

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

Evkeeza 150 mg/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 150 mg d'évinacumab.

Chaque flacon de 2,3 ml de solution à diluer contient 345 mg d'évinacumab.

Un flacon de 8 ml de solution à diluer contient 1 200 mg d'évinacumab.

L'évinacumab est produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile)

Solution stérile transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, avec un pH de 6,0 et une osmolalité d'environ 500 mmol/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Evkeeza est indiqué en complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapies réduisant le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-C) pour le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 6 mois et plus atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo).

4.2 Posologie et mode d'administration

Avant de commencer le traitement par évinacumab, le patient doit suivre un régime optimal de réduction du LDL-C.

Le traitement par évinacumab doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement des troubles lipidiques.

Posologie

La dose recommandée est de 15 mg/kg de poids corporel administrés par perfusion intraveineuse pendant 60 minutes une fois par mois (toutes les 4 semaines).

Si une dose est manquée, elle doit être administrée dès que possible. Le traitement par évinacumab sera ensuite programmé chaque mois à compter de la date de la dernière dose.

Le débit de la perfusion peut être ralenti, interrompu ou arrêté si le patient présente tout signe d'évènements indésirables, notamment des symptômes liés à la perfusion.

Evkeeza peut être administré sans tenir compte de l'aphérèse des lipoprotéines.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est requis pour les personnes âgées (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est requis pour les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est requis pour les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Aucun ajustement posologique n'est requis pour les patients pédiatriques âgés de 6 mois à 17 ans (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2). La sécurité et l'efficacité d'Evkeeza chez les enfants âgés de moins de 6 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Evkeeza est uniquement destiné à être administré par perfusion intraveineuse.

Administration

- Si elle est au réfrigérateur, mettre la solution à température ambiante (jusqu'à 25 °C) avant l'administration.
- L'évinacumab doit être administré en 60 minutes par perfusion intraveineuse via une ligne intraveineuse comportant un filtre stérile intégré ou complémentaire de 0,2 à 5 microns. Ne pas administrer l'évinacumab en injection rapide ou bolus intraveineux.
- Ne pas mélanger d'autres médicaments avec l'évinacumab ou les administrer en même temps via la même ligne de perfusion.

Le débit de la perfusion peut être ralenti, interrompu ou arrêté si le patient présente tout signe d'évènements indésirables, notamment des symptômes liés à la perfusion.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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.

Réactions d'hypersensibilité et à la perfusion

Des réactions d'hypersensibilité, comme une anaphylaxie, et des réactions à la perfusion ont été signalées avec l'évinacumab (voir rubrique 4.8). En cas de signes ou symptômes de réactions

d'hypersensibilité graves ou de réactions à la perfusion graves, arrêter le traitement par évinacumab, traiter conformément à la norme de soins et surveiller jusqu'à résolution de ces signes et symptômes.

Excipients

Ce médicament contient 30 mg de proline par ml. La proline pourrait être nocive pour les patients atteints d'hyperprolinémie de type I ou II.

Ce médicament contient 1 mg de polysorbate 80 par ml. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Aucun mécanisme d'interaction entre l'évinacumab et d'autres médicaments hypolipémifiants n'a été observé.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par évinacumab et pendant au moins les 5 mois qui suivent la dernière dose d'évinacumab.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation d'évinacumab chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Les anticorps IgG humains sont connus pour traverser la barrière placentaire ; l'évinacumab peut donc être transmis de la mère au fœtus en développement. L'évinacumab peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte, et il n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace, sauf si le bénéfice attendu pour la patiente l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si l'évinacumab est excrété dans le lait maternel. On sait que les IgG humaines sont excrétées dans le lait maternel au cours des quelques jours suivant la naissance, et que les concentrations diminuent peu de temps après ; par conséquent, un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu pendant cette courte période. Evkeeza pourrait être utilisé par la suite, pendant l'allaitement, si nécessaire.

Fertilité

Aucune donnée humaine n'est disponible concernant l'effet de l'évinacumab sur la fertilité. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité masculine et féminine (voir rubrique 5.3).

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

Evkeeza peut avoir un effet négligeable sur l'aptitude à faire du vélo, à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des vertiges, de la fatigue et une asthénie peuvent survenir après l'administration d'Evkeeza (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables survenant le plus fréquemment sont la rhinopharyngite (13,7 %), le syndrome grippal (7,7 %), les sensations vertigineuses (6,0 %), les dorsalgies (5,1 %) et les nausées (5,1 %). La réaction indésirable la plus grave est l'anaphylaxie (0,9 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le Tableau 1 présente l'incidence des réactions indésirables dans les essais cliniques portant sur le traitement par évinacumab impliquant 137 patients traités (117 patients adultes et adolescents atteints d'HFHo et d'hypercholestérolémie persistante provenant d'essais cliniques contrôlés regroupés et 20 patients pédiatriques âgés de 5 à 11 ans, atteints d'HFHo provenant de l'étude R1500-CL-17100). Les réactions indésirables sont répertoriées par classes de systèmes d'organes (CSO) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 1 : Réactions indésirables

<i>Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes</i>	Terme préférentiel	Catégories de fréquence
Infections et infestations	Rhinopharyngite	Très fréquent
	Infection des voies aériennes supérieures	Fréquent
Affections du système immunitaire	Anaphylaxie	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rhinorrhée	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausée	Fréquent
	Douleur abdominale	Fréquent
	Constipation	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Dorsalgie	Fréquent
	Extrémités douloureuses	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue*	Très fréquent
	Syndrome grippal	Fréquent
	Asthénie	Fréquent
	Réaction liée à la perfusion	Fréquent
	Réactions au site de perfusion	Fréquent

* Voir la rubrique Population pédiatrique ci-dessous.

Description de certaines réactions indésirables

Réactions d'hypersensibilité

Une anaphylaxie a été signalée chez 1 patient (0,9 %) traité par évinacumab (voir rubrique 4.4).

