

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Soliris 300 mg solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Eculizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG_{2/4} κ) produit dans une lignée cellulaire NSO par la technique de l'ADN recombinant.

Un flacon de 30 ml contient 300 mg d'eculizumab (10 mg/ml).

Après dilution, la concentration finale de la solution à perfuser est de 5 mg/ml.

Excipients à effet notoire :

Sodium (5 mmol par flacon)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution limpide, incolore, de pH 7.0.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Soliris est indiqué chez l'adulte et l'enfant pour le traitement des patients atteints :

- d'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 (voir rubrique 5.1).
- de Syndrome Hémolytique et Urémique atypique (SHU atypique) (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Soliris 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 et/ou rénaux.

Posologie

Population adulte :

Dans l'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN) :

La posologie dans l'HPN chez l'adulte (≥ 18 ans) comporte une phase initiale de 4 semaines, suivie d'une phase d'entretien :

- Phase initiale : 600 mg de Soliris administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes chaque semaine pendant les 4 premières semaines,
- Phase d'entretien : 900 mg de Soliris administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes à la cinquième semaine, suivie de 900 mg de Soliris administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes tous les 14 jours ± 2 jours (voir rubrique 5.1)

Dans le Syndrome Hémolytique et Urémique atypique (SHU atypique) :

La posologie dans le SHU atypique chez l'adulte (≥ 18 ans) comporte une phase initiale de 4 semaines suivie d'une phase d'entretien :

- Phase initiale : 900 mg de Soliris administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes chaque semaine pendant les 4 premières semaines,
- Phase d'entretien : 1200 mg de Soliris administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes à la cinquième semaine, suivie de 1200 mg de Soliris administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes tous les 14 jours $\pm$ 2 jours (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

Les patients pédiatriques atteints d'HPN ou de SHU atypique, avec un poids corporel ≥ 40 kg, sont traités aux posologies respectivement recommandées chez l'adulte;

Pour les patients pédiatriques, atteints d'HPN ou de SHU atypique, avec un poids corporel inférieur à 40 kg, le schéma posologique de Soliris est :

Poids du patient	Phase initiale	Phase d'entretien
30 à <40 kg	600 mg / semaine pendant 2 semaines	900 mg à la 3 ^e semaine puis 900 mg toutes les 2 semaines
20 à <30 kg	600 mg / semaine pendant 2 semaines	600 mg à la 3 ^e semaine puis 600 mg toutes les 2 semaines
10 à <20 kg	600 mg / semaine pendant 1 semaine	300 mg à la 2 ^e semaine puis 300 mg toutes les 2 semaines
5 à <10 kg	300 mg / semaine pendant 1 semaine	300 mg à la 2 ^e semaine puis 300 mg toutes les 3 semaines

Soliris n'a pas été étudié chez les patients atteints d'HPN avec un poids inférieur à 40kg. La posologie de Soliris pour les patients atteints d'HPN avec un poids inférieur à 40kg est basée sur la posologie utilisée pour les patients atteints de SHU atypique et pesant moins de 40kg.

Pour les patients atteints de SHU atypique, adultes et pédiatriques, des doses supplémentaires de Soliris sont nécessaires en cas de plasmaphérèse (PP) ou d'échange plasmatique (EP), ou de transfusion de plasma frais congelé (PFC) concomittant :

Type d'intervention	Dernière dose de Soliris	Dose supplémentaire de Soliris	Délai pour l'administration de la dose supplémentaire de Soliris
Plasmaphérèse ou échange plasmatique	300 mg	300 mg après chaque séance de plasmaphérèse ou d'échange plasmatique	Dans les 60 minutes après chaque séance de plasmaphérèse ou d'échange plasmatique
	≥ 600 mg	600 mg après chaque séance de plasmaphérèse ou d'échange plasmatique	
Transfusion de plasma frais congelé	≥ 300 mg	300 mg par perfusion de plasma frais congelé	60 minutes avant chaque perfusion de plasma frais congelé

Surveillance du traitement

La surveillance des signes et symptômes de microangiopathie thrombotique (MAT) doit être réalisée chez les patients atteints de SHU atypique (voir rubrique 4.4 Surveillance biologique dans le SHU atypique).

Il est recommandé de poursuivre le traitement par Soliris durant toute la vie du patient, à moins que l'interruption de Soliris ne soit cliniquement justifiée (voir rubrique 4.4).

Sujets âgés

Soliris peut être administré à des patients de 65 ans ou plus. Aucun élément n'indique que des précautions particulières soient nécessaires lors de l'administration du traitement aux personnes âgées, bien que l'expérience avec Soliris chez ce type de patients soit encore limitée.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.1).

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité de Soliris n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Mode d'administration

Ne pas administrer en injection intraveineuse directe ou en bolus. Soliris ne doit être administré qu'en perfusion intraveineuse, comme décrit ci-dessous.

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

La solution diluée de Soliris doit être administrée par voie intraveineuse en 25 à 45 minutes chez l'adulte et en 1 à 4 heures chez les patients pédiatriques en utilisant une perfusion par gravité, un pousse-seringue ou une pompe volumétrique. Il n'est pas nécessaire de protéger la solution diluée de Soliris de la lumière pendant son administration au patient.

Les patients doivent être surveillés pendant l'heure qui suit la perfusion. Si un effet indésirable se produit pendant l'administration de Soliris, la perfusion peut être ralentie ou interrompue sur décision du médecin. Si la perfusion est ralentie, la durée totale de perfusion ne peut dépasser deux heures chez l'adulte et l'adolescent (âgé de 12 à 18 ans) et quatre heures chez l'enfant de moins de 12 ans.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'eculizumab, aux protéines murines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Le traitement par Soliris ne doit pas être commencé chez les patients (voir rubrique 4.4) :

- présentant une infection par *Neisseria meningitidis* non résolue
- sans vaccination à jour contre *Neisseria meningitidis* (à moins de recevoir une antibioprophylaxie appropriée jusqu'à 2 semaines après la vaccination).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Soliris ne devrait pas affecter la composante aplasique de l'anémie des patients atteints d'HPN.

Infection à méningocoque

Du fait de son mécanisme d'action, l'utilisation de Soliris augmente la prédisposition du patient à une infection à méningocoque (*Neisseria meningitidis*). Ces patients peuvent présenter un risque d'infection par des types sérologiques rares (tels que X), bien qu'une infection à méningocoque due à tout type sérologique puisse survenir. Pour réduire le risque d'infection, tous les patients doivent être vaccinés au moins 2 semaines avant l'administration de Soliris à moins que le risque de retarder le traitement par Soliris soit supérieur à celui de développer une infection à méningocoque. Les patients traités par Soliris dans un délai inférieur à 2 semaines après la vaccination antiméningococcique doivent recevoir une antibioprophylaxie appropriée pendant 2 semaines après la vaccination. Les vaccins contre les types sérologiques A, C, Y, W135 et B lorsque disponibles, sont recommandés dans

la prévention contre les sérotypes méningococciques les plus souvent pathogènes. Les patients doivent être vaccinés ou revaccinés conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.

La vaccination peut ne pas suffire à éviter une infection à méningocoque. Les recommandations officielles relatives à l'utilisation appropriée d'antibactériens doivent être prises en compte. Des cas d'infections à méningocoque, graves ou d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par Soliris. Tous les patients doivent être surveillés afin de dépister tout signe précoce d'infection 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 informer les patients des bénéfices et des risques liés au traitement par Soliris et leur remettre le guide d'information patient et la carte de surveillance patient (voir détails dans la notice).

Autres infections systémiques

Du fait de son mécanisme d'action, le traitement par Soliris doit être administré avec précaution chez les patients présentant des infections systémiques actives. La susceptibilité des patients aux infections peut être augmentée, en particulier aux bactéries encapsulées. Les patients doivent être informés des mentions figurant sur la notice qui leur est destinée pour améliorer leur connaissance des infections potentiellement graves, ainsi que de leurs signes et symptômes.

Réactions à la perfusion

L'administration de Soliris peut entraîner des réactions lors de la perfusion ou une immunogénicité susceptible de provoquer des réactions allergiques ou d'hypersensibilité (y compris une anaphylaxie) ; toutefois, dans les études avec Soliris dans l'HPN, le SHU atypique ou d'autres pathologies, les troubles du système immunitaire observés dans les 48 heures suivant l'administration de Soliris n'étaient pas différents de ceux observés sous placebo. Au cours des essais cliniques, aucun patient atteint d'HPN ou de SHU atypique n'a présenté de réaction à la perfusion ayant nécessité l'arrêt du traitement par Soliris. L'administration de Soliris doit être interrompue chez tous les patients présentant des réactions sévères à la perfusion ; ceux-ci doivent alors recevoir un traitement médical approprié.

Immunogénicité

Dans de rares cas, des réponses en anticorps ont été détectées chez les patients traités par Soliris au cours de toutes les études cliniques. Dans les études contrôlées versus placebo, de faibles taux d'anticorps ont été rapportés avec une fréquence (3,4 %) similaire à celle observée sous placebo (4,8 %). Chez des patients atteints de SHU atypique traités par Soliris, des anticorps dirigés contre Soliris ont été détectés chez 3 patients sur 100 (3%) par un test ECL.

1 patient atteint de SHU atypique sur 100 (1%) avait de faibles valeurs positives en anticorps neutralisant.

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

Vaccination

Avant de débiter un traitement par Soliris, il est recommandé que les patients atteints d'HPN ou de SHU atypique soient vaccinés conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. De plus, tous les patients doivent être vaccinés contre le méningocoque au moins 2 semaines avant d'administrer le traitement par Soliris à moins que le risque de retarder le traitement par Soliris soit supérieur à celui de développer une infection à méningocoque. Les patients traités par Soliris 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 types sérologiques A, C, Y, W135 et B lorsque disponibles sont recommandés dans la prévention contre les sérotypes méningococciques les plus souvent pathogènes (voir Infection à méningocoque).

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

Traitement anticoagulant

Le traitement par Soliris ne doit pas modifier le traitement par anticoagulant.

Surveillance biologique dans l'HPN

Les patients atteints d'HPN doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme d'hémolyse intravasculaire, y compris un suivi des taux sériques de lactate déshydrogénase (LDH). Les patients atteints d'HPN sous Soliris doivent être surveillés de la même manière afin de dépister toute hémolyse intravasculaire par le dosage des taux de LDH ; un ajustement de la dose peut alors s'avérer nécessaire dans les limites du schéma posologique recommandé de 14 jours $\pm$ 2 jours lors de la phase d'entretien (jusqu'à 12 jours).

Surveillance biologique dans le SHU atypique

La surveillance de la MAT des patients atteints de SHU atypique traités par Soliris doit être réalisée par la numération plaquettaire, le dosage des taux sériques de LDH et de créatinine ; un ajustement de la dose peut alors s'avérer nécessaire dans les limites du schéma posologique recommandé de 14 jours $\pm$ 2 jours lors de la phase d'entretien (jusqu'à 12 jours).

Interruption du traitement chez les patients atteints d'HPN

Si les patients atteints d'HPN interrompent le traitement par Soliris, ils doivent être étroitement suivis afin de dépister tout signe ou symptôme d'hémolyse intravasculaire grave. Une hémolyse grave est mise en évidence par des taux sériques de LDH supérieurs au taux de LDH avant traitement, associés à 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 > 4 g/dl en une semaine ou moins ; angor, modification de l'état mental, augmentation de 50 % du taux sérique de créatinine ou thrombose. La surveillance de tout patient interrompant le traitement par Soliris doit se poursuivre pendant au moins 8 semaines pour détecter toute hémolyse grave et toute autre réaction.

