

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

Enjaymo 50 mg/ml, solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution pour perfusion contient 50 mg de sutimlimab*.

Un flacon contient 1 100 mg de sutimlimab dans 22 ml

* Le sutimlimab est un anticorps monoclonal (AcM) de type immunoglobuline G4 (IgG4) produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) utilisant la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire

Chaque ml de solution pour perfusion contient 3,5 mg de sodium

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion (perfusion)

Solution opalescente, incolore à jaune pâle, pratiquement exempte de particules visibles, avec un pH d'environ 6,1 et une osmolalité comprise entre 268 et 312 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Enjaymo est indiqué dans le traitement de l'anémie hémolytique des patients adultes atteints de la maladie des agglutinines froides (MAF).

4.2 Posologie et mode d'administration

Enjaymo doit être administré par un professionnel de santé et sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de troubles hématologiques.

Posologie

Les patients doivent être vaccinés conformément aux recommandations locales les plus récentes pour les patients présentant des déficits persistants du complément (voir rubrique 4.4).

La dose recommandée dépend du poids. Pour les patients pesant de 39 kg à moins de 75 kg, la dose recommandée est de 6 500 mg et pour les patients pesant 75 kg ou plus, la dose recommandée est de 7 500 mg. Administrer Enjaymo par voie intraveineuse une fois par semaine pendant les deux premières semaines et toutes les deux semaines par la suite. Enjaymo doit être administré aux temps recommandés du schéma posologique, ou dans les deux jours autour de ces temps (voir rubrique 4.4).

Enjaymo est destiné à une utilisation continue en tant que traitement chronique, sauf si l'arrêt d'Enjaymo s'avère cliniquement indiqué.

Dose manquée

En cas d'oubli de dose, la dose manquée doit être administrée dès que possible. Si la durée après la dernière dose dépasse 17 jours, le traitement doit être réinstauré avec des administrations hebdomadaires pendant les deux premières semaines suivies d'une administration toutes les deux semaines.

Populations spéciales

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints de MAF âgés de 65 ans et plus (voir rubriques 5.1 et 5.2)

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'Enjaymo chez les enfants âgés de < 18 ans dans le traitement de la MAF.

Mode d'administration

Enjaymo est uniquement destiné à une administration par perfusion intraveineuse. Ne pas administrer en injection intraveineuse rapide ou en bolus. Pour les instructions concernant la préparation et l'administration, voir rubrique 6.6.

Après la préparation, la perfusion de Enjaymo doit être administrée par voie intraveineuse aux débits présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 - Tableau de référence des perfusions

Plage de poids	Dose (mg)	Nombre de flacons nécessaires	Volume (ml)	Débit de perfusion maximal
Entre 39 kg et moins de 75 kg	6 500	6	130	130 ml/heure
75 kg ou plus	7 500	7	150	150 ml/heure

Pour les patients atteints d'une maladie cardiopulmonaire, la perfusion peut durer 120 minutes.

Si un effet indésirable survient pendant l'administration d'Enjaymo, la perfusion peut être ralentie ou arrêtée à la discrétion du médecin. En cas de réactions d'hypersensibilité, il convient d'arrêter Enjaymo et d'instaurer un traitement approprié. Le patient doit être surveillé pendant au moins deux heures suivant la fin de la perfusion initiale afin de détecter tout signe ou symptôme de réaction d'hypersensibilité ou de réactions associées à la perfusion. Le patient doit être surveillé pendant une heure après la fin des perfusions suivantes pour détecter tout signe ou symptôme de réactions associées à la perfusion.

Perfusion à domicile

La perfusion à domicile doit être réalisée par un professionnel de santé.

La décision d'envisager une perfusion à domicile doit être basée sur les caractéristiques cliniques individuelles du patient et ses besoins individuels. Le relais des perfusions de l'établissement hospitalier à l'administration à domicile implique de s'assurer que l'infrastructure et les ressources adéquates sont en place et conformes aux prescriptions du médecin traitant. La perfusion d'Enjaymo à domicile peut être envisagée pour les patients qui ont bien toléré leurs perfusions dans un établissement hospitalier et qui n'ont pas présenté de réactions associées à la perfusion. Les comorbidités sous-jacentes du patient et sa capacité à se conformer aux exigences de la perfusion à domicile doivent être prises en compte lors de l'évaluation de l'éligibilité du patient à la perfusion à domicile. En outre, les critères suivants doivent être pris en compte :

- Le patient ne doit pas présenter d'affection concomitante en cours qui, de l'avis du médecin, peut exposer le patient à un risque plus élevé lorsqu'il reçoit une perfusion à domicile plutôt qu'en milieu hospitalier. Une évaluation complète doit être effectuée avant l'instauration de la perfusion à domicile pour s'assurer que le patient est stable sur le plan médical.
- Le patient doit avoir reçu avec succès une perfusion d'Enjaymo dans un contexte clinique (hospitalier ou ambulatoire) pendant au moins 3 mois sous la supervision d'un médecin ou d'un prestataire de soins expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de MAF.
- Le patient doit être disposé à se conformer aux procédures de perfusion à domicile et aux recommandations du médecin traitant ou d'un prestataire de soins.
- Le professionnel de santé qui administre la perfusion à domicile doit être disponible à tout moment pendant la perfusion à domicile et pendant au moins 1 heure après la perfusion.

Si le patient présente des effets indésirables pendant la perfusion à domicile, la perfusion doit être arrêtée immédiatement, un traitement médical approprié doit être instauré (voir rubrique 4.4) et le médecin traitant doit être averti. Dans de tels cas, le médecin traitant doit décider si des perfusions ultérieures doivent avoir lieu et, si tel est le cas, si les perfusions doivent être administrées à l'hôpital ou dans un cadre de soins ambulatoires supervisés.

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.

Infections

Enjaymo cible la voie classique du complément (CP) qui se lie spécifiquement au composant 1 de la protéine du complément, sous-composant s (C1s) empêchant le clivage de la protéine C4 du complément. Bien que la lectine et les autres voies restent intactes, les patients peuvent présenter une sensibilité accrue aux infections graves, en particulier les infections causées par des bactéries encapsulées comme *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenza*. Les patients doivent être vaccinés contre les bactéries encapsulées avant le début du traitement par Enjaymo, se référer au paragraphe « Vaccinations » ci-dessous.

Dans les études cliniques sur la MAF, des infections graves, y compris un sepsis, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par Enjaymo (voir rubrique 4.8). Enjaymo ne doit pas être initié à des patients atteints d'infections actives et sévères. Les patients devraient être surveillés pour détecter les premiers signes et symptômes d'infections et doivent être informés de consulter immédiatement un médecin si de tels symptômes surviennent.

Les patients atteints d'hépatite virale et de VIH ont été exclus des études cliniques. Avant et pendant le traitement, les patients doivent informer leur médecin s'ils ont reçu un diagnostic d'hépatite B, d'hépatite C ou d'infection par le VIH. Il convient de faire preuve de prudence lorsque vous traitez des patients ayant des antécédents d'hépatite B, d'hépatite C ou d'infection par le VIH.

Vaccinations

Les patients doivent être vaccinés conformément aux recommandations locales les plus récentes pour les patients présentant des déficits persistants en complément, y compris les vaccins antiméningococciques et antistreptococciques. Les patients doivent faire l'objet d'une revaccination conformément aux recommandations locales.

Il convient d'immuniser les patients sans antécédents de vaccination contre les bactéries encapsulées au moins 2 semaines avant l'administration de la première dose d'Enjaymo. Si un traitement urgent par Enjaymo est indiqué chez un patient non vacciné, les vaccins doivent être administrés dès que possible. Les bénéfices et les risques d'une prophylaxie par antibiotiques pour la prévention des infections chez les patients recevant Enjaymo n'ont pas été établis.

