

BEKEMV® ▼ (eculizumab)

Guide de prescription pour les médecins

**Informations importantes de réduction des risques destinées aux
professionnels de santé concernant les événements ou effets
indésirables graves liés à BEKEMV**

Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM

- ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable en suivant les modalités présentées à la section « Déclaration des effets indésirables »

AMGEN®

Table des matières

INTRODUCTION	3
INDICATIONS DE BEKEMV	4
INFORMATIONS IMPORTANTES SUR LA SÉCURITÉ DE BEKEMV	5
Risque d'infection sévère à méningocoque et de septicémie	5
Autres infections systémiques	7
Autres effets indésirables graves	8
Mises en garde concernant la présence de sorbitol	9
RISQUES ASSOCIÉS À L'ARRÊT DE BEKEMV	9
DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES	11
NOUS CONTACTER	11
RÉFÉRENCES	11

INTRODUCTION

Ce guide a pour objectif d'informer les professionnels de santé et/ou de leur rappeler les mesures de prévention, les règles pour la détection, le suivi attentif et/ou la prise en charge appropriée de certains risques liés à l'utilisation de BEKEMV et en particulier les infections à méningocoque, les infections graves (y compris la septicémie), les infections à Aspergillus, les réactions liées à la perfusion et l'immunogénicité.

Ce guide doit être utilisé en complément du Résumé des Caractéristiques du Produit de BEKEMV (eculizumab).

Vous recevrez les documents suivants, qui sont à remettre à chaque patient traité par BEKEMV :

- **Carte de surveillance patient** : contient des informations destinées aux patients et aux professionnels de santé à propos des risques d'infection à méningocoque associés à BEKEMV et les mises en garde concernant la présence de sorbitol.
- **Guide patient/parent** : contient des informations destinées aux patients et aux parents/tuteurs légaux concernant BEKEMV, et le lien vers la **notice** d'utilisation de Bekemv.

INDICATIONS DE BEKEMV¹

BEKEMV est indiqué chez les adultes et les enfants pour le traitement :

- de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). Les preuves du bénéfice clinique ont été démontrées chez les patients qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s), indiquant une forte activité de la maladie, indépendamment des antécédents transfusionnels.
- du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa).

Les informations contenues dans cette brochure ne sont pas destinées à se substituer à celles du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Veuillez lire le RCP de BEKEMV en parallèle de cette brochure avant de prescrire BEKEMV à vos patients.

Le RCP de BEKEMV est disponible sur le site Internet de l'EMA :
<https://www.ema.europa.eu/en>

ou sur le site de la base de données publique des médicaments :
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
 ou en flashant ce QR Code



Avant d'initier le traitement, informez vos patients des risques et de la nécessité de vous contacter ou de consulter immédiatement un médecin s'il présente les symptômes des risques décrits dans les documents.

INFORMATIONS IMPORTANTES SUR LA SÉCURITÉ DE BEKEMV¹

Information pour les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF³)

BEKEMV est contre-indiqué chez les patients présentant une IHF³ quel que soit leur âge, et chez les bébés et les enfants âgés de moins de 2 ans en raison d'une possible intolérance héréditaire au fructose (IHF³) non diagnostiquée. Veuillez consulter les mises en garde concernant la présence de sorbitol en page 8.

Risque d'infection sévère à méningocoque et de septicémie

En raison de son mécanisme d'action, l'utilisation de l'eculizumab augmente le risque d'infection sévère et de septicémie, en particulier d'infection à méningocoque (*Neisseria meningitidis*) chez le patient. Des cas d'infections à méningocoque graves ou fatales ont été signalés chez les patients traités par eculizumab. Les infections à méningocoque peuvent provoquer des maladies très graves comme les méningites ou les septicémies.

- La **septicémie** est une manifestation courante des infections à méningocoque chez les patients traités par eculizumab.
- **Surveiller** vos patients pour détecter rapidement les premiers signes d'infections à méningocoque.
- **Évaluer** immédiatement si une infection est suspectée et traiter par des antibiotiques si nécessaire.

