	35 (13, 78)
Réponse complète de la MAT, n (%)	11 (61)	14 (64)
Durée médiane de la réponse complète de la MAT, semaines (min, max) <sup>1</sup>	40 (13, 78)	37 (13, 78)
Absence de signe de MAT, n (%)	17 (94)	21 (96)
IC à 95 %	NA	77 ; 99

<b>Paramètre d'efficacité</b>	1 mois à < 12 ans (N = 18) À 26 semaines	Tous les patients (N = 22) À 26 semaines
Nombre d'interventions relatives à la MAT par jour, médiane (min, max) : - avant traitement - pendant le traitement	NA NA	0,4 (0, 1,7) 0 (0, 1,01)
Amélioration du DFG <sub>e</sub> ≥ 15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	16 (89)	19 (86)
Modification du DFG <sub>e</sub> (≥ 15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) à la semaine 26, médiane (min, max)	64 (0,146)	58 (0, 146)
Amélioration de l'IRC ≥ 1 stade, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Absence de PP, EP ou transfusion de PFC, n (%)	16 (89)	20 (91)
Absence de mise sous dialyse, n (%)	18 (100)	22 (100)
IC à 95 %	NA	85 ; 100

<sup>1</sup> Jusqu'à la date du gel des données (12 octobre 2012), avec une durée médiane de traitement par l'eculizumab de 44 semaines (intervalle de 1 dose à 88 semaines).

Un traitement à plus long terme avec l'eculizumab (médiane de 55 semaines, intervalle de 1 jour à 107 semaines) a été associé à un taux plus important d'améliorations cliniques significatives chez les patients pédiatriques et adolescents atteints de SHU atypique. Lors de la poursuite du traitement par l'eculizumab au-delà de 26 semaines, 1 patient supplémentaire (68 % des patients au total) a obtenu une réponse complète de la MAT et 2 patients supplémentaires (9 % des patients au total) ont obtenu une normalisation hématologique. Lors de la dernière évaluation, 19 des 22 patients (86 %) avaient obtenu une amélioration du DFG<sub>e</sub> ≥ 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> par rapport à l'inclusion. Aucun patient n'a eu besoin d'une nouvelle dialyse sous eculizumab.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Pharmacocinétique et métabolisme de la substance active

#### Biotransformation

Les anticorps humains subissent une digestion endocytaire au niveau des cellules du système réticuloendothélial. L'eculizumab contient uniquement des acides aminés naturellement présents et n'a pas de métabolites actifs connus. Les anticorps humains sont majoritairement catabolisés par des enzymes lysosomales en petits peptides et acides aminés.

#### Élimination

Aucune étude spécifique n'a été réalisée afin d'évaluer les voies d'excrétion/élimination hépatique, rénale, pulmonaire ou gastro-intestinale de l'eculizumab. Dans le rein sain, les anticorps ne sont pas excrétés et sont exclus de la filtration par leur taille.

#### Paramètres pharmacocinétiques

Chez 40 patients atteints d'HPN, une analyse basée sur un modèle à un compartiment a été effectuée pour estimer les paramètres pharmacocinétiques après administration de doses répétées. La clairance moyenne était de 0,31 ± 0,12 mL/h/kg, le volume de distribution moyen était de 110,3 ± 17,9 mL/kg et la demi-vie d'élimination moyenne était de 11,3 ± 3,4 jours. L'état d'équilibre est atteint en 4 semaines avec le schéma posologique recommandé pour le traitement de l'HPN dans la population adulte.



Chez les patients atteints d'HPN, l'activité pharmacodynamique est directement corrélée aux concentrations sériques d'eculizumab et le maintien de concentrations résiduelles  $\geq 35$  microgrammes/mL entraîne un blocage quasi complet de l'activité hémolytique chez la majorité des patients atteints d'HPN.

Une deuxième analyse pharmacocinétique de population a été conduite avec un modèle standard à un compartiment sur les données pharmacocinétiques à doses répétées chez 37 patients atteints de SHU atypique recevant la posologie recommandée d'eculizumab dans les études C08-002A/B et C08-003A/B. Dans ce modèle, pour un patient atteint de SHU atypique pesant 70 kg, la clairance de l'eculizumab était de 0,0139 L/h et le volume de distribution de 5,6 L. La demi-vie d'élimination était de 297 heures (approximativement 12,4 jours).

La deuxième analyse pharmacocinétique de population a été conduite sur les données pharmacocinétiques à doses répétées chez 22 patients pédiatriques atteints de SHU atypique recevant la posologie recommandée d'eculizumab dans l'étude C10-003. La clairance et le volume de distribution de l'eculizumab étaient dépendants du poids, ce qui conforte le schéma posologique par catégorie de poids chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.2). Les valeurs de clairance de l'eculizumab chez les patients pédiatriques atteints de SHU atypique étaient de 10,4, 5,3 et 2,2 mL/heure pour un poids de respectivement 70, 30 et 10 kg ; le volume de distribution correspondant était respectivement de 5,23, 2,76 et 1,21 L. La demi-vie d'élimination était presque inchangée, allant de 349 à 378 heures (approximativement 14,5 à 15,8 jours).