Réactions d'hypersensibilité

Comme avec d'autres produits protéiques, l'administration d'Enjaymo peut entraîner des réactions d'hypersensibilité, y compris une anaphylaxie. Dans les études cliniques, aucune réaction d'hypersensibilité grave n'a été observée avec Enjaymo. En cas de réactions d'hypersensibilité, il convient d'arrêter Enjaymo et d'instaurer un traitement approprié.

Réactions associées à la perfusion

L'administration d'Enjaymo peut entraîner des réactions associées à la perfusion pendant la perfusion ou immédiatement après celle-ci (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter des réactions associées à la perfusion. Si une réaction survient, la perfusion doit être arrêtée et un traitement approprié instauré.

Lupus érythémateux systémique (LES)

Les personnes présentant un déficit héréditaire dans la voie classique du complément présentent un risque plus élevé de développer un LES. Les patients atteints de LES ont été exclus des études cliniques avec Enjaymo. Les patients traités par Enjaymo devraient faire l'objet d'une surveillance visant à détecter les signes et symptômes de LES et d'une évaluation appropriée. Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration d'Enjaymo chez des patients atteints de LES ou ceux qui développent des signes et symptômes de LES.

Surveillance des manifestations de la MAF après l'arrêt d'Enjaymo

Les effets sur l'hémolyse diminuent après la fin du traitement. Les patients doivent donc être étroitement surveillés pour détecter des signes et symptômes d'hémolyse en cas d'arrêt du traitement.

Sodium

Ce médicament contient 3,5 mg par ml ou 77 mg de sodium par flacon, ce qui est équivalent à 3,85 % 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. Enjaymo est un candidat peu probable pour les interactions médicamenteuses médiées par le cytochrome P450, car il s'agit d'une protéine humaine recombinante. L'interaction du sutimlimab avec les substrats des CYP n'a pas été étudiée. Cependant,

le sutimlimab diminue les taux de cytokines pro-inflammatoires chez les patients, telles que l'IL-6 qui est connue pour supprimer l'expression des enzymes hépatiques spécifiques du CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4). Par conséquent, la prudence est de mise chez les patients qui commencent ou arrêtent un traitement par le sutimlimab et qui reçoivent aussi des substrats du CYP450 3A4, 1A2, 2C9 ou 2C19, en particulier ceux ayant une marge thérapeutique étroite (comme la warfarine, la carbamazépine, la phénytoïne et la théophylline) ; si nécessaire, les doses devraient être ajustées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du sutimlimab chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les anticorps IgG humains sont connus pour traverser la barrière placentaire ; par conséquent, le sutimlimab peut être transmis de la mère au fœtus en développement.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du sutimlimab pendant la grossesse. Le sutimlimab ne doit être administré pendant la grossesse que s'il est clairement indiqué.

Allaitement

Les IgG humaines sont connues pour être excrétées dans le lait maternel pendant les premiers jours après la naissance et diminuent à de faibles concentrations par la suite ; par conséquent, il n'est pas exclu qu'elles constituent un risque pour un enfant allaité durant cette courte période. On ne sait pas si le sutimlimab/métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement sutimlimab en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement maternel pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les effets du sutimlimab sur la fertilité masculine et féminine n'ont pas été étudiés chez l'animal. Dans des études à doses répétées de sutimlimab avec des expositions jusqu'à environ 4 fois la dose recommandée chez l'homme, aucun effet sur les organes reproducteurs n'a été observé chez les singes cynomolgus.

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

Enjaymo n'a aucun effet ou qu'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 effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques CADENZA et CARDINAL avec Enjaymo étaient céphalées, hypertension, infection des voies urinaires, infection des voies aériennes supérieures, nasopharyngite, nausées, douleur abdominale, réactions associées à la perfusion et cyanose (rapportée comme acrocyanose).

Tableau des effets indésirables

L'évaluation de la sécurité d'emploi d'Enjaymo chez les patients atteints de MAF a été principalement basée sur les données de 66 patients qui ont participé à l'étude de phase 3, randomisée, contrôlée contre placebo (CADENZA) et l'étude, en ouvert, à bras unique (CARDINAL).

Les effets indésirables observés dans les études CADENZA et CARDINAL, sont présentés dans le Tableau 2 par catégories de fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Liste des effets indésirables dans les études CADENZA et CARDINAL

Classe de système d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations	Infection des voies urinaires Cystite Infection des voies aériennes supérieures ^a Nasopharyngite ^b Gastro-entérite Rhinite	Infections des voies aériennes inférieures ^c Sepsis urinaire Infection des voies urinaires à Escherichia Infection bactérienne des voies urinaires Cystite bactérienne Herpès buccal Virémie à Herpès simplex Zona Herpès simplex
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fièvre ^f Sensation de froid ^f Réactions associées à la perfusion ^f
Affections du système nerveux	Céphalées	Aura ^b Vertiges ^{f*}
Affections vasculaires	Hypertension ^d Cyanose (rapportée comme acrocyanose) Phénomène de Raynaud	Hypotension ^{f*} Cardiomyopathie de stress ^f
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale ^e Nausées	Diarrhée ^f Dyspepsie ^f Ulcère aphteux ^f
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Gêne thoracique ^{f*}
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit ^{f*}

^a**Infection des voies aériennes supérieures** : Bronchite, infection virale des voies aériennes supérieures

^b**Nasopharyngite** : Nasopharyngite, pharyngite

^c**Infection des voies aériennes inférieures** : Klebsiella pneumonia, pneumonie COVID-19, infection des voies aériennes inférieures, infection virale des voies aériennes, infection des voies aériennes, pneumonie

^d**Hypertension** : Hypertension, augmentation de la pression artérielle, hypertension essentielle, crise hypertensive, hypertension dite «blouse blanche»

^e**Douleur abdominale** : Douleur abdominale, douleur dans la partie basse de l'abdomen, douleur dans la partie haute de l'abdomen, sensibilité à l'abdomen

^fRéactions associées à la perfusion : Toutes sont survenues dans les 24 heures suivant le début de la perfusion d'Enjaymo. **^{*}Les événements évoquant des réactions d'hypersensibilité** sont inclus dans le tableau.

Infections graves

Sur les 66 patients ayant participé aux études CADENZA et CARDINAL, des infections graves ont été rapportées chez 10 (15,2 %) patients. Les infections graves listées dans le tableau des effets indésirables sont les infections de l'appareil respiratoire [pneumonie à *Klebsiella* (n=1), infection de l'appareil respiratoire (n=1), pneumonie COVID-19 (n=1)], les infections des voies urinaires, [les sepsis urinaires (n=1), les infections des voies urinaires (n=1), les infections bactériennes des voies urinaires (n=1)], le zona (n = 1). Le sutimlimab a été arrêté chez un patient en raison d'une infection grave de pneumonie à *Klebsiella* d'issue fatale. Aucun autre événement mortel d'infection n'a été rapporté. Voir la rubrique 4.4 pour plus d'informations sur les recommandations vaccinales en cas d'infections graves et sur la surveillance des premiers signes et symptômes d'infections.

Immunogénicité

L'immunogénicité du sutimlimab a été évaluée chez les patients atteints de MAF dans les études CARDINAL et CADENZA à l'inclusion, pendant la période de traitement et à la fin du traitement (Semaine 26). Deux des 24 patients (8,3 %) inclus dans l'étude CARDINAL ayant reçu au moins une dose de sutimlimab ont développé des anticorps anti-médicament (AAM) sous traitement. Dans l'étude CADENZA, 6 patients sur 42 traités par sutimlimab (14,3 %) ont développé des AAM sous traitement. Ces AAM étaient transitoires avec un titre faible et n'étaient pas associés à des changements dans le profil pharmacocinétique, la réponse clinique ou les effets indésirables.

