

MENTIONS LEGALES

Ultomiris® 300 mg/3 mL
Ultomiris® 1 100 mg/11 mL
Ultomiris® 300 mg/30 mL
solution à diluer pour perfusion
Ravulizumab

▼ 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

Ultomiris 300 mg/3 mL solution à diluer pour perfusion
Ultomiris 1 100 mg/11 mL solution à diluer pour perfusion
Ultomiris 300 mg/30 mL solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ultomiris est une formulation de ravulizumab, produit en culture de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Ultomiris 300 mg/3 mL solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon de 3 mL contient 300 mg de ravulizumab (100 mg/mL).
Après dilution, la concentration finale de la solution à perfuser est de 50 mg/mL.

Excipient(s) à effet notoire :
Sodium (4,6 mg par flacon de 3 mL)

Ultomiris 1 100 mg/11 mL solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon de 11 mL contient 1 100 mg de ravulizumab (100 mg/mL).
Après dilution, la concentration finale de la solution à perfuser est de 50 mg/mL.

Excipient(s) à effet notoire :
Sodium (16,8 mg par flacon de 11 mL)

Ultomiris 300 mg/30 mL solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon de 30 mL contient 300 mg de ravulizumab (10 mg/mL).
Après dilution, la concentration finale de la solution à perfuser est de 5 mg/mL.

Excipient(s) à effet notoire :
Sodium (115 mg par flacon de 30 mL)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile).

Ultomiris 300 mg/3 mL et 1 100 mg/11 mL solution à diluer pour perfusion

Solution translucide, de couleur transparente à jaunâtre, de pH 7,4.

Ultomiris 300 mg/30 mL solution à diluer pour perfusion

Solution transparente à translucide, de couleur légèrement blanchâtre, de pH 7,0.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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 (voir rubrique 5.1).

Ultomiris est indiqué 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 (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Patients adultes atteints d'HPN et de SHUa :

Le schéma posologique recommandé consiste en une dose de charge suivie de doses d'entretien, administrées par perfusion intraveineuse. Les doses à administrer sont basées sur le poids du patient, comme indiqué dans le tableau 1. Chez les patients adultes (≥ 18 ans), les doses d'entretien doivent être administrées une fois toutes les 8 semaines, en commençant deux semaines après l'administration de la dose de charge.

Le schéma d'administration peut occasionnellement varier de ± 7 jours par rapport au jour de perfusion prévu (hormis pour la première dose d'entretien de ravulizumab, mais la dose suivante doit être administrée conformément au schéma initial).

En cas de relais de l'eculizumab par le ravulizumab, la dose de charge de ravulizumab doit être administrée deux semaines après la dernière perfusion d'eculizumab ; les doses d'entretien sont ensuite administrées toutes les 8 semaines, en commençant deux semaines après l'administration de la dose de charge, comme indiqué dans le tableau 1.

Tableau 1 : Schéma posologique du ravulizumab en fonction du poids

Poids (kg)	Dose de charge (mg)	Dose d'entretien (mg)*	Intervalle posologique
≥ 40 à < 60	2 400	3 000	Toutes les 8 semaines
≥ 60 à < 100	2 700	3 300	Toutes les 8 semaines
≥ 100	3 000	3 600	Toutes les 8 semaines

*La dose d'entretien est administrée deux semaines après la dose de charge.

Il n'existe aucune expérience concernant le recours concomitant à un EP/une transfusion de PFC (plasmaphérèse ou échange plasmatique ou transfusion de plasma frais congelé) avec le ravulizumab. Le recours à un EP/une transfusion de PFC pourrait diminuer les concentrations sériques de ravulizumab.

L'HPN est une maladie chronique et il est recommandé de poursuivre le traitement par le ravulizumab durant toute la vie du patient, à moins que l'interruption du traitement par le ravulizumab ne soit cliniquement justifiée (voir rubrique 4.4).

Dans le SHUa, un traitement par le ravulizumab visant à faire disparaître les manifestations de microangiopathie thrombotique (MAT) doit se poursuivre pendant une durée minimale de 6 mois. Au-delà de cette période, la durée du traitement doit être envisagée individuellement pour chaque patient. Les patients présentant un risque plus élevé de récurrence de MAT selon l'avis du professionnel de santé consulté (ou si cela s'avère cliniquement justifié) peuvent nécessiter un traitement chronique (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'HPN et de SHUa âgés de 65 ans et plus. Aucun élément n'indique que des précautions particulières soient nécessaires lors de l'administration du traitement à une population gériatrique, bien que l'expérience avec le ravulizumab chez les patients âgés soit limitée.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité du ravulizumab n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique ; toutefois, les données pharmacocinétiques semblent indiquer qu'aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

Les patients pédiatriques atteints d'HPN ou de SHUa dont le poids est ≥ 40 kg sont traités conformément au schéma posologique recommandé chez l'adulte. Pour les patients pédiatriques dont le poids est compris entre ≥ 10 kg et < 40 kg, les posologies en fonction du poids et les intervalles posologiques sont présentés dans le tableau 2.

En cas de relais de l'eculizumab par le ravulizumab, la dose de charge de ravulizumab doit être administrée deux semaines après la dernière perfusion d'eculizumab ; les doses d'entretien sont ensuite administrées selon le schéma posologique en fonction du poids indiqué dans le tableau 2, en commençant deux semaines après l'administration de la dose de charge.

Tableau 2 : Schéma posologique du ravulizumab en fonction du poids pour les patients pédiatriques atteints d'HPN ou de SHUa dont le poids est inférieur à 40 kg

Poids (kg)	Dose de charge (mg)	Dose d'entretien (mg)*	Intervalle posologique
≥ 10 à < 20	600	600	Toutes les 4 semaines
≥ 20 à < 30	900	2 100	Toutes les 8 semaines
≥ 30 à < 40	1 200	2 700	Toutes les 8 semaines

* La dose d'entretien est administrée 2 semaines après la dose de charge.

Les données à l'appui de la sécurité et de l'efficacité du ravulizumab chez les patients pesant moins de 10 kg sont limitées. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée pour les patients pesant moins de 10 kg.

Le ravulizumab n'a pas été étudié chez les patients pédiatriques atteints d'HPN dont le poids est inférieur à 30 kg. Chez ces patients, la posologie du ravulizumab est basée sur la posologie utilisée chez les patients pédiatriques atteints de SHUa, selon les données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD) disponibles chez les patients atteints de SHUa ou d'HPN traités par le ravulizumab.

Mode d'administration

Perfusion intraveineuse uniquement.

Le médicament doit être administré à l'aide d'un filtre de 0,2 µm et ne doit pas être administré en injection intraveineuse directe ou en bolus.

En l'absence d'études de compatibilité, Ultomiris 300 mg/30 mL solution à diluer pour perfusion ne doit pas être mélangé à Ultomiris 300 mg/3 mL ou 1 100 mg/11 mL solutions à diluer pour perfusion.

Ultomiris 300 mg/3 mL et 1 100 mg/11 mL solutions à diluer pour perfusion

Ultomiris solution à diluer à 100 mg/mL (flacons de 3 mL et 11 mL) doit être dilué à une concentration finale de 50 mg/mL.

Ultomiris solution à diluer pour perfusion présenté sous la forme de flacons de 3 mL et 11 mL (100 mg/mL) doit être dilué avant administration par perfusion intraveineuse en utilisant une pompe de type pousse-seringue ou une pompe à perfusion pendant une durée minimale de 0,4 à 1,3 heures (soit entre 25 et 75 minutes) en fonction du poids (voir le tableau 3 ci-dessous).

Tableau 3 : Débit d'administration des doses pour Ultomiris 300 mg/3 mL et 1 100 mg/11 mL solutions à diluer pour perfusion

Poids (kg) ^a	Dose de charge (mg)	Durée minimale de perfusion Minutes (heures)	Dose d'entretien (mg)	Durée minimale de perfusion Minutes (heures)
≥ 10 à < 20	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
≥ 20 à < 30	900	35 (0,6)	2 100	75 (1,3)
≥ 30 à < 40	1 200	31 (0,5)	2 700	65 (1,1)
≥ 40 à < 60	2 400	45 (0,8)	3 000	55 (0,9)
≥ 60 à < 100	2 700	35 (0,6)	3 300	40 (0,7)
≥ 100	3 000	25 (0,4)	3 600	30 (0,5)

^a Poids au moment du traitement.

Ultomiris 300 mg/30 mL solution à diluer pour perfusion

Ultomiris solution à diluer 10 mg/mL (flacon de 30 mL) doit être dilué à une concentration finale de 5 mg/mL.

Ultomiris solution à diluer pour perfusion, présenté en flacon de 30 mL (10 mg/mL) doit être dilué avant administration par perfusion intraveineuse en utilisant une pompe de type pousse-seringue ou une pompe à perfusion d'une durée minimale de 1,3 à 3,3 heures (soit entre 77 et 194 minutes), en fonction du poids (voir le tableau 4 ci-dessous).

Tableau 4 : Débit d'administration des doses pour Ultomiris 300 mg/30 mL solution à diluer pour perfusion

Poids (kg) ^a	Dose de charge (mg)	Durée minimale de perfusion Minutes (heures)	Dose d'entretien (mg)	Durée minimale de perfusion Minutes (heures)
≥ 10 à < 20	600	113 (1,9)	600	113 (1,9)
≥ 20 à < 30	900	86 (1,5)	2 100	194 (3,3)
≥ 30 à < 40	1 200	77 (1,3)	2 700	167 (2,8)
≥ 40 à < 60	2 400	114 (1,9)	3 000	140 (2,4)
≥ 60 à < 100	2 700	102 (1,7)	3 300	120 (2,0)
≥ 100	3 000	108 (1,8)	3 600	132 (2,2)

^a Poids au moment du traitement.

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 ;
- Patients présentant une infection par *Neisseria meningitidis* non résolue lors de l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4) ;
- Patients sans vaccination à jour contre *Neisseria meningitidis* à moins de recevoir une antibioprophylaxie appropriée jusqu'à 2 semaines après la vaccination (voir rubrique 4.4).

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 administrés doivent être clairement enregistrés.