La clairance et la demi-vie de l'eculizumab ont été également évaluées lors d'échanges plasmatiques. Un échange plasmatique d'1 heure entraîne une réduction d'environ 50 % des concentrations d'eculizumab et la demi-vie d'élimination de l'eculizumab a été réduite de 1,3 heure. Des doses supplémentaires sont recommandées quand l'eculizumab est administré à des patients atteints de SHU atypique recevant une PP ou un EP ou une transfusion de PFC (voir rubrique 4.2).

Tous les patients atteints de SHU atypique traités par l'eculizumab, administré à la posologie recommandée, ont présenté une diminution rapide et durable de l'activité de la voie terminale du complément. Chez les patients atteints de SHU atypique, l'activité pharmacodynamique est directement corrélée aux concentrations sériques d'eculizumab ; le maintien d'une concentration résiduelle d'environ 50 à 100 microgrammes/mL entraîne un blocage quasi complet de l'activité de la voie terminale du complément chez tous les patients atteints de SHU atypique.

Les paramètres pharmacocinétiques sont concordants dans les populations de patients atteints d'HPN et de SHU atypique. L'activité pharmacodynamique, mesurée par des taux de protéine C5 libre  $< 0,5$  ug/mL, est corrélée à l'inhibition quasi complète de l'activité de la voie terminale du complément chez les patients atteints d'HPN ou de SHU atypique.

### Populations particulières

Aucune étude dédiée n'a été menée afin d'évaluer la pharmacocinétique de l'eculizumab dans des populations particulières de patients identifiées en fonction du sexe, du groupe ethnique, de l'âge (sujets âgés) ou de la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique.

Les analyses pharmacocinétiques de population effectuées sur les données collectées chez les patients dans les études menées chez des patients atteints d'HPN et de SHU atypique ont montré que le sexe, le groupe ethnique, l'âge (sujets âgés) ou la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas d'effet sur la pharmacocinétique de l'eculizumab. Le poids était une covariable significative entraînant une diminution de la clairance de l'eculizumab chez les patients pédiatriques, ce qui nécessite une posologie déterminée en fonction du poids chez ces patients.

### Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'eculizumab a été évaluée dans l'étude M07-005 menée chez des patients pédiatriques atteints d'HPN (âgés de 11 à moins de 18 ans), dans les études C08002, C08-003, C09-001r et C10-003 menées chez des patients pédiatriques atteints de SHU atypique (âgés de 2 mois

à moins de 18 ans) et dans l'étude ECU-MG-303 menée chez des patients pédiatriques atteints de MAg réfractaire (âgés de 12 à moins de 18 ans) avec un schéma posologique déterminé en fonction du poids.

Le poids était une covariable significative entraînant une diminution de la clairance de l'eculizumab à 0,0105 L/h chez les patients adolescents atteints d'HPN.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

La sélectivité de l'eculizumab pour la protéine C5 dans le sérum humain a été évaluée dans deux études *in vitro*.

La réactivité croisée tissulaire de l'eculizumab a été évaluée en examinant la liaison sur un panel de 38 tissus humains. L'expression de la protéine C5 dans le panel de tissus humains examiné au cours de cette étude correspond aux rapports publiés sur l'expression de cette protéine, la protéine C5 ayant été identifiée dans le muscle lisse, le muscle strié et l'épithélium tubulaire proximal rénal. Aucune réactivité croisée tissulaire inattendue n'a été observée.

Il n'a pas été réalisé d'études de reproduction chez l'animal avec l'eculizumab en raison de l'absence d'activité pharmacologique chez les espèces non humaines.

Dans une étude de toxicologie de 26 semaines réalisée chez la souris avec un anticorps analogue dirigé contre la protéine C5 murine, le traitement n'a affecté aucun des paramètres de toxicité examinés. L'activité hémolytique pendant la durée de l'étude était bloquée efficacement chez les souris mâles et femelles.

Aucun effet clairement lié au traitement ni aucun effet indésirable n'a été observé lors des études de toxicité sur la reproduction effectuées chez la souris avec un anticorps analogue inhibiteur de la voie terminale du complément, qui était utilisé pour évaluer l'absence d'effets reprotoxiques suite à l'inhibition de la protéine C5. Ces études incluaient une évaluation de la fertilité et du développement embryonnaire précoce, de la toxicité sur le développement et du développement pré- et postnatal.

Lors d'une exposition maternelle à l'anticorps au cours de l'organogenèse, deux cas de dysplasie rétinienne et un cas de hernie ombilicale ont été observés parmi les 230 petits de mères exposées à la dose d'anticorps la plus élevée (environ 4 fois la dose maximale recommandée d'eculizumab chez l'homme, selon une comparaison des poids corporels) ; en revanche l'exposition n'a pas augmenté les pertes fœtales ni la mortalité néonatale.

Aucune étude n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le potentiel génotoxique et cancérogène de l'eculizumab.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Dihydrogénophosphate de sodium monohydraté  
Hydrogénophosphate de sodium heptahydraté  
Tréhalose dihydraté  
Polysorbate 80 (E 433)  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

#### Avant dilution

3 ans à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

Epysqli peut être conservé à une température allant jusqu'à 30 °C pendant une seule période allant jusqu'à deux mois, mais sans dépasser la date de péremption initiale. À la fin de cette période, le produit peut être remis au réfrigérateur.

