

**ULTOMIRIS**[®]
(ravulizumab)

100 mg/mL
Solution à diluer pour perfusion

HEMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE (**HPN**)
SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE ATYPIQUE (**SHUa**)
MYASTHENIE ACQUISE GENERALISEE (**MAg**)
MALADIE DU SPECTRE DE LA NEUROMYELITE OPTIQUE (**NMOSD**)

GUIDE DE PRESCRIPTION

Diffusé sous l'autorité de l'ANSM
Version de mars 2024

 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.

**ALEXION**[®]
AstraZeneca Rare Disease

Sommaire

Introduction	4
<hr/>	
◦ Informations importantes de sécurité d'ULTOMIRIS® toutes indications confondues	5
>> Infections graves à méningocoque	5
>> Autres infections systémiques graves	7
>> Immunogénicité	7
>> Anomalies hématologiques et cancer	7
>> Grossesse et allaitement	7
<hr/>	
◦ Ce dont vous devez informer vos patients et parents / tuteurs légaux	8
<hr/>	
◦ Interruption du traitement	9
>> Interruption du traitement dans l'HPN	9
>> Interruption du traitement dans le SHUa	10
>> Interruption du traitement dans la MAg	10
>> Interruption du traitement dans la NMOSD	10

Introduction

ULTOMIRIS® EST INDIQUÉ :

- pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (**HPN**) chez les patients adultes et chez les patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus :
 - » qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie ;
 - » qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois.
- pour le traitement du syndrome hémolytique et urémique atypique (**SHUa**) chez les patients pesant 10 kg ou plus, naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant reçu un traitement par l'eculizumab pendant au moins 3 mois et présentant des signes de réponse à l'eculizumab.
- en association au traitement standard pour le traitement de la myasthénie acquise généralisée (**MAg**) chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRAch).
- pour le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (**NMOSD**) chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4).

La prescription d'ULTOMIRIS® est réservée aux spécialistes en hématologie, en médecine interne, en néphrologie, en neurologie ou en pédiatrie.

Ce guide à destination des médecins prescripteurs apporte des informations sur les risques liés à l'utilisation d'ULTOMIRIS® dont les infections méningococciques, les infections graves, l'immunogénicité, les cancers et anomalies hématologiques chez les patients atteints d'**HPN** et l'utilisation chez la femme enceinte et allaitante. Il vise également à sensibiliser le prescripteur aux risques liés à l'arrêt d'ULTOMIRIS®.

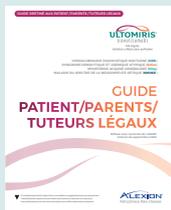
Ce guide doit être utilisé en combinaison avec le Résumé des Caractéristiques de Produit (RCP) d'ULTOMIRIS® (ravulizumab).

Ces documents vous seront fournis, afin que vous les remettiez à chaque patient traité par ULTOMIRIS®:



» La carte de surveillance Patient

Pour informer les patients et professionnels de santé des risques d'infection à méningocoques liés au traitement par ULTOMIRIS®



» Guide d'information Patient/Parents/Tuteurs légaux

Pour informer les patients, parents/tuteurs légaux des nourrissons et des enfants et soignants du profil de sécurité associé au traitement par ULTOMIRIS®.

Veillez lire et expliquer ces documents à vos patients avant d'initier ULTOMIRIS®

Informations importantes de sécurité d'ULTOMIRIS® toutes indications confondues¹

INFECTIONS GRAVES À MÉNINGOCOQUE

- Du fait de son mécanisme d'action, ULTOMIRIS® augmente le risque de développer une infection à méningocoque/septicémie chez le patient (*Neisseria meningitidis*).
- Des cas d'infections/septicémie à méningocoque graves ont été rapportés chez des patients traités par le ravulizumab. Des cas d'infections/de septicémie à méningocoque graves ou d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients traités par d'autres inhibiteurs de la voie terminale du complément. Les infections méningococciques chez les patients traités par ULTOMIRIS® se sont présentées comme une septicémie à méningocoque ou une méningo-encéphalite. Le terme « infection à méningocoque » inclut le groupe de termes suivants : infection méningococcique, septicémie méningococcique, méningite méningococcique, infection à *Neisseria*.