Infection à méningocoque grave

Du fait de son mécanisme d'action, l'utilisation du ravulizumab augmente la prédisposition du patient à une infection/une septicémie à méningocoque (*Neisseria meningitidis*). Une infection à méningocoque de tout sérotype peut survenir. Pour réduire le risque d'infection, tous les patients doivent être vaccinés contre les infections à méningocoque au moins deux semaines avant l'instauration du traitement par le ravulizumab, à moins que le risque dû au fait de retarder le traitement par ravulizumab soit supérieur à celui de développer une infection à méningocoque. Les patients pour lesquels le traitement par le ravulizumab a été initié dans un délai inférieur à 2 semaines après la vaccination antiméningococcique doivent recevoir une antibioprophylaxie appropriée jusqu'à 2 semaines après la vaccination. Les vaccins contre les sérotypes A, C, Y, W135 et B lorsque disponibles, sont recommandés dans la prévention contre les sérotypes méningococciques couramment pathogènes. Les patients doivent recevoir la primovaccination ou la vaccination de rappel conformément aux recommandations vaccinales nationales en vigueur. En cas de relais de l'eculizumab, le médecin doit s'assurer que la vaccination antiméningococcique du patient est à jour conformément aux recommandations vaccinales nationales en vigueur.

La vaccination peut ne pas suffire à éviter une infection à méningocoque. Les recommandations officielles relatives à l'utilisation appropriée des agents antibactériens doivent être prises en compte. 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. Tous les patients doivent être surveillés afin de dépister tout signe précoce d'infection et de septicémie à méningocoque, examinés immédiatement en cas de suspicion d'infection et traités par une antibiothérapie appropriée si nécessaire. Les patients doivent être informés des signes et symptômes, ainsi que de la conduite à tenir pour obtenir une prise en charge médicale immédiate. Les médecins doivent remettre aux patients la brochure d'information patient et la carte patient.

Vaccination

Avant l'instauration du traitement par le ravulizumab, il est recommandé que les patients atteints d'HPN et de SHUa soient vaccinés conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.

La vaccination peut suractiver le complément. Par conséquent, les patients atteints de maladies médiées par le complément, dont l'HPN et le SHUa, peuvent présenter une augmentation des signes et des symptômes de leur pathologie sous-jacente, tels qu'une hémolyse. Les patients doivent donc être étroitement suivis, après avoir reçu la vaccination recommandée, pour surveiller les symptômes de leur maladie.

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

Autres infections systémiques

Le traitement par le ravulizumab doit être administré avec précaution chez les patients présentant des infections systémiques actives. Le ravulizumab inhibe l'activation de la voie terminale du complément ; par conséquent, les patients peuvent présenter une prédisposition accrue aux infections causées par *Neisseria* sp. et par des bactéries encapsulées. Des cas d'infections graves à *Neisseria* sp. (autres que *Neisseria meningitidis*), notamment des infections gonococciques disséminées, ont été rapportés.

Les patients doivent être informés des mentions figurant dans la notice afin d'être sensibilisés à la possibilité d'infections potentiellement graves ainsi qu'à leurs signes et symptômes. Les médecins doivent informer les patients des mesures de prévention de la gonorrhée.

Réactions à la perfusion

L'administration du ravulizumab peut entraîner des réactions à la perfusion et des réactions allergiques ou d'hypersensibilité (y compris une anaphylaxie).

Au cours des études cliniques menées dans l'HPN et le SHUa, des patients [(6 patients atteints d'HPN sur 487) et (4 patients atteints de SHUa sur 89)] ont présenté des réactions à la perfusion d'intensité légère et transitoires [par exemple, lombalgies, baisse de la tension artérielle, augmentation de la tension artérielle, gêne au niveau des membres, hypersensibilité médicamenteuse (réaction allergique) et dysgueusie (mauvais goût)]. En cas de réaction à la perfusion, la perfusion de ravulizumab doit être arrêtée et des mesures de support appropriées doivent être mises en place en cas d'apparition de signes d'instabilité cardiovasculaire ou de détresse respiratoire.

Interruption du traitement chez les patients atteints d'HPN

Si les patients atteints d'HPN interrompent le traitement par le ravulizumab, ils doivent être étroitement suivis afin de dépister tout signe ou symptôme d'hémolyse intravasculaire grave, mise en évidence par une élévation du taux sérique de LDH (lactate déshydrogénase) associée à une diminution soudaine de la taille du clone HPN ou du taux d'hémoglobine ou par la réapparition de symptômes tels que : fatigue, hémoglobinurie, douleur abdominale, difficultés respiratoires (dyspnée), événement indésirable vasculaire majeur (incluant thromboses), dysphagie, ou troubles de l'érection. La surveillance de tout patient interrompant le traitement par le ravulizumab doit se poursuivre pendant au moins 16 semaines pour détecter toute hémolyse et toute autre réaction. En cas

d'apparition de signes et de symptômes d'hémolyse après l'interruption, y compris une élévation du taux de LDH, la reprise du traitement par le ravulizumab doit être envisagée.

Interruption du traitement chez les patients atteints de SHUa

Il n'existe aucune donnée spécifique concernant l'interruption du traitement par le ravulizumab. Dans une étude observationnelle prospective à long terme, l'interruption du traitement par inhibiteur de la protéine C5 du complément (eculizumab) a entraîné un taux 13,5 fois supérieur de récurrence de MAT et a montré une tendance à la baisse de la fonction rénale par rapport aux patients ayant poursuivi le traitement.

Si les patients doivent interrompre le traitement par le ravulizumab, ils doivent être étroitement suivis afin de dépister tout signe ou symptôme de MAT et ce, de manière continue. Toutefois, le suivi peut s'avérer insuffisant pour prédire ou prévenir des complications de MAT sévères.

Après l'interruption du traitement, les complications de MAT peuvent être identifiées si l'un des critères suivants est observé :

- au moins deux des résultats d'analyses biologiques suivants observés simultanément :
diminution du nombre de plaquettes de 25 % ou plus par rapport à la valeur avant traitement ou par rapport au nombre de plaquettes le plus élevé durant le traitement par le ravulizumab ;
augmentation du taux de créatinine sérique de 25 % ou plus par rapport à la valeur de référence ou au nadir durant le traitement par le ravulizumab ; ou augmentation du taux de LDH sérique de 25 % ou plus par rapport à la valeur avant traitement ou au nadir durant le traitement par le ravulizumab (les résultats doivent être confirmés par une deuxième mesure) ;
- l'un des symptômes de MAT suivants : modifications de l'état mental ou convulsions ou autres manifestations extrarénales de MAT, notamment : anomalies cardiovasculaires, péricardite, symptômes gastro-intestinaux / diarrhée ; ou thrombose.

En cas de survenue de complications de MAT après l'interruption du traitement par le ravulizumab, il convient d'envisager la reprise du traitement par le ravulizumab, en commençant par la dose de charge et la dose d'entretien (voir rubrique 4.2).

Teneur en sodium

Ultomiris 300 mg/3 mL et 1 100 mg/11 mL solutions à diluer pour perfusion

Après dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), ce médicament contient 0,18 g de sodium par volume de 72 mL à la dose maximale, ce qui équivaut à 9,1 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

Ultomiris 300 mg/30 mL solution à diluer pour perfusion

Après dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), ce médicament contient 2,65 g de sodium par volume de 720 mL à la dose maximale, ce qui équivaut à 133 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Un traitement chronique par immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV) peut interférer avec le mécanisme de recyclage des anticorps monoclonaux, tels que le ravulizumab, induit par le récepteur Fc néonatal (FcRn) endosomal et donc diminuer les concentrations sériques de ravulizumab.

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 et

jusqu'à 8 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation du ravulizumab chez la femme enceinte.

Il n'a pas été réalisé d'études précliniques de toxicité sur la reproduction avec le ravulizumab (voir la rubrique 5.3). Des études de toxicité sur la reproduction ont été réalisées chez la souris à l'aide de la molécule murine analogue BB5.1 afin d'évaluer les effets de l'inhibition de la protéine C5 sur le système reproducteur. Il n'a pas été identifié de toxicités spécifiques du produit sur la reproduction dans ces études. Dans la mesure où les IgG humaines traversent la barrière placentaire humaine, le ravulizumab est susceptible de provoquer une inhibition de la voie terminale du complément au niveau de la circulation fœtale.

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.).

Chez les femmes enceintes, l'utilisation du ravulizumab peut être envisagée après une évaluation du rapport bénéfice-risque.

Allaitement

On ne sait pas si le ravulizumab est excrété dans le lait maternel. Lors des études précliniques de toxicité sur la reproduction réalisées chez la souris à l'aide de la molécule murine analogue BB5.1, il n'a pas été identifié d'effets indésirables chez les petits suite à la consommation du lait de mères traitées.

Un risque pour les nourrissons ne peut être exclu.

Dans la mesure où de nombreux médicaments et immunoglobulines sont excrétés dans le lait humain et en raison du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par le ravulizumab et jusqu'à 8 mois après la fin du traitement.

Fertilité

Aucune étude préclinique spécifique des effets du ravulizumab sur la fertilité n'a été réalisée.

Dans les études précliniques de toxicité sur la reproduction réalisées chez la souris à l'aide de la molécule murine analogue BB5.1, il n'a pas été identifié d'effets indésirables sur la fertilité des femelles ou des mâles traités.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents (très fréquents) sont : diarrhée, nausées, rhinopharyngites et céphalées. Les effets indésirables les plus graves rapportés chez les patients participant aux études cliniques sont une infection à méningocoque et une septicémie à méningocoque (voir rubrique 4.4).

Tableau des effets indésirables

Le tableau 5 présente les effets indésirables rapportés dans les études cliniques menées dans l'HPN et le SHUa et depuis la commercialisation.

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA et fréquence selon la convention suivante : 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) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence.

Tableau 5 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, < 1/10)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures Rhinopharyngite		Infection à méningocoque ^a
Affections du système nerveux	Céphalées	Sensations vertigineuses	
Affections gastro-intestinales	Diarrhées Nausées	Douleurs abdominales Vomissements Dyspepsie	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash Prurit	Urticaire ^b
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgies Dorsalgie Myalgies Spasmes musculaires	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie Fatigue	Syndrome pseudo-grippal Asthénie	Frissons
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique ^b , hypersensibilité
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Réaction à la perfusion	

^a Le terme « infection à méningocoque » inclut les termes préférentiels « infection à méningocoque » et « septicémie à méningocoque ».

^b Fréquence estimée sur la base des données depuis la commercialisation.