En cas d'apparition d'une hémolyse grave après l'arrêt du traitement par Soliris, les procédures/traitements suivants doivent être envisagés : transfusion sanguine (concentrés érythrocytaires) ou exsanguinotransfusion si le clone HPN érythrocytaire est > 50 % des érythrocytes totaux, en cytométrie en flux, traitements anticoagulants, corticostéroïdes ou reprise du traitement par Soliris. Dans les études cliniques portant sur des patients atteints d'HPN, 16 patients ont interrompu le traitement par Soliris. Aucune hémolyse grave n'a été observée.

Interruption du traitement chez les patients atteints de SHU atypique

Des complications de MAT ont été observées chez certains patients à partir de 4 semaines après l'interruption du traitement par Soliris et jusqu'à 127 semaines. L'interruption du traitement doit être envisagée uniquement si elle est médicalement justifiée.

Au cours des études cliniques dans le SHU atypique, 61 patients (21 patients pédiatriques) ont interrompu le traitement par Soliris avec une période de suivi médiane de 24 semaines. 15 complications sévères de MAT ont été observées chez 12 patients après l'interruption du traitement, et 2 autres complications sévères de MAT ont été observées chez 2 autres patients qui avaient reçu une posologie réduite de Soliris non conforme au schéma posologique approuvé (voir rubrique 4.2). Les complications sévères de MAT sont survenues chez les patients indépendamment du fait qu'ils présentaient ou non une mutation génétique identifiée, un risque élevé de polymorphisme ou des auto-anticorps. D'autres complications médicales sévères sont survenues chez ces patients incluant : altération importante de la fonction rénale, hospitalisation liée à la maladie et progression au stade terminal de l'insuffisance rénale nécessitant une dialyse. Malgré la reprise du traitement par Soliris, 1 patient a progressé vers l'insuffisance rénale terminale.

Si les patients atteints de SHU atypique interrompent le traitement par Soliris, ils doivent être étroitement surveillés afin de dépister tout signe ou symptôme de complications sévères de MAT. Après l'interruption du traitement par Soliris, la surveillance peut s'avérer insuffisante pour prévoir ou prévenir les complications sévères de MAT chez les patients atteints du SHU atypique.

Les complications sévères de MAT après interruption du traitement peuvent être identifiées par (i) deux des mesures suivantes ou la répétition d'une de ces mesures : baisse de la numération plaquettaire d'au moins 25 % par rapport à la valeur avant traitement ou à la valeur la plus élevée sous Soliris ; augmentation de la créatininémie d'au moins 25 % par rapport à la valeur avant traitement ou au nadir sous Soliris ; ou augmentation des LDH sériques d'au moins 25 % par rapport à la valeur avant traitement ou au nadir sous Soliris ; ou (ii) l'un des signes suivants : modification de l'état mental ou convulsions, angor ou dyspnée, ou thrombose.

En cas d'apparition de complications sévères de MAT après l'arrêt du traitement par Soliris, il doit être envisagé : une reprise du traitement par Soliris, un traitement symptomatique avec PP ou EP/transfusion de PFC, ou des mesures thérapeutiques appropriées selon l'organe concerné telles qu'une dialyse pour la fonction rénale, une ventilation mécanique pour la fonction respiratoire ou un traitement anticoagulant.

Eléments d'information

Tous les médecins ayant l'intention de prescrire Soliris doivent s'assurer qu'ils ont pris connaissance du guide de prescription médecin. Les médecins doivent discuter avec les patients des bénéfices et des risques du traitement par Soliris, et leur remettre le guide d'information patient et la carte de surveillance patient. Les patients devront être informés qu'en cas de fièvre, maux de tête accompagnés de fièvre et/ou de raideur de la nuque ou de sensibilité à la lumière, ils doivent solliciter immédiatement des soins médicaux car ces signes peuvent être évocateurs d'une infection à méningocoque.

Excipients : ce médicament contient 5 mmol de sodium par flacon. Ceci doit être pris en compte chez les patients nécessitant un régime à apports contrôlés en sodium.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

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 5 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les femmes enceintes traitées par Soliris.

Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été réalisée avec eculizumab (voir rubrique 5.3).

Comme les IgG humaines traversent la barrière placentaire maternelle, l'eculizumab peut provoquer une inhibition de la voie terminale du complément dans la circulation du fœtus. Par conséquent, Soliris ne doit être administré à une femme enceinte que si son utilisation est nécessaire.

Allaitement

On ne sait pas si l'eculizumab est excrété dans le lait maternel. Puisque de nombreux médicaments et immunoglobulines sont excrétés dans le lait maternel et compte-tenu de la possibilité de réactions indésirables graves chez les nourrissons allaités, l'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Soliris et jusqu'à 5 mois après l'arrêt du traitement.

Fertilité

Aucune étude spécifique sur la fécondité n'a été réalisée.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

La céphalée est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté (survenant généralement pendant la phase d'initiation). La septicémie à méningocoque est l'effet indésirable le plus grave rapporté.

Tableau des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables rapportés par les notifications spontanées et lors des essais cliniques dans l'HPN et le SHU atypique.

Les effets indésirables rapportés comme très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) ou peu fréquents ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$) sous eculizumab sont répertoriés par classe de système d'organe et terme préféré. Pour chaque fréquence, les effets indésirables sont présentés en ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés chez 302 patients inclus dans des études cliniques dans l'HPN et le SHU atypique, et après la mise sur le marché

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu Fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Infections et infestations		Septicémie à méningocoque, Infection à Aspergillus, Arthrite bactérienne, Infection des voies respiratoires supérieures, Rhinopharyngite, Bronchite, Herpès labial, Infection des voies urinaires, Infection virale	Méningite méningococcique, Infection à Neisseria, Septicémie, Choc septique, Pneumonie, Infection des voies respiratoires inférieures, Infection fongique, Infection à <i>Haemophilus influenzae</i> , Abscès, Cellulite, Grippe, Infection gastro-intestinale, Cystite, Infection gingivale, Infection, Sinusite, Impetigo, Infection dentaire
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. Kystes et polypes)			Mélanome malin, Syndrome Myélodysplasique
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie, Leucopénie, Hémolyse*	Trouble de la coagulation, Agglutination des globules rouges, Facteur de coagulation anormal, Anémie, Lymphopénie
Affections du système immunitaire		Réaction anaphylactique	Hypersensibilité
Affections endocriniennes			Maladie de Basedow
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit	Anorexie
Affections psychiatriques			Dépression, Anxiété, Insomnie, Trouble du sommeil, Rêves anormaux, Troubles de l'humeur
Affections du système nerveux	Céphalée	Sensation vertigineuse, Dysgueusie	Syncope, Tremblement, Paresthésie
Affections oculaires			Vision floue, Irritation conjonctivale

Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphène, Vertige
Affections cardiaques			Palpitation
Affections vasculaires		Hypotension	Hypertension artérielle accélérée, Hypertension, Hématome, Bouffées de chaleur, Trouble veineux
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée, Toux, Congestion nasale, Douleur pharyngo-laryngée, Rhinorrhée	Epistaxis, Irritation de la gorge
Affections gastro-intestinales		Diarrhée, Vomissement, Nausée, Douleur abdominale, Constipation, Dyspepsie	Péritonite, Reflux gastro-oesophagien, Météorisme abdominal, Douleur gingivale
Affections hépatobiliaires			Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, Alopécie, Eruption cutanée	Urticaire, Dermate, Erythème, Pétéchie, Dépigmentation cutanée, Hyperhidrose, Peau sèche
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie, Myalgie, Spasme musculaire, Douleur osseuse, Lombalgie, Douleur de la nuque, Douleur des extrémités	Trismus, Tuméfaction articulaire
Affections du rein et des voies urinaires			Atteinte de la fonction rénale, Hématurie, Dysurie
Affections des organes de reproduction et du sein			Erection spontanée, Dysménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Oedème, Gêne thoracique, Fièvre, Frissons, Fatigue, Asthénie, Syndrome grippal	Douleur thoracique, Paresthésie au site de perfusion, Douleur au site d'injection, Extravasation, Sensation de chaleur
Investigations		Test de Coombs positif*	Augmentation ALAT (Alanine aminotransferase), ASAT (Aspartate aminotransferase), gamma-GT (Gamma-glutamyltransferase), Hématocrite diminué, Hémoglobine diminuée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Réaction à la perfusion

* Voir paragraphe Description de certains effets indésirables

Description de certains effets indésirables

Dans toutes les études cliniques sur l'HPN et le SHU atypique, l'effet indésirable le plus grave était la septicémie méningococcique (voir rubrique 4.4).

Des anticorps dirigés contre Soliris ont été détectés chez 2 % des patients atteints d'HPN par un test ELISA et chez 3 % des patients atteints de SHU atypique par un test ECL. Comme avec toutes les protéines, il existe un risque d'immunogénicité.

Des cas d'hémolyse ont été rapportés lors d'omission ou de retard de la perfusion de Soliris dans les études cliniques dans l'HPN (voir aussi rubrique 4.4).

Des cas de complications de MAT ont été rapportés lors d'omission ou de retard de la perfusion de Soliris dans les études cliniques dans le SHU atypique (voir aussi rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Chez l'enfant et l'adolescent atteints d'HPN (âgés de 11 ans à moins de 18 ans) inclus dans l'étude pédiatrique M07-005, le profil de sécurité apparaît similaire à celui observé chez les patients adultes atteints d'HPN. L'effet indésirable le plus fréquent reporté dans la population pédiatrique était la céphalée.

Chez les patients atteints de SHU atypique, le profil de sécurité chez l'adolescent (âgé de 12 à moins de 18 ans) est cohérent avec celui observé chez l'adulte. Chez les patients pédiatriques atteints de SHU atypique (âgés de 2 mois à moins de 18 ans) inclus dans les études C08-002, C08-003, C09-001r et C10-003, le profil de sécurité apparaît similaire à celui observé chez l'adulte atteint de SHU atypique. Le profil de sécurité dans les différents sous-groupes d'âge pédiatriques apparaît similaire.

Patients atteints d'autres pathologies

Données de sécurité provenant d'autres études cliniques

Des données de sécurité supplémentaires ont été obtenues au cours de 11 études cliniques incluant 716 patients exposés à l'eculizumab et qui ont été menées dans six pathologies autres que l'HPN et le SHU atypique. Un patient non vacciné avec le diagnostic de glomérulonéphropathie membraneuse idiopathique a présenté une méningite à méningocoque. En ce qui concerne les autres effets indésirables, compte tenu de toutes les études menées en double aveugle et contrôlées contre placebo chez des patients atteints de maladies autres que l'HPN (N=526 patients sous Soliris ; N=221 patients sous placebo), les effets indésirables rapportés sous Soliris avec une fréquence de 2 % ou plus que la fréquence signalée sous placebo étaient : infection des voies respiratoires supérieures, éruption cutanée et lésions.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs sélectifs, Code ATC : L04AA25

Soliris est un anticorps humanisé monoclonal recombinant IgG_{2/4k} qui se lie à la protéine C5 du complément et inhibe l'activation de la voie terminale du complément. L'anticorps Soliris contient des régions constantes humaines et des régions murines déterminant la complémentarité greffées sur les régions variables humaines des chaînes légères et lourdes. Soliris est composé de deux chaînes lourdes de 448 acides aminés et de deux chaînes légères de 214 acides aminés ; son poids moléculaire est d'environ 148 kDa.

Soliris est produit dans un système d'expression de myélome murin (lignée cellulaire NS0) et purifié par chromatographie d'affinité et d'échanges d'ions. Le procédé de fabrication du produit vrac comprend également des étapes spécifiques d'inactivation et de suppression virale.

Mécanisme d'action

L'eculizumab, principe actif de Soliris, est un inhibiteur de la voie terminale du complément qui se lie de manière spécifique à la protéine C5 du complément avec une affinité élevée, inhibant ainsi son clivage en C5a et C5b et empêchant la formation du complexe terminal du complément C5b-9.

L'eculizumab préserve les protéines de la voie proximale du complément qui sont essentielles à l'opsonisation des microorganismes et à la clairance des complexes immuns.