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

Chez les patients présentant un surdosage, une interruption immédiate de la perfusion et une surveillance étroite sont recommandées.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs du complément, Code ATC : L04AJ04

Mécanisme d'action

Le sutimlimab est un anticorps monoclonal (AcM) de sous-classe 4 (IgG4) qui inhibe la voie classique du complément et se lie spécifiquement au composant 1 de la protéine du complément, le sous-composant s (C1s), une protéase sérine qui clive C4. Les activités de la voie des lectines et de la voie alterne du complément ne sont pas inhibées par le sutimlimab. L'inhibition de la voie classique du complément au niveau de C1s empêche le dépôt d'opsonines du complément à la surface des globules rouges, ce qui entraîne l'inhibition de l'hémolyse chez les patients atteints de MAF et empêche la génération des anaphylatoxines pro-inflammatoires C3a et C5a et du complexe terminal du complément en aval C5b-9.

Efficacité et sécurité cliniques

Une inhibition supérieure à 90 % de la voie du complément a été observée après la première perfusion d'Enjaymo et les taux de C4 ont été rétablis à des niveaux normaux (0,2 g/l) chez les patients atteints de MAF dans la semaine suivant la première dose d'Enjaymo.

L'efficacité et la tolérance d'Enjaymo chez des patients atteints de la maladie des agglutinines froides (MAF) ont été évaluées dans une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo (CADENZA) chez 42 patients (n = 22 sous Enjaymo et n = 20 sous placebo) et dans une étude de phase 3, en ouvert, à bras unique (CARDINAL) chez 24 patients pendant une durée de 26 semaines. Après la fin des périodes de traitement de six mois (partie A), les patients des deux études ont continué à recevoir Enjaymo dans une phase d'extension à long terme de sécurité et de durabilité de la réponse (partie B) pendant 12 mois supplémentaires (CADENZA) et 24 mois (CARDINAL) après le dernier patient sorti de la partie A. Les deux études comprenaient un suivi de 9 semaines après la dernière dose d'Enjaymo. Les principaux critères d'éligibilité étaient un taux d'hémoglobine (Hb) à l'inclusion ≤ 10 g/dl et une hémolyse active avec un taux de bilirubine supérieur à la plage de référence normale. Les patients atteints du syndrome des agglutinines froides (CAS) ont été exclus. Les patients de l'étude CADENZA n'avaient pas d'antécédents de transfusion dans les 6 mois, ou de plus d'une transfusion sanguine dans les 12 mois précédant l'inclusion dans l'étude, tandis que les patients inclus dans l'étude CARDINAL avaient des antécédents d'au moins une transfusion sanguine documentée dans les 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude. Les patients ont reçu 6 500 mg pour un poids compris entre 39 et < 75 kg ou 7 500 mg d'Enjaymo pour un poids ≥ 75 kg par voie intraveineuse sur environ 60 minutes le Jour 0 et le Jour 7, puis tous les 14 jours par la suite. Les principales caractéristiques de la population de l'étude sont résumées dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 - Caractéristiques à l'inclusion des patients dans les études cliniques

Paramètres	Statistiques	CADENZA		CARDINAL
		Placebo N = 20	Enjaymo N = 22	Enjaymo N = 24
Âge	Moyenne Min. ; Max.	68,2 51 ; 83	65,3 46 ; 88	71,3 55 ; 85
Sexe Masculin Féminin	n (%)	4 (20,0) 16 (80,0)	5 (22,7) 17 (77,3)	9 (37,5) 15 (62,5)
Poids	Moyenne, kg Min. ; Max.	64,9 48 ; 95	66,8 39 ; 100	67,8 40 ; 112
Hémoglobine	Moyenne, g/dl	9,33	9,15	8,59
Bilirubine (totale)*	$\mu\text{mol/l}$	35,77 (1,75 \times LSN)	41,17 (2 \times LSN)	53,26 (2,6 \times LSN [†])
Antécédents de transfusion Au cours des 6 derniers mois Au cours des 12 derniers mois	Nombre moyen de transfusions (plage)	0 0	0 0,14 (0 ; 1)	3,2 (1 ; 19) 4,8 (1 ; 23)
Échelle de la fatigue de FACIT [†]	Moyenne	32,99	31,67	32,5

*N = 21 dans l'étude CARDINAL ; Placebo N = 18 et Enjaymo N = 20 dans l'étude CADENZA, pour les données de bilirubine excluant les patients présentant un résultat positif ou aucun résultat de test disponible pour le syndrome de Gilbert.

[†]LSN : limite supérieure de la normale, FACIT : Évaluation fonctionnelle du traitement des maladies chroniques (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, FACIT). Le score FACIT-Fatigue est mesuré sur une échelle de 0 (pire fatigue) à 52 (pas de fatigue).

Étude CADENZA

Quarante-deux patients ont été randomisés pour recevoir Enjaymo (n = 22) ou un placebo (n = 20) jusqu'à la Semaine 25.

L'efficacité était basée sur la proportion de patients qui répondaient aux critères d'évaluation principaux : augmentation du taux d'Hb $\geq 1,5$ g/dl au moment de l'évaluation du traitement (valeur moyenne des Semaines 23, 25 et 26) par rapport à l'inclusion, absence de transfusion sanguine de la Semaine 5 à la Semaine 26, et absence de traitement pour une MAF au-delà de ce qui était autorisé par le protocole de la Semaine 5 à la Semaine 26. Les patients recevaient une transfusion sanguine s'ils atteignaient le seuil d'hémoglobine suivant : Hb < 7 g/dl ou Hb < 9 g/dl symptomatique. Les traitements interdits comprenaient le rituximab administré seul ou en association avec des agents cytotoxiques.

L'efficacité a été évaluée de manière plus approfondie par les deux critères d'évaluation secondaires clés suivants : effet d'Enjaymo par rapport à l'inclusion sur la variation moyenne du taux d'Hb et le score FACIT-Fatigue pour évaluer la variation de la qualité de vie. Les autres critères d'évaluation secondaires étaient les mesures biologiques de l'hémolyse, y compris la variation du taux moyen de la bilirubine totale, par rapport à l'inclusion. Les données d'efficacité supportives recueillies comprenaient l'utilisation de transfusions après cinq semaines de traitement.

Les résultats d'efficacité sont décrits dans les Tableaux 4 et 5 ci-dessous.

Tableau 4 - Résultats d'efficacité chez les patients atteints de MAF dans l'étude CADENZA – Partie A

Paramètres	Statistiques	Placebo N = 20	Enjaymo N = 22	Effet du traitement
Répondeurs^a	% (IC à 95 %)	3 (15) (3,2 ; 37,9)	16 (72,7) (49,8 ; 89,3)	
	Odds ratio (IC à 95 %)			15,94 (2,88 ; 88,04)
	valeur de p			< 0,001
Hémoglobine	Variation du taux moyen par rapport à l'inclusion (moyenne des MC [†]), g/dl	0,09	2,66	2,56
	IC à 95 % de la moyenne des MC	(-0,5 ; 0,68)	(2,09 ; 3,22)	(1,75 ; 3,38)
	valeur de p			< 0,001
Nombre moyen de transfusions (Semaine 5 à Semaine 26)	n (ET)	0,5 (1,1)	0,05 (0,2)	NC
Échelle de la fatigue de FACIT[†]	Moyenne	33,66	43,15	

Paramètres	Statistiques	Placebo N = 20	Enjaymo N = 22	Effet du traitement
	Variation du taux moyen par rapport à l'inclusion (moyenne des MC [†])	1,91	10,83	8,93
	IC à 95 % de la moyenne des MC	(-1,65 ; 5,46)	(7,45 ; 14,22)	(4 ; 13,85)
	valeur de p			< 0,001
Bilirubine totale*	Moyenne, μmol/l	33,95	12,12	
	Variation du taux moyen par rapport à l'inclusion	-1,83	-22,13	NC
	Nombre de patients normalisés (%)	4 (22,2 %)	15 (88,2 %)	