Description de certains effets indésirables

Infection/septicémie à méningocoque

La vaccination réduit, mais n'élimine pas, le risque d'infections à méningocoque. Dans les études cliniques, 3 patients adultes atteints d'HPN sur 261 ont développé une infection/septicémie à méningocoque grave pendant le traitement par le ravulizumab ; tous les trois avaient été vaccinés. Les trois patients se sont rétablis tout en poursuivant le traitement par le ravulizumab. Dans l'étude menée chez des patients pédiatriques atteints d'HPN, il n'a pas été rapporté d'infections à méningocoque chez les 13 patients traités par le ravulizumab. Dans les études cliniques menées dans le SHUa, aucun des 89 patients recevant un traitement par le ravulizumab n'a développé d'infection à méningocoque. Voir la rubrique 4.4 pour obtenir des informations sur la prévention et le traitement d'une infection à méningocoque suspectée. Chez les patients traités par le ravulizumab, les infections à méningocoque se présentaient sous forme de septicémie à méningocoque. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de septicémie à méningocoque et avertis de la nécessité de consulter immédiatement un médecin.

Immunogénicité

Tout traitement par une protéine thérapeutique peut induire une réponse immunitaire. Dans les études réalisées chez des patients adultes atteints d'HPN (n = 261), dans l'étude chez des patients pédiatriques atteints d'HPN (N = 13) et dans les études chez des patients atteints de SHUa (n = 89), seuls 2 patients (0,55 %) ont développé des anticorps anti-médicament au cours du traitement par le ravulizumab (un patient adulte atteint d'HPN et un patient adulte atteint de SHUa). Ces anticorps anti-

médicament étaient de nature transitoire, de faible titre et n'étaient pas corrélés à la réponse clinique ou aux événements indésirables.

Population pédiatrique

Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)

Chez les patients atteints d'HPN (âgés de 9 ans à 17 ans) inclus dans l'étude pédiatrique menée dans l'HPN (ALXN1210-PNH-304), le profil de sécurité du ravulizumab s'est révélé similaire à celui observé chez les patients adultes atteints d'HPN. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients pédiatriques atteints d'HPN étaient des douleurs abdominales et une rhinopharyngite, survenues chez deux patients (15,4 %).

Syndrome d'anémie hémolytique et urémique atypique (SHUa)

Chez les patients présentant un SHUa (âgés de 10 mois à moins de 18 ans) inclus dans l'étude ALXN1210-aHUS-312, le profil de sécurité du ravulizumab s'est révélé similaire à celui observé chez les patients adultes présentant des signes de SHUa. Les profils de sécurité dans les différentes tranches d'âge de la population pédiatrique se sont avérés similaires. Les données de sécurité chez les patients âgés de moins de 2 ans sont limitées à quatre patients. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez les patients pédiatriques était la fièvre (32,3 %).

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté jusqu'à présent.

En cas de surdosage, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et le patient doit être étroitement surveillé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs, Code ATC : L04AA43

Mécanisme d'action

Le ravulizumab est un anticorps monoclonal de type IgG_{2/4k} qui se lie sélectivement à la protéine C5 du complément, ce qui inhibe son clivage en C5a (l'anaphylatoxine pro-inflammatoire) et C5b (la sous-unité d'initiation du complexe terminal du complément [C5b-9]) et empêche la génération du complexe C5b-9. Le ravulizumab préserve les composants précoces de l'activation du complément qui sont essentiels à l'opsonisation des microorganismes et à l'élimination des complexes immuns.

Effets pharmacodynamiques

Après l'administration de ravulizumab chez des patients adultes et pédiatriques atteints d'HPN naïfs d'inhibiteur du complément ou préalablement traités par l'eculizumab dans les études de phase III, une inhibition immédiate, complète et maintenue de la protéine C5 libre sérique (concentration < 0,5 µg/mL) a été observée à la fin de la première perfusion et s'est prolongée pendant toute la

période de traitement de 26 semaines chez tous les patients. Une inhibition immédiate et complète de la protéine C5 sérique libre a également été observée chez les patients adultes et pédiatriques atteints de SHUa à la fin de la première perfusion et pendant toute la période de traitement de 26 semaines. L'ampleur et la durée de la réponse pharmacodynamique chez les patients atteints d'HPN ou de SHUa dépendaient de l'exposition au ravulizumab. Des taux de protéine C5 libre inférieurs à 0,5 µg/mL étaient corrélés à un contrôle maximal de l'hémolyse intravasculaire et à une inhibition complète de la voie terminale du complément.

Efficacité et sécurité cliniques

Hémoglobinurie paroxystique nocturne

La sécurité et l'efficacité du ravulizumab chez les patients adultes atteints d'HPN ont été évaluées au cours de deux études de phase III randomisées en ouvert, contrôlées contre comparateur actif :

- une étude menée chez des patients adultes atteints d'HPN naïfs d'inhibiteur du complément,
- une étude menée chez des patients adultes atteints d'HPN préalablement traités par l'eculizumab qui étaient stables sur le plan clinique après traitement par l'eculizumab depuis au moins 6 mois.

Le ravulizumab était administré conformément à la posologie recommandée à la rubrique 4.2 (4 perfusions de ravulizumab sur 26 semaines), alors que l'eculizumab était administré selon la posologie recommandée de 600 mg par semaine pendant les 4 premières semaines et 900 mg toutes les 2 semaines (15 perfusions sur 26 semaines).

Les patients avaient reçu une vaccination antiméningococcique avant ou lors de l'instauration du traitement par le ravulizumab ou l'eculizumab ou une antibioprophylaxie appropriée jusqu'à 2 semaines après la vaccination.

Dans les deux études de phase III, il n'y avait aucune différence notable en termes de caractéristiques démographiques ou initiales entre les groupes de traitement par le ravulizumab et l'eculizumab. Les antécédents transfusionnels sur 12 mois étaient similaires entre les groupes de traitement par le ravulizumab et l'eculizumab dans chacune des études de phase III.

Étude chez des patients adultes atteints d'HPN naïfs d'inhibiteur du complément

L'étude chez des patients naïfs d'inhibiteur du complément était une étude de phase III multicentrique, randomisée en ouvert, contrôlée contre comparateur actif d'une durée de 26 semaines menée chez 246 patients naïfs de traitement par inhibiteur du complément avant l'inclusion dans l'étude. Les patients éligibles à cette étude devaient présenter un niveau élevé d'activité de la maladie, défini par un taux de LDH $\geq 1,5 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) lors de la sélection, associé à la présence dans les 3 mois précédant la sélection d'un ou plusieurs des signes ou symptômes de l'HPN suivants : fatigue, hémoglobinurie, douleurs abdominales, difficultés respiratoires (dyspnée), anémie (hémoglobine < 10 g/dL), antécédents d'événement indésirable vasculaire majeur (incluant thrombose), dysphagie ou troubles de l'érection ou antécédents de transfusion de globules rouges en raison de l'HPN.

Plus de 80 % des patients des deux groupes de traitements avaient des antécédents de transfusion au cours des 12 mois précédant l'inclusion dans l'étude. La majorité de la population de patients naïfs d'inhibiteur du complément de l'étude présentaient une hémolyse élevée lors de l'inclusion ; 86,2 % des patients inclus avaient un taux de LDH élevé $\geq 3 \times$ LSN, ce qui est une mesure directe de l'hémolyse intravasculaire dans le cadre de l'HPN.

Le tableau 6 présente les caractéristiques initiales des patients atteints d'HPN inclus dans l'étude menée chez des patients naïfs d'inhibiteur du complément, sans différence cliniquement significative notable observée entre les groupes de traitement.

Tableau 6 : Caractéristiques initiales dans l'étude menée chez des patients naïfs d'inhibiteur du complément

Paramètre	Statistiques	Ravulizumab (n = 125)	Eculizumab (n = 121)
Âge (ans) lors du diagnostic d'HPN	Moyenne (ET)	37,9 (14,90)	39,6 (16,65)
	Médiane	34,0	36,5
	Min, max	15, 81	13, 82
Âge (ans) lors de la première perfusion dans l'étude	Moyenne (ET)	44,8 (15,16)	46,2 (16,24)
	Médiane	43,0	45,0
	Min, max	18, 83	18, 86
Sexe (n, %)	Masculin	65 (52,0)	69 (57,0)
	Féminin	60 (48,0)	52 (43,0)
Taux de LDH avant traitement	Moyenne (ET)	1 633,5 (778,75)	1 578,3 (727,06)
	Médiane	1 513,5	1 445,0
Nombre de patients ayant reçu des transfusions de concentré érythrocytaire au cours des 12 mois précédant la première dose	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Unités de concentré érythrocytaire transfusées au cours des 12 mois précédant la première dose	Total	925	861
	Moyenne (ET)	9,0 (7,74)	8,6 (7,90)
	Médiane	6,0	6,0
Taille totale du clone HPN érythrocytaire	Médiane	33,6	34,2
Taille totale du clone HPN granulocytaire	Médiane	93,8	92,4
Patients présentant des pathologies liées à l'HPN ^a avant le consentement éclairé	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
Anémie		103 (82,4)	105 (86,8)
Hématurie ou hémoglobinurie		81 (64,8)	75 (62,0)
Anémie aplasique		41 (32,8)	38 (31,4)
Insuffisance rénale		19 (15,2)	11 (9,1)
Syndrome myélodysplasique		7 (5,6)	6 (5,0)
Complications liées à la grossesse		3 (2,4)	4 (3,3)
Autre ^b		27 (21,6)	13 (10,7)

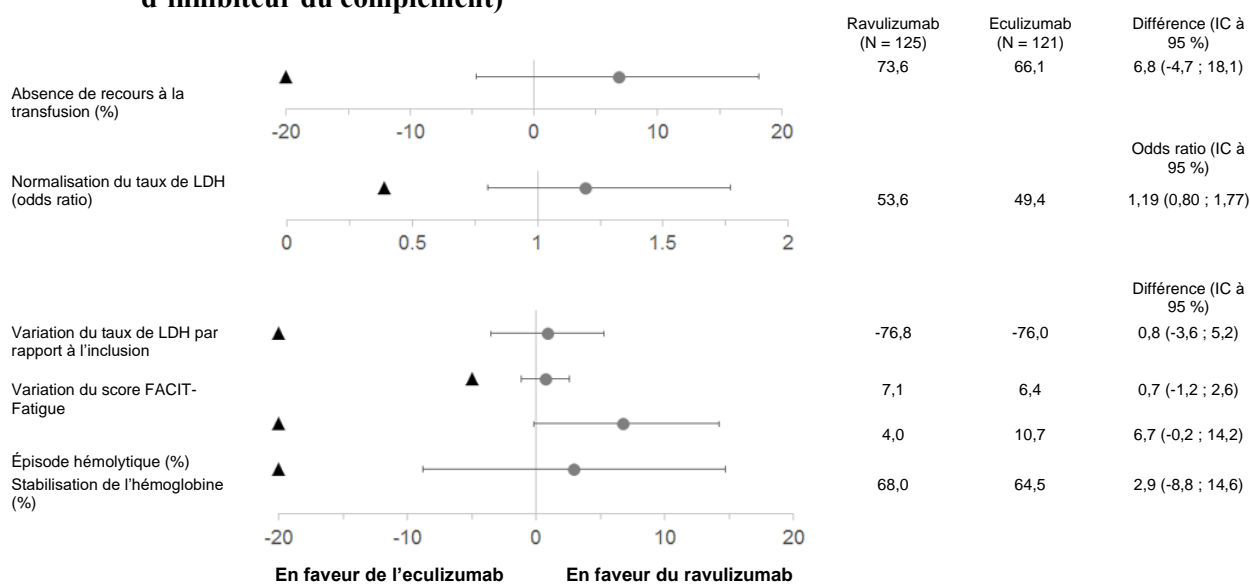
^a D'après les antécédents médicaux.