Chez les patients atteints d'HPN, Soliris inhibe l'activation non contrôlée de la voie terminale du complément et l'hémolyse intravasculaire induite.

Chez la majorité des patients atteints d'HPN, des concentrations sériques d'eculizumab d'environ 35 microgrammes/ml suffisent à une inhibition presque complète de l'hémolyse intravasculaire induite par la voie terminale du complément.

Dans l'HPN, l'administration chronique de Soliris a conduit à une réduction rapide et durable de l'activité hémolytique induite par le complément.

Chez les patients atteints de SHU atypique, Soliris inhibe l'activation non contrôlée de la voie terminale du complément et la MAT induite.

Tous les patients traités par Soliris à la posologie recommandée ont montré une diminution rapide et durable de l'activité de la voie terminale du complément. Chez tous les patients atteints de SHU atypique, des concentrations sériques d'eculizumab d'environ 50 à 100 microgrammes/ml suffisent à une inhibition quasi complète de l'activité de la voie terminale du complément.

Dans le SHU atypique, l'administration chronique de Soliris conduit à une réduction rapide et durable de la MAT induite par le complément.

Efficacité et sécurité clinique

Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne

La sécurité et l'efficacité de Soliris chez les patients atteints d'HPN présentant une hémolyse ont été évaluées au cours d'un essai de 26 semaines en double aveugle, randomisé et contrôlé contre placebo (C04-001). Les patients atteints d'HPN ont été également traités par Soliris dans le cadre d'une étude de 52 semaines à un seul bras (C04-002) et dans une étude d'extension à long terme (E05-001). Les patients avaient reçu une vaccination antiméningococcique avant le début du traitement par Soliris. Dans toutes les études, la dose d'eculizumab était de 600 mg tous les 7 jours $\pm$ 2 jours pendant 4 semaines, suivie de 900 mg 7 jours $\pm$ 2 jours plus tard, puis 900 mg tous les 14 jours $\pm$ 2 jours pendant la durée de l'étude. Soliris a été administré par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes. Un registre observationnel non-interventionnel des patients atteints d'HPN (M07-001) a également été mis en place pour caractériser l'histoire naturelle de l'HPN chez les patients non traités par Soliris et pour caractériser l'évolution clinique des patients traités par Soliris.

Dans l'étude C04-001 (TRIUMPH), des patients atteints d'HPN ayant reçu au moins 4 transfusions au cours des 12 mois précédents, avec au moins 10 % de cellules HPN confirmé par une cytométrie en flux et dont la numération plaquettaire était d'au moins 100 000/microlitre, ont été randomisés soit dans le groupe Soliris (n = 43) soit dans le groupe placebo (n = 44). Avant la randomisation, tous les patients ont participé à une période d'observation initiale pour confirmer le besoin d'une transfusion de globules rouges et identifier la concentration d'hémoglobine (le point de référence) qui définirait les résultats de stabilisation de l'hémoglobine et de transfusion de chaque patient. Le point de référence de l'hémoglobine était inférieur ou égal à 9 g/dl chez les patients symptomatiques et inférieur ou égal à 7 g/dl chez les patients asymptomatiques. Les critères principaux d'efficacité étaient la stabilisation de l'hémoglobine (patients conservant une concentration en hémoglobine supérieure au point de référence de l'hémoglobine et n'ayant eu recours à aucune transfusion pendant les 26 semaines) et le recours à une transfusion sanguine. Les critères secondaires pertinents étaient la fatigue et la qualité de vie liée à l'état de santé. L'hémolyse était contrôlée principalement par la mesure des taux sériques de LDH et le pourcentage de globules rouges HPN était contrôlé par cytométrie en flux. Les patients recevant des anticoagulants et des corticostéroïdes systémiques à l'état basal ont poursuivi ces traitements. Les principales caractéristiques démographiques initiales étaient comparables (voir Tableau 2).

Dans l'étude non contrôlée C04-002 (SHEPHERD), des patients atteints d'HPN ayant reçu au moins une transfusion au cours des 24 mois précédents et dont la numération plaquettaire était d'au moins 30 000/microlitre ont reçu Soliris pendant 52 semaines. Les médicaments concomitants comportaient

des agents anti-thrombotiques chez 63 % des patients et des corticostéroïdes systémiques chez 40 % des patients. Les caractéristiques démographiques initiales sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Données démographiques et caractéristiques des patients dans les études C04-001 et C04-002

Paramètre	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Soliris N = 97
Âge moyen (ET)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Sexe - Féminin (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Antécédent d'Aplasie Médullaire ou SMD (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Anticoagulants concomitants (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Traitements concomitants par stéroïdes/immunosuppresseurs (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Arrêt de traitement	10	2	1
Concentrés érythrocytaires au cours des 12 mois précédents [médiane (1 ^{er} trim., 3 ^e trim.)]	17,0 (13,5 25,0)	18,0 (12,0 24,0)	8,0 (4,0 24,0)
Taux moyen de Hb (g/dl) au point de référence (ET)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	S/O
Taux de LDH avant traitement (médiane, UI/l)	2234,5	2032,0	2051,0
Hémoglobine libre à l'état basal (médiane, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

Dans l'étude TRIUMPH, les patients traités par Soliris ont présenté une réduction significative ($p < 0,001$) de l'hémolyse, donnant lieu à une amélioration de l'anémie comme l'indique l'augmentation de la stabilisation de l'hémoglobine et la baisse du besoin en transfusions de globules rouges par rapport aux patients traités par placebo (voir Tableau 3). Ces effets ont été observés chez des patients de chacune des trois strates de transfusions de concentrés érythrocytaires avant l'étude (4 à 14 unités ; 15 à 25 unités ; > 25 unités). Après 3 semaines de traitement par Soliris, les patients ont signalé moins de fatigue et une amélioration de la qualité de vie. En raison de la taille de l'échantillon et de la durée de l'étude, les effets de Soliris sur les événements thromboemboliques n'ont pas pu être déterminés. Dans l'étude SHEPHERD, 96 patients sur les 97 enrôlés ont terminé l'étude (un patient est décédé des suites d'un événement thromboembolique). La baisse de l'hémolyse intravasculaire, mesurée par les taux sériques de LDH, s'est maintenue pendant toute la durée du traitement et a entraîné une augmentation de l'épargne transfusionnelle, une diminution du besoin de transfusion de globules rouges et une baisse de la fatigue (voir Tableau 3).

Tableau 3 : Résultats d'efficacité dans les études C04-001 et C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Valeur p	Soliris N = 97	Valeur p
Pourcentage de patients dont les taux d'hémoglobine étaient stabilisés à la fin de l'étude	0	49	< 0,001	S/O	
Concentrés érythrocytaires transfusés pendant le traitement (médiane)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Absence de recours à la transfusion pendant le traitement (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Taux de LDH à la fin du traitement	2167	239	< 0,001	269	< 0,001

(médiane, UI/l)					
Aire Sous la Courbe du taux de LDH à la fin du traitement (médiane, UI/l x jour)	411822	58587	< 0,001	-632264	< 0,001
Hémoglobine libre à la fin du traitement (médiane, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Fatigue (taille de l'effet)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

*Les résultats de l'étude C04-002 font référence à des comparaisons avant et après traitement

Des 195 patients provenant des études C04-001, C04-002 et des autres études initiales, les patients atteints d'HPN traités par Soliris ont été enrôlés dans une étude d'extension à long terme (E05-001). Tous les patients ont conservé une baisse de l'hémolyse intravasculaire pendant toute la durée de l'exposition à Soliris comprise entre 10 et 54 mois. Le traitement par Soliris a entraîné une réduction du taux d'événements thromboemboliques par rapport à la même période de temps précédant le traitement. Toutefois, ce résultat a été observé dans des essais cliniques non contrôlés.

Les données du registre HPN (M07-001) ont été utilisées afin d'évaluer l'efficacité de Soliris chez les patients atteints d'HPN sans antécédents transfusionnels de culots globulaires. Ces patients manifestaient une forte activité de la maladie définie par une hémolyse élevée ($LDH \geq 1,5 \times LSN$) et la présence d'un ou plusieurs des symptôme(s) clinique(s) associé(s) à savoir : fatigue, hémoglobinurie, douleurs abdominales, essoufflement (dyspnée), anémie (hémoglobine < 100 g/L), événement vasculaire majeur (incluant les thromboses), dysphagie, ou dysfonction érectile.

Dans le registre HPN, une réduction de l'hémolyse et des symptômes associés a été observée chez les patients traités par Soliris. A 6 mois, les patients sans antécédent transfusionnel de culots globulaires et traités avec SOLIRIS avaient des taux de LDH significativement ($p < 0.001$) réduits par rapport à l'inclusion (Taux de LDH médian de 305 UI/L ; Tableau 4). De plus, 74% des patients traités par Soliris ont présenté des améliorations cliniques significatives du score FACIT-Fatigue (soit une augmentation de 4 points ou plus) et 84% ont présenté des améliorations cliniques significatives du score de fatigue EORTC (soit une diminution de 10 points ou plus).

Tableau 4 : Résultats d'efficacité (Taux des LDH et score FACIT-Fatigue) chez les patients atteints d'HPN sans antécédents transfusionnels dans l'étude M07-001

M07-001	
Paramètres	Traités par Soliris Aucune transfusion
Taux de LDH à l'inclusion (médiane, UI/L)	N = 43 1447
Taux des LDH à 6 mois (médiane, UI/L)	N = 36 305
Score de FACIT-Fatigue à l'inclusion (médiane)	N = 25 32
Score de FACIT-Fatigue à la dernière évaluation disponible (médiane)	N = 31 44

Le score FACIT-Fatigue a été mesuré sur une échelle de 0 à 52, les valeurs supérieures indiquant moins de fatigue.

Syndrome Hémolytique et Urémique atypique

L'efficacité de Soliris dans le traitement du SHU atypique a été évaluée au cours de quatre études prospectives contrôlées portant sur 100 patients (trois études chez les patients adultes et adolescents (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004), une étude chez les patients pédiatriques et adolescents (C10-003)) et une étude rétrospective (C09-001r) portant sur 30 patients.

L'étude C08-002A/B, prospective contrôlée, en ouvert, a inclus des patients à un stade précoce du SHU atypique présentant des manifestations de MAT avec une numération plaquettaire $\leq 150 \times 10^9/l$ malgré une PP ou un EP / une transfusion de PFC, et une augmentation des LDH et de la créatininémie au-dessus des limites supérieures de la normale. L'étude C08-003A/B, prospective, contrôlée, en ouvert a inclus des patients présentant un SHU atypique évoluant depuis plusieurs années sans manifestation clinique apparente de MAT et recevant de façon chronique une PP ou un EP / ou une transfusion de PFC (≥ 1 PP ou EP / transfusion de PFC, toutes les 2 semaines et sans dépasser 3 PP ou EP / transfusions de PFC, par semaine, pendant au moins 8 semaines avant l'administration de la première dose). La durée de traitement par Soliris dans les 2 études prospectives était de 26 semaines ; la majorité de ces patients a été incluse dans l'étude d'extension à long terme, en ouvert. Tous les patients inclus dans les deux études prospectives avaient un taux d'ADAMTS-13 supérieur à 5 %.

Les patients étaient vaccinés contre les infections à méningocoque avant le traitement par Soliris ou ont reçu une antibioprophylaxie appropriée jusqu'à 2 semaines après la vaccination. Dans toutes les études, la dose de Soliris chez l'adulte et l'adolescent atteints de SHU atypique a été de 900 mg tous les 7 jours $\pm$ 2 jours pendant 4 semaines, suivie de 1200 mg 7 jours $\pm$ 2 jours plus tard, puis 1200 mg tous les 14 jours $\pm$ 2 jours pour la durée de l'étude. Soliris a été administré en perfusion intraveineuse pendant 35 minutes. Le schéma posologique chez les patients pédiatriques et les adolescents de moins de 40 kg a été défini sur la base d'une modélisation pharmacocinétique qui a permis de déterminer les doses recommandées et le rythme d'administration en fonction du poids corporel (voir rubrique 4.2).