Il est donc nécessaire de prendre certaines mesures avant l'initiation du traitement par ULTOMIRIS® afin de réduire les risques d'infection et d'évolution défavorable d'une infection. Il est indispensable d'assurer une prise en charge prophylactique du patient comme indiqué ci-dessous⁵ :

- Vacciner le patient contre *Neisseria meningitidis* au moins 2 semaines avant la première perfusion d'ULTOMIRIS® à moins que le risque de retarder le traitement par ULTOMIRIS® soit supérieur à celui de développer une infection à méningocoque. Les vaccins contre les sérogroupes A, C, Y et W₁₃₅ sont recommandés dans la prévention contre les sérogroupes méningococciques couramment pathogènes. Le vaccin contre le séro groupe B lorsque disponible, est également recommandé.
 - » La prescription d'une antibioprophylaxie est recommandée lorsque le traitement par inhibiteur du complément est débuté en urgence (avant que les schémas de vaccination soient entrepris ou complétés) et doit alors être poursuivie au moins jusqu'à 14 jours après la fin des vaccinations.
 - » L'antibioprophylaxie est réalisée avec la pénicilline V, comme recommandé dans l'avis du HCSP⁵. En cas d'allergie avérée à la pénicilline, les macrolides sont une alternative thérapeutique. Toutefois, les macrolides constituent une contre-indication absolue⁶ chez les patients atteints de myasthénie. Il est donc fortement recommandé d'avoir recours à l'avis d'un infectiologue avant l'instauration de l'antibioprophylaxie chez les patients atteints de myasthénie.
- La vaccination peut suractiver le complément. Par conséquent, les patients atteints de maladies médiées par le complément peuvent présenter une augmentation des signes et des symptômes de leur pathologie sous-jacente. Les patients doivent donc être étroitement suivis, après avoir reçu la vaccination recommandée, dans les 2 semaines suivant chacune de ces vaccinations, pour surveiller les symptômes de leur maladie.
- Un rappel de vaccination concernant les sérogroupes A, C, Y, W₁₃₅ et B sera effectué tous les 5 ans chez les personnes recevant toujours ce traitement.
- Il est également recommandé que les personnes vivant dans l'entourage proche du patient soient vaccinées contre les sérogroupes A, C, Y, W₁₃₅ et B.

Informations importantes de sécurité d'ULTOMIRIS® toutes indications confondues¹

- La vaccination pourrait ne pas suffire à éviter une infection à méningocoque. La prescription d'une antibioprophylaxie des infections bactériennes invasives chez les patients traités par anti-C5 vise à compléter la protection conférée par la vaccination. Les recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens devront être prises en considération.
- La pertinence d'une antibioprophylaxie prolongée doit faire l'objet d'une réévaluation intégrant l'expérience et les données acquises dans la prévention des infections invasives à bactéries encapsulées dans d'autres situations (sujets splénectomisés, drépanocytaires).
- Si une antibioprophylaxie vous est prescrite pendant toute la durée du traitement, elle sera poursuivie, en cas d'arrêt du traitement, 8 mois après l'arrêt du traitement par ULTOMIRIS®.

Pendant le traitement par ULTOMIRIS®

- Surveiller vos patients afin de dépister tout signe précoce d'infection à méningocoque et de septicémie, les examiner immédiatement en cas de suspicion d'infection et les traiter par une antibiothérapie appropriée si nécessaire.
- Revacciner vos patients conformément aux recommandations vaccinales en vigueur concernant les patients traités par inhibiteurs du complément.

Informations importantes de sécurité d'ULTOMIRIS® toutes indications confondues¹

AUTRES INFECTIONS SYSTÉMIQUES GRAVES

- Des infections graves à *Neisseria sp.* (autres que *Neisseria meningitidis*), y compris des infections à gonocoque disséminées, ont été rapportées avec ULTOMIRIS®. Conseillez vos patients sur la prévention de la gonorrhée.
- Il est également recommandé que les personnes traitées par ULTOMIRIS® soient vaccinées contre le pneumocoque et contre *Haemophilus influenzae*. Il convient de suivre les recommandations complètes précisées dans l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique en vigueur et les recommandations vaccinales en vigueur pour chaque tranche d'âge.
- Le traitement par ULTOMIRIS® doit être administré avec précaution chez les patients présentant des infections systémiques actives.

IMMUNOGÉNICITÉ

- Tout traitement par une protéine thérapeutique peut induire une réponse immunitaire (telle que le développement d'anticorps anti-médicament).
- Surveillez vos patients pour tous signes et symptômes associés à la présence d'anticorps anti-médicament.