^b La catégorie « autre » indiquée sur le cahier d'observation incluait : thrombopénie, insuffisance rénale chronique, pancytopenie, ainsi qu'un certain nombre d'autres pathologies.

Les co-critères principaux d'évaluation étaient l'absence de recours à la transfusion et l'hémolyse mesurée directement par la normalisation du taux de LDH (taux de LDH $\leq 1 \times$ LSN ; la LSN du taux de LDH est de 246 U/L). Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient la variation relative du taux de LDH par rapport à l'inclusion, la modification de la qualité de vie (questionnaire FACIT-Fatigue), le pourcentage de patients présentant un épisode hémolytique et le pourcentage de patients présentant une stabilisation de l'hémoglobine.

Le ravulizumab s'est avéré non inférieur à l'eculizumab pour les deux co-critères principaux d'évaluation, à savoir l'absence de recours à la transfusion de concentré érythrocytaire conformément aux recommandations du protocole et la normalisation du taux de LDH entre le jour 29 et le jour 183 et pour les quatre principaux critères d'évaluation secondaires (figure 1).

Figure 1 : Analyse des co-critères principaux d'évaluation et des critères d'évaluation secondaires – Population complète d'analyse (étude chez des patients naïfs d'inhibiteur du complément)



Note : le triangle noir indique les marges de non-infériorité et les points gris indiquent les estimations ponctuelles.

Note : LDH = lactate déshydrogénase ; IC = intervalle de confiance ; FACIT = *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (évaluation fonctionnelle du traitement des maladies chroniques).

Étude chez des patients adultes atteints d'HPN préalablement traités par l'eculizumab

L'étude chez des patients préalablement traités par l'eculizumab était une étude de phase III multicentrique, randomisée en ouvert, contrôlée contre comparateur actif d'une durée de 26 semaines menée chez 195 patients atteints d'HPN qui étaient stables sur le plan clinique ($LDH \leq 1,5 \times LSN$) après avoir été traités par l'eculizumab pendant au moins les 6 mois précédents.

Les antécédents médicaux d'HPN étaient similaires entre les groupes de traitement par le ravulizumab et par l'eculizumab. Les antécédents transfusionnels sur 12 mois étaient similaires entre les groupes de traitement par le ravulizumab et par l'eculizumab et plus de 87 % des patients des deux groupes de traitement n'avaient pas reçu de transfusion dans les 12 mois précédant l'inclusion dans l'étude. La taille totale moyenne du clone HPN érythrocytaire était de 60,05 %, celle du clone HPN granulocytaire était de 83,30 % et celle du clone HPN monocyttaire était de 85,86 %.

Le tableau 7 présente les caractéristiques initiales des patients atteints d'HPN inclus dans l'étude menée chez des patients préalablement traités par l'eculizumab, sans différence clinique significative notable observée entre les groupes de traitement.

Tableau 7 : Caractéristiques initiales dans l'étude chez des patients préalablement traités par l'eculizumab

Paramètre	Statistiques	Ravulizumab (n = 97)	Eculizumab (n = 98)
Âge (ans) lors du diagnostic d'HPN	Moyenne (ET)	34,1 (14,41)	36,8 (14,14)
	Médiane	32,0	35,0
	Min, max	6, 73	11, 74
Âge (ans) lors de la première perfusion dans l'étude	Moyenne (ET)	46,6 (14,41)	48,8 (13,97)
	Médiane	45,0	49,0
	Min, max	18, 79	23, 77
Sexe (n, %)	Masculin	50 (51,5)	48 (49,0)
	Féminin	47 (48,5)	50 (51,0)
Taux de LDH avant le traitement	Moyenne (ET)	228,0 (48,71)	235,2 (49,71)
	Médiane	224,0	234,0
Nombre de patients ayant reçu des transfusions de concentré érythrocytaire/sang total au cours des 12 mois précédant la première dose	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
Unités de concentré érythrocytaire/sang total transfusées au cours des 12 mois précédant la première dose	Total	103	50
	Moyenne (ET)	7,9 (8,78)	4,2 (3,83)
	Médiane	4,0	2,5
Patients présentant des pathologies liées à l'HPN ^a avant le consentement éclairé	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
Anémie		64 (66,0)	67 (68,4)
Hématurie ou hémoglobinurie		47 (48,5)	48 (49,0)
Anémie aplasique		34 (35,1)	39 (39,8)
Insuffisance rénale		11 (11,3)	7 (7,1)
Syndrome myélodysplasique		3 (3,1)	6 (6,1)
Complications liées à la grossesse		4 (4,1)	9 (9,2)
Autre ^b		14 (14,4)	14 (14,3)

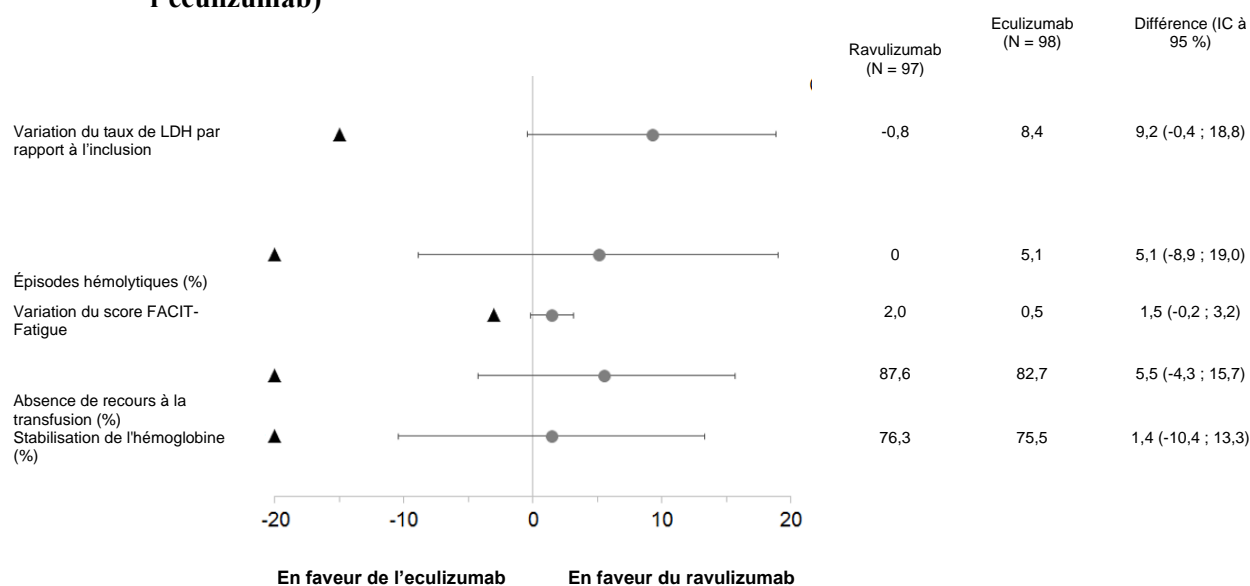
^a D'après les antécédents médicaux.

^b La catégorie « autre » incluait thrombopénie, insuffisance rénale, pancytopénie, ainsi qu'un certain nombre d'autres pathologies.

Le critère d'évaluation principal était l'hémolyse, mesurée par la variation relative du taux de LDH par rapport à l'inclusion. Les critères d'évaluation secondaires étaient le pourcentage de patients présentant un épisode hémolytique, la qualité de vie (questionnaire FACIT-Fatigue), l'absence de recours à la transfusion et le pourcentage de patients présentant une stabilisation de l'hémoglobine.

Le ravulizumab s'est avéré non inférieur à l'eculizumab pour le critère d'évaluation principal, à savoir la variation relative du taux de LDH entre l'inclusion et le jour 183, et pour les quatre principaux critères d'évaluation secondaires (figure 2).

Figure 2 : Analyse du critère d'évaluation principal et des critères d'évaluation secondaires – Population complète d'analyse (étude chez des patients préalablement traités par l'eculizumab)



Note : le triangle noir indique les marges de non-infériorité et le point gris indique les estimations ponctuelles.

Note : LDH = lactate déshydrogénase ; IC = intervalle de confiance.

Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)

Étude chez les patients adultes atteints de SHUa

L'étude chez l'adulte était une étude de phase III multicentrique, à bras unique, menée chez des patients atteints de SHUa documenté, naïfs de traitement par inhibiteur du complément avant leur inclusion dans l'étude et présentant des signes de microangiopathie thrombotique (MAT). Après une période d'évaluation initiale de 26 semaines, les patients pouvaient être inclus dans une phase d'extension de l'étude d'une durée maximale de 4,5 ans.

Au total, 58 patients atteints de SHUa documenté ont été inclus. Selon les critères d'inclusion, les patients présentant une MAT due à un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), ou à un syndrome hémolytique et urémique à *Escherichia coli* producteur de toxines Shiga (SHU à STEC) étaient exclus. Deux patients ont été exclus de la population complète d'analyse en raison d'un diagnostic confirmé de SHU à STEC. Quarante-vingt-treize pour cent des patients présentaient des signes (aux niveaux cardiovasculaire, pulmonaire, du système nerveux central, gastro-intestinal, cutané et musculo-squelettique) ou des symptômes extrarénaux de SHUa lors de l'inclusion.