Les mesures suivantes doivent être prises pour réduire le risque d'infection grave et d'évolution fatale suite à une infection :

***Neisseria meningitidis* : Vaccination et antibioprofylaxie**

- Vacciner les patients avec un vaccin contre le méningocoque au moins 2 semaines avant l'administration de BEKEMV, à moins que le risque lié à un retard du traitement par BEKEMV n'excède le risque de développer une infection à méningocoque.
- Des vaccins contre les sérogroupes A, C, Y et W 135 sont recommandés afin de protéger contre les sérogroupes de méningocoques pathogènes communs. Un vaccin contre le séro groupe B est également recommandé (si disponible).
- Les patients qui débutent le traitement par BEKEMV moins de 2 semaines après une vaccination doivent recevoir une antibioprofylaxie jusqu'à 14 jours après la fin des vaccinations.
- 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.
- Reportez-vous aux recommandations vaccinales nationales en vigueur pour les patients traités par inhibiteurs du complément².
- La vaccination peut être insuffisante pour prévenir une infection à méningocoque. Il convient de tenir compte des directives officielles sur le bon usage des agents antibactériens.
- La prescription d'une antibioprofylaxie des infections bactériennes invasives chez les patients traités par anti-C5 vise à compléter la protection conférée par la vaccination. Il convient de prendre en compte les recommandations nationales en vigueur concernant l'utilisation appropriée d'agents antibactériens pour les patients traités par inhibiteurs du complément².
- La pertinence d'une antibioprofylaxie 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 antibioprofylaxie est prescrite pendant toute la durée du traitement, elle sera poursuivie, en cas d'arrêt du traitement, 60 jours après l'arrêt du traitement par eculizumab.

Impact de la vaccination sur la maladie sous-jacente

La vaccination (ou la revaccination) peut suractiver le complément ; par conséquent, les patients souffrant 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, comme l'hémolyse (HPN) ou la microangiopathie thrombotique (MAT) (SHUa). Les patients doivent donc être étroitement suivis, pendant deux semaines après avoir reçu la vaccination recommandée, pour surveiller les symptômes de leur maladie.

Informations à communiquer aux patients sur le risque d'infection à méningocoque

Remettre la brochure d'information du patient/parent. Expliquer le contenu de la brochure aux patients ou parents/tuteurs légaux des patients traités par **eculizumab** afin de les sensibiliser au risque d'infections graves et aux signes et symptômes à surveiller, notamment⁹ :

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

Chez les enfants, signes et symptômes autres que ceux qui sont inclus dans la liste ci-dessus :



- Respiration rapide
- Mains et pieds froids
- Refus de s'alimenter et/ou vomissements
- Pleurs ou gémissements inhabituels
- Cou raide
- Somnolence ou difficulté à se réveiller
- Irritabilité
- Tremblement et douleur aux jambes

Remettre la carte de surveillance patient aux patients traités par **eculizumab** et leur expliquer qu'ils doivent la conserver sur eux en permanence pendant le traitement et au moins 3 mois après la dernière dose du médicament, et la présenter aux professionnels de santé qui les prennent en charge.

- Les médecins doivent discuter des bénéfices et des risques du traitement par eculizumab avec les patients/parents.
- **Informez les patients que s'ils pensent avoir/que leur enfant a une infection, ils doivent consulter d'urgence un médecin ou un soignant ou contacter le centre 15 ou se rendre aux urgences de l'hôpital le plus proche.**
- Les médecins doivent également expliquer :
 - les vaccinations et l'antibioprophylaxie nécessaires avant le début du traitement par BEKEMV.
 - les risques de troubles métaboliques graves aux patients atteints d'IHF en cas d'administration intraveineuse de sorbitol (la formule de BEKEMV contient du sorbitol).



Veillez à ce que les parents/tuteurs légaux puissent identifier avec assurance les symptômes typiques, à savoir maux de tête, fièvre et raideur de la nuque qui peuvent être difficiles à détecter chez le jeune enfant. Sensibilisez-les à être vigilants à l'égard d'autres symptômes, notamment inactivité, irritabilité, vomissements et difficulté à s'alimenter, et à demander une aide médicale d'urgence.