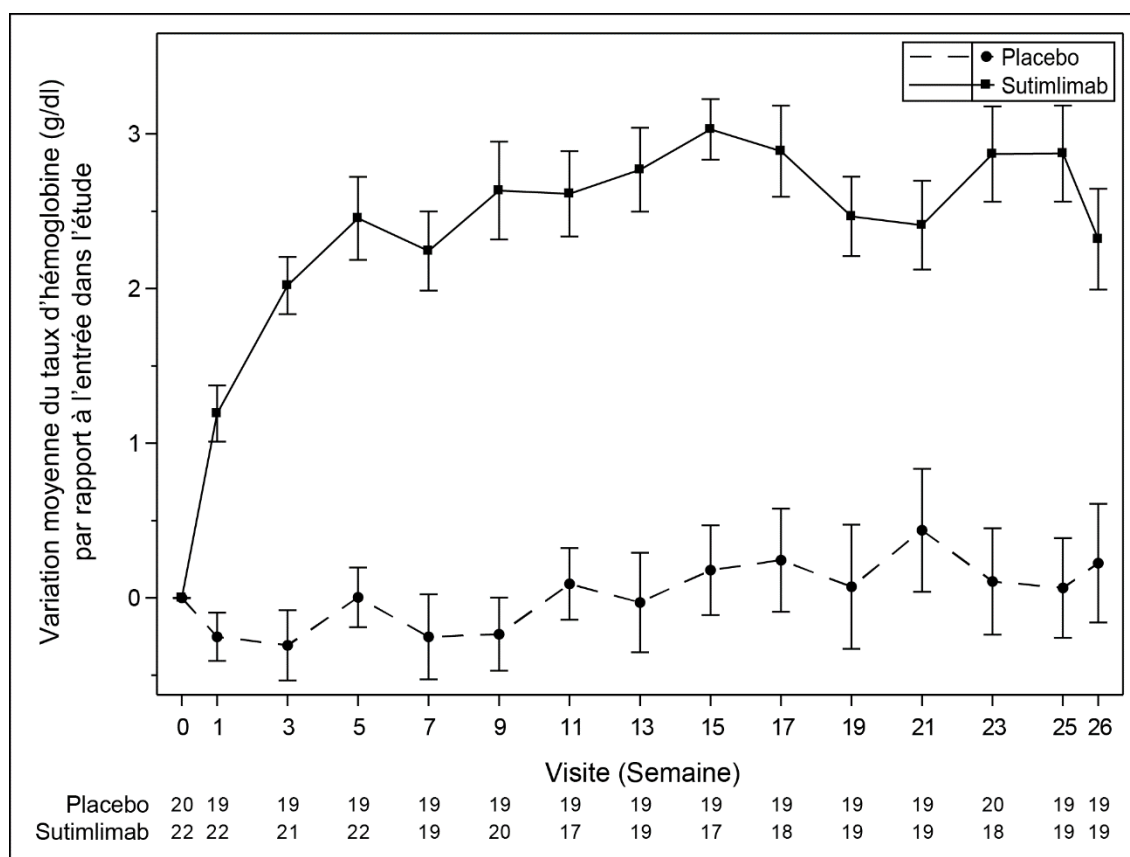
*Un répondeur a été défini comme un patient présentant une augmentation du taux d'hémoglobine $\geq 1,5$ g/dl par rapport à l'inclusion au moment de l'évaluation du traitement (valeur moyenne des Semaines 23, 25 et 26), aucune transfusion sanguine de la Semaine 5 à la Semaine 26, et aucun traitement pour les MAF au-delà de ce qui était autorisé par le protocole de la Semaine 5 à la Semaine 26.

*N = 18 pour le placebo et N = 17 pour Enjaymo, pour les données de bilirubine excluant les patients présentant un résultat de test positif ou non disponible pour le syndrome de Gilbert

†MC : moindre carré, FACIT : évaluation fonctionnelle du traitement des maladies chroniques, NC : non calculé.

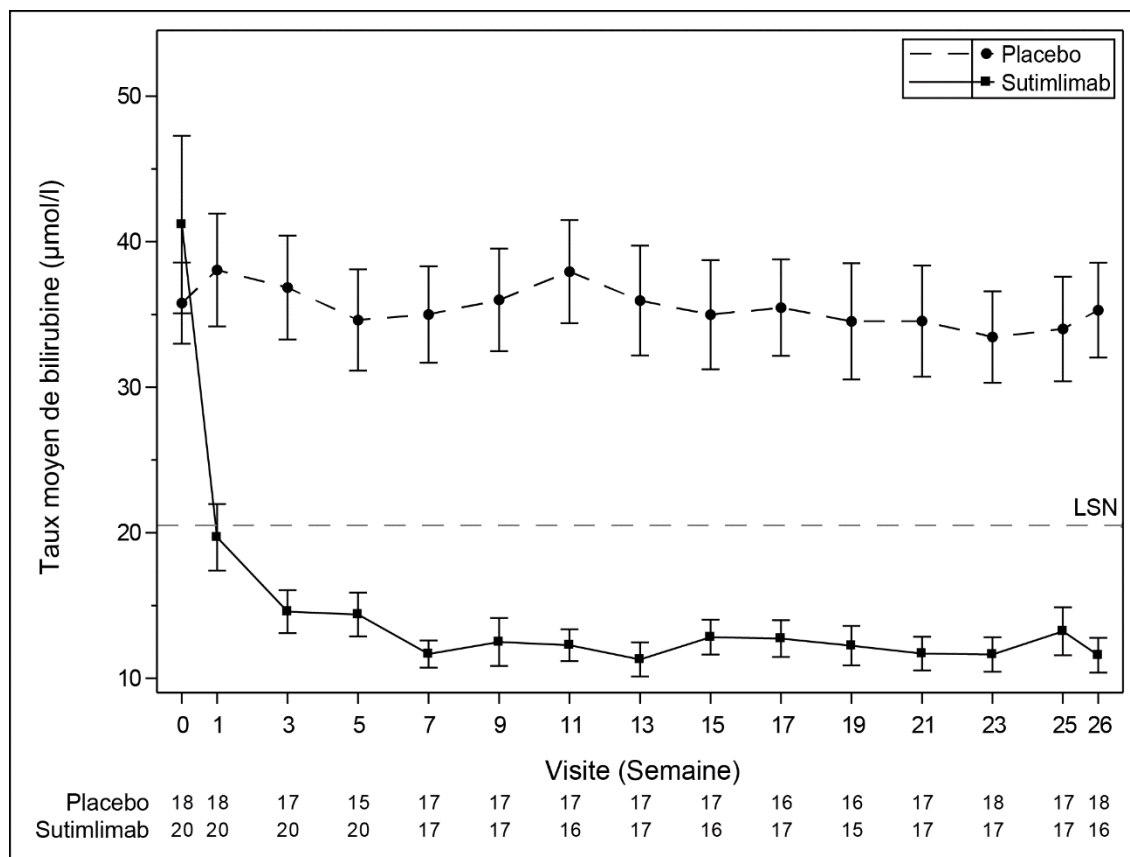
La variation moyenne du taux d'hémoglobine (Hb) par rapport à l'inclusion est présentée dans la Figure 1 ci-dessous.

Figure 1 - Étude CADENZA Partie A : représentation graphique de la variation moyenne du taux d'hémoglobine (g/dl) (\pm ET) par rapport à l'inclusion par visite



Les taux moyens de bilirubine par visite sont présentés dans la Figure 2 ci-dessous.