Le tableau 8 présente les caractéristiques démographiques et initiales des 56 patients adultes inclus dans l'étude ALXN1210-aHUS-311 qui ont constitué la population complète d'analyse.

Tableau 8 : Caractéristiques initiales dans l'étude menée chez des patients adultes

Paramètre	Statistiques	Ravulizumab (N = 56)
Âge (ans) lors de la première perfusion	Moyenne (ET) Min, max	42,2 (14,98) 19,5, 76,6
Sexe		
Masculin	n (%)	19 (33,9)
Origine ethnique ^a	n (%)	
Asiatique		15 (26,8)
Caucasienne		29 (51,8)
Autre		12 (21,4)
Antécédents de greffe	n (%)	8 (14,3)
Plaquettes (10 ⁹ /L), sang	n Médiane (min, max)	56 95,25 (18, 473)

Hémoglobine (g/L), sang	n Médiane (min, max)	56 85,00 (60,5, 140)
LDH (U/L), sérum	n Médiane (min, max)	56 508,00 (229,5, 3 249)
DFGe (mL/min/1,73 m ²)	n (%) Médiane (min, max)	55 10,00 (4, 80)
Patients sous dialyse	N (%)	29 (51,8)
Patientes en postpartum	N (%)	8 (14,3)

Note : Les pourcentages sont basés sur le nombre total de patients.

Abréviations : SHUa = syndrome hémolytique et urémique atypique ; DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé ; LDH = lactate déshydrogénase ; max = maximum ; min = minimum.

Le critère d'évaluation principal était une réponse complète de la MAT pendant la période d'évaluation initiale de 26 semaines, attestée par une normalisation des paramètres hématologiques (plaquettes $\geq 150 \times 10^9/L$ et LDH $\leq 246 U/L$) et une amélioration $\geq 25 \%$ de la créatinine sérique par rapport à l'inclusion. Les patients devaient satisfaire à chaque critère de réponse complète de la MAT lors de 2 évaluations distinctes réalisées à intervalle d'au moins 4 semaines (28 jours) et lors de toute mesure intermédiaire.

Une réponse complète de la MAT a été observée chez 30 des 56 patients (53,6 %) pendant la période d'évaluation initiale de 26 semaines, comme indiqué dans le tableau 9.

Tableau 9 : Analyse de la réponse complète de la MAT et des critères de la réponse complète de la MAT pendant la période d'évaluation initiale de 26 semaines (ALXN1210-aHUS-311)

	Total	Répondeur	
		n	Proportion (IC à 95 %) ^a
Réponse complète de la MAT	56	30	0,536 (0,396 ; 0,675)
Critère de la réponse complète de la MAT			
Normalisation des plaquettes	56	47	0,839 (0,734 ; 0,944)
Normalisation de la LDH	56	43	0,768 (0,648 ; 0,887)
Amélioration $\geq 25 \%$ de la créatinine sérique par rapport à l'inclusion	56	33	0,589 (0,452 ; 0,727)
Normalisation hématologique	56	41	0,732 (0,607 ; 0,857)

^a Les IC à 95 % de la proportion étaient basés sur la méthode d'approximation asymptotique gaussienne avec une correction de continuité.

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; LDH = lactate déshydrogénase ; MAT = microangiopathie thrombotique.

Quatre patients supplémentaires ont présenté une réponse complète de la MAT, qui a été confirmée après la période d'évaluation initiale de 26 semaines (avec une réponse complète de la MAT survenant aux jours 169, 302, 401 et 407), entraînant une réponse complète de la MAT globale chez 34 des 56 patients (60,7 % ; IC à 95 % : 47,0 % ; 74,4 %). La réponse des critères de la réponse complète de la MAT a augmenté à 48 patients (85,7 % ; IC à 95 % : 75,7 % ; 95,8 %) pour la normalisation des plaquettes, 47 patients (83,9 % ; IC à 95 % : 73,4 % , 94,4 %) pour la normalisation de la LDH et 35 patients (62,5 % ; IC à 95 % : 48,9 % ; 76,1 %) pour l'amélioration de la fonction rénale.

Une réponse complète de la MAT a été atteinte après une période médiane de 86 jours (7 à 169 jours). Une augmentation du nombre de plaquettes moyen a été observée rapidement après le début du traitement par le ravulizumab, ce nombre passant de $118,52 \times 10^9/L$ lors de l'inclusion à $240,34 \times 10^9/L$ au jour 8 et restant au-dessus de $227 \times 10^9/L$ lors de toutes les visites ultérieures de la période d'évaluation initiale (26 semaines). De même, le taux moyen de LDH a diminué par rapport à la valeur à l'inclusion au cours des 2 premiers mois de traitement et s'est maintenu pendant toute la période d'évaluation initiale (26 semaines).

Chez les patients présentant une IRC de stade 5, 67,6 % (23/34) ont présenté une amélioration d'au moins 1 stade de l'IRC. Le stade de l'insuffisance rénale chronique a continué à s'améliorer chez de nombreux patients (19/30) après qu'ils aient obtenu une réponse complète de la MAT pendant la période d'évaluation initiale de 26 semaines. Dix-sept des 29 patients qui avaient besoin de séances de dialyse à l'inclusion dans l'étude étaient en mesure d'arrêter les séances au terme du suivi disponible, alors que 6 des 27 patients qui n'avaient pas besoin de séances de dialyse à l'inclusion étaient sous dialyse lors du dernier suivi disponible. Le tableau 10 résume les critères d'efficacité secondaires de l'étude ALXN1210-aHUS-311.

Tableau 10 : Critères d'efficacité secondaires de l'étude ALXN1210-aHUS-311

Paramètres	Étude ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
	Valeur observée (n = 48)	Variation par rapport à l'inclusion (n = 48)
Paramètres hématologiques relatifs à la MAT, jour 183		
Plaquettes (10 ⁹ /L), sang		
Moyenne (ET)	237,96 (73,528)	114,79 (105,568)
Médiane	232,00	125,00
LDH (U/L), sérum		
Moyenne (ET)	194,46 (58,099)	-519,83 (572,467)
Médiane	176,50	-310,75
Augmentation de l'hémoglobine ≥ 20 g/L par rapport à l'inclusion avec une confirmation du résultat pendant la période d'évaluation initiale		
m/n		40/56
Proportion (IC à 95 %)**		0,714 (0,587 ; 0,842)
Modification du stade de l'IRC par rapport à l'inclusion, jour 183		
Amélioration ^a		
m/n		32/47
Proportion (IC à 95 %)*		0,681 (0,529 ; 0,809)
Détérioration ^b		
m/n		2/13
Proportion (IC à 95 %)*		0,154 (0,019 ; 0,454)
DFGe (mL/min/1,73 m ²), jour 183		
Moyenne (ET)	Valeur observée (n = 48) 51,83 (39,162)	Variation par rapport à l'inclusion (n = 47) 34,80 (35,454)
Médiane	40,00	29,00

Note : n : nombre de patients avec des données disponibles pour une évaluation donnée lors de la visite du jour 183 ; m : nombre de patients répondant à un critère donné. Le stade de l'insuffisance rénale chronique (IRC) est déterminé d'après la classification en stades de l'insuffisance rénale chronique proposée par la *National Kidney Foundation*. Le stade 5 correspond au stade terminal et le stade 1 à la forme la moins avancée de la maladie. Le stade à l'inclusion est déterminé à partir du dernier DFGe disponible avant le début du traitement. Amélioration/détérioration : par rapport au stade de l'IRC à l'inclusion. * Les intervalles de confiance à 95 % (IC à 95 %) sont basés sur les limites de confiance exactes déterminées à l'aide de la méthode de Clopper-Pearson. ^a Exclut les patients présentant une IRC de stade 1 à l'inclusion, car aucune amélioration n'est possible. ^b Exclut les patients présentant une IRC de stade 5 à l'inclusion, car aucune détérioration n'est possible. Abréviations : DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé ; LDH = lactate déshydrogénase ; MAT = microangiopathie thrombotique.

Population pédiatrique

Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)

Étude chez des patients pédiatriques atteints d'HPN

L'étude pédiatrique (ALXN1210-PNH-304) est une étude de phase III multicentrique en ouvert menée chez des enfants et adolescents atteints d'HPN naïfs d'inhibiteur du complément ou préalablement traités par l'eculizumab.

Selon les résultats intermédiaires, 13 patients pédiatriques atteints d'HPN au total ont terminé le traitement par le ravulizumab pendant la période d'évaluation principale (26 semaines) de l'étude ALXN1210-PNH-304. Cinq des 13 patients n'avaient jamais reçu d'inhibiteur du complément et 8 patients étaient traités par l'eculizumab avant l'inclusion dans l'étude.

La majorité des patients étaient âgés de 12 ans à 17 ans au moment de la première perfusion (moyenne : 14,4 ans), deux patients étant âgés de moins de 12 ans (11 ans et 9 ans). Huit des 13 patients étaient de sexe féminin. Le poids moyen à l'inclusion était de 56 kg (37 kg à 72 kg). Le tableau 11 présente les antécédents médicaux liés à la maladie et les caractéristiques initiales des patients pédiatriques inclus dans l'étude ALXN1210-PNH-304.

Tableau 11 : Antécédents médicaux liés à la maladie et caractéristiques initiales (population complète d'analyse)

Paramètre	Patients naïfs d'inhibiteur du complément (N = 5)	Patients préalablement traités par l'eculizumab (N = 8)
Taille totale du clone HPN érythrocytaire (%) Médiane (min, max)	(N = 4) 40,05 (6,9 ; 68,1)	N = 6 71,15 (21,2 ; 85,4)
Taille totale du clone HPN granulocytaire (%) Médiane (min, max)	78,30 (36,8 ; 99,0)	91,60 (20,3 ; 97,6)
Nombre de patients ayant reçu des transfusions de concentré érythrocytaire/sang total au cours des 12 mois précédant la première dose, n (%)	2 (40,0)	2 (25,0)
Nombre de transfusions de concentré érythrocytaire/sang total au cours des 12 mois précédant la première dose Total Médiane (min, max)	10 5,0 (4, 6)	2 1,0 (1, 1)
Unités de concentré érythrocytaire/sang total transfusées au cours des 12 mois précédant la première dose Total Médiane (min, max)	14 7,0 (3, 11)	2 2,0 (2, 2)
Patients présentant des pathologies liées à l'HPN avant le consentement éclairé, n (%)	5 (100)	8 (100)
Anémie	2 (40,0)	5 (62,5)
Hématurie ou hémoglobinurie	2 (40,0)	5 (62,5)
Anémie aplasique	3 (60,0)	1 (12,5)
Insuffisance rénale	2 (40,0)	2 (25,0)
Autre ^a	0	1 (12,5)
Taux de LDH avant traitement (U/L) Médiane (min, max)	588,50 (444 ; 2269,7)	251,50 (140,5 ; 487)

^a Les autres pathologies liées à l'HPN étaient rapportées avec les termes « infarctus rénal et splénique » et « lésions multiples évoquant un processus embolique ».