Réactions à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion (par ex. un prurit au site de perfusion) ont été signalées chez 9 patients (7,7 %) traités par évinacumab, et chez 2 patients (3,7 %) ayant reçu un placebo.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité observé chez 14 patients adolescents atteints d'HFHo âgés de 12 à 17 ans et traités par évinacumab 15 mg/kg IV toutes les 4 semaines était cohérent avec le profil de sécurité observé chez les patients adultes atteints d'HFHo.

La sécurité de l'évinacumab a été évaluée chez 20 patients pédiatriques âgés de ≥ 5 à 11 ans. Le profil de sécurité de l'évinacumab observé chez ces patients était cohérent avec celui observé chez les

patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, avec l'effet indésirable supplémentaire de la fatigue. La fatigue a été rapportée chez 3 (15 %) des patients (voir rubrique 5.1).

Des données sont disponibles pour 5 patients âgés de ≥ 1 à 5 ans traités par évinacumab dans le cadre d'un usage compassionnel. La durée du traitement était entre 12 semaines et 90 semaines. Sur la base des données de sécurité reçues, aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié (voir rubrique 5.1).

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

Il n'existe pas de traitement spécifique pour le surdosage d'évinacumab. En cas de surdosage, le patient doit être traité de manière symptomatique et des mesures d'accompagnement doivent être mises en place si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres agents modifiant les lipides, code ATC : CX10AX17

Mécanisme d'action

L'évinacumab est un anticorps monoclonal humain recombinant, qui se lie spécifiquement à l'ANGPTL3 et l'inhibe. L'ANGPTL3 fait partie de la famille des protéines de type angiopoïétine qui s'exprime principalement dans le foie et joue un rôle dans la régulation du métabolisme des lipides en inhibant la lipoprotéine lipase (LPL) et la lipase endothéliale (LE).

Le blocage de l'ANGPTL3 par l'évinacumab abaisse les taux de TG et de HDL-C en libérant respectivement les activités de la LPL et de la LE de l'inhibition de l'ANGPTL3. L'évinacumab réduit le LDL-C indépendamment de la présence du récepteur des LDL (LDLR) en favorisant le traitement des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et la clairance des restes de VLDL en amont de la formation des LDL par un mécanisme dépendant de la LE.

Efficacité et sécurité cliniques

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)

Étude ELIPSE-HoFH

Il s'agissait d'un essai multicentrique, en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo, évaluant l'efficacité et la sécurité de l'évinacumab par rapport au placebo chez 65 patients atteints d'HFHo. L'essai consistait en une période de traitement de 24 semaines en double aveugle et une période de traitement de 24 semaines en ouvert. Au cours de la période de traitement en double aveugle, 43 patients ont été randomisés pour recevoir de l'évinacumab 15 mg/kg IV toutes les 4 semaines et 22 patients pour recevoir un placebo. Les patients suivaient d'autres traitements hypolipémiants (par ex. statines, ézétimibe, anticorps inhibiteurs anti-PCSK9, lomitapide et aphérèse des lipoprotéines). Le diagnostic d'HFHo a été déterminé par des tests génétiques ou par la présence des critères cliniques suivants : antécédents de CT non traités > 500 mg/dl (13 mmol/l) accompagnés soit d'un xanthome avant l'âge de 10 ans, soit de CT > 250 mg/dl (6,47 mmol/l) chez les deux parents. Les patients, quel que soit leur statut de mutation, ont été inclus dans l'essai. Les patients ont été définis comme ayant

des variantes nulles/nulles ou négatives/négatives si les variations n'entraînent que peu ou pas de fonction LDLR résiduelle ; les variantes nulles/nulles ont été définies comme ayant une fonction LDLR < 15 % sur la base de dosages *in vitro* et les variantes négatives/négatives ont été définies comme ayant des codons de terminaison prématurée, des variations au niveau du site d'épissage, des décalages du cadre de lecture, des variations d'insertion/suppression ou de nombre de copies. Dans cet essai, 32,3 % (21 sur 65) des patients avaient des variantes nulles/nulles et 18,5 % (12 sur 65) des patients avaient des variantes négatives/négatives.

Le taux moyen de LDL-C à la référence était de 255,1 mg/dl (6,61 mmol/l) ; dans le sous-ensemble de patients avec des variantes nulles/nulles, ce taux était de 311,5 mg/dl (8,07 mmol/l) et de 289,4 mg/dl (7,50 mmol/l) chez ceux avec des variantes négatives/négatives. À la référence, 93,8 % des patients étaient sous statines, 75,4 % sous ézetimibe, 76,9 % sous un anticorps inhibiteur anti-PCSK9, 21,5 % sous lomitapide et 33,8 % sous aphérèse des lipoprotéines. L'âge moyen à la référence était de 42 ans (intervalle de 12 à 75 ans) avec 12,3 % de ≥ 65 ans ; 53,8 % de femmes, 73,8 % de blancs, 15,4 % d'asiatiques, 3,1 % de noirs et 7,7 % d'autres ou non déclarés.

Le principal critère d'efficacité était le pourcentage de variation du LDL-C entre la référence et la semaine 24. À la semaine 24, la différence de traitement moyenne MC entre l'évinacumab et le placebo en pourcentage de variation moyen du LDL-C par rapport à la référence, était de -49,0 % (IC à 95 % : -65,0 % à -33,1 % ; p < 0,0001). Pour les résultats d'efficacité, voir Tableau 2.