ANOMALIES HÉMATOLOGIQUES ET CANCER

- En raison de l'évolution naturelle de la maladie, il existe un risque chez les patients atteints d'**HPN** de développer des cancers ou des anomalies hématologiques, tels qu'une anémie aplasique ou un syndrome myélodysplasique. Le rôle éventuel d'ULTOMIRIS® dans ces cancers ou anomalies n'a pas été étudié.
- Les patients atteints d'**HPN** doivent faire l'objet d'une surveillance des modifications hématologiques.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

- Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation d'ULTOMIRIS® chez la femme enceinte. Chez les femmes enceintes, l'utilisation d'ULTOMIRIS® peut être envisagé après une évaluation du rapport bénéfice/risque.
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à huit mois après la fin du traitement.
- L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement et jusqu'à huit mois après la fin du traitement.
- Les hommes traités par ULTOMIRIS® ne doivent pas concevoir d'enfant ni faire un don de sperme pendant le traitement et jusqu'à huit mois après la fin du traitement.

Ce dont vous devez informer vos patients et parents/tuteurs légaux

Risque d'infection à méningocoque



Informez et expliquez aux patients qu'ils doivent consulter immédiatement un médecin, ou contacter le centre 15 ou se rendre aux urgences de l'hôpital le plus proche s'ils suspectent une infection.

LES SIGNES ET SYMPTÔMES MAJEURS COMPRENNENT

- o Maux de tête accompagnés de nausées ou de vomissements
- o Maux de tête et fièvre
- o Maux de tête accompagnés de raideur de la nuque ou du dos
- o Fièvre
- o Fièvre et éruption cutanée
- o Confusion
- o Douleurs musculaires sévères associées à des symptômes pseudo-grippaux
- o Sensibilité à la lumière



Chez les nourrissons, les signes et symptômes peuvent être différents de ceux fréquemment observés chez les enfants.

LES PREMIERS SYMPTÔMES DE LA MÉNINGITE PEUVENT INCLURE^{2,3}

- o Fièvre
- o Maux de tête
- o Vomissement
- o Diarrhée
- o Douleur musculaire
- o Crampes d'estomac
- o Fièvre avec mains et pieds froids

LES SIGNES ET SYMPTÔMES FRÉQUENTS QUE L'ON PEUT OBSERVER CHEZ LES NOURRISSONS²

- o Fièvre, mains et pieds froids
- o Agité, n'aime pas être porté
- o Respiration rapide ou grognements
- o Pleurs inhabituels, gémissements
- o Raideur de la nuque, gêne à la lumière
- o Refus de s'alimenter et vomissement
- o Somnolent, mou, sans réaction
- o Peau pale, tachetée/éruption cutanée
- o Fontanelle tendue, bombée (zone mole sur la tête du bébé)
- o Convulsions/crises

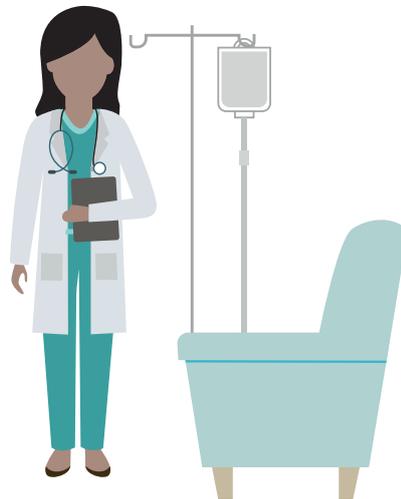
CHEZ LES ENFANTS, DES SIGNES ET SYMPTÔMES SUPPLÉMENTAIRES À CEUX INDIQUÉS POUR LES NOURRISSONS PEUVENT INCLURE³

- o Confusion
- o Violents maux de tête
- o Irritabilité
- o Douleurs musculaires sévères

Remettre une carte de surveillance patient aux patients traités par ULTOMIRIS® et leur expliquer qu'ils doivent l'avoir avec eux en permanence pendant le traitement par ULTOMIRIS® et pendant huit mois après la dernière perfusion et qu'ils doivent la présenter à tout professionnel de santé intervenant dans leur prise en charge.

Informez le patient de l'existence du registre [HPN](#) / [SHUa](#) et pour tout patient acceptant de participer à ce registre, vous devrez lui remettre un formulaire de consentement éclairé qu'il vous retournera signé.

Interruption du traitement



INTERRUPTION DU TRAITEMENT DANS L'HPN :

Surveiller étroitement les patients atteints d'HPN en cas d'arrêt du traitement par ULTOMIRIS® pendant au moins 16 semaines, afin de déceler les signes et symptômes d'hémolyse et toutes autres réactions.