Note : les pourcentages sont basés sur le nombre total de patients dans chaque cohorte.

Abréviations : LDH = lactate déshydrogénase ; max = maximum ; min = minimum ; HPN= hémoglobinurie paroxystique nocturne.

Les patients ont reçu une dose de charge de ravulizumab déterminée en fonction du poids le jour 1, suivie d'un traitement d'entretien administré le jour 15, puis toutes les 8 semaines (q8s) chez les patients pesant ≥ 20 kg ou toutes les 4 semaines (q4s) chez les patients pesant < 20 kg. Chez les patients sous traitement par eculizumab au moment de l'inclusion dans l'étude, le jour 1 du traitement de l'étude était planifié deux semaines après l'administration de la dernière dose d'eculizumab.

Le ravulizumab administré selon un schéma posologique en fonction du poids a conféré une inhibition immédiate, complète et maintenue de la voie terminale du complément pendant toute la période d'évaluation principale de 26 semaines, que les patients aient été ou non préalablement traités par l'eculizumab. Après l'instauration du traitement par le ravulizumab, les concentrations sériques du ravulizumab à l'état d'équilibre ont été atteintes immédiatement après la première dose et se sont maintenues pendant toute la période d'évaluation principale de 26 semaines dans les deux cohortes. Il n'a pas été observé d'épisodes hémolytiques dans l'étude et aucun patient n'a eu un taux de C5 libre supérieur à 0,5 µg/mL après l'inclusion. Pendant la période d'évaluation principale de 26 semaines, la variation relative moyenne du taux de LDH par rapport à l'inclusion était de -47,91 % le jour 183 dans la cohorte de patients naïfs d'inhibiteur du complément et le taux est resté stable dans la cohorte de patients préalablement traités par l'eculizumab. Soixante pour cent des patients naïfs d'inhibiteur du complément (3/5) et 75 % des patients préalablement traités par l'eculizumab (6/8) respectivement avaient obtenu une stabilisation de l'hémoglobine à la semaine 26. L'absence de recours à la transfusion a été rapportée chez 84,6 % des patients (11/13) pendant la période d'évaluation principale de 26 semaines.

Ces résultats intermédiaires des critères d'efficacité sont présentés dans le tableau 12 ci-dessous.

Tableau 12 : Résultats intermédiaires des critères d'efficacité dans l'étude pédiatrique chez des patients atteints d'HPN (ALXN1210-PNH-304) - période d'évaluation principale de 26 semaines

Critère	Ravulizumab (naïfs de traitement, N = 5)	Ravulizumab (relais de l'eculizumab, N = 8)
LDH - variation relative par rapport à l'inclusion Moyenne (ET)	-47,91 (52,716)	4,65 (44,702)
Absence de recours à la transfusion Pourcentage (IC à 95 %)	60,0 (14,66 ; 94,73)	100,0 (63,06 ; 100,00)
Stabilisation de l'hémoglobine Pourcentage (IC à 95 %)	60,0 (14,66 ; 94,73)	75 (34,91 ; 96,81)
Épisodes hémolytiques (%)	0	0

Abréviation : LDH = lactate déshydrogénase.

Selon les données de ces résultats intermédiaires, l'efficacité du ravulizumab chez les patients pédiatriques atteints d'HPN semble être similaire à celle observée chez les patients adultes.

Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)

L'utilisation d'Ultomiris pour le traitement du SHUa chez les patients pédiatriques est étayée par des données issues d'une étude clinique pédiatrique (au total, 31 patients atteints de SHUa documenté ont été inclus. Vingt-huit patients âgés de 10 mois à 17 ans ont été inclus dans la population complète d'analyse).

Étude chez les patients pédiatriques atteints de SHUa

L'étude pédiatrique est une étude en cours, de phase III, multicentrique, à bras unique, d'une durée de 26 semaines menée chez des patients pédiatriques.

Au total, 21 patients naïfs de traitement par eculizumab avec un diagnostic documenté de SHUa et des signes de MAT ont été inclus ; parmi ces patients, 18 ont été inclus dans la population complète d'analyse. Selon les critères d'inclusion, les patients présentant une MAT due à un PTT ou à un SHU à STEC étaient exclus. Deux patients ont reçu une seule dose et un patient a reçu 2 doses ; ils ont ensuite arrêté le traitement et ont été exclus de la population d'analyse complète car le SHUa n'a pas été confirmé. Le poids moyen à l'inclusion était de 22,2 kg ; la majorité des patients relevaient de la catégorie de poids à l'inclusion de ≥ 10 à < 20 kg. La majorité des patients (72,2 %) présentaient des signes (aux niveaux cardiovasculaire, pulmonaire, du système nerveux central, gastro-intestinal, cutané et musculo-squelettique) ou des symptômes extrarénaux de SHUa lors de l'inclusion. À l'inclusion, 33,3 % (n = 6) des patients présentaient une IRC de stade 5.

Au total, 10 patients chez lesquels un relais de l'eculizumab par le ravulizumab a été effectué et qui présentaient un diagnostic documenté de SHUa et des signes de MAT ont été inclus. Les patients devaient présenter une réponse clinique à l'eculizumab avant l'inclusion (c'est-à-dire, taux de LDH < 1,5 X LSN et nombre de plaquettes $\geq 150\ 000/\mu\text{L}$ et DFGe > 30 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, il n'existe aucune information sur l'utilisation du ravulizumab chez les patients réfractaires à l'eculizumab.

Le tableau 13 présente les caractéristiques initiales des patients pédiatriques inclus dans l'étude ALXN1210-aHUS-312.

Tableau 13 : Caractéristiques démographiques et initiales dans l'étude ALXN1210-aHUS-312

Paramètre	Statistiques	Ravulizumab (naïfs, N = 18)	Ravulizumab (relais, N = 10)
Tranche d'âge (ans) lors de la première perfusion	n (%)		
Naissance à < 2 ans		2 (11,1)	1 (10,0)
2 ans à < 6 ans		9 (50,0)	1 (10,0)
6 ans à < 12 ans		5 (27,8)	1 (10,0)
12 ans à < 18 ans		2 (11,1)	7 (70,0)
Sexe	n (%)		
Masculin		8 (44,4)	9 (90,0)
Origine ethnique ^a	n (%)		
Amérindienne ou autochtone de l'Alaska		1 (5,6)	0 (0,0)
Asiatique		5 (27,8)	4 (40,0)
Noire ou afro-américaine		3 (16,7)	1 (10,0)
Caucasienne		9 (50,0)	5 (50,0)
Inconnue		1 (5,6)	0 (0,0)
Antécédents de greffe	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Plaquettes (10 ⁹ /L), sang	Médiane (min, max)	51,25 (14, 125)	281,75 (207, 415,5)
Hémoglobine (g/L)	Médiane (min, max)	74,25 (32, 106)	132,0 (114,5, 148)
LDH (U/L)	Médiane (min, max)	1 963,0 (772, 4 985)	206,5 (138,5, 356)
DFGe (mL/min/1,73 m ²)	Médiane (min, max)	22,0 (10, 84)	99,75 (54, 136,5)
Dialyse nécessaire à l'inclusion	n (%)	6 (33,3)	0 (0,0)

Note : les pourcentages sont basés sur le nombre total de patients.

^a Les patients peuvent présenter plusieurs origines ethniques.

Abréviations : SHUa = syndrome hémolytique et urémique atypique ; DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé ; LDH = lactate déshydrogénase ; max = maximum ; min = minimum.

Le critère d'évaluation principal était une réponse complète de la MAT pendant la période d'évaluation initiale de 26 semaines, attestée par une normalisation des paramètres hématologiques (plaquettes $\geq 150 \times 10^9/\text{L}$ et LDH $\leq 246 \text{ U/L}$) et une amélioration $\geq 25 \%$ de la créatinine sérique par rapport à l'inclusion. Les patients devaient satisfaire à tous les critères de réponse complète de la MAT lors de 2 évaluations distinctes réalisées à intervalle d'au moins 4 semaines (28 jours) et lors de toute mesure intermédiaire.

Une réponse complète de la MAT a été observée chez 14 des 18 patients naïfs de traitement (77,8 %) pendant la période d'évaluation initiale de 26 semaines, comme indiqué dans le tableau 14.

Tableau 14 : Analyse de la réponse complète de la MAT et des composantes de la réponse complète de la MAT pendant la période d'évaluation initiale de 26 semaines (ALXN1210-aHUS-312)

	Total	Répondeurs	
		n	Proportion (IC à 95 %) ^a
Réponse complète de la MAT	18	14	0,778 (0,524 ; 0,936)
Composante de la réponse complète de la MAT			
Normalisation des plaquettes	18	17	0,944 (0,727 ; 0,999)
Normalisation de la LDH	18	16	0,889 (0,653 ; 0,986)
Amélioration ≥ 25 % de la créatinine sérique par rapport à l'inclusion	18	15	0,833 (0,586 ; 0,964)
Normalisation hématologique	18	16	0,889 (0,653 ; 0,986)

Note : un patient s'est retiré de l'étude après avoir reçu 2 doses de ravulizumab.

^a Les IC à 95 % de la proportion étaient basés sur la méthode d'approximation asymptotique gaussienne avec une correction de continuité.

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; LDH = lactate déshydrogénase ; MAT = microangiopathie thrombotique.