Tableau 2 : Effet de l'évinacumab sur les paramètres lipidiques chez les patients atteints d'HFHo dans l'étude ELIPSE-HoFH

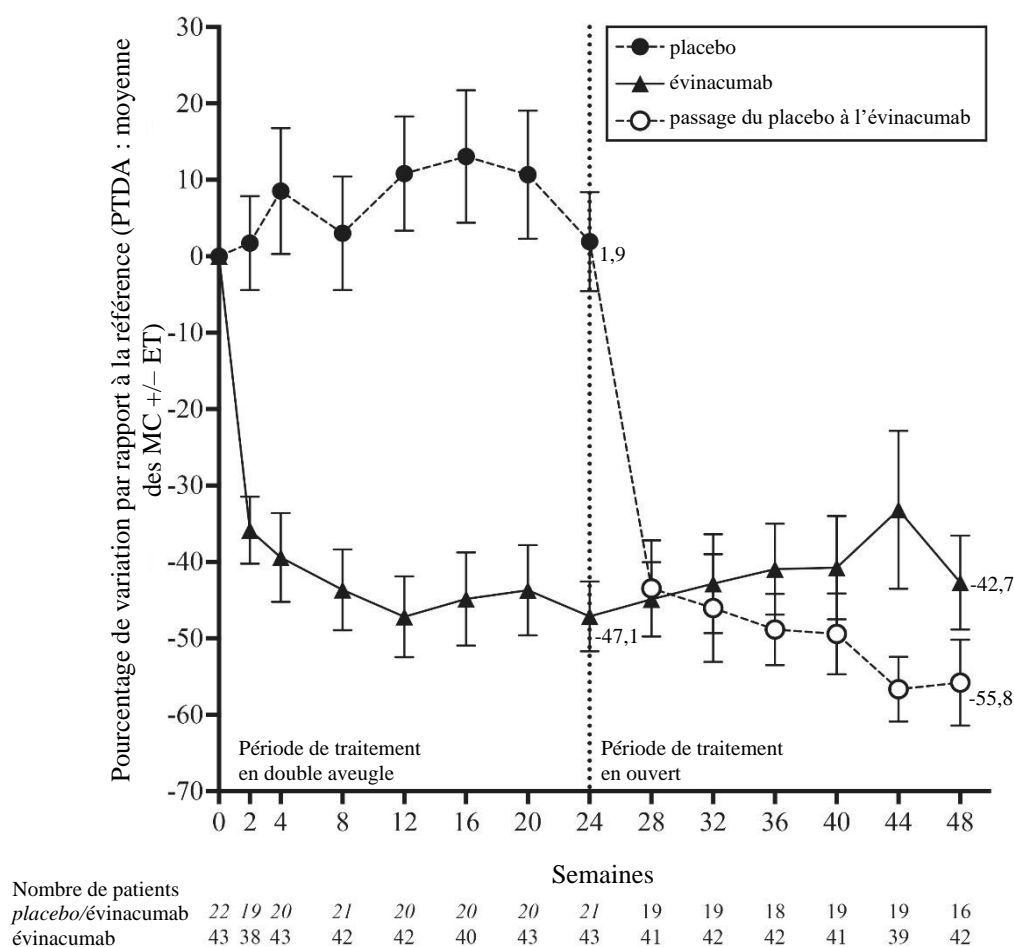
	Référence (moyenne), mmol/l (N = 65)	Pourcentage de variation moyen MC ou de variation par rapport à la référence à la semaine 24		Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	Valeur de p
		évinacumab (N = 43)	placebo (N = 22)		
LDL-C (pourcentage de variation)	6,6	-47,1 %	+1,9 %	-49 % (-65,0 à -33,1)	< 0,0001
LDL-C (variation absolue) (mmol/l)	6,6	-3,5	-0,1	-3,4 (-4,5 à -2,3)	< 0,0001
ApoB (g/l)	1,7	-41,4 %	-4,5 %	-36,9 % (-48,6 à -25,2)	< 0,0001
Non-HDL-C	7,2	-49,7 %	+2,0 %	-51,7 % (-64,8 à -38,5)	< 0,0001
CT	8,3	-47,4 %	+1,0 %	-48,4 % (-58,7 à -38,1)	< 0,0001
TG	1,4	-55,0 %	-4,6 %	-50,4 % (-65,6 à -35,2)	< 0,0001 ^a
HDL-C^b	1,2	-29,6 %	+0,8 %	-	-

^a Valeur nominale de p car le taux de TG ne fait pas partie des principaux critères d'évaluation secondaires

^b Les résultats de pourcentage moyen de variation à la semaine 24 sont présentés sur la base du traitement réel reçu dans la population de sécurité (évinacumab, n = 44 ; placebo, n = 20) ; il n'y a pas de test statistique formel dans la population de sécurité

Après la période de traitement en double aveugle, 64 des 65 patients randomisés ayant intégré la période de traitement en ouvert ont reçu de l'évinacumab. Le pourcentage de variation moyen du LDL-C entre la référence et la semaine 48 allait de -42,7 % à -55,8 %. La Figure 1 montre le pourcentage de variation moyen du LDL-C par rapport à la référence pour la période de traitement en double aveugle et le pourcentage de variation moyen observé pour la période de traitement en ouvert parmi les patients qui étaient sous évinacumab ou placebo au cours de la période de traitement en double aveugle.

Figure 1 : Pourcentage de variation moyen MC calculé du LDL-C par rapport à la référence au cours du temps jusqu'à la semaine 24, et pourcentage de variation moyen observé de la semaine 28 à la semaine 48 et dans l'étude ELIPSE-HoFH



À la semaine 24, la baisse observée du LDL-C avec l'évinacumab était similaire pour tous les sous-groupes prédéfinis, dont l'âge, le sexe, les variantes nulles/nulles ou négatives/négatives, le traitement concomitant par aphérèse des lipoprotéines et les traitements hypolipémiants de fond concomitants (statines, ézétimibe, anticorps inhibiteurs anti-PCSK9 et lomitapide). L'effet de l'évinacumab sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas été déterminé.