Les critères d'évaluation principaux portaient sur l'évolution des plaquettes par rapport à l'inclusion dans l'étude C08-002A/B et l'absence de signe de MAT dans l'étude C08-003A/B. Les critères d'évaluation supplémentaires portaient sur le nombre d'interventions relatives à la MAT, la normalisation hématologique, la réponse complète de la MAT, la diminution des LDH, la fonction rénale et la qualité de vie. L'absence de signe de MAT a été définie par l'absence pendant au moins 12 semaines des critères suivants : diminution > 25 % des plaquettes par rapport à l'inclusion ; PP ou EP / transfusion de PFC ; nouvelle dialyse. Les interventions relatives à une MAT ont été définies par la nécessité d'une PP ou d'un EP / d'une transfusion de PFC, ou d'une nouvelle dialyse. La normalisation hématologique a été définie par la normalisation des plaquettes et des LDH, maintenue sur au moins 2 mesures consécutives et pendant au moins 4 semaines. La réponse complète de la MAT a été définie par la normalisation hématologique et la réduction d'au moins 25 % du taux sérique de créatinine, maintenues sur au moins 2 mesures consécutives et pendant au moins 4 semaines. Les caractéristiques à l'inclusion sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Données démographiques et caractéristiques des patients dans les études C08-002A/B et C08-003A/B

Paramètre	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N = 17	Soliris N = 20
Délai entre le 1 ^{er} diagnostic et l'inclusion, médiane en mois (min, max)	10 (0.26, 236)	48 (0.66, 286)
Délai entre l'actuelle manifestation clinique de la MAT et l'inclusion, médiane en mois (min, max)	< 1 (<1,4)	9 (1, 45)
Nombre de PP ou EP / transfusion de PFC pour les manifestations cliniques de la MAT en cours, médiane (min, max)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Nombre de PP ou EP / transfusion de PFC dans les 7 jours avant la 1 ^{ère} dose d'eculizumab, médiane (min, max)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Nombre de plaquettes à l'inclusion ($\times 10^9/l$), moyenne (DS)	109 (32)	228 (78)
Taux des LDH à l'inclusion (UI/l) moyenne (DS)	323 (138)	223 (70)
Patient sans mutation identifiée, n (%)	4 (24)	6 (30)

Les patients atteints de SHU atypique de l'étude C08-002A/B ont reçu Soliris pendant au moins 26 semaines. A l'issue de la période initiale de traitement de 26 semaines, la majorité des patients a continué à recevoir Soliris dans l'étude d'extension. Dans l'étude C08-002A/B la durée médiane de traitement par Soliris était d'environ 100 semaines (entre 2 et 145 semaines).

Une réduction de l'activité de la voie terminale du complément et une augmentation des plaquettes par rapport à l'inclusion ont été observées après la mise sous Soliris. La réduction de l'activité de la voie terminale du complément a été observée chez tous les patients après la mise sous Soliris. Le tableau 6 présente les résultats d'efficacité dans l'étude C08-002A/B. Tous les paramètres évaluant l'efficacité se sont améliorés ou maintenus pendant les 2 années de traitement. La réponse complète de la MAT a été maintenue chez tous les répondeurs. Chez les patients ayant poursuivi le traitement pendant plus de 26 semaines, 2 patients supplémentaires ont obtenu et maintenu une réponse complète de la MAT due à la normalisation des LDH (1 patient) et à une diminution de la créatininémie (2 patients).

La fonction rénale, mesurée par le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe), a été améliorée et maintenue pendant le traitement par Soliris. Pour 4 des 5 patients qui nécessitaient une dialyse à l'entrée dans l'étude, il a été possible d'arrêter la dialyse pendant toute la durée du traitement par Soliris, et 1 patient a nécessité une nouvelle dialyse. Une amélioration de la qualité de vie a été observée chez les patients.

Dans l'étude C08-002A/B, les patients avec ou sans mutation identifiée des gènes codant pour les protéines des facteurs de régulation du complément ont montré une réponse équivalente au traitement par Soliris.

Les patients atteints de SHU atypique de l'étude C08-003A/B ont reçu Soliris pendant au moins 26 semaines. A l'issue de la période initiale de traitement de 26 semaines, la majorité des patients a continué à recevoir Soliris après inclusion dans l'étude d'extension. Dans l'étude C08-003A/B la durée médiane de traitement par Soliris était d'environ 114 semaines (entre 26 et 129 semaines). Le tableau 6 présente les résultats d'efficacité dans l'étude C08-003A/B.

Dans l'étude C08-003A/B, les patients avec ou sans mutation identifiée des gènes codant pour les protéines des facteurs de régulation du complément ont montré une réponse équivalente au traitement par Soliris. Une réduction de l'activité de la voie terminale du complément a été observée chez tous les patients après la mise sous Soliris. Tous les paramètres évaluant l'efficacité se sont améliorés ou maintenus pendant les 2 années de traitement. La réponse complète de la MAT a été maintenue chez tous les répondeurs. Chez les patients ayant poursuivi le traitement pendant plus de 26 semaines, 6 patients supplémentaires ont obtenu et maintenu une réponse complète de la MAT due à une diminution de la créatinine sérique. Aucun des patients n'a nécessité une nouvelle dialyse pendant le traitement par Soliris. La fonction rénale, mesurée par le DFGe médian, a été améliorée pendant le traitement par Soliris.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité des études prospectives dans le SHU atypique C08-002A/B et C08-003A/B

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	A 26 semaines	A 2 ans ¹	A 26 semaines	A 2 ans ¹
Normalisation des plaquettes : - Tous les patients n (%) (95 % IC)	14(82)(57-96)	15(88)(64-99)	18(90)(68-99)	18(90)(68-99)
- Patients avec un taux anormal à l'inclusion n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
Absence de signe de MAT, n (%) (95 % IC)	15(88)(64-99)	15(88)(64-99)	16(80)(56-94)	19(95)(75-99)
Intervention relative à la MAT, médiane par jour (min, max) : - Avant traitement - Sous traitement	0.88(0.04, 1.59) 0(0, 0.31)	0.88 (0.04, 1.59) 0 (0, 0.31)	0,23(0.05, 1.09) 0	0.23(0.05, 1.09) 0
Valeur p	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> <0.0001	<i>P</i> < 0.0001	<i>P</i> <0.0001

Amélioration de l'IRC ≥ 1 stade, n (%) (95 % IC)	10(59)(33-82)	12(71)(44-90)	7(35)(15-59)	12(60)(36-81)
Modification du DFG _{Ge} , ml/minute/1.73m ² : médiane (limites)	20(-1, 98)	28(3, 82)	5(-1, 20)	11(-42, 30)
Amélioration du DFG _{Ge} ≥ 15 ml / minute / 1.73m ² , n (%) (95 % IC)	8 (47) (23-72)	10(59)(33-82)	1(5)(0-25)	8(40)(19-64)
Modification de l'hémoglobine > 20 g/l, n (%) (95 % IC)	11(65)(38-86) ²	13(76)(50-93)	9(45)(23-68) ³	13(65)(41-85)
Normalisation hématologique, n (%) (95 % IC)	13(76)(50-93)	15(88)(64-99)	18(90)(68-99)	18(90)(68-99)
Réponse complète de la MAT, n (%) (95 % IC)	11(65)(38-86)	13(76)(50-93)	5(25)(9-49)	11(55)(32-77)

¹ à la date de point (20 avril 2012)

² étude C08-002 : 3 patients ont reçu des agents stimulants l'érythropoïèse qui ont été arrêtés après l'initiation d'eculizumab

³ étude C08-003 : 8 patients ont reçu des agents stimulants l'érythropoïèse qui ont été arrêtés chez 3 d'entre eux pendant le traitement par eculizumab

L'étude C10-004 a inclus 41 patients qui présentaient des signes de microangiopathie thrombotique (MAT). Pour être inclus, les patients devaient avoir : un taux de plaquette au-dessous de la limite inférieure de la normale (LIN), des signes d'hémolyse comme une élévation du taux de LDH sérique, et une créatininémie au-dessus de la limite supérieure de la normale sans avoir recours à la dialyse chronique. L'âge médian des patients était de 35 ans (entre 18 et 80 ans). Tous les patients inclus dans l'étude C10-004 avaient un taux d'ADAMTS-13 au-dessus de 5 %. 51 % des patients avaient une mutation identifiée d'un facteur de régulation du complément ou des auto-anticorps. Au total, 35 patients ont reçu une PP ou un EP, ou une transfusion de PFC avant l'initiation de l'eculizumab. Le tableau 7 résume les caractéristiques cliniques et les caractéristiques liées à la maladie des patients à l'inclusion dans l'étude C10-004.

Tableau 7 : Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude clinique SHU atypique C 10-004

Paramètre	Etude SHU atypique C10-004 N = 41
Délai entre le diagnostic de SHU atypique et la première dose administrée dans l'étude (mois), médiane (min, max)	0.79 (0.03 , 311)
Délai entre l'actuelle manifestation clinique de la MAT et la première dose administrée dans l'étude (mois), médiane (min, max)	0.52 (0.03, 19)
Nombre de plaquettes à l'inclusion ($\times 10^9/l$), médiane (min, max)	125 (16, 332)
Taux des LDH à l'inclusion (U/l), médiane (min, max)	375 (131, 3318)
DFG _{Ge} à l'inclusion (ml/min/1,73m ²), médiane (min, max)	10 (6, 53)

Les patients de l'étude C10-004, ont reçu Soliris pendant au minimum 26 semaines. Après la fin de la période initiale de traitement de 26 semaines, la plupart des patients ont choisi de poursuivre le traitement de façon chronique.

Une réduction de l'activité de la voie terminale du complément et une augmentation du taux de plaquettes par rapport à l'inclusion ont été observées après la mise sous Soliris. Soliris a réduit les signes de MAT médiée par le complément comme le montre l'augmentation du taux moyen de plaquette entre l'inclusion et la 26^{ème} semaine. Dans l'étude, le taux moyen ($\pm$ ET) de plaquette a

augmenté de $119 \pm 66 \times 10^9/l$ à l'inclusion à $200 \pm 84 \times 10^9/l$ à 1 semaine ; cet effet a été maintenu sur 26 semaines (taux moyen ($\pm$ ET) de plaquette à la semaine 26 : $252 \pm 70 \times 10^9/l$). La fonction rénale, évaluée par le DFG_e, a été améliorée lors du traitement par Soliris. 20 des 24 patients qui avaient besoin d'un traitement par dialyse à l'inclusion ont pu arrêter la dialyse pendant la durée du traitement par Soliris. Le tableau 8 résume les résultats d'efficacité de l'étude C10-004.

Tableau 8 : Résultats d'efficacité de l'étude prospective C10-004 dans le SHU atypique

Paramètre d'efficacité	Etude SHU atypique C10-004 (N=41) A 26 semaines
Variation du nombre de plaquettes entre l'inclusion et la 26ième semaine ($10^9/L$)	111 (-122, 362)
Normalisation hématologique, n (%)	36 (88)
Durée de la normalisation hématologique, médiane en semaine (min, max) ¹	46 (10, 74)
Réponse complète de la MAT, n (%)	23 (56)
Durée de la réponse complète de la MAT, médiane en semaine (min, max)	42 (6, 74)
Absence de signe de MAT, n (%)	37 (90)
IC 95 %	77 ; 97
Intervention relative à la MAT, mediane par jour (min, max) :	
- Avant eculizumab	0.63 (0, 1.38)
- Pendant le traitement par eculizumab	0 (0, 0.58)

¹ à la date de point (4 septembre 2012), avec une période médiane de traitement par Soliris de 50 semaines (intervalle : de 13 à 86 semaines)

Un traitement à plus long terme avec Soliris (médiane de 52 semaines, intervalle de 15 à 126 semaines) a été associé à un taux plus important d'améliorations cliniques significatives chez les patients adultes atteints de SHU atypique. Lors de la poursuite du traitement par Soliris au-delà de 26 semaines, 3 patients supplémentaires (63 % des patients au total) ont obtenu une réponse complète de la MAT et 4 patients supplémentaires (98% des patients au total) ont obtenu une normalisation hématologique. Lors de la dernière évaluation, 25 des 41 patients (61 %) avaient obtenu une amélioration du DFG_e ≥ 15 ml / min / $1,73 \text{ m}^2$ par rapport à l'inclusion.