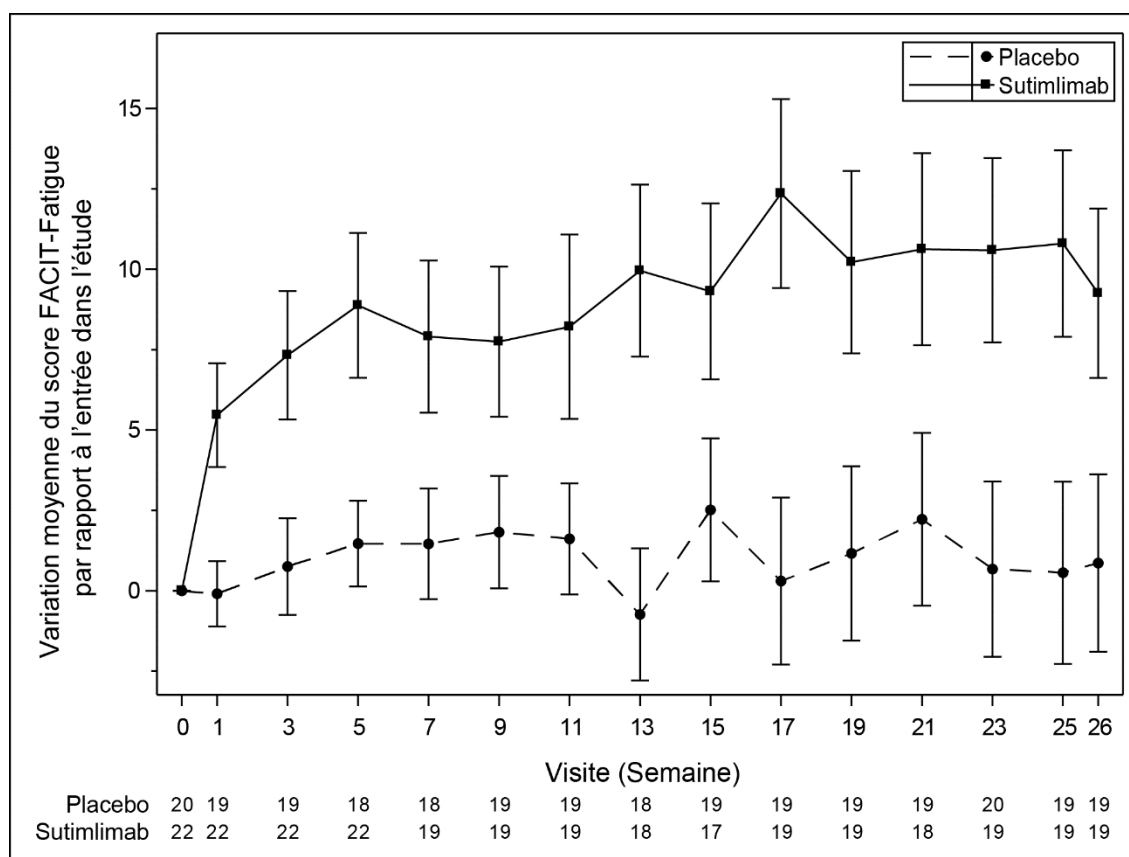
Figure 2 - Étude CADENZA Partie A : représentation graphique du taux moyen de la bilirubine ($\mu\text{mol/l}$) (\pm ET) par visite (à l'exclusion des sujets présentant un résultat de test positif ou inconnu pour le syndrome de Gilbert)



Qualité de vie liée à la santé

Dans la Partie A, les augmentations des scores moyens FACIT-fatigue sont présentées dans la Figure 3 ci-dessous.

Figure 3 - Étude CADENZA Partie A : représentation graphique de la variation moyenne du score FACIT-Fatigue (SE) par visite – Analyse complète des données



Dans la Partie B, les taux moyens d'hémoglobine ont été maintenus >11 g/dl et une normalisation soutenue des taux moyens de bilirubine ont été observés indiquant une diminution maintenue de l'hémolyse. Les améliorations du score FACIT-Fatigue observés dans la Partie A ont été maintenues.

Après la dernière dose d'Enjaymo dans l'étude, des signes et des symptômes récurrents d'hémolyse ont été observés. L'hémoglobine moyenne, neuf semaines après la dernière dose dans la Partie B, a diminué de 2,41 g/dl (ET : 2,21) et la bilirubine moyenne a augmenté de 21,80 $\mu\text{mol/l}$ (ET : 18,14) par rapport aux dernières valeurs disponibles pendant le traitement. Le score moyen FACIT-Fatigue est revenu à un niveau proche des niveaux de référence, à 31,29 avec une variation moyenne (ET) de -1,40 (11,48) par rapport à l'inclusion.

Étude CARDINAL

Vingt-quatre patients ont reçu Enjaymo jusqu'à la Semaine 25.

L'efficacité était basée sur la proportion de patients qui répondaient aux critères d'évaluation principaux : augmentation du taux d'Hb ≥ 2 g/dl par rapport à l'inclusion ou un taux d'Hb ≥ 12 g/dl au moment de l'évaluation du traitement (valeur moyenne des Semaines 23, 25 et 26), absence de transfusion sanguine de la Semaine 5 à la Semaine 26, et absence de traitement de la MAF au-delà de ce qui était autorisé par le protocole de la Semaine 5 à la Semaine 26. Les patients recevaient une transfusion sanguine s'ils atteignaient le seuil d'hémoglobine suivant : Hb < 7 g/dl ou Hb < 9 g/dl symptomatique. Les traitements interdits comprenaient le rituximab administré seul ou en association avec des agents cytotoxiques.

L'efficacité a été évaluée de manière plus approfondie par les critères d'évaluation secondaires suivants : l'effet d'Enjaymo sur l'hémoglobine et mesures biologiques de l'hémolyse, y compris la variation du taux moyen de la bilirubine totale par rapport à l'inclusion. La variation de la qualité de vie a été évaluée par la variation moyenne du score FACIT-Fatigue par rapport à l'inclusion comme critère d'évaluation secondaire. Les données d'efficacité supportives recueillies comprenaient l'utilisation de transfusions après cinq semaines de traitement.

Le Tableau 5 présente les résultats d'efficacité chez les patients atteints de MAF dans l'étude CARDINAL.

Tableau 5 - Résultats d'efficacité chez les patients atteints de MAF dans l'étude CARDINAL – Partie A

Paramètres	Statistiques	Enjaymo N = 24
Répondeur ^a	n (%)	13 (54)
Hémoglobine	Variation du taux moyen par rapport à l'inclusion (moyenne des MC [†]), g/dl IC à 95 % de la moyenne des MC	2,60 (0,74 ; 4,46)
Nombre moyen de transfusions (Semaine 5 à Semaine 26)	n	0,9
Bilirubine totale*	Moyenne, µmol/L Variation du taux moyen par rapport à l'inclusion (moyenne des MC [†]) Nombre de patients normalisés (%)	15,48 (0,76 × LSN [†]) -38,18 13 (54,2)
Échelle de la fatigue de FACIT [†]	Moyenne Variation du taux moyen par rapport à l'inclusion (moyenne des MC [†]) IC à 95 % de la moyenne des MC	44,26 10,85 (8,0 ; 13,7)

^aUn répondeur a été défini comme un patient présentant une augmentation du taux d'Hb ≥ 2 g/dl ou un taux d'Hb ≥ 12 g/dl au moment de l'évaluation du traitement (valeur moyenne des Semaines 23, 25 et 26), aucune transfusion sanguine de la Semaine 5 à la Semaine 26, et aucun traitement pour les MAF au-delà de ce qui était autorisé par le protocole de la Semaine 5 à la Semaine 26.

*N = 21 pour les données de bilirubine excluant les patients atteints du syndrome de Gilbert

[†]MC : moindre carré, LSN : limite supérieure de la normale, FACIT : évaluation fonctionnelle du traitement des maladies chroniques

Dans la Partie B, les taux moyens d'hémoglobine ont été maintenus >11 g/dl et une normalisation soutenue des taux moyens de bilirubine a été observée indiquant une diminution maintenue de l'hémolyse.

