

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Soliris 300 mg solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

L'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.

Excipient(s) 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. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Soliris est indiqué chez l'adulte et l'enfant pour le traitement de :

- 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).
- Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHU atypique) (voir rubrique 5.1).
- Myasthénie acquise généralisée (MAG) réfractaire chez les patients âgés de 6 ans et plus présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) (voir rubrique 5.1).

Soliris est indiqué chez l'adulte pour le traitement de :

- Maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients présentant des anticorps antiaquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie (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, rénaux, neuromusculaires ou neuro-inflammatoires.

La perfusion à domicile peut être envisagée pour les patients ayant bien toléré les perfusions administrées en milieu hospitalier. La décision d'un patient de recevoir les perfusions à domicile doit être prise après une évaluation par le médecin traitant et sur recommandation de celui-ci. Les perfusions à domicile doivent être administrées par un professionnel de santé qualifié.

Posologie

Dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les adultes :

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 (35 minutes \pm 10 minutes) chaque semaine pendant les 4 premières semaines.
- Phase d'entretien : 900 mg de Soliris administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes \pm 10 minutes) à la cinquième semaine, suivie de 900 mg de Soliris administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes \pm 10 minutes) tous les 14 jours \pm 2 jours (voir rubrique 5.1).

Dans le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHU atypique), la myasthénie acquise généralisée (MAG) réfractaire et la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les adultes :

La posologie dans le SHU atypique, la MAG réfractaire et la NMOSD 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 (35 minutes \pm 10 minutes) chaque semaine pendant les 4 premières semaines.
- Phase d'entretien : 1 200 mg de Soliris administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes \pm 10 minutes) à la cinquième semaine, suivie de 1 200 mg de Soliris administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes \pm 10 minutes) tous les 14 jours \pm 2 jours (voir rubrique 5.1).

Myasthénie acquise généralisée (MAG) réfractaire

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est généralement obtenue après 12 semaines de traitement par Soliris.

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients qui ne présentent pas de bénéfice thérapeutique après 12 semaines.

Population pédiatrique, dans l'HPN, le SHU atypique et la MAG réfractaire :

Les patients pédiatriques atteints d'HPN, de SHU atypique ou de MAG réfractaire, dont le poids corporel est ≥ 40 kg, sont traités aux posologies recommandées chez l'adulte.

Pour les patients pédiatriques, atteints d'HPN, de SHU atypique ou de MAG réfractaire, dont le poids corporel est 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 les deux premières semaines	900 mg à la 3 ^e semaine puis 900 mg toutes les 2 semaines
20 à < 30 kg	600 mg/semaine pendant les deux premières semaines	600 mg à la 3 ^e semaine puis 600 mg toutes les 2 semaines
10 à < 20 kg	600 mg, dose unique à la 1 ^{re} semaine	300 mg à la 2 ^e semaine puis 300 mg toutes les 2 semaines
5 à < 10 kg	300 mg, dose unique à la 1 ^{re} 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 ou de MAG réfractaire pesant moins de 40 kg. La posologie de Soliris à utiliser chez les patients pédiatriques atteints d'HPN ou de MAG réfractaire pesant moins de 40 kg est identique à la posologie déterminée en fonction du poids recommandée chez les patients pédiatriques atteints de SHU atypique. Selon les données pharmacocinétiques (PK)/pharmacodynamiques (PD) disponibles chez les patients atteints de SHU

atypique et d'HPN traités par Soliris, ce schéma posologique en fonction du poids chez les patients pédiatriques devrait induire un profil d'efficacité et de sécurité comparable à celui observé chez les adultes. Pour les patients atteints de MAG réfractaire pesant moins de 40 kg, ce schéma posologique devrait également induire un profil d'efficacité et de sécurité comparable à celui observé chez les adultes.

Soliris n'a pas été étudié chez les patients pédiatriques présentant une NMOSD.

Des doses supplémentaires de Soliris sont nécessaires en cas de plasmaphérèse (PP), d'échange plasmatique (EP) ou de transfusion de plasma frais congelé (PFC) concomitants, comme indiqué ci-dessous :

Type d'intervention	Dernière dose de Soliris	Dose supplémentaire de Soliris lors de chaque intervention (PP/EP/PFC)	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

Abréviations : PP/EP/PFC = plasmaphérèse/échange plasmatique/transfusion de plasma frais congelé.