Population pédiatrique

Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne

Dans l'étude M07-005, un total de 7 patients pédiatriques atteints d'HPN, avec un poids médian de 57,2 kg (entre 48,6 et 69,8 kg) et âgés de 11 à 17 ans (âge médian : 15,6 ans), ont été traités par Soliris.

Le traitement par eculizumab à la posologie recommandée pour la population pédiatrique a été associé à une réduction de l'hémolyse intravasculaire mesurée par les taux sériques de LDH. Une diminution significative ou une élimination du besoin en transfusion sanguine ont aussi été constatées, ainsi qu'une tendance à une amélioration globale de l'état général. L'efficacité du traitement par eculizumab chez les patients pédiatriques atteints d'HPN, apparaît cohérente avec celle observée chez les patients adultes atteints d'HPN inclus dans les études pivots (C04-001 et C04-002) (Tableaux 3 et 9)

Tableau 9 : Résultats d'efficacité dans la population pédiatrique de l'étude M07-005

		P – Value	
	Moyenne (DS)	Test des rangs	t-test apparié

		signés de Wilcoxon	
Variation entre la valeur de base et la valeur à 12 semaines des LDH (UI/l)	-771 (914)	0.0156	0.0336
Aire Sous la Courbe du taux de LDH (ASC LDH) (UI-Jour/l)	-60634 (72916)	0.0156	0.0350
Variation entre la valeur de base et la valeur à 12 semaines de l'hémoglobine libre plasmatique (mg/dl)	-10.3 (21.13)	0.2188	0.1232
Variation à partir de la valeur de base de la taille du clone des globules rouges de Type III (Pourcentage des cellules anormales)	1.80 (358.1)		
Variation entre la valeur de base et la valeur à 12 semaines de l'échelle générique du PedsQL™4.0 (patients)	10.5 (6.66)	0.1250	0.0256
Variation entre la valeur de base et la valeur à 12 semaines de l'échelle générique du PedsQL™4.0 (parents)	11.3 (8.5)	0.2500	0.0737
Variation entre la valeur de base et la valeur à 12 semaines de l'échelle multidimensionnelle de fatigue du PedsQL™ (patients)	0.8 (21.39)	0.6250	0.4687
Variation entre la valeur de base et la valeur à 12 semaines de l'échelle multidimensionnelle de fatigue du PedsQL™ (parents)	5.5 (0.71)	0.5000	0.0289

Syndrome Hémolytique et Urémique atypique

Dans l'étude C09-001r un total de 15 patients pédiatriques (âgés de 2 mois à 12 ans) ont été traités par Soliris. 47 % des patients avaient une mutation identifiée de facteur de régulation du complément ou des auto-anticorps. La durée médiane entre le diagnostic de SHU atypique et la 1^{ère} dose de Soliris était de 14 mois (de < 1 à 110 mois). La durée médiane entre l'épisode en cours de la MAT et la 1^{ère} dose de Soliris était d'1 mois (de < 1 à 16 mois). La durée médiane de traitement par Soliris était de 16 semaines (de 4 à 70 semaines) pour les enfants de moins de 2 ans (n=5) et de 31 semaines (de 19 à 63 semaines) pour les enfants de 2 ans à moins de 12 ans (n=10).

Dans l'ensemble, les résultats d'efficacité pour ces patients pédiatriques étaient en accord avec ceux observés chez les patients inclus dans les études pivots C08-002 et C08-003 (Tableau 6). Aucun des patients pédiatriques n'a nécessité une nouvelle dialyse pendant le traitement par Soliris.

Tableau 10 – Résultats d'efficacité dans la population pédiatrique de l'étude C09-001r

Paramètre d'efficacité	< 2 ans (n=5)	2 à <12 ans (n=10)	<12 ans (N=15)
Patients ayant une normalisation des plaquettes, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Réponse complète de la MAT, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Intervention relative à la MAT, médiane par jour (IC) :			
- avant traitement	1 (0, 2)	<1 (0.07, 1.46)	<1 (0, 2)
- pendant traitement	<1 (0, <1)	0 (0, <1)	0 (0, <1)

Patients avec une amélioration du DFG _e ≥ 15 ml / min / 1.73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)
--	--------	--------	--------

Chez les patients pédiatriques présentant des manifestations récentes et sévères de la MAT avant mise sous traitement, eculizumab a permis le contrôle de la MAT et une amélioration de la fonction rénale (Tableau 10).

Chez les patients pédiatriques présentant des manifestations prolongées et sévères de la MAT avant mise sous traitement, eculizumab a permis le contrôle de la MAT. Toutefois, la fonction rénale est restée inchangée lors d'atteintes rénales irréversibles préalables (Tableau 11).

Tableau 11 – Résultats d'efficacité dans la population pédiatrique de l'étude C09-001r en fonction de la durée des manifestations sévères de la MAT

	Durée des manifestations sévères de la MAT	
	< 2 mois N=10	> 2 mois N=5
Normalisation des plaquettes, n (%)	9 (90)	5 (100)
Absence de signe de MAT, n (%)	8 (80)	3 (60)
Réponse complète de la MAT, n (%)	7 (70)	0
Amélioration du DFG _e ≥ 15 ml/min/1.73m ² , n (%)	7 (70)	0*

* un patient a montré une amélioration du DFG_e après transplantation rénale

Au total, 22 patients pédiatriques et adolescent (agés de 5 mois à 17 ans) ont reçu un traitement par Soliris dans l'étude C10-003.

Dans l'étude C10-003, les patients inclus devaient avoir un taux de plaquette au-dessous de la limite inférieure de la normale (LIN), des signes d'hémolyse comme une élévation du taux de LDH sérique au dessus de la limite supérieure de la normale et un niveau de créatininémie ≥ 97^{ème} percentile par rapport à l'âge sans avoir recours à la dialyse chronique. L'âge médian des patients était de 6,5 ans (entre 5 mois et 17 ans). Les patients inclus dans l'étude SHU atypique C10-003 avaient un taux d'ADAMTS-13 au dessus de 5 %. 50 % des patients avaient une mutation identifiée d'un facteur de régulation du complément ou des auto-anticorps. Un total de 10 patients a reçu une PP ou un EP, ou une transfusion de PFC avant la mise sous Soliris. Le tableau 12 résume les principales caractéristiques cliniques et liées à la maladie chez les patients à l'inclusion dans l'étude C10-003.

Tableau 12 : Caractéristiques à l'inclusion des patients pédiatriques et adolescents inclus dans l'étude SHU atypique C10-003

Paramètre	1 mois à < 12 ans (N=18)	Tous les patients (N=22)
Délai entre le diagnostic de SHU atypique et la première dose administrée dans l'étude (mois), médiane (min, max)	0.51 (0.03, 58)	0.56 (0.03-191)
Délai entre la manifestation clinique actuelle de la MAT et la première dose administrée dans l'étude (mois), médiane	0.23 (0.03, 4)	0.20 (0.03, 4)

(min, max)		
Nombre de plaquette à l'inclusion ($\times 10^9/l$), médiane (min, max)	110 (19, 146)	91 (19, 146)
Taux des LDH à l'inclusion (U/l), médiane (min, max)	1510 (282, 7164)	1244 (282, 7164)
DFGe à l'inclusion (ml/min/1,73m ²), médiane (min, max)	22 (10, 105)	22 (10, 105)

Les patients de l'étude C10-003 ont reçu Soliris pendant au minimum 26 semaines. Après la fin de la période initiale de traitement de 26 semaines, la plupart des patients ont choisi de poursuivre le traitement de façon chronique. Une réduction de l'activité de la voie terminale du complément a été observée chez tous les patients après la mise sous Soliris. Soliris a réduit les signes de MAT médiée par le complément comme le montre l'augmentation du taux moyen de plaquette entre l'inclusion et la 26ème semaine. Le taux moyen ($\pm$ ET) de plaquettes a augmenté de $88 \pm 42 \times 10^9/l$ à l'inclusion à $281 \pm 123 \times 10^9/l$ à 1 semaine ; cet effet a été maintenu sur les 26 semaines (taux moyen ($\pm$ ET) de plaquette à la semaine 26 : $293 \pm 106 \times 10^9/l$). La fonction rénale, évaluée par le DFGe, a été améliorée lors du traitement par Soliris. 9 des 11 patients qui avaient recours à la dialyse à l'inclusion n'en avaient plus besoin au cours du traitement par Soliris à partir du Jour 15 de l'étude. Les réponses étaient similaires quel que soit l'âge des patients allant de 5 mois à 17 ans. Dans l'étude C10-003, les réponses au traitement par Soliris étaient similaires chez les patients avec ou sans mutation identifiée des gènes codant pour les protéines régulatrices du complément ou des auto-anticorps dirigés contre le facteur H.

Le tableau 13 résume les résultats d'efficacité de l'étude SHU atypique C10-003.

Tableau 13 : Résultats d'efficacité de l'étude prospective C10-003 dans le SHU atypique

Paramètre d'efficacité	1 mois à < 12 ans (N=18) A 26 semaines	Tous les patients (N=22) A 26 semaines
Normalisation Hématologique complète, n (%)	14 (78)	18 (82)
Durée de la normalisation hématologique complète, médiane en semaine (min, max)	35 (13, 78)	35 (13, 78)
Réponse complète de la MAT, n (%)	11 (61)	14 (64)
Durée de la réponse complète de la MAT, médiane en semaine (min, max) ¹	40 (13, 78)	37 (13, 78)
Absence de signe de MAT, n (%)	17 (94)	21 (96)
95 % IC	NA	77; 99
Intervention relative à la MAT, médiane par jour (min, max):		
- avant traitement,	NA	0.4 (0, 1.7)
- pendant le traitement	NA	0 (0, 1.01)
Amélioration du DFGe ≥ 15 ml/min/ 1.73•m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
Modification du DFGe (≥ 15 ml/min/1.73•m ²) à la semaine 26, médiane (min, max)	64 (0,146)	58 (0, 146)
Amélioration de l'IRC ≥ 1 stade, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Absence de PP, EP ou Transfusion de PFC, en (%)	16 (89)	20 (91)
Absence de nouvelle dialyse, n (%)	18 (100)	22 (100)
IC 95%	NA	85;100

¹A la date de point (12 octobre 2012), avec une durée médiane de traitement par Soliris de 44 semaines (intervalle de 1 dose à 88 semaines)

Un traitement à plus long terme avec Soliris (médiane de 55 semaines, intervalle de 1 jour à 107 semaines) a été associé à un taux plus important d'améliorations cliniques significatives chez les patients pédiatriques et adolescents atteints de SHU atypique. Lors de la poursuite du traitement par Soliris au-delà de 26 semaines, 1 patient supplémentaire (68 % des patients au total) a obtenu une réponse complète de la MAT et 2 patients supplémentaires (91% des patients au total) ont obtenu une normalisation hématologique. Lors de la dernière évaluation, 19 des 22 patients (86 %) avaient obtenu une amélioration du DFG_e ≥ 15 ml / min / 1,73 m² par rapport à l'inclusion. Aucun patient n'a eu besoin d'une nouvelle dialyse sous Soliris.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Pharmacocinétique et métabolisme du médicament

Biotransformation

Les anticorps humains subissent une digestion endocytaire au niveau des cellules du système réticuloendothélial. L'eculizumab contient uniquement des acides aminés naturellement présents et n'a pas de métabolites actifs connus. Les anticorps humains sont majoritairement catabolisés par des enzymes lysosomales en petits peptides et acides aminés.