#### Après dilution

La stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pour chaque diluant comme suit :

- Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) et solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) utilisées comme diluant : 3 mois à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, suivis d'une durée allant jusqu'à 72 heures à température ambiante (jusqu'à 30 °C).
- Solution aqueuse de glucose à 5 % utilisée comme diluant : 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et à température ambiante (jusqu'à 30 °C) après la sortie du réfrigérateur.

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être administrée immédiatement. Dans le cas contraire, les durées et conditions de conservation de la solution diluée relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a été effectuée en conditions aseptiques contrôlées et validées.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament avant dilution à une température allant jusqu'à 30 °C, voir la rubrique 6.3.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

30 mL de solution à diluer dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc chlorobutyle enduit) et d'un opercule (aluminium) avec un capuchon de type flip-off (polypropylène).

Boîte d'un flacon (1).

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Avant administration, la solution d'Epysqli doit être examinée afin de mettre en évidence la présence de particules étrangères et une coloration anormale. Ne pas utiliser si des particules ou une coloration anormale sont observées.

#### *Instructions :*

La reconstitution et la dilution doivent être réalisées conformément aux règles de bonnes pratiques, notamment pour le respect de l'asepsie.

Prélever le volume total d'Epysqli du/des flacon(s) à l'aide d'une seringue stérile.

Transférer la dose recommandée dans une poche pour perfusion.

Diluer Epysqli à la concentration finale de 5 mg/mL en ajoutant comme diluant dans la poche pour perfusion : une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) ou une solution aqueuse de glucose à 5 %.

Le volume final de la solution diluée à 5 mg/mL est de 60 mL pour des doses de 300 mg, 120 mL pour des doses de 600 mg, 180 mL pour des doses de 900 mg et 240 mL pour des doses de 1 200 mg. La solution doit être limpide et incolore.

Agiter doucement la poche pour perfusion contenant la solution diluée afin de garantir que le produit et le diluant sont bien mélangés.

Avant administration, laisser la solution diluée atteindre la température ambiante (jusqu'à 30 °C) en l'exposant à l'air ambiant.

Éliminer toute solution non utilisée restant dans le flacon.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Pays-Bas

## **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/23/1735/001

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 26 mai 2023

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT DE LA/DES SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Patheon Biologics Australia Pty Ltd  
37 Kent Street,  
Woolloongabba QLD 4102  
Australie

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Pays-Bas

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir des détails d'un système de distribution contrôlée du médicament et des documents d'information, incluant la carte de surveillance patient, avec chaque autorité compétente nationale et doit mettre en place ces programmes au niveau national afin de garantir que :

1. Tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire l'eculizumab reçoivent les documents d'information appropriés.
2. Tous les patients traités par eculizumab reçoivent une carte de surveillance patient.
3. La distribution du médicament ne sera possible qu'après confirmation écrite que le patient a reçu ou va recevoir une vaccination antiméningococcique et une antibioprofylaxie.
4. Les rappels de vaccination sont envoyés aux prescripteurs.

Les documents d'information doivent être validés par l'autorité compétente nationale et doivent contenir les éléments suivants :

- Résumé des Caractéristiques du Produit
- Guides de prescription destinés aux médecins
- Notice
- Guides d'information destinés aux patients/parents
- Carte de surveillance patient

Les guides de prescription destinés aux médecins doivent être spécifiques par indication et contenir les messages clés suivants :

- Le traitement par eculizumab augmente le risque d'infection grave et de septicémie, en particulier à *Neisseria meningitidis* et à d'autres *Neisseria* sp., y compris d'infections à gonocoque disséminées.
- Tous les patients doivent être surveillés afin que des signes d'infection à méningocoque puissent être détectés.
- La nécessité pour les patients d'être vaccinés contre *Neisseria meningitidis* deux semaines avant d'être traités par eculizumab et de recevoir une antibioprofylaxie.
- L'obligation de vacciner les enfants contre les infections à pneumocoque et à *Haemophilus influenzae* avant le traitement par eculizumab.
- Il existe un risque important d'infection à *Aspergillus* chez les patients traités par eculizumab. Il est recommandé aux professionnels de santé de rechercher les facteurs de risque ainsi que les signes et symptômes d'infection à *Aspergillus*. Des conseils pratiques doivent être donnés pour minimiser ce risque.
- Le risque de réactions à la perfusion, y compris une anaphylaxie, et des conseils sur la surveillance après la perfusion.
- Le risque de développement d'anticorps anti-eculizumab.
- Le risque d'hémolyse grave après l'arrêt du traitement par eculizumab ou le report d'une administration, ses signes, la nécessité de surveillance post-traitement et sa prise en charge proposée (HPN uniquement).
- Le risque de complications graves de microangiopathie thrombotique après l'interruption du traitement par eculizumab ou le report d'une administration, ses signes, symptômes, surveillance et prise en charge (SHU atypique uniquement).
- La nécessité d'expliquer et de s'assurer de leur compréhension par les patients/les aidants :
  - les risques du traitement par eculizumab ;
  - les signes et symptômes de septicémie/d'infection grave et les mesures à prendre ;
  - les guides destinés aux patients/aux aidants, et leurs contenus ;
  - la nécessité de conserver sur eux la carte de surveillance patient et d'informer tout professionnel de santé consulté qu'ils reçoivent un traitement par eculizumab ;
  - l'obligation des vaccinations et d'une antibioprofylaxie.