Après la dernière dose d'Enjaymo dans l'étude, des signes et des symptômes récurrents d'hémolyse ont été observés. L'hémoglobine moyenne, neuf semaines après la dernière dose dans la Partie B, a diminué de 2,28 g/dl (ET : 1,80) et la bilirubine moyenne a augmenté de 24,27 µmol/l (ET : 13,51) par rapport aux dernières valeurs disponibles pendant le traitement. Le score moyen FACIT-Fatigue est revenu vers les niveaux de référence, avec une variation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion de 1,05 (8,15).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Enjaymo dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans

le traitement de la maladie des agglutinines froides primaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Sujets âgés

La majorité des patients (43/66, 65 %) inclus dans les études cliniques avec Enjaymo pour la MAF étaient âgés de 65 ans ou plus. L'expérience clinique rapportée n'a pas permis d'identifier de différences dans les réponses entre les patients âgés de plus de 65 ans et les patients plus jeunes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique (PK) du sutimlimab a été caractérisée chez 24 patients (CARDINAL) et 42 patients (CADENZA), qui incluaient 51 patients traités à des doses de 6 500 mg et 15 patients traités à des doses de 7 500 mg selon les posologies recommandées. Les expositions totales à l'état d'équilibre du schéma posologique proposé sont présentées dans le Tableau 6.

Tableau 6 - Paramètres d'exposition moyens (ET) à l'état d'équilibre

CARDINAL et CADENZA	Dose (mg)	C_{min} (µg/ml)*	AUC_{ss} (µg·h/ml)*
Moyenne (ET)	6 500 (n = 51) 7 500 (n = 15)	1 397 (721) 1 107 (661)	697 499 (256 234) 576 017 (253 776)

* Abréviations : AUC_{ss} = aire sous la courbe entre 2 doses consécutives après l'obtention de l'état d'équilibre (area under the curve at steady state) ; C_{min} = concentration minimale à l'état d'équilibre définie comme 1 heure avant l'administration de la dose suivante

L'état d'équilibre a été atteint à la Semaine 7 après le début du traitement par le sutimlimab, avec un rapport d'accumulation inférieur à 2.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre dans les compartiments central et périphérique était d'environ 5,8 l chez les patients atteints de MAF.

Biotransformation

Le sutimlimab est une protéine. Il est généralement reconnu que les anticorps sont métabolisés par dégradation en petits peptides et acides aminés individuels.

Élimination

La demi-vie de sutimlimab dépend de la concentration plasmatique. La demi-vie d'élimination terminale du sutimlimab à l'état d'équilibre basée sur la clairance totale (clairances linéaire et non linéaire) est de 16 jours.

Linéarité/non-linéarité

Après des doses uniques, la clairance du sutimlimab a montré une forte diminution initiale à des doses inférieures à 30 mg/kg (~ 2 g), devenant indépendante de la dose comprise entre 60 et 100 mg/kg de sutimlimab.

Populations particulières

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique du sutimlimab en fonction du sexe, de l'âge, de l'insuffisance hépatique ou de l'insuffisance rénale. Les niveaux d'exposition (C_{max}, C_{min} et ASC) à l'état d'équilibre ont été estimés sur la base de 6 500 mg

(<75 kg) et 7 500 mg (\geq 75 kg) administrés aux jours 0, 7 et tous les 14 jours par la suite. L'analyse pharmacocinétique de la population a montré des paramètres d'exposition similaires entre les sexes avec 101 participants de sexe masculin et 95 de sexe féminin.

L'analyse pharmacocinétique de la population a montré des paramètres d'exposition similaires selon l'origine ethnique des participants (94 blancs, 10 noirs, 42 asiatiques).

L'analyse pharmacocinétique de population a montré que le poids et l'origine ethnique (patients japonais par rapport aux patients non japonais) influaient sur la pharmacocinétique du sutimlimab. Une exposition plus faible a été observée chez les sujets ayant un poids plus élevé. Selon une comparaison entre les études, l' ASC_{0-168} du sutimlimab après 30 à 100 mg/kg était jusqu'à 38 % plus élevée chez les participants japonais que chez les participants non japonais.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Une concentration de sutimlimab supérieure à 100 µg/ml a entraîné une inhibition maximale de la voie du complément. Le schéma posologique proposé a entraîné une exposition adéquate au sutimlimab à l'état d'équilibre pour fournir des effets cliniquement pertinents sur les taux d'hémoglobine, de bilirubine et de C4 total.

5.3 Données de sécurité préclinique

Une étude sur le développement prénatal et postnatal (ePPND) chez des singes cynomolgus n'a révélé aucune preuve d'effets indésirables sur le développement avec l'administration intraveineuse de sutimlimab pendant l'organogenèse jusqu'à l'accouchement, à des expositions environ 2 à 3 fois l'AUC chez l'homme à la dose maximale recommandée. Dans des études à doses répétées sur le sutimlimab avec des expositions jusqu'à environ 4 fois la dose recommandée chez l'homme, aucun effet sur les organes reproducteurs n'a été observé chez les singes cynomolgus.

Aucune étude chez l'animal n'a été menée pour évaluer le potentiel carcinogène du sutimlimab.

Les données issues des études non cliniques menées chez le singe cynomolgus n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polysorbate 80 (E 433)
Chlorure de sodium
Phosphate de sodium dibasique (E 339)
Phosphate de sodium monobasique (E 339)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert :

4 ans

Conservation du médicament après ouverture :

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 16 heures à une température comprise entre 18 °C et 25 °C ou pendant 72 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant utilisation 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 ou 8 heures à température ambiante, sauf en cas d'ouverture du flacon et de remplissage de la poche de perfusion réalisés dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

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.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

22 ml de solution en flacon (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc butyle), un joint (aluminium) et un capuchon amovible.

Chaque boîte contient 1 ou 6 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Enjaymo est fourni sous forme de solution dans un flacon à dose unique et doit être préparé par un professionnel de santé à l'aide d'une technique aseptique.

Préparation

1. Sortir Enjaymo du réfrigérateur. Pour minimiser la formation de mousse, ne pas secouer.
2. Inspecter visuellement les flacons pour vérifier l'absence de particules ou d'un changement de couleur avant l'administration. La solution est un liquide opalescent, incolore à jaune pâle. En cas de coloration anormale ou si d'autres particules étrangères sont présentes, ne pas administrer le produit.
3. Prélever le volume calculé du nombre approprié de flacons en fonction de la dose recommandée (voir le Tableau 1) et l'ajouter à une poche de perfusion vide. Éliminer toute portion non utilisée restant dans le flacon.
4. La solution préparée doit être administrée immédiatement. Pour les conditions de conservation, voir rubrique 6.3.

Administration

1. Avant l'administration, laisser la solution pour perfusion atteindre la température ambiante (18 °C à 25 °C). Se reporter au Tableau 1 pour connaître le débit de perfusion, voir rubrique 4.2. La perfusion doit être administrée sur 1 à 2 heures en fonction du poids du patient. Administrer la perfusion uniquement à travers un filtre de 0,22 micron avec une membrane en polyéthersulfone (PES). Les réchauffeurs de perfusion peuvent être utilisés mais ne doivent pas dépasser une température de 40 °C.

2. Le cathéter de perfusion et la tubulure doivent être amorcés avec la solution à administrer immédiatement avant la perfusion et rincés immédiatement après la fin de la perfusion avec une quantité suffisante (environ 20 ml) de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %.
3. Aucune incompatibilité n'a été observée entre la solution pour perfusion Enjaymo et les poches de perfusion composées de chlorure de polyvinyle (PVC) plastifié au di-(2-éthylhexyl)phtalate (DEHP), d'acétate d'éthylvinyle (EVA) et de polyoléfine (PO), les kits d'administration en PVC plastifié au DEHP, en polypropylène (PP) sans DEHP et en polyéthylène (PE), et les adaptateurs de flacon en polycarbonate (PC) et en acrylonitrile butadiène styrène (ABS).