Pendant la période d'évaluation initiale, une réponse complète de la MAT a été atteinte après une période médiane de 30 jours (15 à 97 jours). Tous les patients présentant une réponse complète de la MAT l'ont conservée pendant toute la période d'évaluation initiale, avec une amélioration continue de la fonction rénale. Une augmentation du nombre de plaquettes moyen a été observée rapidement après le début du traitement par le ravulizumab, ce nombre passant de $60,50 \times 10^9/L$ lors de l'inclusion à $296,67 \times 10^9/L$ au jour 8 et restant au-dessus de $296 \times 10^9/L$ lors de toutes les visites ultérieures au cours de la période d'évaluation initiale (26 semaines).

Trois patients supplémentaires ont présenté une réponse complète de la MAT, qui a été confirmée après la période d'évaluation initiale de 26 semaines (avec une réponse complète de la MAT survenant aux jours 291, 297 et 353) ; ainsi, 17 patients sur 18 (94,4 %) (IC à 95 % : 72,7 % ; 99,9 %) ont présenté une réponse complète de la MAT. La réponse des composantes individuelles a augmenté et est passée à 17 patients sur 18 (94,4 % ; IC à 95 % : 72,7 % ; 99,9 %) pour la normalisation du nombre de plaquettes, 17 patients sur 18 (94,4 % ; IC à 95 % : 72,7 % ; 99,9 %) pour la normalisation de la LDH et 17 patients sur 18 (94,4 % ; IC à 95 % : 72,7 % ; 99,9 %) pour l'amélioration de la fonction rénale.

Les 6 patients qui avaient besoin de séances de dialyse lors de leur inclusion dans l'étude étaient en mesure d'arrêter les séances ; 5 d'entre eux les avaient déjà arrêtées au jour 43. Aucun patient n'a commencé de dialyse pendant l'étude. La majorité de la population de patients (15/17) présentait une amélioration d'au moins 1 stade de l'IRC au jour 183 ; 14 patients présentaient une amélioration d'au moins 2 stades. Le tableau 15 résume les résultats des critères d'efficacité secondaires de l'étude ALXN1210-aHUS-312.

Tableau 15 : Critère d'efficacité secondaire de l'étude ALXN1210-aHUS-312.

Paramètres	Étude ALXN1210-aHUS-312 (N = 18)	
	Valeur observée (n = 17)	Variation par rapport à l'inclusion (n = 17)
Paramètres hématologiques relatifs à la MAT, jour 183		
Plaquettes ($10^9/L$), sang		
Moyenne (ET)	304,94 (75,711)	245,59 (91,827)
Médiane	318,00	247,00
LDH (U/L), sérum		
Moyenne (ET)	262,41 (59,995)	-2 044,13 (1 328,059)
Médiane	247,00	-1 851,50
Augmentation de l'hémoglobine ≥ 20 g/L par rapport à l'inclusion avec une confirmation du résultat pendant la période d'évaluation initiale	16/18	
m/N		

Paramètres	Étude ALXN1210-aHUS-312 (N = 18)	
proportion (IC à 95 %)*	0,889 (0,653 ; 0,986)	
Modification du stade de l'IRC par rapport à l'inclusion, jour 183		
Amélioration ^a	15/17	
m/n	0,882 (0,636 ; 0,985)	
Proportion (IC à 95 %)*		
Détérioration ^b	0/11	
m/n	0,000 (0,000 ; 0,285)	
Proportion (IC à 95 %)*		
DFGe (mL/min/1,73 m ²), jour 183	Valeur observée (n = 17)	Variation par rapport à l'inclusion (n = 17)
Moyenne (ET)	108,5 (56,87)	85,4 (54,33)
Médiane	108,0	80,0

Note : n : nombre de patients avec des données disponibles pour une évaluation donnée lors de la visite du jour 183 ; m : nombre de patients répondant à un critère donné. Le stade de l'insuffisance rénale chronique (IRC) est déterminé d'après la classification en stades de l'insuffisance rénale chronique proposée par la *National Kidney Foundation*. Le stade 1 correspond au stade le moins avancé de la maladie et le stade 5 au stade terminal. Le stade à l'inclusion est déterminé à partir du dernier DFGe disponible avant le début du traitement. Amélioration/détérioration : par rapport au stade de l'IRC à l'inclusion.

* Les intervalles de confiance à 95 % (IC à 95 %) sont basés sur les limites de confiance exactes déterminées à l'aide de la méthode de Clopper Pearson.

^a La catégorie « amélioration » exclut les patients présentant une IRC de stade 1 à l'inclusion, car aucune amélioration n'est possible.

^b La catégorie « détérioration » exclut les patients présentant une IRC de stade 5 à l'inclusion, car aucune détérioration n'est possible.

Abréviations : DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé ; LDH = lactate déshydrogénase ; MAT = microangiopathie thrombotique.

Chez les patients préalablement traités par l'eculizumab, un relais de l'eculizumab par le ravulizumab a permis de maintenir le contrôle de la maladie, comme le montrent les paramètres hématologiques et rénaux stables, sans incidence notable sur la sécurité.

L'efficacité du ravulizumab dans le traitement du SHUa semble similaire chez les patients pédiatriques et les patients adultes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La voie d'administration du ravulizumab étant une perfusion intraveineuse et la forme pharmaceutique étant une solution, 100 % de la dose administrée sont considérés comme biodisponibles. Le temps jusqu'à la concentration maximale observée (t_{max}) est prévu à la fin de la perfusion (FDP) ou peu de temps après la FDP. Les concentrations thérapeutiques du médicament à l'état d'équilibre sont atteintes après la première dose.

Distribution

Chez les patients adultes atteints d'HPN et chez les patients adultes et pédiatriques atteints de SHUa recevant la dose en fonction du poids étudiée, le volume de distribution moyen (écart-type [ET]) à l'état d'équilibre était de 5,35 (0,92) litres et 5,22 (1,85) litres respectivement.

Biotransformation et élimination

Le ravulizumab étant un anticorps monoclonal de type immunoglobuline gamma (IgG), il devrait être métabolisé de la même manière que toute IgG endogène (dégradé en petits peptides et acides aminés par des voies cataboliques) et être éliminé de la même façon. Le ravulizumab contient uniquement des

acides aminés naturellement présents et n'a pas de métabolites actifs connus. Les valeurs moyennes (ET) de la demi-vie d'élimination terminale et de la clairance du ravulizumab chez les patients adultes atteints d'HPN et chez les patients adultes et pédiatriques atteints de SHUa étaient de 49,7 (8,9) jours et 0,08 (0,022) L/jour et de 51,8 (16,2) jours et 0,08 (0,04) L/jour, respectivement.

Linéarité/non-linéarité

Dans l'intervalle de doses et de posologies étudiées, la pharmacocinétique (PK) du ravulizumab était proportionnelle à la dose et linéaire dans le temps.

Populations particulières

Poids

Le poids est une covariable significative chez les patients atteints d'HPN et de SHUa, conduisant à des niveaux d'exposition plus faibles chez les patients ayant un poids plus élevé. La posologie en fonction du poids est proposée à la rubrique 4.2, tableau 1 et tableau 2.

Il n'a pas été effectué d'étude formelle de l'effet du sexe, de l'origine ethnique, de l'âge (population gériatrique), de l'insuffisance hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique du ravulizumab. Toutefois, l'analyse PK de population n'a pas mis en évidence d'effet du sexe, de l'âge, de l'origine ethnique et de l'insuffisance hépatique ou rénale sur la PK du ravulizumab chez les volontaires sains et les patients atteints d'HPN et de SHUa étudiés ; aucun ajustement de la dose n'est considéré comme nécessaire.

La pharmacocinétique du ravulizumab a été étudiée chez des patients atteints de SHUa présentant divers stades d'insuffisance rénale, y compris les patients dialysés. Aucune différence n'a été observée au niveau des paramètres pharmacocinétiques dans ces sous-populations de patients, y compris chez les patients présentant une protéinurie.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'a pas été effectué d'études de toxicité du ravulizumab sur la reproduction chez l'animal, mais des études ont été réalisées chez la souris avec un anticorps analogue inhibiteur de la voie terminale du complément murine, le BB5.1. Aucun effet clairement lié au traitement, ni aucun effet indésirable n'a été observé lors des études de toxicité sur la reproduction chez la souris utilisant un anticorps analogue inhibiteur de la voie terminale du complément murine. Lors d'une exposition maternelle à l'anticorps au cours de l'organogenèse, deux cas de dysplasie rétinienne et un cas de hernie ombilicale ont été observés parmi les 230 descendants de mères exposées à la dose d'anticorps la plus élevée (environ 4 fois la dose maximale recommandée de ravulizumab chez l'homme, basé sur une comparaison de poids) ; en revanche, l'exposition n'a pas augmenté le taux de pertes fœtales, ni la mortalité néonatale.

Il n'a pas été effectué d'études chez l'animal pour évaluer le potentiel génotoxique et cancérigène du ravulizumab.

Les données non cliniques issues des études effectuées avec une molécule murine analogue, le BB5.1, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Ultomiris 300 mg/3 mL et 1 100 mg/11 mL solutions à diluer pour perfusion

Phosphate de sodium dibasique heptahydraté
Phosphate de sodium monobasique monohydraté
Polysorbate 80

Arginine
Saccharose
Eau pour préparations injectables

Ultomiris 300 mg/30 mL solution à diluer pour perfusion

Phosphate de sodium dibasique heptahydraté
Phosphate de sodium monobasique monohydraté
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
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.

La dilution ne doit être réalisée qu'en utilisant comme diluant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

6.3 Durée de conservation

Ultomiris 300 mg/3 mL et 1 100 mg/11 mL solutions à diluer pour perfusion

18 mois.

Après dilution, le médicament doit être utilisé immédiatement. Toutefois, la stabilité physico-chimique du produit dilué a été démontrée pendant une durée allant jusqu'à 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et jusqu'à 4 heures à température ambiante.

Ultomiris 300 mg/30 mL solution à diluer pour perfusion

30 mois.

Après dilution, le médicament doit être utilisé immédiatement. Toutefois, la stabilité physico-chimique du produit dilué a été démontrée pendant une durée allant jusqu'à 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et jusqu'à 6 heures à température ambiante.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte d'un flacon.

Ultomiris 300 mg/3 mL solution à diluer pour perfusion

3 mL de solution à diluer stérile dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon et d'un opercule.

Ultomiris 1 100 mg/11 mL solution à diluer pour perfusion

11 mL de solution à diluer stérile dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon et d'un opercule.