Des doses supplémentaires de Soliris sont nécessaires en cas de traitement concomitant par immunoglobulines intraveineuses (IgIV), comme il est indiqué ci-dessous (voir aussi section 4.5) :

Dernière dose de Soliris	Dose supplémentaire de Soliris	Délai pour l'administration de la dose supplémentaire de Soliris
≥ 900 mg	600 mg à chaque cycle de traitement par IgIV	Le plus tôt possible après la fin d'un cycle de traitement par IgIV
≤ 600 mg	300 mg à chaque cycle de traitement par IgIV	

Abréviation : IgIV = immunoglobulines intraveineuses.

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.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Soliris chez les enfants âgés de moins de 6 ans atteints de MAg réfractaire n'ont pas été établies.

La sécurité et l'efficacité de Soliris chez les enfants atteints de NMOSD âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

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 (35 minutes \pm 10 minutes) chez l'adulte et en 1 à 4 heures chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans en utilisant un perfuseur 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 quatre heures chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans.

Les données de sécurité concernant les perfusions à domicile sont limitées. Des précautions supplémentaires au domicile sont recommandées, comme la disponibilité d'un traitement d'urgence pour les réactions à la perfusion ou l'anaphylaxie. Les réactions à la perfusion sont décrites dans les rubriques 4.4 et 4.8.

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 qu'ils ne reçoivent une antibioprofylaxie appropriée jusqu'à 2 semaines après la vaccination.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

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*). Une infection à méningocoque de tout sérotype peut survenir. Pour réduire le risque d'infection, tous les patients doivent être vaccinés au moins deux 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 pour lesquels le traitement par Soliris a été initié dans un délai inférieur à deux semaines après l'administration d'un vaccin antiméningococcique tétravalent doivent recevoir une antibioprofylaxie appropriée pendant

deux semaines après la vaccination. Les vaccins contre les sérogroupes A, C, Y et W135 sont recommandés dans la prévention contre les sérogroupes méningococciques communément pathogènes. Le vaccin contre le séro groupe B, lorsque disponible, est également recommandé. Les patients doivent recevoir une vaccination conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.

La vaccination peut suractiver le complément. Par conséquent, les patients souffrant de maladies médiées par le complément, dont l'HPN, le SHUa, la MAg réfractaire et la NMOSD, peuvent présenter une augmentation des signes et des symptômes de leur pathologie sous-jacente, tels qu'une hémolyse (HPN), une MAT (SHUa), une exacerbation de la myasthénie acquise (MAg réfractaire) ou une poussée (NMOSD). Les patients doivent donc être étroitement suivis, après avoir reçu la vaccination recommandée, afin que les symptômes de leur maladie puissent être surveillés.

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. La septicémie est une manifestation fréquente des infections à méningocoque chez les patients traités par Soliris (voir rubrique 4.8). Tous les patients doivent être surveillés afin que tout signe précoce d'infection à méningocoque puisse être détecté, examinés immédiatement en cas de suspicion d'infection et traités si nécessaire par des antibiotiques appropriés. 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, Soliris doit être administré avec précaution chez les patients présentant des infections systémiques actives. La sensibilité des patients aux infections en particulier par *Neisseria* et des bactéries encapsulées, peut être augmentée. Des infections graves à *Neisseria* sp. (autres que *Neisseria meningitidis*), y compris des infections à gonocoque disséminées, ont été rapportées.

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. Les médecins doivent informer les patients à propos de la prévention des infections à gonocoque.

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). Dans les études cliniques, un patient (0,9 %) atteint de MAg réfractaire a présenté une réaction à la perfusion ayant nécessité l'interruption du traitement par Soliris. Aucun patient pédiatrique atteint d'HPN, de SHU atypique, de MAg réfractaire ou de NMOSD n'a présenté de réaction à la perfusion ayant nécessité l'interruption 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 menées dans l'HPN, 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. Un patient atteint de SHU atypique sur 100 (1 %) avait de faibles valeurs positives en anticorps neutralisants.