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

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1687/001
EU/1/22/1687/002

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

Date de première autorisation : 15 novembre 2022

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 SURE ET EFFICACE DU
MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA 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

Biogen, Inc.
5000 Davis Drive
Research Triangle Park, NC 27709
États-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstr. 50
Frankfurt am Main, 65926
Allemagne

Recordati Rare Diseases
Eco River Parc
30 rue des Peupliers
92000 Nanterre
France

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

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.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veillera à ce que, dans chaque État membre où Enjaymo est commercialisé, tous les professionnels de santé (PDS) qui sont censés prescrire Enjaymo reçoivent le matériel pédagogique suivant :

- Guide destiné au médecin
- Guide destiné au patient

Ces outils transmettront des messages de sécurité essentiels sur les risques importants identifiés d'infections graves et sur le risque potentiel important d'infections méningococciques.

Le guide destiné au médecin :

- Rappelle aux médecins que les patients doivent être vaccinés (conformément aux directives de vaccination locales les plus récentes pour l'utilisation du vaccin chez les patients présentant des déficits du complément persistants) avant de commencer Enjaymo ;
- Recommande une surveillance pendant le traitement pour détecter les premiers signes et symptômes d'infection ;
- Recommande des conseils personnalisés aux patients.

Le guide destiné au patient :

- Accroît la sensibilisation au risque accru d'infection et à la nécessité de se faire vacciner ;
- Accroît la sensibilisation aux premiers signes et symptômes d'infections, et à la nécessité de consulter immédiatement un médecin s'ils surviennent.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Enjaymo 50 mg/ml, solution pour perfusion
sutimlimab

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

Chaque flacon contient 100 mg de sutimlimab dans 22 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Polysorbate 80, chlorure de sodium, phosphate de sodium dibasique, phosphate de sodium monobasique, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion
50 mg/ml
1 flacon
6 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
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

Ne pas secouer.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage 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

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

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

EU/1/22/1687/001
EU/1/22/1687/002

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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE PRIMAIRE**ÉTIQUETTE PRIMAIRE : FLACON/VERRE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Enjaymo 50 mg/ml perfusion
sutimlimab

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

Chaque flacon contient 1 100 mg de sutimlimab dans 22 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Polysorbate 80 (E 433), chlorure de sodium, phosphate de sodium dibasique (E 339), phosphate de sodium monobasique (E 339), eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion
50 mg/ml

5. MÉTHODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

IV
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

Ne pas secouer.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage 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
--

Recordati Rare Diseases

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Enjaymo 50 mg/ml, solution pour perfusion sutimlimab

▼ 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.

Veuillez 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 présentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable possible qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce qu'Enjaymo et dans quel cas est-il utilisé

Enjaymo contient la substance active sutimlimab, qui appartient à un groupe de médicaments appelés anticorps monoclonaux.

Dans la maladie rare des agglutinines froides (MAF), certains anticorps du système de défense immunitaire se lient aux globules rouges. Cela provoque la dégradation des globules rouges (anémie hémolytique) par l'activation de la voie classique du complément (partie du système de défense immunitaire). Enjaymo bloque l'activation de cette partie du système de défense immunitaire.

Enjaymo est utilisé pour traiter l'anémie hémolytique chez les patients atteints de la maladie des agglutinines froides (MAF). Cela réduit l'anémie et diminue la fatigue.

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

N'utilisez jamais Enjaymo

- si vous êtes allergique au sutimlimab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Enjaymo.

Infections

Informez votre médecin si vous avez une infection, y compris une infection en cours telle que le VIH, l'hépatite B ou l'hépatite C, ou si vous présentez une capacité réduite à combattre les infections.

Vaccinations

Consultez votre médecin pour confirmer que vous êtes correctement vacciné(e), et que vous avez également reçu les vaccins contre les méningocoques et les streptocoques.

Il est recommandé d'être vacciné(e) au moins 2 semaines avant de commencer le traitement par Enjaymo. Veuillez également noter que la vaccination ne prévient pas toujours systématiquement ces types d'infection. Contactez immédiatement votre médecin si des signes d'infection apparaissent, voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ».

Réactions allergiques

Consulter immédiatement un médecin si vous remarquez des signes de réactions allergiques pendant ou après l'administration de ce médicament. Pour les symptômes, voir la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ».

Réactions associées à la perfusion

Lors de l'administration d'Enjaymo, vous pourriez présenter des réactions associées à la perfusion pendant la perfusion ou immédiatement après. Informez immédiatement votre professionnel de santé si vous présentez des symptômes associés à la perfusion d'Enjaymo. Pour les symptômes, voir la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ».

Lupus érythémateux systémique (LES)

Informez votre médecin si vous avez une maladie auto-immune telle que le lupus érythémateux systémique (LES), également appelé lupus. Consultez un médecin si vous développez des symptômes de LES tels que douleur ou gonflement articulaire, éruption cutanée sur les joues et le nez ou fièvre inexpliquée.

Enfants et adolescents

Enjaymo ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, car la MAF ne survient généralement pas dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Enjaymo

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

Grossesse et allaitement

Grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. On ne sait pas si Enjaymo aura un effet sur votre futur bébé.

Si vous êtes enceinte, vous devez seulement utiliser Enjaymo si votre médecin vous l'a clairement recommandé.

Allaitement

On ne sait pas si Enjaymo passe dans le lait maternel. Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter, parlez à votre médecin avant d'utiliser ce médicament. Vous et votre médecin devez décider si vous devez allaiter et si vous devez utiliser Enjaymo.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Enjaymo contient du sodium

Ce médicament contient 3,5 mg par ml ou 77 mg de sodium (principal composant du sel de cuisine/table) dans chaque flacon. Cela équivaut à 3,85 % de la consommation alimentaire journalière maximale recommandée de sodium pour un adulte.

3. Comment utiliser Enjaymo

Enjaymo vous sera administré par un professionnel de santé. Il est administré sous forme de perfusion (goutte à goutte) dans une veine (par voie intraveineuse). La dose qui vous sera administrée dépendra de votre poids.

La perfusion dure généralement 1 à 2 heures. Après chaque perfusion, vous serez surveillé pour les réactions allergiques : après la première perfusion, vous serez surveillé pendant au moins 2 heures. Après les perfusions suivantes, vous serez surveillé pendant au moins 1 heure.

Vous recevrez généralement :

- Une dose initiale d'Enjaymo
- Une dose d'Enjaymo une semaine plus tard
- Vous recevrez ensuite Enjaymo toutes les 2 semaines

Perfusion à domicile

- Vous recevrez Enjaymo pendant au moins 3 mois dans un établissement de santé.
- Ensuite, votre médecin peut considérer que vous pouvez recevoir Enjaymo à domicile.
- La perfusion à domicile sera réalisée par un professionnel de santé.

Si vous avez utilisé plus d'Enjaymo que vous n'auriez dû

Ce médicament est administré par un professionnel de santé. Si vous pensez avoir reçu accidentellement une dose d'Enjaymo plus élevée que celle prescrite, veuillez contacter votre médecin pour obtenir des conseils.

Si vous oubliez d'utiliser Enjaymo

Si vous manquez une perfusion d'Enjaymo, contactez immédiatement votre médecin pour reprogrammer votre perfusion.

Si vous arrêtez d'utiliser Enjaymo

Les effets d'Enjaymo seront réduits après la fin du traitement. Si vous arrêtez de recevoir Enjaymo, votre médecin doit vérifier la réapparition de signes et symptômes d'une MAF. Les symptômes sont causés par la dégradation de vos globules rouges et peuvent comprendre de la fatigue, un essoufflement, une accélération du rythme cardiaque ou des urines foncées.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à 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.

Informez immédiatement votre professionnel de santé qui vous donne Enjaymo si vous remarquez des signes de réaction allergique pendant ou juste après avoir reçu ce médicament.