Élimination

Aucune étude spécifique n'a été réalisée afin d'évaluer les voies d'excrétion/élimination hépatique, rénale, pulmonaire ou gastro-intestinale de Soliris. Dans le rein sain, les anticorps ne sont pas excrétés et sont exclus de la filtration par leur taille.

Paramètres pharmacocinétiques

Chez 40 patients atteints d'HPN, une analyse basée sur un modèle à un compartiment a été effectuée pour estimer les paramètres pharmacocinétiques après des doses multiples. La clairance moyenne était de $0,31 \pm 0,12$ ml/h/kg, le volume de distribution moyen était de $110,3 \pm 17,9$ ml/kg, et la demi-vie d'élimination moyenne était de $11,3 \pm 3,4$ jours. Ces résultats permettent de déterminer que le début de l'état d'équilibre est prévu aux environs de 49 à 56 jours.

Chez les patients atteints d'HPN, l'activité pharmacodynamique est directement corrélée aux concentrations sériques d'eculizumab et le maintien de taux minimal ≥ 35 microgrammes/ml entraîne un blocage quasi complet de l'activité hémolytique chez la majorité des patients atteints d'HPN.

Une deuxième analyse pharmacocinétique de population a été conduite avec un modèle standard à un compartiment sur les données pharmacocinétiques à doses multiples chez 37 patients atteints de SHU atypique recevant la posologie recommandée de Soliris dans les études C08-002 A/B et C08-003 A/B. Dans ce modèle, pour un patient atteint de SHU atypique pesant 70 kg, la clairance du Soliris était de 0,0139 l/h et le volume de distribution de 5,6 l. La demi-vie d'élimination était de 297 h (approximativement 12,4 jours)

La deuxième analyse pharmacocinétique de population a été conduite sur les données pharmacocinétiques à doses multiples chez 22 patients pédiatriques atteints de SHU atypique recevant la posologie recommandée de Soliris dans l'étude C10-003. La clairance et le volume de distribution de Soliris étaient dépendants du poids, ce qui conforte le schéma posologique par catégorie de poids chez les patients pédiatriques (voir section 4.2). Les valeurs de clairance de Soliris chez les patients pédiatriques atteints de SHU atypique étaient de 10,4, 5,3 et 2,2 ml/heure pour un poids de respectivement 70, 30 et 10 kg ; le volume de distribution correspondant était respectivement de 5,23, 2,76 et 1,21 l. La demi vie d'élimination était presque inchangée allant de 349 à 378 heures (approximativement 14,5 à 15,8 jours).

La clairance et la demi-vie de l'eculizumab ont été également évaluées lors d'échanges plasmatiques. Un échange plasmatique d'1 heure entraîne une réduction d'environ 50 % des concentrations d'eculizumab et la demi-vie d'élimination de l'eculizumab a été réduite de 1,3 heures. Des doses supplémentaires sont recommandées quand Soliris est administré à des patients atteints de SHU atypique recevant une PP ou un EP, ou une transfusion de PFC (voir rubrique 4.2)

Tous les patients atteints de SHU atypique traités par Soliris, administré à la posologie recommandée, ont présenté une diminution rapide et durable de l'activité de la voie terminale du complément. Chez les patients atteints de SHU atypique, l'activité pharmacodynamique est directement corrélée avec les concentrations sériques d'eculizumab ; le maintien de taux minimal d'environ 50 à 100 microgrammes / ml entraîne un blocage quasi complet de l'activité de la voie terminale du complément chez tous les patients atteints de SHU atypique.

Populations particulières

HPN

Aucune étude spécifique n'a été menée afin d'évaluer la pharmacocinétique de Soliris chez des populations particulières de patients atteints d'HPN en fonction du sexe, de la race, de l'âge (gériatrique) ou d'une insuffisance rénale ou hépatique.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique d'eculizumab a été évaluée dans l'étude M07-005 qui a inclus 7 patients pédiatriques atteints d'HPN (âgés de 11 à moins de 18 ans).

Le poids était une covariable significative entraînant une diminution de la clairance de l'eculizumab à 0,0105 l/h chez les patients adolescents. La posologie pour les patients pédiatriques < 40 kg est basée sur celle des patients pédiatriques atteints de SHUa.

SHU atypique

La pharmacocinétique de Soliris a été étudiée chez les patients atteints de SHU atypique présentant des stades d'insuffisance rénale et des âges différents. Il n'a pas été observée de différence dans les paramètres pharmacocinétiques de ces sous-groupes de patients atteints de SHU atypique.

5.3 Données de sécurité préclinique

La spécificité de l'eculizumab pour la protéine C5 dans le sérum humain a été évaluée au cours de deux études *in vitro*.

La réactivité croisée tissulaire de l'eculizumab a été évaluée en examinant la liaison sur un panel de 38 tissus humains. L'expression de la protéine C5 dans le panel de tissus humains examiné au cours de cette étude correspond aux rapports publiés sur l'expression de cette protéine, la protéine C5 ayant été identifiée dans le muscle lisse, le muscle strié et l'épithélium tubulaire proximal rénal. Aucune réactivité croisée tissulaire inattendue n'a été observée.

Dans une étude de toxicité de 26 semaines réalisée chez la souris à l'aide d'un anticorps analogue dirigé contre la protéine C5 murine, le traitement n'a affecté aucun des paramètres de toxicité examinés. L'activité hémolytique pendant la durée de l'étude était bloquée efficacement chez les souris mâle et femelle.

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec l'eculizumab. 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. 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 plus forte dose d'anticorps (environ 4 fois la dose maximale recommandée de Soliris chez l'homme, selon

une comparaison de poids corporel) ; en revanche l'exposition n'a pas augmenté la perte de fœtus, ni le décès néonatal.

Aucune étude n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le potentiel génotoxique et cancérogène de l'eculizumab ou ses effets sur la fertilité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique
Phosphate disodique
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparation injectable

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

Après dilution, le médicament doit être utilisé immédiatement. Toutefois, la stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

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

Les flacons de Soliris dans leur emballage extérieur d'origine peuvent être retirés du réfrigérateur **pendant une période unique de 3 jours maximum**. A la fin de cette période, le produit peut être remis au réfrigérateur.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 ml de concentré dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (butyle siliconé) et d'un opercule (aluminium) avec un capuchon flip-off (polypropylène).

Conditionnement pour un flacon (1).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant administration, la solution Soliris doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence la présence de particules étrangères et un changement de coloration.

Instructions :

La reconstitution et la dilution doivent être réalisées conformément aux règles de bonnes pratiques notamment pour le respect de l'asepsie.

Prélever la quantité totale de Soliris du/des flacon(s) à l'aide d'une seringue stérile.

Transférer la dose recommandée dans une poche pour perfusion.

Diluer Soliris à la concentration finale de 5 mg/ml en ajoutant comme diluant dans la poche pour perfusion : une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/ml (0,45 %) ou du dextrose à 5 % dilué dans de l'eau.

Le volume final de la solution diluée à 5 mg/ml est de 60 ml pour des doses de 300 mg, 120 ml pour des doses de 600 mg, 180 ml pour des doses de 900 mg et 240 ml pour des doses de 1200 mg. La solution doit être limpide et incolore.

Agiter doucement la poche pour perfusion contenant la solution diluée afin de s'assurer que le produit et le diluant sont bien mélangés.

Laisser la solution diluée atteindre la température ambiante avant administration en l'exposant à l'air ambiant.

Jeter tout liquide non utilisé restant dans le flacon car ce médicament ne contient pas de conservateur.

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
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
FRANCE

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

EU/1/07/393/001

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

Date de première autorisation : 20 Juin 2007
Date de dernier renouvellement : 20 Juin 2012

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

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

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

Lonza Biologics, plc.
228 Bath Road
Slough
Berkshire SL1 4DX
Royaume Uni

Alexion Rhode Island Manufacturing Facility (ARIMF)
100 Technology Way
Smithfield, Rhode Island 02917
États-Unis

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd.
35 Tuas South Avenue 6
Singapour 637377

Lonza Biologics Porriño, S.L.
C/ La Relba, s/n.
Porriño
Pontevedra 36400
Espagne

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Royaume Uni

Patheon Italia S.p.A
Viale G. B. Stucchi, 110
20900 Monza (MB)
Italie

Alexion Pharma International Trading
College Business and Technology Park
Blanchardstown
Dublin 15
Irlande

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Mesures additionnelles de minimisation du risque

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir des détails d'un système de distribution contrôlée du médicament et des éléments d'information, incluant la carte de surveillance patient, avec chaque autorité nationale compétente et doit mettre en place ces programmes au niveau national afin de garantir que :

1. Tous les professionnels de santé pouvant prescrire eculizumab reçoivent les éléments d'information appropriés
2. Tous les patients traités par eculizumab reçoivent une carte de surveillance patient
3. La distribution du médicament ne sera possible qu'après confirmation écrite que le patient a effectivement reçu une vaccination antiméningococcique et / ou une antibioprophylaxie.
4. Les rappels de vaccination sont envoyés aux prescripteurs.

Les éléments d'information doivent être validés par l'autorité nationale compétente et doivent contenir les éléments suivants :

- Résumé des caractéristiques du produit
- Guides de prescription pour les médecins
- Guides d'information pour les patients / les personnes s'occupant de ces patients
- Carte de surveillance patient

Les guides de prescription pour les médecins doivent être spécifiques par indication et contenir les messages clés suivants :

- Le traitement par eculizumab augmente le risque d'infection grave et de septicémie, en particulier à *Neisseria meningitidis*
- Tous les patients doivent être surveillés pour dépister tout signe de méningite
- La nécessité pour les patients d'être vaccinés contre *Neisseria meningitidis* deux semaines avant d'être traité par eculizumab et / ou de recevoir une antibioprophylaxie
- L'obligation de vacciner les enfants contre les infections à pneumocoque et à *Haemophilus influenzae* avant le traitement par eculizumab

- Il existe un risque important d'infection à *Aspergillus* chez les patients traités par eculizumab. Il est recommandé aux professionnels de santé de rechercher les facteurs de risque ainsi que les signes et symptômes d'infection à *Aspergillus*. Des conseils pratiques doivent être apportés pour minimiser ce risque.
- Le risque de réactions à la perfusion, y compris une anaphylaxie, et des conseils sur la surveillance après la perfusion
- Aucune donnée clinique concernant l'exposition pendant la grossesse n'est disponible. Eculizumab ne doit être administré à une femme enceinte que si son utilisation est nécessaire. La nécessité d'une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer pendant le traitement et jusqu'à cinq mois après l'arrêt du traitement. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement et jusqu'à cinq mois après l'arrêt du traitement.
- Le risque de développement d'anticorps anti-eculizumab
- Les mesures de sécurité chez l'enfant
- Le risque d'hémolyse grave après l'interruption du traitement par eculizumab ou le report d'une administration, ses signes, la nécessité de surveillance post-traitement et sa prise en charge proposée (HPN uniquement)
- Le risque de complications graves de microangiopathie thrombotique après l'interruption du traitement par eculizumab ou le report d'une administration, ses signes, symptômes, surveillance et prise en charge (SHU atypique uniquement)
- La nécessité d'expliquer et de s'assurer de la compréhension par les patients / les personnes s'occupant de ces patients :
 - des risques du traitement par eculizumab
 - des signes et symptômes de septicémie / infection grave et les mesures à prendre
 - des guides destinés aux patients / aux personnes s'occupant de ces patients, et de leurs contenus
 - de la nécessité de conserver sur eux la carte de surveillance patient et d'informer tout professionnel de santé consulté qu'ils reçoivent un traitement par eculizumab
 - de l'obligation d'être vacciné avant le traitement / d'une antibioprophylaxie
 - de l'inclusion dans les registres
- Les informations sur les registres HPN et SHU atypique et les modalités d'inclusion des patients