Autres infections systémiques

Infections à *Haemophilus influenzae* et à pneumocoques

Vacciner les patients âgés de moins de 18 ans contre les infections à *Haemophilus influenzae* et à pneumocoques conformément aux recommandations vaccinales nationales avant le début de traitement par BEKEMV, dans le respect des recommandations vaccinales en vigueur pour chaque tranche d'âge.

Infections à l'espèce *Neisseria*

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

Les médecins doivent informer les patients sur la prévention de la gonorrhée, en suivant les conseils de prévention des autres infections sexuellement transmissibles, y compris le recours à une contraception barrière appropriée et aux préservatifs chez les patients sexuellement actifs.

Infection à *Aspergillus*

Des cas d'infections à *Aspergillus*, dont certains fatals, ont été rapportés chez les patients traités par eculizumab.

Il est nécessaire de prendre en compte les facteurs de risque associés, comme : l'utilisation au long cours de corticostéroïdes, les traitements immunosuppresseurs, une pancytopenie sévère, l'exposition à des chantiers de construction ou de démolition, ainsi qu'une insuffisance pulmonaire ou une infection à *Aspergillus* préexistantes. Si l'un de ces facteurs de risque est identifié avant le début du traitement par eculizumab, il est recommandé de prendre des mesures appropriées pour réduire le risque d'infection à *Aspergillus*.

AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES¹

Réactions à la perfusion, y compris anaphylaxie

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, l'administration de BEKEMV (eculizumab) peut entraîner des réactions lors de la perfusion ou une immunogénicité susceptible de provoquer des réactions allergiques ou d'hypersensibilité (y compris une anaphylaxie).

Les patients doivent être surveillés pendant l'heure qui suit la perfusion. Si un événement indésirable se produit pendant l'administration de BEKEMV, la perfusion peut être ralentie ou interrompue sur décision du médecin. En cas de réaction à la perfusion sévère, la perfusion doit être arrêtée et les patients doivent recevoir un traitement médical approprié. Si la perfusion est ralentie, la durée totale de perfusion ne doit pas dépasser deux heures chez l'adulte et quatre heures chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans.

Immunogénicité

Des cas peu fréquents d'apparition d'anticorps ont été détectés chez les patients traités par eculizumab au cours des études cliniques.

Il n'a pas été observé de corrélation entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou les événements indésirables.

EXCIPIENT À EFFET NOTOIRE

Mises en garde concernant la présence de sorbitol

Chaque ml de ce médicament contient 50 mg de sorbitol (E420). Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF⁴) ne doivent pas prendre ce médicament. Chez les patients atteints d'IHF⁴ âgés de plus de 2 ans, une aversion spontanée pour les aliments contenant du fructose se développe et peut être associée à l'apparition de symptômes (vomissements, troubles gastro-intestinaux, apathie, retard de taille et de poids). Par conséquent, un historique détaillé des antécédents de symptômes de l'IHF⁴ doit être obtenu pour chaque patient avant l'administration de BEKEMV.

Après l'administration intraveineuse d'un médicament contenant du sorbitol tel que BEKEMV, les patients atteints d'IHF⁴ peuvent présenter une hypoglycémie, une acidose métabolique, des convulsions ou un coma, qui peuvent tous être potentiellement fatals.

En cas d'administration accidentelle à un patient atteint ou suspecté d'être atteint d'intolérance au fructose, la perfusion doit être arrêtée immédiatement. Une surveillance en soins intensifs doit être mise en place jusqu'à stabilisation du patient et normalisation de la glycémie. L'exposition chronique au sorbitol chez les patients atteints d'IHF⁴ peut entraîner un retard de croissance, une insuffisance rénale et une insuffisance hépatique.

Le diagnostic d'IHF⁴ n'est pas systématique chez les bébés et les enfants (de moins de 2 ans). Les médicaments contenant du sorbitol/fructose administrés par voie intraveineuse peuvent être mortels et sont contre-indiqués dans cette population.