Les guides destinés aux patients/aux parents doivent être spécifiques par indication et contenir les messages clés suivants :

- Le traitement par eculizumab augmente le risque d'infection grave, en particulier à *Neisseria meningitidis* et à d'autres *Neisseria* sp., y compris d'infections à gonocoque disséminées.
- Les signes et symptômes d'infection grave et la nécessité de consulter un médecin en urgence.
- La carte de surveillance patient et la nécessité de la conserver sur eux et d'informer tout professionnel de santé consulté qu'ils reçoivent un traitement par eculizumab.

- L'importance de recevoir une vaccination antiméningococcique avant le traitement par eculizumab et/ou une antibioprofylaxie.
- La nécessité pour les enfants d'être vaccinés contre les infections à pneumocoque et à *Haemophilus influenzae* avant le traitement par eculizumab.
- Le risque de réactions à la perfusion avec eculizumab, y compris une anaphylaxie, et la nécessité d'une surveillance clinique après la perfusion.
- Le risque de complications graves de microangiopathie thrombotique (dans le SHU atypique) après l'interruption/le report des administrations d'eculizumab, leurs signes et symptômes et la recommandation de consulter le prescripteur avant d'interrompre/de reporter les administrations d'eculizumab.
- Le risque d'hémolyse grave (dans l'HPN) après l'arrêt/le report des administrations d'eculizumab, ses signes et symptômes et la recommandation de consulter le prescripteur avant d'arrêter/de reporter les administrations d'eculizumab.

La carte de surveillance patient doit contenir :

- Une description des signes et symptômes d'infections et de septicémie.
- Une mise en garde stipulant que le patient doit consulter immédiatement un médecin en présence de signes et symptômes d'infection.
- La mention indiquant que le patient est traité par eculizumab.
- Les coordonnées auxquelles un professionnel de santé peut obtenir de plus amples informations.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit envoyer annuellement aux prescripteurs ou aux pharmaciens qui ont prescrit/dispensé l'eculizumab un rappel afin que ceux-ci vérifient si une (re-)vaccination contre *Neisseria meningitidis* est nécessaire pour leurs patients traités par eculizumab.



**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

### BOÎTE

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Epysqli 300 mg solution à diluer pour perfusion  
eculizumab

#### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Un flacon de 30 mL contient 300 mg d'eculizumab (10 mg/mL).  
Après dilution, la concentration finale de la solution à perfuser est de 5 mg/mL.

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydrogénophosphate de sodium heptahydraté, tréhalose dihydraté, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

Voir la notice pour plus d'informations.

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion  
1 flacon de 30 mL (10 mg/mL)

#### 5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après dilution  
Lire la notice avant utilisation.

#### 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

#### 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

#### 8. DATE DE PÉREMPTION

EXP  
Pour la durée de conservation du médicament après dilution, voir la notice.

#### 9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/23/1735/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Epysqli 300 mg solution à diluer pour perfusion  
eculizumab  
Voie intraveineuse après dilution

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

30 mL (10 mg/mL)

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Epysqli 300 mg solution à diluer pour perfusion eculizumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

#### **Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce qu'Epysqli et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Epysqli
3. Comment utiliser Epysqli
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Epysqli
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce qu'Epysqli et dans quels cas est-il utilisé**

##### **Qu'est-ce qu'Epysqli**

Epysqli contient la substance active, eculizumab, qui appartient à une classe de médicaments appelée anticorps monoclonaux. L'eculizumab se lie à, et inhibe, une protéine spécifique de l'organisme qui provoque une inflammation et empêche les systèmes de l'organisme d'attaquer et de détruire les cellules sanguines vulnérables et d'endommager les reins, les muscles ou les nerfs optiques et la moelle épinière.

##### **Dans quels cas Epysqli est-il utilisé**

###### **Hémoglobinurie paroxystique nocturne**

Epysqli est utilisé pour traiter les patients adultes et enfants atteints d'une maladie affectant le système sanguin appelée hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). Les globules rouges des patients atteints d'HPN peuvent être détruits, ce qui peut entraîner un taux faible de globules rouges (anémie), une fatigue, des difficultés fonctionnelles, des douleurs, des urines foncées, un essoufflement et des caillots sanguins. L'eculizumab peut bloquer la réponse inflammatoire de l'organisme et la capacité de celui-ci à attaquer et détruire ses propres cellules sanguines HPN vulnérables.

###### **Syndrome hémolytique et urémique atypique**

Epysqli est également utilisé pour traiter les patients adultes et les enfants atteints d'une maladie affectant le système sanguin et le rein appelée syndrome hémolytique et urémique atypique (SHU atypique). Le rein et les cellules sanguines, y compris les plaquettes, des patients atteints de SHU atypique peuvent subir une inflammation ce qui est la cause d'une baisse du nombre de cellules sanguines (thrombocytopenie et anémie), d'une fonction rénale altérée ou une insuffisance rénale terminale, de caillots sanguins, de fatigue et de difficultés fonctionnelles. L'eculizumab peut bloquer la

réponse inflammatoire de l'organisme et la capacité de celui-ci à attaquer et à détruire ses propres cellules sanguines et rénales vulnérables.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Epysqli

### N'utilisez jamais Epysqli :

- Si vous êtes allergique à l'eculizumab, aux protéines dérivées de produits murins, à d'autres anticorps monoclonaux ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- Si vous n'êtes pas vacciné(e) contre l'infection à méningocoque, sauf si vous prenez des antibiotiques jusqu'à 2 semaines après la vaccination afin de réduire le risque d'infection.
- Si vous avez une infection à méningocoque.