Ultomiris 300 mg/30 mL solution à diluer pour perfusion

30 mL de solution à diluer stérile dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon et d'un opercule.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Chaque flacon est à usage unique.

Ultomiris 300 mg/3 mL et 1 100 mg/11 mL solutions à diluer pour perfusion

Ce médicament doit être dilué à une concentration finale de 50 mg/mL.

Une technique aseptique doit être utilisée.

Préparer Ultomiris solution à diluer pour perfusion en suivant les instructions suivantes :

1. Le nombre de flacons à utiliser pour la dilution est déterminé en fonction du poids du patient et de la dose prescrite, voir la rubrique 4.2.
2. Avant dilution, la solution contenue dans les flacons doit être visuellement inspectée pour vérifier l'absence de particules ou de précipité. Ne pas utiliser si des particules ou un précipité sont observés.
3. Le volume calculé de médicament est prélevé du nombre de flacons approprié et dilué dans une poche pour perfusion en utilisant comme diluant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Voir ci-dessous les tableaux de référence pour l'administration. Mélanger doucement le produit. Ne pas agiter le produit.
4. Après dilution, la concentration finale de la solution à perfuser est de 50 mg/mL.
5. La solution préparée doit être administrée immédiatement après la préparation, à moins qu'elle ne soit conservée à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. En cas de conservation à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, laisser la solution diluée atteindre la température ambiante avant administration. Ne pas administrer en injection intraveineuse directe ou en bolus. Voir le tableau 3 pour des informations sur la durée minimale de perfusion. La perfusion doit être administrée à l'aide d'un filtre de 0,2 µm.
6. Si le médicament n'est pas utilisé immédiatement après dilution, les durées de conservation ne doivent pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou 4 heures à température ambiante, en prenant en compte la durée de perfusion prévue.

Tableau 16 : Tableau de référence pour l'administration de la dose de charge pour Ultomiris 300 mg/3 mL et 1 100 mg/11 mL solutions à diluer pour perfusion

Poids (kg) ^a	Dose de charge (mg)	Volume d'Ultomiris (mL)	Volume de solution de NaCl (diluant) ^b (mL)	Volume total (mL)
≥ 10 à < 20	600	6	6	12
≥ 20 à < 30	900	9	9	18
≥ 30 à < 40	1 200	12	12	24
≥ 40 à < 60	2 400	24	24	48
≥ 60 à < 100	2 700	27	27	54
≥ 100	3 000	30	30	60

^a Poids au moment du traitement.

^b Ultomiris ne doit être dilué qu'en utilisant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Tableau 17 : Tableau de référence pour l'administration des doses d'entretien pour Ultomiris 300 mg/3 mL et 1100 mg/11 mL solutions à diluer pour perfusion

Poids (kg) ^a	Dose d'entretien (mg)	Volume d'Ultomiris (mL)	Volume de solution de NaCl (diluant) ^b (mL)	Volume total (mL)
≥ 10 à < 20	600	6	6	12
≥ 20 à < 30	2 100	21	21	42
≥ 30 à < 40	2 700	27	27	54
≥ 40 à < 60	3 000	30	30	60
≥ 60 à < 100	3 300	33	33	66
≥ 100	3 600	36	36	72

^a Poids au moment du traitement.

^b Ultomiris ne doit être dilué qu'en utilisant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

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

Ultomiris 300 mg/30 mL solution à diluer pour perfusion

Ce médicament doit être dilué à une concentration finale de 5 mg/mL.

Une technique aseptique doit être utilisée.

Préparer Ultomiris solution à diluer pour perfusion en suivant les instructions suivantes :

1. Le nombre de flacons à utiliser pour la dilution est déterminé en fonction du poids du patient et de la dose prescrite, voir la rubrique 4.2.
2. Avant dilution, la solution contenue dans les flacons doit être inspectée visuellement pour vérifier l'absence de particules ou de précipité. Ne pas utiliser si des particules ou un précipité sont observés.
3. Le volume calculé de médicament est prélevé du nombre de flacons approprié et dilué dans une poche pour perfusion en utilisant comme diluant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Voir ci-dessous les tableaux de référence pour l'administration. Mélanger doucement le produit. Ne pas agiter le produit.
4. Après dilution, la concentration finale de la solution à perfuser est de 5 mg/mL.
5. La solution préparée doit être administrée immédiatement après la préparation, sauf si elle est conservée à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. En cas de conservation à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, laisser la solution diluée atteindre la température ambiante avant administration. Ne pas administrer en injection intraveineuse directe ou en bolus. Voir le tableau 4 pour des informations sur la durée minimale de perfusion lors de l'administration. La perfusion doit être administrée à l'aide d'un filtre de 0,2 µm.
6. Si le médicament n'est pas utilisé immédiatement après dilution, les durées de conservation ne doivent pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou 6 heures à température ambiante, en prenant en compte la durée de perfusion prévue.

Tableau 18 : Tableau de référence pour l'administration de la dose de charge pour Ultomiris 300 mg/30 mL solution à diluer pour perfusion

Poids (kg) ^a	Dose de charge (mg)	Volume d'Ultomiris (mL)	Volume de solution de NaCl (diluant) ^b (mL)	Volume total (mL)
≥ 10 à < 20	600	60	60	120
≥ 20 à < 30	900	90	90	180
≥ 30 à < 40	1 200	120	120	240
≥ 40 à < 60	2 400	240	240	480
≥ 60 à < 100	2 700	270	270	540
≥ 100	3 000	300	300	600

^a Poids au moment du traitement.

^b Ultomiris ne doit être dilué qu'en utilisant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Tableau 19 : Tableau de référence pour l'administration des doses d'entretien pour Ultomiris 300 mg/30 mL solution à diluer pour perfusion

Poids (kg) ^a	Dose d'entretien (mg)	Volume d'Ultomiris (mL)	Volume de solution de NaCl (diluant) ^b (mL)	Volume total (mL)
≥ 10 à < 20	600	60	60	120
≥ 20 à < 30	2 100	210	210	420
≥ 30 à < 40	2 700	270	270	540
≥ 40 à < 60	3 000	300	300	600
≥ 60 à < 100	3 300	330	330	660
≥ 100	3 600	360	360	720

^a Poids au moment du traitement.

^b Ultomiris ne doit être dilué qu'en utilisant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

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

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
FRANCE

REPRESENTANT LOCAL EN FRANCE

Alexion Pharma France SAS
103-105 rue Anatole France
92 300 Levallois-Perret
Tel : 01 47 32 36 21
Fax : 01 47 10 24 46

pharmacovigilance.france@alexion.com

Medinfo.EMEA@alexion.com

Quality.France@alexion.com

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

Ultomiris 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion		
Numéro d'AMM	Code CIP	Présentation
EU/1/19/1371/001	34009 550 669 4 1	300 mg/30 mL (flacon de 30 mL)

Ultomiris 100 mg/mL, solution à diluer pour perfusion		
Numéro d'AMM	Code CIP	Présentation
EU/1/19/1371/002	34009 550 823 8 5	300 mg/3 mL (flacon de 3 mL)
EU/1/19/1371/003	34009 550 823 7 8	1100 mg/11 mL (flacon de 11 mL)

9. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en hématologie, en médecine interne, en néphrologie ou en pédiatrie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Dans le traitement de l'HPN chez les patients adultes 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 :

- Inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics ;
- Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A.

Dans le traitement de l'HPN 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 :

- Non inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics à la date de mars 2022 ;
- Non inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A à la date de mars 2022.

Dans le traitement du 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 :

- Inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics ;
- Non inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A à la date de mars 2022.

N° CIP	N° UCD	Présentation	Tarif de responsabilité HT par UCD	Statut de commercialisation
34009 550 669 4 1	34008 900 100 0 9	300 mg/30 mL (flacon de 30 mL)	4287,880 €	Non
34009 550 823 7 8	34008 900 185 9 3	1100 mg/11 mL (flacon de 11 mL)	15722,220 €	Oui
34009 550 823 8 5	34008 900 186 0 9	300 mg/3 mL (flacon de 3 mL)	4287,880 €	Oui

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

Date de première autorisation : 2 juillet 2019

11. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

1^{er} avril 2022

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

« Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par Alexion Pharma France ayant pour finalité (a) la gestion des relations et échanges avec vous en fonction de vos centres d'intérêts (y compris un profilage), les opérations de communication (par email, courrier, fax, SMS ou téléphone) de nature promotionnelle, médicale ou scientifique ou pour vous convier à des manifestations, la gestion de vos remarques ou observations relatives à la qualité de l'information délivrée par Alexion Pharma France, ainsi que pour vous proposer de participer à des enquêtes ou études de marché ; (b) l'activité de prospection et d'information promotionnelle conformément à la Charte et au Référentiel de certification de la Haute Autorité de Santé.

Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'effacement de vos données, d'un droit à la limitation du traitement et à la portabilité de vos données, ainsi que du droit de définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès.

Vous pouvez à tout moment retirer votre consentement au traitement de vos données, lorsque ce traitement était basé sur votre consentement.

Vous pouvez vous opposer au traitement de vos données et demander à ne pas faire l'objet d'un profilage ou à être retiré de notre base « prospects » sans avoir à vous justifier.

Lorsque vous acceptez les actions d'information promotionnelle de la part d'Alexion Pharma France, les traitements qui relèvent d'une obligation légale d'Alexion Pharma France (par exemple la planification et la traçabilité des interactions entre Alexion Pharma France et vous) ne peuvent pas faire l'objet d'une demande d'effacement ou d'opposition. Vous pouvez exercer vos droits auprès du Délégué à la protection des données : Privacy@alexion.com ou 103-105 rue Anatole France 92300 Levallois-Perret. Pour une information complète relative au traitement de vos données, veuillez consulter notre site internet : [https://alexion.com/en/privacy - France](https://alexion.com/en/privacy-France). »

« Tous les collaborateurs Alexion Pharma France exerçant une activité d'information promotionnelle sont à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie formalisées par Alexion Pharma France et répondre à vos questions. Les règles de déontologie d'Alexion Pharma France sont disponibles à l'adresse suivante : <http://alexionpharma.fr>. Alexion Pharma France s'engage à respecter la Charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments ainsi que son référentiel. »

« Si vous souhaitez faire connaître votre appréciation sur la qualité de la visite délivrée, vous pouvez écrire au Pharmacien Responsable d'Alexion Pharma France à l'adresse suivante : pr.alexionfrance@alexion.com »