RISQUES ASSOCIÉS À L'ARRÊT DE BEKEMV¹

Patients atteints d'HPN

Hémolyse intravasculaire grave

En cas d'interruption ou d'arrêt du traitement par BEKEMV, les patients doivent être maintenus sous surveillance pendant au moins 8 semaines pour déceler les éventuels signes et symptômes d'hémolyse intravasculaire grave et toute autre réaction. Une hémolyse grave est mise en évidence par un taux sérique de LDH supérieur au taux de LDH avant traitement et lorsque les patients présentent l'un des signes suivants : baisse absolue de la taille du clone HPN supérieure à 25 % en une semaine ou moins (en l'absence de dilution due à la transfusion) ; taux d'hémoglobine < 5 g/dL ou baisse du taux d'hémoglobine de > 4 g/dL en une semaine ou moins ; angor ; modification de l'état mental ; augmentation de 50 % du taux sérique de créatinine ou thrombose.

En cas d'apparition d'une hémolyse grave, les procédures/traitements suivants doivent être envisagés : transfusion sanguine (concentrés érythrocytaires) ou exsanguino-transfusion si le clone HPN érythrocytaire > 50 % des érythrocytes totaux (mesuré par cytométrie en flux) + anticoagulants + corticostéroïdes OU reprise du traitement par BEKEMV.

RISQUES ASSOCIÉS À L'ARRÊT DE BEKEMV¹ (suite)

Patients atteints de SHUa

Microangiopathie thrombotique (MAT) sévère

Les patients qui commencent à recevoir l'eculizumab en traitement du SHUa doivent continuer à recevoir l'eculizumab, même si leur état s'est amélioré.

Des symptômes liés à une microangiopathie thrombotique (MAT) sévère ont été observés après l'interruption du traitement chez des patients traités par eculizumab lors des essais cliniques menés sur le SHUa.

En cas d'arrêt du traitement par BEKEMV, les patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler d'éventuels signes et symptômes de MAT. Ceux-ci peuvent inclure :

- Deux des mesures suivantes ou la répétition d'une des mesures :
 - Diminution de la numération plaquettaire d'au moins 25 % par rapport à la valeur initiale ou à la numération plaquettaire maximale sous traitement par BEKEMV.
 - Élévation des taux sériques de créatinine d'au moins 25 % par rapport à la valeur initiale ou au nadir au cours du traitement par BEKEMV.
 - Élévation des taux sériques de LDH d'au moins 25 % par rapport à la valeur initiale ou au nadir au cours du traitement par BEKEMV.

OU

- Un signe parmi les suivants : modification de l'état mental ou convulsions, angor ou dyspnée, ou thrombose.

En cas de survenue de symptômes de microangiopathie thrombotique sévère après l'arrêt du traitement par BEKEMV, il convient d'envisager une reprise du traitement par BEKEMV, des soins de support par échange plasmatique/transfusion de plasma frais congelé ou des mesures de soutien appropriées selon l'organe telles que dialyse pour la fonction rénale, assistance respiratoire par ventilation mécanique ou traitement anticoagulant.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation d'un médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé sont tenus de déclarer tout effet indésirable suspecté.

Veillez déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) 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 de l'ANSM : www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'information sur la sécurité du médicament.

NOUS CONTACTER

Si vous avez des questions ou souhaitez obtenir des informations supplémentaires concernant l'utilisation de BEKEMV, veuillez contacter l'information médicale Amgen au 0969 363 363 ou par courriel à l'adresse fr-medinfo@amgen.com

RÉFÉRENCES

1. BEKEMV Résumé des Caractéristiques du Produit <https://www.ema.europa.eu/en/ou/https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
2. Méningite : Haut Conseil de la santé publique. Avis du 1^{er} avril 2022 relatif à la prophylaxie des infections invasives à méningocoques chez les patients traités par ravulizumab et par eculizumab, Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1175>
3. OMS. Méningite. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>, consulté le 24 juillet 2023.
4. Intolérance héréditaire au fructose : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/information-package-leaflet-regarding-fructose-sorbitol-used-excipients-medicinal-products-human-use_en.pdf et <https://www.ema.europa.eu/en/fructose-sorbitol>

Imprimé par HH France SAS - 25 rue Anatole France - 92300 Levallois Perret
AMGEN SAS, Société par actions simplifiée au capital de 307.500 euros,
377 998 679 RCS Nanterre, 25 Quai du Président Paul Doumer, 92400 Courbevoie



AMGEN