Les guides destinés aux patients / aux personnes s'occupant de ces patients doivent être spécifiques par indication et contenir les messages clés suivants :

- Le traitement par eculizumab augmente le risque d'infection grave, en particulier à *Neisseria meningitidis*
- Les signes et symptômes d'infection grave et la nécessité de solliciter immédiatement des soins médicaux
- La carte de surveillance patient et la nécessité de la conserver sur eux et d'informer tout professionnel de santé consulté qu'ils reçoivent un traitement par eculizumab
- L'importance de la vaccination antiméningococcique avant le traitement par eculizumab et / ou de recevoir une antibioprophylaxie
- La nécessité pour les enfants d'être vaccinés contre les infections à pneumocoque et à *Haemophilus influenzae* avant le traitement par eculizumab
- Le risque de réactions à la perfusion avec eculizumab, y compris une anaphylaxie, et la nécessité d'une surveillance clinique après la perfusion
- Eculizumab pouvant être tératogène, une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer est nécessaire pendant le traitement et jusqu'à cinq mois après l'arrêt du traitement. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement et jusqu'à cinq mois après l'arrêt du traitement
- Le risque de complications graves de microangiopathie thrombotique (dans le SHU atypique) après l'interruption / le report des administrations d'eculizumab, leurs signes et symptômes et la recommandation de consulter le prescripteur avant d'interrompre / reporter les administrations d'eculizumab
- Le risque d'hémolyse grave (dans l'HPN) après l'interruption / le report des administrations d'eculizumab, leurs signes et symptômes et la recommandation de consulter le prescripteur avant d'interrompre / reporter les administrations d'eculizumab
- L'inclusion dans les registres HPN et SHU atypique

- Les mesures de sécurité chez l'enfant

La carte de surveillance patient doit contenir :

- Les signes et symptômes d'infections et de septicémie
- Une mise en garde à solliciter immédiatement des soins médicaux en présence des signes ci-dessus
- La mention indiquant que le patient est traité par eculizumab
- Les coordonnées où un professionnel de santé peut obtenir de plus amples informations

Le titulaire de l'AMM doit envoyer annuellement aux prescripteurs et pharmaciens qui ont prescrit/dispensé eculizumab un rappel afin que ceux-ci vérifient si une (re-)vaccination contre *Neisseria meningitidis* est nécessaire pour leurs patients traités par eculizumab.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Etui

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Soliris 300 mg solution à diluer pour perfusion
Eculizumab

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

Un flacon de 30 ml contient 300 mg d'eculizumab (10 mg/ml).

L'eculizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-IgG_{2/4k} produit dans une lignée cellulaire NS0 par la technique de l'ADN recombinant.

Après dilution, la concentration finale de la solution à perfuser est de 5 mg/ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sodium sous forme de chlorure, de phosphate disodique, de phosphate monosodique, polysorbate 80 et eau pour préparation injectable.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon de 30 ml (10 mg/ml)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Administration intraveineuse.
Doit être dilué avant utilisation.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après dilution, le médicament doit être utilisé dans les 24 heures.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Alexion Europe SAS

1-15, avenue Edouard Belin

92500 Rueil-Malmaison

France

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

EU/1/07/393/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Flacon à usage unique en verre de type I

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

Soliris 300 mg solution à diluer pour perfusion
Eculizumab
Administration intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

À diluer avant utilisation.
Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

30 ml (10 mg/ml)

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Soliris 300 mg solution à diluer pour perfusion Eculizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce que Soliris et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Soliris ?

Soliris contient la substance active, eculizumab, qui appartient à une classe de médicaments appelée anticorps monoclonaux. L'eculizumab se lie et inhibe une protéine spécifique de l'organisme qui provoque une inflammation et empêche ainsi l'attaque et la destruction de vos cellules sanguines vulnérables.

Dans quel cas Soliris est-il utilisé ?

Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne

Soliris est utilisé pour traiter les patients adultes et enfants atteints d'une maladie affectant le système sanguin appelée hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). Les globules rouges des patients atteints d'HPN peuvent être détruits, ce qui est la cause d'une baisse du nombre de globules rouges (anémie), de fatigue, de difficultés fonctionnelles, de douleurs, d'urines foncées, d'essoufflement et de caillots sanguins. L'eculizumab peut bloquer la réponse inflammatoire de l'organisme et sa capacité à attaquer et à détruire ses propres cellules sanguines HPN vulnérables.

Syndrome Hémolytique et Urémique atypique

Soliris est également utilisé pour traiter les patients adultes et enfants atteints d'une maladie affectant le système sanguin et le rein appelée Syndrome Hémolytique et Urémique atypique (SHU atypique). Le rein et les cellules sanguines, y compris les plaquettes, des patients atteints de SHU atypique peuvent subir une inflammation ce qui est la cause d'une baisse du nombre de cellules sanguines (thrombocytopénie et anémie), d'une fonction rénale altérée ou une insuffisance rénale terminale, de caillots sanguins, de fatigue et de difficultés fonctionnelles. L'eculizumab peut bloquer la réponse inflammatoire de l'organisme et sa capacité à attaquer et à détruire ses propres cellules sanguines et rénales vulnérables.

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

N'utilisez jamais Soliris :

- Si vous êtes allergique à l'eculizumab, aux protéines dérivées de produits murins, à d'autres anticorps monoclonaux ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- Si vous n'êtes pas vaccinés contre l'infection à méningocoque (à moins de prendre des antibiotiques jusqu'à 2 semaines après la vaccination, afin de réduire le risque d'infection)
- Si vous avez une infection à méningocoque.

Avertissements et précautions

Avertissement concernant la méningite

Le traitement par Soliris peut réduire votre résistance naturelle aux infections, en particulier contre certains organismes responsables de la méningite (inflammation de la membrane du cerveau).

Consultez votre médecin avant de prendre Soliris afin de vous assurer de recevoir une vaccination contre *Neisseria meningitidis* (un organisme responsable de la méningite) au moins 2 semaines avant de commencer le traitement, ou de prendre des antibiotiques jusqu'à 2 semaines après votre vaccination, afin de réduire le risque d'infection. Assurez-vous que votre vaccin contre la méningite est à jour. Vous devez également être conscient du fait que la vaccination peut ne pas empêcher ce type d'infection. Conformément aux recommandations nationales, votre médecin peut estimer que des mesures supplémentaires sont nécessaires pour prévenir l'infection.

Symptômes de la méningite

Étant donné l'importance d'identifier et de traiter rapidement certains types d'infection chez les patients sous Soliris, vous devrez conserver sur vous une carte qui vous sera remise et qui comportera la liste des symptômes spécifiques. Cette carte est appelée «Carte de surveillance patient».

Si vous présentez l'un des symptômes suivants, vous devez immédiatement avertir votre médecin :

- maux de tête accompagnés de nausées ou de vomissements,
- maux de tête accompagnés de raideur du cou ou du dos,
- fièvre ,
- éruption cutanée,
- confusion,
- douleurs musculaires sévères associées à des symptômes grippaux,
- sensibilité à la lumière.

Traitement de la méningite en voyage

Si vous voyagez dans une région lointaine où vous ne pouvez pas contacter votre médecin ou dans laquelle vous vous trouvez momentanément dans l'incapacité de recevoir un traitement médical, votre médecin peut vous prescrire, comme mesure préventive, un antibiotique dirigé contre *Neisseria meningitidis* que vous conserverez avec vous. Si vous présentez l'un des symptômes parmi ceux cités ci-dessus, vous devez prendre l'antibiotique tel que prescrit. Vous devez garder à l'esprit qu'il est nécessaire de consulter un médecin dès que possible, même si vous vous sentez mieux après avoir pris l'antibiotique.

Infections

Avant de prendre Soliris, indiquez à votre médecin si vous présentez une quelconque infection.

Réactions allergiques

Soliris contient une protéine et les protéines peuvent provoquer des réactions allergiques chez certaines personnes.

Enfants et adolescents

Les patients âgés de moins de 18 ans doivent être vaccinés contre les infections à *Haemophilus influenzae* et à pneumocoque.

Personnes âgées

Il n'y a pas de précautions particulières nécessaires lors du traitement des patients âgés de 65 ans et plus.

Autres médicaments et Soliris

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

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

Femmes en âge de procréer

Toute femme en âge de procréer doit utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 5 mois après le traitement.

Grossesse

Avant de commencer le traitement par Soliris, informez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez d'être enceinte. Soliris n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

Soliris peut passer dans le lait maternel. Par conséquent, vous ne devez pas allaiter si vous prenez Soliris.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Soliris contient du sodium

Ce médicament contient 115 mg de sodium par flacon. Ceci doit être pris en compte chez les patients nécessitant un régime à apports contrôlés en sodium (sel).

3. Comment utiliser Soliris ?

Au moins 14 jours avant le début du traitement par Soliris, votre médecin vous vaccinera contre la méningite si cela n'a pas déjà été fait ou si votre vaccination n'est plus à jour. Si votre enfant est en dessous de l'âge requis pour la vaccination ou s'il n'est pas vacciné depuis au moins 14 jours avant le début du traitement par Soliris, votre médecin prescrira des antibiotiques afin de réduire le risque d'infection, pendant 14 jours après sa vaccination.

Votre médecin vaccinera votre enfant s'il est âgé de moins de 18 ans contre les infections à *Haemophilus influenzae* et à pneumocoque conformément aux recommandations vaccinales nationales en vigueur pour chaque tranche d'âge.

Instructions d'utilisation

Le traitement vous sera administré par votre médecin ou par un professionnel de santé par perfusion d'une solution de Soliris dilué, placée dans une poche et qui s'écoule dans l'une de vos veines via un tube. Le début de votre traitement, appelé phase initiale, doit s'étendre sur 4 semaines, puis être suivi d'une phase d'entretien.

Si vous utilisez ce médicament pour le traitement de l'HPN

Chez l'adulte :

- Phase initiale :
Une fois par semaine pendant les quatre premières semaines, votre médecin vous administrera une perfusion intraveineuse de Soliris dilué. Chaque perfusion comprendra une dose de 600 mg (2 flacons de 30 ml) et durera 25 à 45 minutes.

- Phase d'entretien :
 - Au cours de la cinquième semaine, votre médecin vous administrera une perfusion intraveineuse de Soliris dilué à une dose de 900 mg (3 flacons de 30 ml) en 25 à 45 minutes.
 - Après la cinquième semaine, votre médecin vous administrera 900 mg de Soliris dilué toutes les 2 semaines comme traitement à long terme.

Si vous utilisez ce médicament pour le traitement du SHU atypique

Chez l'adulte :

- Phase initiale :
Une fois par semaine pendant les quatre premières semaines, votre médecin vous administrera une perfusion intraveineuse de Soliris dilué. Chaque perfusion comprendra une dose de 900 mg (3 flacons de 30 ml) et durera 25 à 45 minutes.
- Phase d'entretien :
 - Au cours de la cinquième semaine, votre médecin vous administrera une perfusion intraveineuse de Soliris dilué à une dose de 1200 mg (4 flacons de 30 ml) en 25 à 45 minutes.
 - Après la cinquième semaine, votre médecin vous administrera 1200 mg de Soliris dilué toutes les 2 semaines comme traitement à long terme.

Les enfants et adolescents atteints d'HPN ou de SHU atypique, avec un poids de 40 kg et plus, sont traités selon les posologies de l'adulte.

Les enfants et adolescents atteints d'HPN ou de SHU atypique avec un poids inférieur à 40 kg nécessitent une adaptation de la dose en fonction de leur poids. Votre médecin la calculera.

Chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 18 ans atteint d'HPN ou de SHU atypique :

Poids du patient	Phase initiale	Phase d'entretien
30 - < 40 kg	600 mg / semaine pendant 2 semaines	900 mg à la 3 ^e semaine puis 900 mg toutes les 2 semaines
20 - < 30 kg	600 mg / semaine pendant 2 semaines	600 mg à la 3 ^e semaine puis 600 mg toutes les 2 semaines
10 - < 20 kg	600 mg / semaine pendant 1 semaine	300 mg à la 2 ^e semaine puis 300 mg toutes les 2 semaines
5 - < 10 kg	300 mg / semaine pendant 1 semaine	300 mg à la 2 ^e semaine puis 300 mg toutes les 3 semaines

Les patients ayant des échanges plasmatiques devront recevoir des doses supplémentaires de Soliris.

Après chaque perfusion, vous serez surveillé pendant environ une heure. Vous devrez respecter scrupuleusement les instructions de votre médecin.

Si vous avez reçu plus de Soliris que vous n'auriez dû

Si vous avez l'impression d'avoir reçu accidentellement une dose de Soliris plus élevée que la dose prescrite, demandez conseil à votre médecin.

Si vous oubliez un rendez-vous lors de votre traitement par Soliris

Si vous oubliez un rendez-vous, consultez immédiatement votre médecin et lisez la rubrique ci-dessous intitulée « Si vous arrêtez d'utiliser Soliris ».

Si vous arrêtez d'utiliser Soliris lors du traitement de l'HPN

L'interruption ou l'arrêt du traitement par Soliris peut entraîner rapidement le retour des symptômes de l'HPN de façon plus marquée. Votre médecin discutera avec vous des éventuels effets indésirables et vous expliquera les risques. Votre médecin vous surveillera étroitement pendant au moins 8 semaines.

Les risques liés à l'arrêt du traitement par Soliris incluent une augmentation de la destruction de vos globules rouges, qui peut entraîner :

- une baisse significative du nombre de globules rouges (anémie),
- une confusion ou une modification de la vigilance,
- des douleurs thoraciques ou une angine de poitrine,
- une augmentation de votre taux de créatinine sérique (problèmes rénaux) ou
- une thrombose (caillot de sang).

Si vous présentez l'un de ces symptômes, contactez votre médecin.

Si vous arrêtez d'utiliser Soliris lors du traitement du SHU atypique

L'interruption ou l'arrêt du traitement par Soliris peut entraîner le retour des symptômes du SHU atypique. Votre médecin discutera avec vous des éventuels effets indésirables et vous expliquera les risques. Votre médecin vous surveillera étroitement.

Les risques liés à l'arrêt du traitement par Soliris incluent une augmentation de la réaction inflammatoire de vos plaquettes, qui peut provoquer :

- une baisse significative de vos plaquettes (thrombocytopénie),
- une augmentation significative de la destruction de vos globules rouges,
- une diminution de la quantité de vos urines (problèmes rénaux),
- une augmentation de votre taux de créatinine sérique (problèmes rénaux),
- une confusion ou une diminution de la vigilance,
- des douleurs thoraciques ou une angine de poitrine,
- de l'essoufflement, ou
- une thrombose (caillot de sang).

Si vous présentez l'un de ces symptômes, contactez votre médecin.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Votre médecin discutera avec vous des éventuels effets indésirables et vous expliquera les risques et bénéfices de Soliris avant le début de votre traitement.

L'effet indésirable le plus grave est la sépticémie à méningocoque.

Si vous présentez un des symptômes de la méningite (voir rubrique 2 : Avertissement concernant la méningite), vous devez contacter immédiatement votre médecin traitant.

Si vous n'êtes pas sûr de ce que signifient les effets indésirables mentionnés ci-dessous, demandez à votre médecin de vous les expliquer.

Très fréquents (susceptibles de toucher plus d'1 patient sur 10) :

Maux de tête.

Fréquents (susceptibles de toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- infections sévères (septicémie à méningocoque), bronchite, infection fongique (infection à *Aspergillus*), infection d'une articulation (arthrite bactérienne), rhume (rhinopharyngite), bouton de fièvre (herpes simplex), infection urinaire (infection des voies urinaires), infections virales
- diminution des plaquettes dans le sang (thrombocytopénie), faible taux de globules blancs (leucopénie), destruction des globules rouges (hémolyse), pression artérielle basse
- réaction allergique grave qui provoque des difficultés respiratoires ou des étourdissements (réaction anaphylactique)
- perte d'appétit

- étourdissements, trouble du goût (dysgueusie)
- infection des voies respiratoires supérieures, toux, nez bouché (congestion nasale), mal de gorge (douleur pharyngo-laryngée), écoulement nasal (rhinorrhée), difficulté à respirer (dyspnée)
- diarrhée, vomissements, nausées, douleurs abdominales, constipation, gêne épigastrique après les repas (dyspepsie)
- éruption cutanée, perte de cheveux (alopécie), démangeaisons (prurit)
- douleurs des membres et des articulations (bras et jambes), douleurs musculaires, crampe, douleurs au niveau du dos et du cou
- tuméfaction (œdème), gêne thoracique, fièvre (pyrexie), frissons, sensation de fatigue, sensation de faiblesse (asthénie), syndrome pseudo-grippal

Peu fréquents (susceptibles de toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- septicémie, choc septique, infection des méninges (méningite à méningocoque), infection pulmonaire (pneumonie), infection gastro-intestinale (gastro-entérite), cystites, infection des voies respiratoires inférieures
- infection, infection fongique, collection de pus (abcès), infection de la peau (cellulites), grippe, infection des gencives, sinusite, infection dentaire, impetigo
- tumeur de la peau (mélanome), trouble de la moelle osseuse
- coagulation anormale du sang, agglutination des cellules, facteurs de la coagulation anormaux, réduction du nombre de globules rouges pouvant provoquer une pâleur de la peau et une fatigue ou un essoufflement, faible taux d'un type spécifique de globules blancs, les lymphocytes (lymphopénie), palpitations (sentir les battements du cœur)
- hypersensibilité
- hyperactivité thyroïdienne (maladie de Basedow)
- faible appétit
- dépression, anxiété, insomnie, trouble du sommeil, rêves anormaux, trouble de l'humeur
- évanouissement, tremblement, fourmillements dans diverses parties du corps (paresthésie)
- trouble de la vision, irritation des yeux
- bourdonnements d'oreille, vertige
- pression artérielle haute, hypertension artérielle très élevée d'apparition soudaine et rapide, bleus (contusion), bouffées de chaleur, troubles veineux
- saignement du nez,
- inflammation du péritoine (tissu qui entoure la majorité des organes de l'abdomen), remontées inhabituelles d'aliments de l'estomac, douleur des gencives, ballonnement abdominal
- coloration jaune de la peau et/ou des yeux (ictère)
- urticaires, inflammation de la peau, rougeur de la peau, peau sèche, tache rouge ou violette sous la peau, trouble de la pigmentation de la peau, transpiration
- spasme des muscles de la bouche, gonflement articulaire
- altération de la fonction rénale, présence de sang dans les urines, difficultés ou douleurs à uriner (dysurie)
- trouble du cycle menstruel, érection spontanée du pénis
- douleur au niveau du thorax, douleur au point d'injection, fuite anormale du liquide de perfusion en dehors de la veine, sensation de chaleur
- augmentation des enzymes du foie, diminution de la proportion des globules rouges dans le sang, diminution de la protéine qui transporte l'oxygène dans les globules rouges
- réaction à la perfusion

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Soliris

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Les flacons de Soliris dans leur emballage extérieur d'origine peuvent être retirés du réfrigérateur **pendant une période unique de 3 jours maximum**. A la fin de cette période, le produit peut être remis au réfrigérateur.

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

Après dilution, le produit doit être utilisé dans les 24 heures.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Soliris

La substance active est l'eculizumab (300 mg/30 ml dans un flacon, correspondant à 10 mg/ml).

Les autres composants sont :

- phosphate monosodique
- phosphate disodique
- chlorure de sodium
- polysorbate 80 (d'origine végétale)

Solvant : eau pour préparation injectable

Qu'est-ce que Soliris et contenu de l'emballage extérieur

Soliris se présente sous forme de solution à diluer pour perfusion (30 ml dans un flacon, boîte de 1 flacon). Soliris est une solution limpide et incolore.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Alexion Europe SAS
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
Tél: +33 (0) 1 47 32 36 03
France

Fabricant

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Royaume-Uni

Patheon Italia S.p.A
Viale G. B. Stucchi, 110
20900 Monza (MB)
Italie

Alexion Pharma International Trading
College Business and Technology Park
Blanchardstown

Dublin 15
Irlande

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est en

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Instructions d'utilisation destinées aux professionnels de santé pour la manipulation de Soliris

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

1. Comment Soliris est-il présenté ?

Chaque flacon de Soliris contient 300 mg de substance active dans 30 ml de solution.

2. Avant administration

La reconstitution et la dilution doivent être effectuées conformément aux règles de bonnes pratiques, en particulier pour le respect de l'asepsie.

Soliris doit être préparé pour être administré par un professionnel de santé qualifié en utilisant une technique aseptique.

- Inspectez visuellement la solution Soliris afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur.
- Prélevez la quantité nécessaire de Soliris dans le(s) flacon(s) à l'aide d'une seringue stérile.
- Transférez la dose recommandée dans une poche pour perfusion.
- Diluez Soliris à la concentration finale de 5 mg/ml (concentration initiale divisée par 2) en ajoutant la quantité adéquate de diluant dans la poche pour perfusion. Pour les doses de 300 mg utilisez 30 ml de Soliris (10 mg/ml) et ajoutez 30 ml de diluant. Pour les doses de 600 mg, utilisez 60 ml de Soliris et ajoutez 60 ml de diluant. Pour les doses de 900 mg, utilisez 90 ml de Soliris et ajoutez 90 ml de diluant. Pour les doses de 1200 mg, utilisez 120 ml de Soliris et ajoutez 120 ml de diluant. Le volume final de 5 mg/ml de la solution diluée de Soliris est de 60 ml pour les doses de 300 mg, 120 ml pour les doses de 600 mg, 180 ml pour les doses de 900 mg ou 240 ml pour les doses de 1200 mg.
- Les diluants sont une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), une solution injectable de chlorure de sodium à 0,45 % ou le dextrose à 5 % dans de l'eau.
- Agitez doucement la poche pour perfusion contenant la solution diluée de Soliris afin de s'assurer que le produit et le diluant sont bien mélangés.
- Laissez la solution diluée atteindre la température ambiante [entre 18°C et 25°C] avant son administration en l'exposant à l'air ambiant.
- La solution diluée ne doit pas être chauffée dans un micro-ondes ou à l'aide d'une quelconque source de chaleur autre que la température ambiante.
- Jetez tout liquide non utilisé restant dans le flacon car ce médicament ne contient pas de conservateur.
- La solution diluée de Soliris peut être conservée entre 2°C et 8°C pendant 24 heures maximum avant administration.

3. Administration

- Ne pas administrer Soliris en injection intraveineuse rapide ou en injection bolus.
- Soliris ne doit être administré que par perfusion intraveineuse.
- La solution diluée de Soliris doit être administrée par perfusion intraveineuse en 25 à 45 minutes chez les patients adultes et en 1 à 4 heures chez les patients pédiatriques par alimentation par gravité, une pompe de type pousse seringue ou une pompe à perfusion. Il n'est pas nécessaire de protéger la solution diluée de Soliris de la lumière pendant son administration au patient.

Le patient doit être surveillé pendant l'heure qui suit la perfusion. Si un événement indésirable se produit pendant l'administration de Soliris, la perfusion peut être ralentie ou interrompue sur décision du médecin. Si la perfusion est ralentie, la durée totale de perfusion ne peut dépasser deux heures chez l'adulte et l'adolescent et quatre heures chez l'enfant âgé de moins de 12 ans.

4. Manipulation et conservation particulières

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière. Les flacons de Soliris dans leur emballage extérieur d'origine peuvent être retirés du réfrigérateur **pendant une période unique de 3 jours maximum**. A la fin de cette période, le produit peut être remis au réfrigérateur.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.