Dans une étude contrôlée *versus* placebo menée dans la MAg réfractaire, aucun patient (0/62) traité par Soliris n'a développé d'anticorps anti-médicament pendant la période de 26 semaines de traitement actif, tandis que dans une étude d'extension menée dans la MAg réfractaire, 3 patients sur 117 au total (2,6 %) ont été positifs pour les anticorps anti-médicament (AAM) lors de l'une des

visites suivant l'inclusion. Les résultats positifs pour les AAM semblaient être transitoires, car il n'a pas été observé de titres positifs lors des visites suivantes et ces patients ne présentaient pas de signes cliniques évocateurs d'un effet de la présence d'AAM.

Dans une étude contrôlée *versus* placebo menée dans la NMOSD, 2 patients sur 95 (2,1 %) traités par Soliris ont développé des anticorps anti-médicament (AAM) après le début du traitement. Aucun des deux patients n'a développé d'anticorps neutralisants. Dans les échantillons positifs pour les AAM, les titres d'anticorps étaient faibles, et les anticorps transitoires. Il n'a pas été observé de corrélation entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou les effets indésirables.

Vaccination

Avant l'instauration du traitement par Soliris, il est recommandé que les patients atteints d'HPN, de SHU atypique, de MAg réfractaire et de NMOSD soient vaccinés conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. De plus, tous les patients doivent être vaccinés contre les infections à méningocoque au moins deux semaines avant de recevoir Soliris à moins que le risque dû au fait de retarder le traitement par Soliris soit supérieur à celui de développer une infection à méningocoque. Les patients pour lesquels le traitement par Soliris a été initié dans un délai inférieur à deux semaines après l'administration d'un vaccin antiméningococcique tétravalent doivent recevoir une antibioprophylaxie appropriée, jusqu'à deux semaines après la vaccination.

Les vaccins contre les sérogroupes A, C, Y et W135 sont recommandés dans la prévention contre les sérogroupes méningococciques pathogènes les plus courants. Le vaccin contre le séro groupe B, lorsque disponible, est également recommandé (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.

La vaccination peut suractiver le complément. Par conséquent, les patients souffrant de maladies médiées par le complément, dont l'HPN, le SHUa, la MAg réfractaire et la NMOSD, peuvent présenter une augmentation des signes et des symptômes de leur pathologie sous-jacente, tels qu'une hémolyse (HPN), une MAT (SHUa), une exacerbation de la myasthénie acquise (MAg réfractaire) ou une poussée (NMOSD). Les patients doivent donc être étroitement suivis, après avoir reçu la vaccination recommandée, afin que les symptômes de leur maladie puissent être surveillés.

Traitement anticoagulant

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

Traitements immunosuppresseurs et anticholinestérasiques

MAg réfractaire

En cas d'arrêt ou de diminution des doses des traitements immunosuppresseurs et anticholinestérasiques, les patients doivent être étroitement surveillés afin que des signes d'exacerbation de la maladie puissent être détectés.

Maladie du spectre de la neuromyéélite optique

En cas d'arrêt ou de diminution de la dose du traitement immunosuppresseur, les patients doivent être étroitement surveillés afin que des signes et symptômes de poussée éventuelle de la NMOSD puissent être détectés.

Surveillance biologique dans l'HPN

Les patients atteints d'HPN doivent être surveillés, avec un suivi des taux sériques de lactate déshydrogénase (LDH), afin que tout signe ou symptôme d'hémolyse intravasculaire puisse être détecté. Les patients atteints d'HPN sous Soliris doivent être surveillés de la même manière par le dosage des taux de LDH afin que toute hémolyse intravasculaire puisse être détectée ; 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 que tout signe ou symptôme d'hémolyse intravasculaire grave puisse être détecté. 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 : diminution 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 diminution 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'interruption du traitement par Soliris, les procédures/traitements suivants doivent être envisagés : transfusion sanguine (concentrés érythrocytaires) ou exsanguinotransfusion si le clone HPN érythrocytaire représente > 50 % des érythrocytes totaux en cytométrie en flux, traitements anticoagulants, corticoïdes 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. Quinze (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 : diminution du nombre de plaquettes 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 du taux de LDH sérique 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'interruption 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 assistance rénale par dialyse, une assistance respiratoire par ventilation mécanique ou un traitement anticoagulant.