Étude ELIPSE-OLE

Il s'agissait d'une étude d'extension multicentrique en ouvert, sur 116 patients atteints d'HFHo. Les données disponibles provenant de 86 patients à 24 semaines ont présenté une baisse de 43 % du LDL-C après un traitement par évinacumab 15 mg/kg IV toutes les 4 semaines en plus d'autres traitements hypolipémiants de fond (par ex. statines, ézétimibe, anticorps inhibiteurs anti-PCSK9, lomitapide et aphérèse des lipoprotéines). Les réductions des valeurs de LDL-C par rapport à la référence étaient cohérentes à 48 et 96 semaines ; la variation moyenne en pourcentage du LDL-C par rapport à la référence était de -43,9 % calculé à 48 semaines (n = 95) et de -37,2 % calculé à 96 semaines (n=63). Les patients, quel que soit leur statut de mutation, ont été inclus dans l'essai, y compris des patients présentant des variantes nulles/nulles ou négatives/négatives.

Population pédiatrique

ELIPSE-HoFH

Dans l'étude ELIPSE-HoFH, un patient adolescent a reçu 15 mg/kg IV d'évinacumab toutes les 4 semaines et 1 patient adolescent a reçu un placebo, en complément d'autres traitements

hypolipémiants (par ex., statines, ézétimibe, anticorps inhibiteurs anti-PCSK9 et aphérèse des lipoprotéines). Les deux patients adolescents présentaient des variantes nulles/nulles du LDLR. À la semaine 24, le pourcentage de variation du LDL-C était de -73,3 % avec l'évinacumab et de +60 % avec le placebo.

ELIPSE-OLE

Dans l'étude ELIPSE-OLE, 14 patients adolescents ont reçu 15 mg/kg IV d'évinacumab toutes les 4 semaines en complément d'autres traitements hypolipémiants (par ex. statines, ézétimibe, anticorps inhibiteurs anti-PCSK9 et aphérèse des lipoprotéines). Deux patients ont intégré l'étude après avoir terminé l'étude ELIPSE-HoFH et 12 patients n'avaient jamais reçu d'évinacumab. Le taux de référence moyen de LDL-C chez ces patients adolescents était de 300,4 mg/dl (7,88 mmol). L'âge moyen était de 14,4 ans (intervalle de 12 à 17 ans) avec 64,3 % de garçons et 35,7 % de filles. À la référence, tous les patients étaient sous statines, 71,4 % sous ézétimibe, 42,9 % sous un inhibiteur anti-PCSK9, et 64,3 % sous aphérèse des lipoprotéines. Quatre patients (28,6 %) avaient des variantes nulles/nulles et 4 patients (28,6 %) avaient des variantes négatives/négatives pour les mutations LDLR. À la semaine 24, le pourcentage de variation du LDL-C était de -55,4 % (n = 12) avec l'évinacumab.

Étude R1500-CL-17100

Il s'agissait d'une étude multicentrique en trois parties, à bras unique, en ouvert, évaluant l'efficacité, la sécurité d'emploi et la tolérance de l'évinacumab chez des patients pédiatriques âgés de ≥ 5 à 11 ans atteints d'HFHo. L'étude comprenait trois parties : la partie A, la partie B et la partie C. La partie A était une étude en ouvert à dose unique visant à évaluer la sécurité d'emploi, la PK et la PD de l'évinacumab 15 mg/kg en IV chez 6 patients atteints d'HFHo, suivie d'une période d'observation de 16 semaines afin de déterminer la dose pour le reste de l'étude. La partie B était une période de traitement en ouvert, à bras unique, de 24 semaines, évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'évinacumab 15 mg/kg en IV toutes les 4 semaines chez 14 patients atteints d'HFHo. La partie C était une étude d'extension de la partie A et de la partie B évaluant la sécurité d'emploi à long terme de l'évinacumab 15 mg/kg en IV toutes les 4 semaines chez 20 patients atteints d'HFHo. Elle consiste en une période de traitement de 48 semaines et en une période de suivi de 24 semaines (en cours). Les patients de la Partie C ont été inclus directement à partir de la Partie A ou de la Partie B.

Les patients recevaient une association de traitements hypolipémiants, y compris des statines à la tolérance maximale, de l'ézétimibe, du lomitapide et une aphérèse des lipoprotéines.

Le diagnostic de HFHo a été établi par des tests génétiques ou par la présence des critères cliniques suivants : antécédents de cholestérol total (CT) non traité > 13 mmol/l (> 500 mg/dl) et TG $< 7,8$ mmol/l (< 690 mg/dl) ET soit xanthome tendineux avant l'âge de 10 ans, soit signes de CT $> 6,47$ mmol/l (> 250 mg/dl) chez les deux parents ; LDL-C $> 3,36$ mmol/l (> 130 mg/dl) ; poids corporel > 15 kg.

Dans l'ensemble, pour les patients de la partie A et de la partie B, le LDL-C moyen à la référence était de 7,8 mmol/l (301,9 mg/dl).

Au début de l'étude, 90 % des patients étaient sous statines, 95 % étaient sous ézétimibe et 60 % recevaient une aphérèse des lipoprotéines.

L'âge moyen à l'inclusion était de 9,0 ans (plage ≥ 5 à < 12 ans) ; 40 % d'hommes et 60 % de femmes ; 70 % de blancs, 5 % de noirs, 10 % d'asiatiques, 5 % d'amérindiens ou de natifs d'Alaska, et 10 % d'autres. Le poids corporel moyen était de 37,9 kg, et l'indice de masse corporelle (IMC) était de 18,8 kg/m².

Dans la partie B, le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la variation en pourcentage du LDL-C calculé entre la référence et la Semaine 24. À la Semaine 24, la variation moyenne en pourcentage du LDL-C calculé par rapport à la référence était de -48,3 % (intervalle de confiance à 95 % : de -68,8 % à -27,8 %). Pour les résultats d'efficacité, voir le Tableau 3.