### Avertissements et précautions

#### Avertissement concernant les infections à méningocoque et à d'autres *Neisseria*

Le traitement par Epysqli peut réduire votre résistance naturelle aux infections, en particulier contre certains microorganismes responsables de l'infection à méningocoque (inflammation sévère des membranes qui enveloppent le cerveau et septicémie) et d'autres infections à *Neisseria*, y compris l'infection gonococcique (« gonorrhée ») disséminée.

Consultez votre médecin avant de recevoir Epysqli afin de vous assurer de recevoir une vaccination contre *Neisseria meningitidis* (un microorganisme responsable de l'infection à méningocoque) au moins deux semaines avant de commencer le traitement, ou de prendre des antibiotiques jusqu'à deux semaines après votre vaccination, afin de réduire le risque d'infection. Assurez-vous que votre vaccination contre le méningocoque est à jour. Vous devez également être conscient(e) du fait que la vaccination peut ne pas empêcher ce type d'infection. Conformément aux recommandations nationales, votre médecin peut estimer que des mesures supplémentaires sont nécessaires pour prévenir l'infection.

Si vous présentez un risque de gonorrhée, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament.

#### Symptômes de l'infection à méningocoque

Étant donné l'importance d'identifier et de traiter rapidement certains types d'infection chez les patients qui reçoivent Epysqli, vous devrez conserver sur vous une carte qui vous sera remise et qui comportera la liste des symptômes spécifiques. Cette carte est appelée « Carte de surveillance patient ».

Si vous présentez l'un des symptômes suivants, vous devrez immédiatement avertir votre médecin :

- maux de tête accompagnés de nausées ou de vomissements,
- maux de tête accompagnés de raideur de la nuque ou du dos,
- fièvre,
- éruption cutanée,
- confusion,
- douleurs musculaires sévères associées à des symptômes grippaux,
- sensibilité à la lumière.

#### Traitement de l'infection à méningocoque pendant un voyage

Si vous voyagez dans une région lointaine où vous ne pouvez pas contacter votre médecin ou dans laquelle vous vous trouvez momentanément dans l'incapacité de recevoir un traitement médical, votre médecin peut vous prescrire, comme mesure préventive, un antibiotique dirigé contre *Neisseria meningitidis* que vous conserverez avec vous. Si vous présentez l'un des symptômes parmi ceux cités



ci-dessus, vous devez prendre l'antibiotique conformément à la prescription. Vous devez garder à l'esprit qu'il est nécessaire de consulter un médecin dès que possible, même si vous vous sentez mieux après avoir pris l'antibiotique.

### **Infections**

Avant de commencer le traitement par Epysqli, indiquez à votre médecin si vous présentez une quelconque infection.

### **Réactions allergiques**

Epysqli contient une protéine et les protéines peuvent provoquer des réactions allergiques chez certaines personnes.

### **Enfants et adolescents**

Les patients âgés de moins de 18 ans doivent être vaccinés contre les infections à *Haemophilus influenzae* et à pneumocoque.

### **Personnes âgées**

Il n'y a pas de précautions particulières nécessaires lors du traitement des patients âgés de 65 ans et plus.

### **Autres médicaments et Epysqli**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

#### *Femmes en âge de procréer*

L'utilisation d'une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 5 mois après le traitement doit être envisagée chez les femmes en âge de procréer.

#### *Grossesse/Allaitement*

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Epysqli n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **Epysqli contient du sodium**

Après dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), ce médicament contient 0,47 g de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par volume de 240 mL à la dose maximale. Cela équivaut à 23,4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte. À prendre en compte si vous contrôlez votre apport alimentaire en sodium.

Après dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %), ce médicament contient 0,26 g de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par volume de 240 mL à la dose maximale. Cela équivaut à 12,8 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte. À prendre compte si vous contrôlez votre apport alimentaire en sodium.

## **3. Comment utiliser Epysqli**

Au moins deux semaines avant le début du traitement par Epysqli, votre médecin vous vaccinera contre l'infection à méningocoque si cela n'a pas déjà été fait ou si votre vaccination n'est plus à jour.

Si votre enfant est en dessous de l'âge requis pour la vaccination ou si vous n'êtes pas vacciné(e) depuis au moins deux semaines avant le début du traitement par Epysqli, votre médecin prescrira des antibiotiques afin de réduire le risque d'infection, pendant deux semaines après la vaccination. Votre médecin vaccinera votre enfant s'il est âgé de moins de 18 ans contre les infections à *Haemophilus influenzae* et à pneumocoque conformément aux recommandations vaccinales nationales en vigueur pour chaque tranche d'âge.

### **Instructions d'utilisation**

Le traitement vous sera administré par votre médecin ou par un autre professionnel de santé par perfusion d'une solution de Epysqli dilué, placée dans une poche et qui s'écoule dans l'une de vos veines via un tube. Le début de votre traitement, appelé phase initiale, doit s'étendre sur 4 semaines, puis être suivi d'une phase d'entretien.