Interruption du traitement chez les patients atteints de MAg réfractaire

L'utilisation de Soliris dans le traitement de la MAg réfractaire n'a été étudiée que dans le cadre d'une administration chronique. En cas d'interruption du traitement par Soliris, les patients doivent être étroitement surveillés afin que des signes et symptômes d'exacerbation de la maladie puissent être détectés.

Interruption du traitement chez les patients atteints de NMOSD

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

Matériel éducationnel

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 consulter immédiatement un médecin car ces signes peuvent être évocateurs d'une infection à méningocoque.

Teneur en sodium

Après dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), ce médicament contient 0,88 g de sodium par volume de 240 mL à la dose maximale, ce qui équivaut à 44 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Après dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %), ce médicament contient 0,67 g de sodium par volume de 240 mL à la dose maximale, ce qui équivaut à 33,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Du fait de l'effet inhibiteur potentiel de l'eculizumab sur la cytotoxicité dépendante du complément induite par le rituximab, l'eculizumab peut diminuer les effets pharmacodynamiques attendus du rituximab.

Il a été démontré que le traitement par échange plasmatique (EP), plasmaphérèse (PP), transfusion de plasma frais congelé (PFC) ou immunoglobulines intraveineuses (IgIV) diminue les concentrations sériques de l'eculizumab. Une dose supplémentaire d'eculizumab est nécessaire dans ce contexte. Pour les recommandations en cas de traitement concomitant par EP, PP, PFC ou IgIV, voir la rubrique 4.2.

L'utilisation concomitante d'eculizumab et d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) peut réduire l'efficacité de l'eculizumab. Les patients doivent être étroitement surveillés afin que toute diminution de l'efficacité de l'eculizumab puisse être détectée.

L'administration concomitante d'eculizumab et d'inhibiteurs du récepteur FcRn (*neonatal Fc receptor* - récepteur néonatal du fragment Fc des immunoglobulines) peut entraîner une diminution des expositions systémiques et diminuer l'efficacité de l'eculizumab. Les patients doivent être étroitement surveillés afin que toute diminution de l'efficacité de l'eculizumab puisse être détectée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

L'utilisation d'une contraception adéquate pour prévenir une grossesse pendant le traitement et pendant au moins 5 mois après la dernière administration d'eculizumab doit être envisagée chez les femmes en âge de procréer.

Grossesse

Il n'existe pas d'études bien contrôlées menées chez des femmes enceintes traitées par l'eculizumab. Les données limitées sur l'exposition à l'eculizumab pendant la grossesse (moins de 300 grossesses) indiquent qu'il n'y a pas de risque accru de malformations fœtales ou de toxicité fœtale/néonatale. Cependant, du fait de l'absence d'études bien contrôlées, des incertitudes persistent. Par conséquent, chez les femmes enceintes, il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfice/risque individuel avant de débiter et pendant le traitement par l'eculizumab. Si ce traitement est considéré comme nécessaire pendant la grossesse, une surveillance étroite de la mère et du fœtus conformément aux recommandations locales est recommandée.

Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été réalisée avec l'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 qu'en cas de nécessité absolue.

Allaitement

Aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu car les données limitées disponibles suggèrent que l'eculizumab n'est pas excrété dans le lait maternel. Cependant, compte tenu des limites des données disponibles, les bénéfices de l'allaitement pour le développement et la santé doivent être évalués au regard du besoin clinique du traitement par l'eculizumab de la mère et des éventuels effets indésirables de l'eculizumab ou de la maladie sous-jacente de la mère sur l'enfant allaité.

Fertilité

Aucune étude spécifique des effets de l'eculizumab sur la fertilité 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 un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les données de sécurité ont été obtenues à partir de 33 études cliniques qui ont inclus 1 555 patients exposés à l'eculizumab dans des populations de patients atteints de différentes pathologies méditées par le complément, dont l'HPN, le SHUa, la MAG réfractaire et la NMOSD. La céphalée était l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté (survenant principalement pendant la phase d'initiation du traitement) et les infections à méningocoque étaient l'effet indésirable le plus grave.