Tableau 3 : Paramètres lipidiques chez les patients pédiatriques (≥ 5 à 11 ans) atteints d'HFHo sous d'autres traitements hypolipémiants à la Semaine 24

	LDL-C	ApoB	Non-HDL-C	CT	Lp(a)
Référence (moyenne) (N = 14)	6,8 mmol/l (263,7 mg/dl)	168,2 mg/dl (1,682 g/l)	7,3 mmol/l (282,2 mg/dl)	8,1 mmol/l (315,5 mg/dl)	158,6 nmol/l
Pourcentage de variation par rapport à la référence (IC à 95 %)	- 48,3 (de - 68,8 à - 27,8)	- 41,3 (de - 58,9 à - 23,8)	- 48,9 (de - 68,1 à - 29,7)	- 49,1 (de - 64,9 à - 33,2)	- 37,3 (- 42,2 à - 32,3)

À la Semaine 24, la réduction du LDL-C avec l'évinacumab était similaire dans toutes les caractéristiques de référence, y compris l'âge, le sexe, l'activité LDLR limitée, le traitement concomitant par aphérèse des lipoprotéines et les médicaments hypolipémiants de fond concomitants (statines, ézétimibe et lomitapide).

Autres investigations

L'efficacité de l'évinacumab chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois à moins de 5 ans a été extrapolée sur la base d'une modélisation et de simulations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques intégrées (voir rubrique 5.2). Il est attendu que les patients pédiatriques âgés de 6 mois à moins de 5 ans recevant 15 mg/kg d'évinacumab toutes les 4 semaines présentent une variation en pourcentage du LDL-C d'une ampleur similaire ou supérieure à celle des adultes à la semaine 24, tout en atteignant un plateau à des concentrations absolues de LDL-C plus élevées à la semaine 24.

De plus, des données sont disponibles pour 5 patients âgés de ≥ 1 à 5 ans atteints d'HFHo ayant reçu de l'évinacumab dans le cadre d'un usage compassionnel. La dose prescrite d'évinacumab était de 15 mg/kg toutes les 4 semaines, c'est-à-dire une dose identique à celle utilisée chez les enfants plus âgés et les adultes. L'administration de l'évinacumab a mis en évidence une réduction du taux de LDL-C cliniquement significative identique à celle observée chez les patients âgés de ≥ 5 ans dans les études cliniques. Les bénéfices incluaient une réduction du taux de LDL-C de 37,1 % à la semaine 90 chez l'un des patients chez qui la fréquence des plasmaphérèses a été réduite pendant la période de traitement, et des réductions de 43,1 % à la semaine 72, de 66,3 % à la semaine 62, de 77,3 % à la semaine 16, et 75,0 % à la semaine 12, respectivement, chez les autres patients. Les xanthomes ont complètement disparu après environ 1 an de traitement par l'évinacumab chez le patient chez qui la fréquence des plasmaphérèses a été réduite.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament. L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'évinacumab est administré par voie intraveineuse aux patients atteints d'HFHo. Sur la base de la modélisation PK de la population, à la fin de la perfusion à l'état d'équilibre, la $C_{\max} \pm ET$ est de 681 ± 185 mg/l chez les patients adultes après une dose de 15 mg/kg toutes les 4 semaines. Le taux d'accumulation est d'environ 2. La concentration minimale moyenne $\pm ET$ à l'état d'équilibre est de $230 \pm 81,3$ mg/l chez les patients adultes.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre estimé par l'analyse PK de la population chez un individu type de 72 kg était d'environ 4,9 l chez les patients adultes, ce qui indique que l'évinacumab est principalement distribué dans le système vasculaire.

Biotransformation

Les études spécifiques sur le métabolisme n'ont pas été menées car l'évinacumab est une protéine. En tant qu'anticorps monoclonal humain IgG4, l'évinacumab devrait être dégradé en petits peptides et acides aminés par des voies cataboliques de la même manière que les IgG endogènes.

Élimination

L'élimination de l'évinacumab se fait par des voies parallèles, linéaires et non linéaires. À des concentrations plus élevées, l'élimination de l'évinacumab se fait principalement par une voie protéolytique non saturable, tandis qu'à des concentrations plus faibles, c'est l'élimination non linéaire saturable médiée par la cible ANGPTL3 qui prédomine. La demi-vie d'élimination dépend des concentrations sériques d'évinacumab et n'est pas une constante.

Après la dernière dose à l'état d'équilibre de 15 mg/kg IV toutes les 4 semaines, le temps médian pour que les concentrations d'évinacumab descendent en dessous de la limite inférieure de détection (78 ng/ml) est d'environ 21 semaines.

Linéarité/non-linéarité

En raison de la clairance non linéaire, une augmentation proportionnelle légèrement supérieure à la dose a été observée, avec une augmentation de 4,3 fois de l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre ($ASC_{\tau,ss}$) pour une augmentation de 3 fois de la dose de 5 mg/kg à 15 mg/kg IV toutes les 4 semaines.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

L'effet pharmacodynamique d'évinacumab dans la réduction du taux de LDL-C est indirect et médié par la liaison à l'ANGPTL3. La concentration d'ANGPTL3 total augmente par rapport à la référence lors de l'administration d'évinacumab et cette hausse se stabilise lorsque la cible est proche de la saturation. Une fois la cible saturée, une nouvelle augmentation des concentrations d'évinacumab ne devrait pas entraîner de nouvelle réduction du LDL-C.

Populations particulières

Une analyse PK de la population réalisée à partir des données de 183 participants adultes sains et de 139 patients atteints d'HFHo, suggère que les facteurs suivants n'ont aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'évinacumab : l'âge (5 à 75 ans), le sexe, le poids (19,7 à 152 kg) et l'origine ethnique. L'aphérèse n'a pas semblé influencer de façon considérable la pharmacocinétique d'évinacumab.

Population pédiatrique

Il y avait 14 patients âgés de 12 à 17 ans, atteints d'HFHo qui ont reçu l'évinacumab à raison de 15 mg/kg IV toutes les 4 semaines ; les concentrations minimales et maximales à l'état d'équilibre se situaient dans l'intervalle observé chez les patients adultes. La C_{\max} moyenne à l'état d'équilibre était de 566 ± 206 mg/l chez les patients âgés de 12 à < 18 ans atteints d'HFHo.