Celles-ci sont mises en évidence par :

» Taux sériques de lactate déshydrogénase (LDH) élevé

ET

» L'un des signes suivants :

○ Diminution soudaine de la taille du clone HPN ou d'hémoglobine

OU

○ Réapparition des symptômes tels que :

- > fatigue
- > hémoglobinurie
- > douleur abdominale
- > essoufflement (dyspnée)
- > événement indésirable vasculaire majeur (y compris thrombose)
- > dysphagie
- > dysfonction érectile

Si des signes et des symptômes d'hémolyse surviennent après l'arrêt du traitement, y compris une élévation de la LDH, la reprise du traitement par ULTOMIRIS® doit être envisagée.

Interruption du traitement

INTERRUPTION DU TRAITEMENT DANS LE SHUa :

Une surveillance continue des signes et symptômes de microangiopathie thrombotique (MAT) s'impose chez les patients atteints de SHUa qui interrompent le traitement par ULTOMIRIS®.

Les complications de la MAT après interruption du traitement peuvent être identifiées si l'un des critères suivants est observé :

- » Au moins deux des résultats biologiques suivants sont observés simultanément :
 - diminution du nombre des plaquettes ≥ 25 % par rapport à la valeur durant le traitement ou par rapport au nombre de plaquettes le plus élevé durant le traitement par ULTOMIRIS®
 - augmentation de la créatininémie ≥ 25 % par rapport à la valeur durant le traitement ou au nadir ; durant le traitement par ULTOMIRIS® ; ou,
 - augmentation du taux de LDH sérique ≥ 25 % par rapport à la valeur durant le traitement ou au nadir durant le traitement par ULTOMIRIS® ; (les résultats doivent être confirmés par une deuxième analyse).

OU

- » L'un des symptômes suivants de MAT :
 - modification de l'état mental ou convulsions ;
 - autres manifestations extrarénales de MAT, notamment : anomalies cardiovasculaires, péricardite, symptômes gastro-intestinaux/diarrhée ;
 - thrombose.

En cas de survenue de complications de MAT après l'interruption du traitement par ULTOMIRIS®, il convient d'envisager la reprise du traitement par ULTOMIRIS®, en commençant par la dose de charge et la dose d'entretien.

INTERRUPTION DU TRAITEMENT DANS LA MAg :

L'utilisation d'ULTOMIRIS® dans le traitement de la MAg réfractaire a été étudiée seulement dans le cadre d'une administration chronique. En cas d'arrêt du traitement par ULTOMIRIS®, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter des signes et symptômes d'exacerbation de la maladie.

INTERRUPTION DU TRAITEMENT DANS LA NMOSD :

L'utilisation d'ULTOMIRIS® dans le traitement de la NMOSD n'a été étudiée que dans le cadre d'une administration chronique et l'effet de l'interruption du traitement par ULTOMIRIS® n'a pas été caractérisé. En cas d'interruption du traitement par ULTOMIRIS®, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter des signes et symptômes d'une poussée éventuelle de la NMOSD.

RÉFÉRENCES

1. Résumé des Caractéristiques de Produit (RCP) d'ULTOMIRIS® (ravulizumab)
2. Meningitis explained. <https://www.meningitisnow.org/meningitis-explained/after-meningitis/> (Date de consultation : 04 novembre 2022).
3. Signs and symptoms of meningitis in babies and toddlers. <https://www.meningitisnow.org/meningitis-explained/signs-and-symptoms/signs-and-symptoms-babies-and-toddlers/> (Date de consultation : 04 novembre 2022).
4. Meningitis symptoms in children. <https://www.meningitisnow.org/meningitis-explained/signs-and-symptoms/signs-and-symptoms-children/> (Date de consultation : 04 novembre 2022).
5. Avis du Haut Conseil de la Santé Publique en vigueur disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapports>
6. Médicaments contre-indiqués dans la myasthénie : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>



Pour une information complète, consultez les mentions légales d'ULTOMIRIS® disponibles en flashant ce QR Code ou directement sur www.alexionpharma.fr. Le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament est accessible directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou sur le site de l'EMA <http://www.ema.europa.eu/>.

Alexion Pharma France traite les données personnelles relatives aux patients recevant ULTOMIRIS® et aux professionnels de santé impliqués dans leur prise en charge thérapeutique, aux fins de gestion et de réduction du risque lié à l'utilisation de ULTOMIRIS®. Vous pouvez accéder et rectifier vos données, limiter leur traitement ou définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès. Le traitement de vos données relevant d'une obligation d'Alexion, vous ne pouvez pas vous y opposer ou demander l'effacement de vos données. Pour exercer vos droits : Privacy@alexion.com. Pour en savoir plus sur le traitement de vos données, veuillez consulter notre site internet : www.alexionpharma.fr.