Tableau des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables rapportés dans le cadre de la notification spontanée et dans les études cliniques terminées menées avec l'eculizumab, incluant des études dans l'HPN, le SHU atypique, la MAG réfractaire et la NMOSD. Les effets indésirables rapportés comme très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ou rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) sous eculizumab sont répertoriées par classe de système d'organe et terme préférentiel (TP). Pour chaque fréquence, les effets indésirables sont présentés en ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les études cliniques menées avec l'eculizumab, incluant des patients atteints d'HPN, de SHU atypique, de MAG réfractaire et de NMOSD, ainsi qu'après la commercialisation

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
Infections et infestations		Pneumonie, infection des voies	Infection méningococcique ^b ,	Infection à <i>Aspergillus</i> ^c ,

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
		respiratoires supérieures, bronchite, rhinopharyngite, infection des voies urinaires, herpès buccal	septicémie, choc septique, péritonite, infection des voies respiratoires inférieures, infection fongique, infection virale, abcès ^a , cellulite, grippe, infection gastro-intestinale, cystite, infection, sinusite, gingivite	arthrite bactérienne ^c , infection gonococcique des voies génito-urinaires, infection à <i>Haemophilus influenzae</i> , impétigo
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)				Mélanome malin, syndrome myélodysplasique
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie, anémie	Thrombocytopénie, lymphopénie	Hémolyse*, facteur de coagulation anormal, agglutination des globules rouges, coagulopathie,
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique, hypersensibilité	
Affections endocriniennes				Maladie de Basedow
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Diminution de l'appétit	
Affections psychiatriques		Insomnie	Dépression, anxiété, troubles de l'humeur, troubles du sommeil	Rêves anormaux
Affections du système nerveux	Céphalée	Sensations vertigineuses	Paresthésies, tremblement, dysgueusie, syncope	
Affections oculaires			Vision floue	Irritation conjonctivale
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes, vertige	
Affections cardiaques			Palpitations	
Affections vasculaires		Hypertension	Hypertension artérielle accélérée, hypotension, bouffées de chaleur, trouble veineux	Hématome
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux, douleur oropharyngée	Dyspnée, épistaxis, irritation de la gorge congestion nasale, rhinorrhée	
Affections gastro-intestinales		Diarrhée, vomissement, nausée, douleur abdominale	Constipation, dyspepsie, distension abdominale	Reflux gastro-œsophagien, douleur gingivale
Affections hépatobiliaires				Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée, prurit, alopecie	Urticaire, érythème, pétéchies, hyperhidrose, peau sèche, dermatite	Dépigmentation cutanée

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Arthralgie, myalgie, douleur des extrémités	Spasmes musculaires, douleur osseuse, dorsalgie, cervicalgie	Trismus, gonflement articulaire
Affections du rein et des voies urinaires			Atteinte de la fonction rénale, dysurie, hématurie	
Affections des organes de reproduction et du sein			Érection spontanée	Dysménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fièvre, fatigue, syndrome grippal	Œdème, gêne thoracique, asthénie, douleur thoracique, douleur au site d'injection, frissons	Extravasation, paresthésie au site d'injection, sensation de chaleur
Investigations			Augmentation de l'ALAT (alanine aminotransférase), de l'ASAT (aspartate aminotransférase), des gamma-GT (gamma-glutamyltransférases), hématocrite diminué, hémoglobine diminuée	Test de Coombs positif ^c
Lésions, intoxications et complications d'interventions		Réaction à la perfusion		

Études incluses : asthme (C07-002), SHU atypique (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomyosite (C99-006), MAg réfractaire (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), maladie du spectre de la neuromyélie optique (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), IMG (C99-004, E99-004), HPN (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoriasis (C99-007), PR (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), SHU à STEC (C11-001), LED (C97-002). MedDRA version 24.1.

* Voir le paragraphe Description de certains effets indésirables.

^a Le terme « abcès » inclut le groupe de termes préférentiels (TP) suivants : abcès de membre, abcès du côlon, abcès rénal, abcès sous-cutané, abcès dentaire, abcès hépatosplénique, abcès périrectal, abcès rectal.

^b Le terme « infection méningococcique » inclut le groupe de termes préférentiels (TP) suivants : infection méningococcique, septicémie méningococcique, méningite méningococcique, infection à *Neisseria*.