Pour les 20 patients âgés de 5 à 11 ans atteints d'HFHo recevant l'évinacumab 15 mg/kg en IV toutes les 4 semaines, la concentration minimale moyenne (ET) à l'état d'équilibre de l'évinacumab basée

sur les analyses PK de population était de $160 \pm 57,6$ mg/l et la C_{\max} moyenne (ET) à l'état d'équilibre était de $419 \pm 99,4$ mg/l chez les patients âgés de 5 à 11 ans atteints d'HFHo.

La pharmacocinétique de l'évinacumab chez les patients pédiatriques de moins de 5 ans atteints d'HFHo a été calculée à partir de l'analyse d'un modèle d'extrapolation. Cette analyse a utilisé une modélisation pharmacocinétique de la population et des simulations basées sur des données observées précédemment chez des enfants plus âgés, des adolescents et des adultes, ainsi que des hypothèses sur le développement biologique et les conditions physiopathologiques chez les enfants plus jeunes atteints d'HFHo. Les concentrations minimales moyennes estimées à l'état d'équilibre et les ratios d'accumulation moyens chez les patients âgés de 6 mois à moins de 5 ans étaient plus faibles, mais se situaient dans les fourchettes prévues pour les patients âgés de 5 ans et plus. La concentration maximale moyenne estimée à l'état d'équilibre était de 499 ± 185 mg/l pour les patients âgés de 6 mois à moins de 2 ans et de 513 ± 179 mg/l pour les patients âgés de 2 ans à moins de 5 ans.

Insuffisance rénale

L'évinacumab ne devrait pas subir d'élimination rénale importante. Les concentrations minimales à l'état d'équilibre observées étaient comparables entre les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et les patients présentant une fonction rénale normale. Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

L'évinacumab ne devrait pas subir d'élimination hépatique importante. Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques y compris des études de toxicité juvénile issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Carcinogénicité et mutagénicité

Aucune étude de carcinogénicité et de génotoxicité n'a été menée sur l'évinacumab. Les anticorps monoclonaux ne devraient pas altérer l'ADN ou les chromosomes.

Toxicologie reproductive

Aucun effet sur les marqueurs de substitution de la fertilité des organes reproducteurs mâles et femelles n'a été observé dans une étude de toxicité chronique de 6 mois sur des singes cynomolgus sexuellement matures. Dans les études de reproduction chez l'animal, l'évinacumab a été administré à des lapines gravides par voie sous-cutanée tous les 3 jours, du jour 7 de gestation jusqu'au jour 19 de gestation, pendant l'organogenèse. Une toxicité maternelle (décès néonatal prématuré, perte du fœtus et/ou naissance prématurée) a été observée à toutes les doses et des effets fœtaux (malformations des tissus mous et du squelette) ont été observés à toutes les doses sauf la plus faible (1 mg/kg).

L'exposition systémique moyenne mesurée pendant la période de gestation chez les lapines était inférieure à celle mesurée à la dose maximale recommandée chez l'être humain (DMRH), à savoir 15 mg/kg toutes les 4 semaines. Étant donné que le profil lipidique des lapins diffère significativement de celui des humains, en particulier pendant la gestation, la pertinence clinique de ces résultats est incertaine.

Aucun effet n'a été observé sur le développement embryofœtal lors de l'administration d'évinacumab à des rates gravides par voie sous-cutanée tous les 3 jours, du jour 6 de gestation jusqu'au jour 18 de gestation, pendant l'organogenèse. L'exposition systémique moyenne mesurée pendant la période de gestation chez les rates était inférieure à celle mesurée à la DMRH, à savoir 15 mg/kg toutes les 4 semaines.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Proline
Chlorhydrate d'arginine
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Polysorbate 80
Histidine
Eau pour injections

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

Flacon non ouvert

3 ans

Après dilution

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, il est de la responsabilité de l'utilisateur de suivre les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation avant l'administration.

Si la solution diluée n'est pas administrée immédiatement, elle peut être conservée temporairement, soit :

- réfrigérée à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pendant un maximum de 24 heures entre le moment de la préparation de la perfusion et la fin de la perfusion
- ou
- à une température ambiante n'excédant pas 25 °C pendant un maximum de 6 heures entre le moment de la préparation de la perfusion et la fin de la perfusion

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacon non ouvert

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
Ne pas congeler.
Ne pas agiter.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

2,3 ml de solution à diluer dans un flacon de verre transparent de type 1 de 3 ml avec un bouchon gris en chlorobutyle avec revêtement et un capuchon étanche avec capsule amovible, contenant 345 mg d'évinacumab.

Présentation : 1 flacon.

8 ml de solution à diluer dans un flacon de verre transparent de type 1 de 20 ml avec un bouchon gris en chlorobutyle avec revêtement et un capuchon étanche avec capsule amovible, contenant 1 200 mg d'évinacumab.

Présentation : 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation de la solution

Evkeeza est exclusivement fourni sous forme de flacon à usage unique. Lors de la préparation et de la reconstitution, une technique strictement aseptique doit être utilisée.