Les signes peuvent inclure :

- Difficulté à respirer ou à avaler
- Gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge
- Démangeaisons sévères de la peau avec une éruption cutanée rouge ou des bosses en reliefs
- Sensation de faiblesse

Si l'un de ces symptômes apparaît pendant la perfusion, la perfusion doit être immédiatement arrêtée.

Informez immédiatement votre professionnel de santé qui vous donne Enjaymo si vous remarquez des signes de réaction associée à la perfusion pendant l'administration de ce médicament. Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10). Les signes peuvent inclure :

- Nausées
- Sensation de rougeur
- Maux de tête
- Essoufflement
- Accélération du rythme cardiaque

Informez votre médecin dès que possible si vous présentez des symptômes ou des signes d'infection tels que :

- Fièvre avec ou sans éruption cutanée, frissons, symptômes pseudo-grippaux, toux/difficulté à respirer, maux de tête avec nausées, vomissement, raideur de la nuque, raideur du dos, confusion, sensibilité des yeux à la lumière, douleur pendant la miction ou miction plus fréquente.
- Infections : Voie urinaire, voie respiratoire supérieure, estomac et intestin, rhume, nez qui coule sont très fréquents (peut affecter plus de 1 personne sur 10).
- Infections : Voie respiratoire inférieure, voie urinaire, infection par virus de l'herpès sont fréquents (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10).

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

Très fréquent (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- Maux de tête
- Pression artérielle élevée
- Mauvaise circulation avec décoloration des mains et pieds en réaction au froid et au stress (phénomène de Raynaud, acrocyanose)
- Douleur au ventre
- Nausées

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Réactions associées à la perfusion
- Fièvre
- Sensation de froid
- Vertige
- Aura
- Pression artérielle basse
- Diarrhée
- Gêne à l'estomac
- Ulcère dans la bouche (ulcère aphteux)
- Gêne thoracique
- Démangeaisons

Déclaration des effets indésirables

Si vous présentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable possible 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 Enjaymo

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'étiquette et l'emballage 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.

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

Enjaymo ne doit pas être jeté au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Votre professionnel de santé est responsable d'éliminer correctement tout produit non utilisé. 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 Enjaymo

- La substance active est le sutimlimab. Chaque flacon de 22 ml de solution contient 1 100 mg de sutimlimab.
- Les autres composants sont le polysorbate 80 (E 433), le chlorure de sodium, le phosphate de sodium dibasique (E 339), le phosphate de sodium monobasique (E 339) et l'eau pour préparations injectables.

Ce médicament contient du sodium (voir rubrique 2 « Enjaymo contient du sodium »).

Comment se présente Enjaymo et contenu de l'emballage extérieur

Enjaymo est une solution opalescente, incolore à légèrement jaune, essentiellement exempte de particules.

Chaque boîte contient 1 ou 6 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

Fabricant

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstr. 50
Frankfurt am Main, 65926
Allemagne

Recordati Rare Diseases
Eco River Parc
30 rue des Peupliers
92000 Nanterre
France

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.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Traçabilité

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

Préparation

Enjaymo est fourni sous forme de solution dans un flacon unidose et doit être préparée par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique.

1. Sortir Enjaymo du réfrigérateur. Pour minimiser la formation de mousse, ne pas secouer.
2. Inspecter visuellement les flacons pour vérifier l'absence de particules ou d'un changement de couleur avant l'administration. La solution est un liquide opalescent et incolore à légèrement jaune. En cas de coloration anormale ou si d'autres particules étrangères sont présentes, ne pas administrer le produit.
3. Prélever le volume calculé du nombre approprié de flacons en fonction de la dose recommandée (voir le Tableau 1 pour la référence de perfusion) et l'ajouter à une poche de perfusion vide. Eliminer toute portion non utilisée restant dans le flacon.
4. La solution préparée doit être administrée immédiatement.

Administration

1. Avant l'administration, laisser la solution pour perfusion atteindre la température ambiante (18 °C à 25 °C). Se reporter au Tableau 1 pour connaître le débit de perfusion. La perfusion doit être administrée sur 1 à 2 heures en fonction du poids corporel du patient. Administrer la perfusion d'Enjaymo uniquement à travers un filtre de 0,22 micron avec une membrane en polyéthersulfone (PES). Les réchauffeurs de perfusion ne doivent pas dépasser une température de 40 °C.
2. Le cathéter de perfusion et la tubulure doivent être amorcés avec la solution à administrer immédiatement avant la perfusion et rincés immédiatement après la fin de la perfusion avec une quantité suffisante (environ 20 ml) de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).
3. Aucune incompatibilité n'a été observée entre la solution pour perfusion Enjaymo et les poches de perfusion composées de chlorure de polyvinyle (PVC) plastifié au di-(2-éthylhexyl)phthalate (DEHP), d'acétate d'éthylvinyle (EVA) et de polyoléfine (PO), les kits d'administration en PVC plastifié au DEHP, en polypropylène (PP) sans DEHP et en polyéthylène (PE), et les adaptateurs de flacon en polycarbonate (PC) et en acrylonitrile butadiène styrène (ABS).

Tableau 1 - Tableau de référence des perfusions

Plage de poids corporel	Dose (mg)	Nombre de flacons nécessaires	Volume (ml)	Débit de perfusion maximal
Supérieur ou égal à 39 kg à moins de 75 kg	6 500	6	130	130 ml/heure
75 kg ou plus	7 500	7	150	150 ml/heure

Conditions de conservation*Flacon non ouvert*

- 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.

Après ouverture

- La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 16 heures à une température comprise entre 18 °C et 25 °C ou pendant 72 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.
- S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant utilisation 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 ou 8 heures à température ambiante, sauf en cas d'ouverture du flacon et de remplissage de la poche de perfusion réalisés dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Perfusion à domicile

Les perfusions à domicile doivent être réalisées par un professionnel de santé.

La décision d'envisager une perfusion à domicile doit être basée sur les caractéristiques cliniques individuelles du patient et ses besoins individuels. Le relais des perfusions de l'établissement hospitalier à l'administration à domicile implique de s'assurer que l'infrastructure et les ressources adéquates sont en place et conformes aux prescriptions du médecin traitant. La perfusion d'Enjaymo à domicile peut être envisagée pour les patients qui ont bien toléré leurs perfusions dans un établissement hospitalier et qui n'ont pas présenté de réactions associées à la perfusion. Les comorbidités sous-jacentes du patient et sa capacité à se conformer aux exigences de la perfusion à domicile doivent être prises en compte lors de l'évaluation de l'éligibilité du patient à la perfusion à domicile. En outre, les critères suivants doivent être pris en compte :

- Le patient ne doit pas présenter d'affection concomitante en cours qui, de l'avis du médecin, peut exposer le patient à un risque plus élevé lorsqu'il reçoit une perfusion à domicile plutôt qu'en clinique. Une évaluation complète doit être effectuée avant l'instauration de la perfusion à domicile pour s'assurer que le patient est stable sur le plan médical.
- Le patient doit avoir reçu avec succès une perfusion d'Enjaymo dans un contexte clinique (hospitalier ou ambulatoire) pendant au moins 3 mois sous la supervision d'un médecin ou d'un prestataire de soins expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de MAF.
- Le patient doit être disposé à se conformer aux procédures de perfusion à domicile et aux recommandations du médecin traitant ou du prestataire de soins et être en mesure de le faire.
- Le professionnel de santé qui administre la perfusion à domicile doit être disponible à tout moment pendant la perfusion à domicile et pendant au moins 1 heure après la perfusion.

Si le patient présente des réactions indésirables pendant la perfusion à domicile, le processus de perfusion doit être arrêté immédiatement, un traitement médical approprié doit être instauré et le médecin traitant doit être averti. Dans de tels cas, le médecin traitant doit décider si des perfusions ultérieures doivent avoir lieu et, si tel est le cas, si les perfusions doivent être administrées à l'hôpital ou dans un cadre de soins ambulatoires supervisés.