#### Si vous recevez ce médicament pour le traitement de l'HPN

Chez les adultes :

- Phase initiale :  
Une fois par semaine pendant les quatre premières semaines, votre médecin vous administrera une perfusion intraveineuse d'Epysqli dilué. Chaque perfusion consistera en une dose de 600 mg (2 flacons de 30 mL) et durera 25 à 45 minutes (35 minutes  $\pm$  10 minutes).
- Phase d'entretien :
  - Au cours de la cinquième semaine, votre médecin vous administrera une perfusion intraveineuse d'Epysqli dilué à la dose de 900 mg (3 flacons de 30 mL) en 25 à 45 minutes (35 minutes  $\pm$  10 minutes).
  - Après la cinquième semaine, votre médecin vous administrera une perfusion d'Epysqli dilué à la dose de 900 mg toutes les 2 semaines en traitement à long terme.

#### Si vous recevez ce médicament pour le traitement du SHU atypique

Chez l'adulte :

- Phase initiale :  
Une fois par semaine pendant les quatre premières semaines, votre médecin vous administrera une perfusion intraveineuse d'Epysqli dilué. Chaque perfusion comprendra une dose de 900 mg (3 flacons de 30 mL) et durera 25 à 45 minutes (35 minutes  $\pm$  10 minutes).
- Phase d'entretien :
  - Au cours de la cinquième semaine, votre médecin vous administrera une perfusion intraveineuse d'Epysqli dilué à une dose de 1 200 mg (4 flacons de 30 mL) en 25 à 45 minutes (35 minutes  $\pm$  10 minutes).
  - Après la cinquième semaine, votre médecin vous administrera 1 200 mg d'Epysqli dilué toutes les 2 semaines comme traitement à long terme.

#### Chez les enfants et les adolescents

Les enfants et adolescents atteints d'HPN ou de SHU atypique pesant 40 kg et plus sont traités selon les posologies de l'adulte.

Chez les enfants et adolescents atteints d'HPN ou de SHU atypique qui pèsent moins de 40 kg, la dose doit être déterminée en fonction de leur poids. Votre médecin la calculera.

Chez les enfants et adolescents atteints d'HPN ou de SHU atypique âgés de moins de 18 ans :

<b>Poids du patient</b>	<b>Phase initiale</b>	<b>Phase d'entretien</b>
30 - < 40 kg	600 mg/semaine pendant les 2 premières semaines	900 mg à la 3 <sup>e</sup> semaine puis 900 mg toutes les 2 semaines

<b>Poids du patient</b>	<b>Phase initiale</b>	<b>Phase d'entretien</b>
20 - < 30 kg	600 mg/semaine pendant les 2 premières semaines	600 mg à la 3 <sup>e</sup> semaine puis 600 mg toutes les 2 semaines
10 - < 20 kg	600 mg/semaine, dose unique à la première semaine	300 mg à la 2 <sup>e</sup> semaine puis 300 mg toutes les 2 semaines
5 - < 10 kg	300 mg/semaine, dose unique à la première semaine	300 mg à la 2 <sup>e</sup> semaine puis 300 mg toutes les 3 semaines

Après chaque perfusion, vous serez surveillé(e) pendant environ une heure. Vous devrez respecter scrupuleusement les instructions de votre médecin.

#### **Si vous avez reçu plus d'Epysqli que vous n'auriez dû**

Si vous pensez avoir reçu accidentellement une dose d'Epysqli plus élevée que la dose prescrite, demandez conseil à votre médecin.

#### **Si vous oubliez un rendez-vous pour l'administration d'Epysqli**

Si vous oubliez un rendez-vous, consultez immédiatement votre médecin et lisez la rubrique ci-dessous intitulée « Si vous arrêtez d'utiliser Epysqli ».

#### **Si vous arrêtez d'utiliser Epysqli lors du traitement de l'HPN**

L'interruption ou l'arrêt du traitement par Epysqli peut entraîner rapidement le retour des symptômes de l'HPN de façon plus marquée. Votre médecin discutera avec vous des éventuels effets indésirables et vous expliquera les risques. Votre médecin vous surveillera étroitement pendant au moins 8 semaines.

Les risques liés à l'arrêt du traitement par Epysqli incluent une augmentation de la destruction de vos globules rouges, ce qui peut entraîner :

- une diminution significative du nombre de globules rouges (anémie),
- une confusion ou une modification de la vigilance,
- des douleurs thoraciques, ou angine de poitrine,
- une augmentation de votre taux de créatinine sérique (problèmes rénaux), ou
- une thrombose (caillot de sang).

Si vous présentez l'un de ces symptômes, contactez votre médecin.

#### **Si vous arrêtez d'utiliser Epysqli lors du traitement du SHU atypique**

L'interruption ou l'arrêt du traitement par Epysqli peut entraîner le retour des symptômes du SHU atypique. Votre médecin discutera avec vous des éventuels effets indésirables et vous expliquera les risques. Votre médecin vous surveillera étroitement.