^c Effets indésirables identifiés après la commercialisation.

Description de certains effets indésirables

Dans toutes les études cliniques, l'effet indésirable le plus grave était la septicémie à méningocoque, qui est une forme fréquente des infections méningococciques chez les patients traités par Soliris (voir rubrique 4.4).

D'autres cas d'infections par *Neisseria* sp. ont été rapportés, y compris des cas de septicémie à *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria* sp. (espèce non précisée).

Des anticorps dirigés contre Soliris ont été détectés chez 2 % des patients atteints d'HPN par un test ELISA, chez 3 % des patients atteints de SHU atypique et chez 2 % des patients atteints de NMOSD par un test ECL. Il n'a pas été observé d'anticorps anti-médicament dans les études cliniques contrôlées contre placebo menées dans la MAg réfractaire. 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 les enfants et les adolescents atteints d'HPN (âgés de 11 ans à moins de 18 ans) inclus dans l'étude pédiatrique M07-005, le profil de sécurité a semblé 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 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 a semblé similaire à celui observé chez les patients adultes atteints de SHU atypique. Le profil de sécurité dans les différents sous-groupes d'âge pédiatriques semble similaire.

Chez les patients pédiatriques atteints de MAg réfractaire (âgés de 12 à moins de 18 ans) inclus dans l'étude ECU-MG-303, le profil de sécurité a semblé similaire à celui observé chez les patients adultes atteints de MAg réfractaire.

Soliris n'a pas été étudié chez les patients pédiatriques présentant un NMOSD.

Population âgée

Dans l'ensemble, il n'a pas été rapporté de différences en termes de sécurité entre les patients atteints de MAg réfractaire âgés (≥ 65 ans) et plus jeunes (< 65 ans) (voir rubrique 5.1).

Patients atteints d'autres pathologies

Données de sécurité provenant d'autres études cliniques

Des données de sécurité supplémentaires ont été obtenues au cours de 12 études cliniques achevées incluant 934 patients exposés à l'eculizumab et qui ont été menées dans d'autres pathologies que l'HPN, le SHU atypique, la MAg réfractaire ou la NMOSD. Un patient non vacciné ayant un diagnostic de glomérulonéphropathie membraneuse idiopathique a présenté une méningite à méningocoque. Les effets indésirables rapportés chez les patients atteints de pathologies autres que l'HPN, le SHUa, la MAg réfractaire ou la NMOSD étaient similaires à ceux rapportés chez les patients atteints d'HPN, de SHUa, de MAg réfractaire ou de NMOSD (voir tableau 1 au-dessus). Aucun effet indésirable spécifique n'a été mis en évidence à partir de ces études cliniques.

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 dans les études cliniques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs sélectifs, Code ATC : L04AJ01

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, la substance active de Soliris, est un inhibiteur de la voie terminale du complément qui se lie sélectivement à la protéine C5 du complément avec une affinité élevée, ce qui inhibe son clivage en C5a et C5b et empêche la formation du complexe C5b-9 de la voie terminale du complément. 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 présenté 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.

Chez les patients atteints de MAg réfractaire, l'activation non contrôlée de la voie terminale du complément provoque une lyse médiée par le complexe d'attaque membranaire (CAM) et une inflammation médiée par la protéine C5a au niveau de la jonction neuromusculaire (JNM), ce qui entraîne un défaut de transmission neuromusculaire. L'administration chronique de Soliris induit une inhibition immédiate, complète et maintenue de l'activité de la voie terminale du complément (concentrations sériques d'eculizumab ≥ 116 microgrammes/mL).

Chez les patients atteints de NMOSD, l'activation non contrôlée de la voie terminale du complément causée par les auto-anticorps dirigés contre l'AQP4 provoque la formation du CAM et une inflammation médiée par la protéine C5 qui entraîne une nécrose des astrocytes et une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, ainsi que la mort des oligodendrocytes et des neurones environnants. L'administration chronique de Soliris induit une inhibition immédiate, complète et durable de l'activité de la voie terminale du complément (concentrations sériques d'eculizumab ≥ 116 microgrammes/mL).