- Inspecter visuellement le médicament avant de l'administrer pour vérifier qu'il n'est pas trouble, décoloré ou qu'il ne contient pas de particules.
- Éliminer le flacon si la solution est trouble ou décolorée, ou si elle contient des particules.
- Ne pas agiter le flacon.
- Prélever le volume d'évinacumab requis du ou des flacon(s) en fonction du poids corporel du patient et le transférer dans une poche pour perfusion intraveineuse contenant du chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ou du dextrose 50 mg/ml (5 %) pour perfusion. Mélanger la solution diluée en retournant délicatement la poche.
- La concentration finale de solution diluée doit être comprise entre 0,5 mg/ml et 20 mg/ml.
- Ne pas congeler ni agiter la solution.
- Éliminer tout reste de solution non utilisée présent 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

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlin
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1551/001

EU/1/21/1551/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17 juin 2021

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(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) 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**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES
POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION
DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES
EXCEPTIONNELLES**

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
États-Unis

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Ultragenyx Netherlands B. V.
Evert van de Beekstraat 1, Unit 104
1118 CL Schiphol
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.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

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.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : Afin d'évaluer les résultats de la sécurité à long terme chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) âgés de plus de 6 mois et traités par évinacumab, ainsi que la fréquence et les issues des grossesses chez les patientes atteintes d'HFHo traitées par évinacumab et d'évaluer le processus d'athérosclérose au fil du temps des patients atteints d'HFHo traités par évinacumab et soumis à une imagerie cardiaque, le titulaire de l'AMM doit mener une étude et en soumettre les résultats sur base des données d'un registre de patients atteints d'HFHo.	Les rapports annuels de l'étude seront soumis avec la réévaluation annuelle.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
BOÎTE EN CARTON**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Evkeeza 150 mg/ml solution à diluer pour perfusion
évinacumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 150 mg d'évinacumab.
Chaque flacon de 2,3 ml de solution à diluer contient 345 mg d'évinacumab.
Un flacon de 8 ml de solution à diluer contient 1 200 mg d'évinacumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : proline, chlorhydrate d'arginine, histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

345 mg/2,3 ml
1 200 mg/8 ml
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
Lire la notice avant utilisation.
Exclusivement à usage unique.

**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

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

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

Ne pas congeler.

Ne pas agiter.

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**

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlin
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1551/001

EU/1/21/1551/002

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
ÉTIQUETTE DU FLACON**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Evkeeza 150 mg/ml solution à diluer stérile
évinacumab
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

345 mg/2,3 ml
1 200 mg/8 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Evkeeza 150 mg/ml solution à diluer pour perfusion évinacumab

▼ 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 ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin 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 que Evkeeza et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Evkeeza
3. Comment Evkeeza est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Evkeeza
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Evkeeza et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Evkeeza ?

La substance active d'Evkeeza est l'évinacumab. C'est un type de médicament appelé « anticorps monoclonal ». Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui se fixent à d'autres substances dans l'organisme.

Dans quel cas Evkeeza est-il utilisé ?

Evkeeza est utilisé pour traiter les adultes et les enfants âgés de 6 mois et plus qui présentent des taux de cholestérol très élevés causés par une maladie appelée « hypercholestérolémie familiale homozygote ». Evkeeza est prescrit avec un régime alimentaire faible en matières grasses et d'autres médicaments afin d'abaisser les taux de cholestérol.

L'hypercholestérolémie familiale homozygote est héréditaire et est généralement transmise par les deux parents.

Les personnes atteintes de cette maladie présentent des taux de cholestérol LDL (« mauvais cholestérol ») extrêmement élevés depuis la naissance. Des taux aussi élevés peuvent entraîner des crises cardiaques, des maladies des valves cardiaques ou d'autres problèmes à un âge précoce.

Comment agit Evkeeza ?

L'évinacumab, la substance active d'Evkeeza, se fixe à une protéine présente dans l'organisme, appelée ANGPTL3, et bloque ses effets. L'ANGPTL3 participe au contrôle de la production de cholestérol et le blocage de son activité permet de réduire la production de cholestérol. De cette manière, Evkeeza peut réduire les taux sanguins de cholestérol LDL et ainsi prévenir les problèmes provoqués par les taux élevés de cholestérol LDL.

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

Ne prenez jamais Evkeeza si :

- vous êtes allergique à l'évinacumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant d'utiliser Evkeeza.

Vérifiez si vous présentez les effets indésirables graves

Evkeeza peut provoquer des réactions allergiques graves.

- Si vous présentez tout symptôme d'une réaction allergique sévère, parlez-en immédiatement à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ces symptômes sont mentionnés dans la rubrique 4 sous « Effets indésirables graves ».

Enfants

Evkeeza n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 6 mois car on ne dispose pas de suffisamment d'informations sur son utilisation dans ce groupe de patients.

Autres médicaments et Evkeeza

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et contraception

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

- Evkeeza peut nuire à votre enfant à naître.
- Informez immédiatement votre médecin si vous débutez une grossesse pendant votre traitement par Evkeeza.

Si vous êtes fertile, vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace afin d'éviter toute grossesse.

- Utilisez une méthode contraceptive efficace pendant votre traitement par Evkeeza et
- Utilisez une méthode contraceptive efficace pendant au moins les 5 mois qui suivent la dernière administration d'Evkeeza.

Discutez avec votre médecin de la meilleure méthode de contraception pour vous pendant cette période.

Allaitement

- Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.
- On ne sait pas si Evkeeza est excrété dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est possible qu'Evkeeza vous donne des vertiges et une sensation de fatigue, et puisse affecter votre capacité à faire du vélo, à conduire ou à utiliser des outils ou des machines. Si vous êtes concerné(e) par ces symptômes, ne faites pas de vélo, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines ou d'outils, et informez-en votre médecin (voir rubrique 4).

Evkeeza contient de la proline

Ce médicament contient 30 mg de proline par ml. La proline pourrait être nocive pour les patients atteints d'hyperprolinémie, une maladie génétique rare dans laquelle la proline s'accumule dans le corps. Si vous (ou votre enfant) êtes atteint(e) d'hyperprolinémie, n'utilisez pas ce médicament, sauf si votre médecin vous l'a recommandé.

Evkeeza contient du polysorbate 80

Ce médicament contient 1 mg de polysorbate 80 par ml. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous (ou votre enfant) avez des allergies connues.

3. Comment Evkeeza est-il administré ?

En quelle quantité Evkeeza est-il administré ?

Votre médecin déterminera la quantité de médicament à vous administrer. Cette quantité dépendra de votre poids corporel.

- La dose recommandée est de 15 milligrammes par kilogramme de poids corporel.
- Le médicament vous sera administré environ une fois par mois.