Les risques liés à l'arrêt du traitement par Epysqli incluent une augmentation de la réaction inflammatoire de vos plaquettes, qui peut provoquer :

- une diminution significative de vos plaquettes (thrombocytopenie),
- une augmentation significative de la destruction de vos globules rouges,
- une diminution de la quantité de vos urines (problèmes rénaux),
- une augmentation de votre taux de créatinine sérique (problèmes rénaux),
- une confusion ou une diminution de la vigilance,
- des douleurs thoraciques ou une angine de poitrine,
- un essoufflement, ou
- une thrombose (caillot de sang).

Si vous présentez l'un de ces symptômes, contactez votre médecin.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Votre médecin discutera avec vous des éventuels effets indésirables et vous expliquera les risques et bénéfices d'Epysqli avant le début du traitement.

L'effet indésirable le plus grave est la septicémie à méningocoque (fréquence indéterminée [la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles]).

Si vous présentez un des symptômes d'infection à méningocoque (voir rubrique 2 : Avertissement concernant les infections à méningocoque et à d'autres *Neisseria*), vous devez contacter immédiatement votre médecin.

Si vous n'êtes pas sûr(e) de ce que signifient les effets indésirables mentionnés ci-dessous, demandez à votre médecin de vous les expliquer.

**Très fréquents** (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10) :

- Maux de tête.

**Fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- infection pulmonaire (pneumonie), rhume (rhinopharyngite), infection urinaire (infection des voies urinaires),
- faible taux de globules blancs (leucopénie), diminution du nombre de globules rouges pouvant provoquer une pâleur de la peau et une fatigue ou un essoufflement,
- insomnie,
- étourdissements,
- hypertension artérielle,
- infection des voies respiratoires supérieures, toux, mal de gorge (douleur oropharyngée), bronchite, bouton de fièvre (herpès),
- diarrhée, vomissements, nausées, douleurs abdominales,
- éruption cutanée, perte de cheveux (alopécie), démangeaisons (prurit)
- douleurs dans les articulations (bras et jambes), douleur dans les membres (bras et jambes),
- fièvre (pyrexie), frissons, sensation de fatigue, syndrome pseudo-grippal,
- réaction à la perfusion.

**Peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- infection sévère (infection à méningocoque), septicémie, choc septique, infection virale, infection des voies respiratoires inférieures, gastro-entérite (infection gastro-intestinale), cystite,
- infection, infection fongique, collection de pus (abcès), infection de la peau (cellulite), grippe, sinusite, infection dentaire (abcès), infection des gencives,
- diminution des plaquettes dans le sang (thrombopénie), faible taux d'un type spécifique de globules blancs, les lymphocytes (lymphopénie), palpitations (sentir les battements du cœur),
- réaction allergique grave provoquant des difficultés respiratoires ou des étourdissements (réaction anaphylactique), hypersensibilité,
- perte d'appétit,
- dépression, anxiété, changements d'humeur, troubles du sommeil,
- fourmillements dans diverses parties du corps (paresthésies), tremblement, altération du goût (dysgueusie), évanouissement,
- vision trouble,
- bourdonnements d'oreille, vertige,
- apparition soudaine et rapide d'une tension artérielle très élevée, hypotension, bouffées de chaleur, troubles veineux,
- difficultés à respirer (dyspnée), saignements de nez, nez bouché (congestion nasale), irritation de la gorge, écoulement nasal (rhinorrhée),
- inflammation du péritoine (tissu qui entoure la plupart des organes dans l'abdomen), constipation, gêne gastrique après les repas (dyspepsie), ballonnement abdominal,

- urticaire, rougeur de la peau, peau sèche, taches rouges ou violettes sous la peau, augmentation de la transpiration, inflammation de la peau,
- crampes musculaires, douleurs musculaires, douleur dans le dos et la nuque, douleurs osseuses,
- altération de la fonction rénale, difficulté pour uriner ou douleur en urinant (dysurie), présence de sang dans les urines,
- érection spontanée du pénis,
- gonflement (œdème), gêne thoracique, sensation de faiblesse (asthénie), douleur au niveau du thorax, douleur au point de perfusion, frissons,
- augmentation des enzymes hépatiques, diminution du volume sanguin occupé par les globules rouges, diminution de la protéine présente dans les globules rouges qui transporte l'oxygène.

**Rares** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- infection fongique (infection à *Aspergillus*), infection d'une articulation (arthrite bactérienne), infection à *Haemophilus influenzae*, impétigo, infection sexuellement transmissible bactérienne (gonorrhée),
- tumeur cutanée (mélanome), affection de la moelle osseuse,
- destruction des globules rouges (hémolyse), agglutination des cellules, facteurs de la coagulation anormaux, coagulation anormale du sang,
- hyperactivité thyroïdienne (maladie de Basedow),
- rêves anormaux,
- irritation des yeux,
- ecchymoses (« bleus »),
- remontées inhabituelles d'aliments depuis l'estomac, douleur dans les gencives,
- coloration jaune de la peau et/ou du blanc des yeux (ictère),
- trouble de la pigmentation de la peau,
- spasme des muscles de la bouche, gonflement des articulations,
- troubles du cycle menstruel,
- fuite anormale du médicament perfusé en dehors de la veine, sensation anormale au site de perfusion, sensation de chaleur,

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Epysqli**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette du flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Les flacons d'Epysqli dans leur emballage d'origine peuvent être retirés du réfrigérateur et conservés à température ambiante (jusqu'à 30 °C) **pendant une seule période allant jusqu'à deux mois**, mais sans dépasser la date de péremption initiale. À la fin de cette période, le produit peut être remis au réfrigérateur.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Après dilution, le produit conservé à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou à température ambiante (jusqu'à 30 °C) doit être utilisé dans les 24 heures. Cependant, si la solution est préparée en conditions aseptiques, après dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %), elle peut être conservée au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pendant une durée allant jusqu'à 3 mois et pendant une durée supplémentaire de 72 heures à température ambiante (jusqu'à 30 °C).