Comment Evkeeza est-il administré ?

Evkeeza est généralement administré par un médecin ou infirmier/ère. Il est administré en goutte-à-goutte dans une veine (« perfusion intraveineuse ») sur une durée de 60 minutes.

Si vous oubliez votre dose d'Evkeeza

Si vous avez manqué un rendez-vous où vous deviez recevoir Evkeeza, parlez-en à votre médecin ou infirmier/ère le plus tôt possible.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

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.

Effets indésirables graves

Réactions allergiques sévères (peu fréquentes : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un des symptômes suivants de réaction allergique sévère (réaction anaphylactique). La perfusion sera immédiatement interrompue et vous pourriez devoir prendre d'autres médicaments pour contrôler la réaction :

- Tuméfaction, principalement des lèvres, de la langue ou de la gorge, compliquant la déglutition ou la respiration
- Problèmes respiratoires ou respiration sifflante
- Sensation d'étourdissement ou évanouissement
- Éruption cutanée, éruption urticarienne
- Démangeaisons

Autres effets indésirables

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquents (peuvent affecter plus de 1 personne sur 10)

- Symptômes de rhume, comme un écoulement du nez (rhinopharyngite).

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Sensation d'étourdissement
- Mal de gorge ou infection des sinus (infection des voies aériennes supérieures)
- Nausée
- Douleur à l'estomac
- Constipation
- Dorsalgie
- Douleur dans les mains ou les pieds (douleur dans les extrémités)

- Symptômes grippaux
- Sensation de fatigue ou d'épuisement (asthénie)
- Réaction liée à la perfusion, comme des démangeaisons au site de perfusion

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants âgés de 5 à 11 ans

Très fréquents (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10)

- Sensation de fatigue (fatigue)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou 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 Evkeeza

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 l'emballage et sur le 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. Ne pas agiter.

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

Ne pas utiliser ce médicament si vous remarquez que la solution est trouble, décolorée ou contient des particules.

Ne pas conserver tout reste de solution pour perfusion en vue d'une réutilisation. Tout reste de solution pour perfusion ne doit pas être réutilisé et doit être jeté conformément aux exigences locales.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Evkeeza

- La substance active est l'évinacumab.

Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 150 mg d'évinacumab.

Chaque flacon contient soit 345 mg d'évinacumab dans 2,3 ml de solution à diluer, soit 1 200 mg d'évinacumab dans 8 ml de solution à diluer.

- Les autres composants sont : proline, chlorhydrate d'arginine, histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Evkeeza et contenu de l'emballage extérieur

La solution à diluer pour perfusion Evkeeza est une solution transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle.

Elle est disponible dans des emballages contenant soit 1 flacon de verre de 2,3 ml de solution à diluer, soit 1 flacon de verre de 8 ml de solution à diluer.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Ultragenyx Germany GmbH
 Rahel-Hirsch-Str. 10
 10557 Berlin

Allemagne

Fabricant

Ultragenyx Netherlands B. V.
Evert van de Beekstraat 1, Unit 104
1118 CL Schiphol
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

BE, BG, CZ, DK, DE, EE, ES, HR, IE, IS, IT, CY, LI, LV, LT, LU, HU, MT, NL, NO, AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE, XI

Ultragenyx Germany GmbH, DE
Tel/Tél/Teл./Tlf/Puh/Sími : + 49 30 20179810

EL

Medison Pharma Greece Single Member Societe Anonyme, EL
Τηλ: +30 210 0100 188

FR

Ultragenyx France SAS, FR
Tél : + 33 1 85 65 37 61 ou 0800 917 924 (numéro vert)

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <mois année>

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament. L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

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>

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

Traçabilité

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

Instructions d'utilisation

Préparation de la solution

Evkeeza est exclusivement fourni sous forme de flacon à usage unique. Lors de la préparation et de la reconstitution, une technique strictement aseptique doit être utilisée.

- Inspecter visuellement le médicament avant de l'administrer pour vérifier qu'il n'est pas trouble, décoloré ou qu'il ne contient pas de particules.
- Éliminer le flacon si la solution est trouble ou décolorée, ou si elle contient des particules.
- Ne pas agiter le flacon.
- Prélever le volume d'évinacumab requis du ou des flacon(s) en fonction du poids corporel du patient et le transférer dans une poche pour perfusion intraveineuse contenant du chlorure de

sodium 9 mg/ml (0,9 %) ou du dextrose 50 mg/ml (5 %) pour perfusion. Mélanger la solution diluée en retournant délicatement la poche.

- La concentration finale de solution diluée doit être comprise entre 0,5 mg/ml et 20 mg/ml.
- Ne pas congeler ni agiter la solution.
- Éliminer tout reste de solution non utilisée présent dans le flacon.

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

Après dilution

Une fois préparée, administrer la solution immédiatement. Si la solution diluée n'est pas administrée immédiatement, elle peut être conservée temporairement, soit :

- réfrigérée à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pendant un maximum de 24 heures entre le moment de la préparation de la perfusion et la fin de la perfusion
- ou
- à une température ambiante n'excédant pas 25 °C pendant un maximum de 6 heures entre le moment de la préparation de la perfusion et la fin de la perfusion

Administration

- Si elle est réfrigérée, amener la solution à température ambiante (jusqu'à 25 °C) avant l'administration.
- L'évinacumab doit être administré en 60 minutes par perfusion intraveineuse via une ligne intraveineuse comportant un filtre stérile intégré ou complémentaire de 0,2 à 5 microns. Ne pas administrer l'évinacumab en injection rapide ou bolus intraveineux.
- Ne pas mélanger d'autres médicaments avec l'évinacumab ou les administrer en même temps via la même ligne de perfusion.

Le débit de la perfusion peut être ralenti, interrompu ou arrêté si le patient présente tout signe de réactions indésirables, notamment des symptômes liés à la perfusion.