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Epysqli**

- La substance active est l'eculizumab (300 mg/30 mL dans un flacon, correspondant à 10 mg/mL).
  - Les autres composants sont :
    - dihydrogénophosphate de sodium monohydraté (voir « Epysqli contient du sodium » à la rubrique 2)
    - hydrogénophosphate de sodium heptahydraté (voir « Epysqli contient du sodium » à la rubrique 2)
    - tréhalose dihydraté
    - polysorbate 80
- Solvant : eau pour préparations injectables

### **Comment se présente Epysqli et contenu de l'emballage extérieur**

Epysqli se présente sous forme de solution à diluer pour perfusion (30 mL dans un flacon, boîte d'1 flacon). Epysqli est une solution limpide et incolore.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Samsung Bioepis NL. B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Pays-Bas

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

---

## **Instructions d'utilisation destinées aux professionnels de santé pour la manipulation d'Epysqli**

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

### **1. Comment Epysqli est-il présenté ?**

Chaque flacon d'Epysqli contient 300 mg de substance active dans 30 mL de solution.

### **2. Avant administration**

La reconstitution et la dilution doivent être effectuées conformément aux règles de bonnes pratiques, en particulier pour le respect de l'asepsie.

Pour l'administration, Epysqli doit être préparé par un professionnel de santé qualifié en utilisant une technique aseptique.

- Examinez la solution Epysqli afin de vérifier l'absence de particules et de coloration anormale.
- Prélevez le volume nécessaire d'Epysqli dans le(s) flacon(s) à l'aide d'une seringue stérile.
- Transférez la dose recommandée dans une poche pour perfusion.
- Diluez Epysqli à la concentration finale de 5 mg/mL (concentration initiale divisée par 2) en ajoutant la quantité adéquate de diluant dans la poche pour perfusion. Pour les doses de 300 mg utilisez 30 mL d'Epysqli (10 mg/mL) et ajoutez 30 mL de diluant. Pour les doses de 600 mg, utilisez 60 mL d'Epysqli et ajoutez 60 mL de diluant. Pour les doses de 900 mg, utilisez 90 mL d'Epysqli et ajoutez 90 mL de diluant. Pour les doses de 1 200 mg, utilisez 120 mL d'Epysqli et ajoutez 120 mL de diluant. Le volume final de la solution d'Epysqli diluée à 5 mg/mL est de 60 mL pour les doses de 300 mg, 120 mL pour les doses de 600 mg, 180 mL pour les doses de 900 mg ou 240 mL pour les doses de 1 200 mg.
- Les diluants sont une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), une solution injectable de chlorure de sodium à 0,45 % ou une solution aqueuse de glucose à 5 %.
- Agitez doucement la poche pour perfusion contenant la solution diluée d'Epysqli afin de garantir que le produit et le diluant sont bien mélangés.
- Avant administration, laissez la solution diluée atteindre la température ambiante (jusqu'à 30 °C) en l'exposant à l'air ambiant.
- La solution diluée ne doit pas être chauffée dans un four à micro-ondes ou à l'aide d'une quelconque source de chaleur autre que la température ambiante.
- Éliminez toute solution non utilisée restant dans le flacon.
- La solution diluée d'Epysqli peut être conservée à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 24 heures après avoir été sortie du réfrigérateur. Cependant, si la solution est préparée en conditions aseptiques, après dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %), elle peut être conservée au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pendant une durée allant jusqu'à 3 mois et pendant une durée supplémentaire de 72 heures à température ambiante (jusqu'à 30 °C).

### **3. Administration**

- Ne pas administrer Epysqli en injection intraveineuse rapide ou en bolus.
- Epysqli ne doit être administré que par perfusion intraveineuse.
- La solution diluée d'Epysqli doit être administrée par voie intraveineuse en 25 à 45 minutes (35 minutes ± 10 minutes) chez les patients adultes et en 1 à 4 heures chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans en utilisant une perfusion par gravité, un pousse-seringue ou une pompe à perfusion. Il n'est pas nécessaire de protéger la solution diluée de Epysqli de la lumière pendant son administration au patient.

Le patient doit être surveillé pendant l'heure qui suit la perfusion. Si un événement indésirable se produit pendant l'administration d'Epysqli, la perfusion peut être ralentie ou interrompue sur décision du médecin. Si la perfusion est ralentie, la durée totale de perfusion ne peut dépasser deux heures chez les adultes et quatre heures chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans.

#### **4. Précautions particulières de conservation et manipulation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. Les flacons d'Epysqli dans leur emballage d'origine peuvent être retirés du réfrigérateur et conservés à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant une seule période allant jusqu'à deux mois, mais sans dépasser la date de péremption initiale. À la fin de cette période, le produit peut être remis au réfrigérateur.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette du flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.