Efficacité et sécurité cliniques

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'une étude de 26 semaines en double aveugle, randomisée et contrôlée 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 (35 minutes \pm 10 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 le taux d'hémoglobine (la valeur de référence) qui définirait les résultats de stabilisation de l'hémoglobine et de transfusion de chaque patient. La valeur de référence de l'hémoglobine était inférieure ou égale à 9 g/dL chez les patients symptomatiques et inférieure ou égale à 7 g/dL chez les patients asymptomatiques. Les critères principaux d'efficacité étaient la stabilisation de l'hémoglobine (patients conservant un taux d'hémoglobine supérieur à la valeur 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 surveillée principalement par la mesure des taux sériques de LDH et le pourcentage d'érythrocytes HPN était surveillé par cytométrie en flux. Les patients recevant des anticoagulants et des corticoïdes systémiques à l'inclusion 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 le nombre de plaquettes était d'au moins 30 000/microlitre ont reçu Soliris pendant 52 semaines. Les médicaments concomitants comportaient des agents antithrombotiques chez 63 % des patients et des corticoïdes 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 de SMD (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Anticoagulants concomitants (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Traitements concomitants par corticoïdes/immunosuppresseurs (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Interruption du 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 d'Hb (g/dL) (valeur de référence) (ET)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	S/O
Taux de LDH avant traitement (médiane, UI/L)	2 234,5	2 032,0	2 051,0
Hémoglobine libre à l'inclusion (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 diminution du besoin de 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 trois 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 réduction 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 diminution 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 le taux d'hémoglobine était stabilisé 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 (médiane, UI/L)	2167	239	< 0,001	269	< 0,001
Aire sous la courbe du taux de LDH à la fin du traitement (médiane, UI/L × jour)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 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 réduction 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 études cliniques non contrôlées.

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. À 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 sans antécédents

de transfusion et 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 de 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 1 447
Taux de LDH à 6 mois (médiane, UI/L)	N = 36 305
Score FACIT-Fatigue à l'inclusion (médiane)	N = 25 32
Score 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 un nombre de plaquettes $\leq 150 \times 10^9/L$ 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 deux semaines et sans dépasser trois 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 deux 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 deux 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 1 200 mg 7 jours \pm 2 jours plus tard, puis 1 200 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 ; mise sous 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 de la mise sous dialyse. La normalisation hématologique a été définie par la normalisation des plaquettes et des LDH, maintenue lors d'au moins deux mesures consécutives et pendant au moins quatre 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 lors d'au moins deux mesures consécutives et pendant au moins quatre 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 les manifestations cliniques de la MAT en cours et l'inclusion, médiane en mois (min, max)	< 1 (< 1,4)	9 (1, 45)
Nombre de PP ou d'EP/transfusions de PFC pour les manifestations cliniques de la MAT en cours, médiane (min, max)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Nombre de PP ou d'EP/transfusions de PFC dans les 7 jours avant la 1 ^{re} 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 de LDH à l'inclusion (UI/L) moyenne (DS)	323 (138)	223 (70)
Patients 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. À 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 l'instauration du traitement par Soliris. La réduction de l'activité de la voie terminale du complément a été observée chez tous les patients après le début du traitement par 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 deux années de traitement. La réponse complète de la MAT a été maintenue chez tous les réponders. Chez les patients ayant poursuivi le traitement pendant plus de 26 semaines, deux 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 avaient besoin de dialyse à l'entrée dans l'étude, il a été possible d'arrêter la dialyse pendant toute la durée du traitement par Soliris, et la mise sous dialyse a été nécessaire chez un patient. 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 présenté 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. À l'issue de la période initiale de traitement de 26 semaines, la majorité des patients a continué à recevoir Soliris après l'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 présenté 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 deux 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 de mise sous 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	
	À 26 semaines	À 2 ans ¹	À 26 semaines	À 2 ans ¹
Normalisation des plaquettes : - Tous les patients n (%) (IC à 95 %)	14 (82) (57 ; 96)	15 (88) (64 ; 99)	18 (90) (68 ; 99)	18 (90) (68 ; 99)
- Patients ayant 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 (%) (IC à 95 %)	15 (88) (64 ; 99)	15 (88) (64 ; 99)	16 (80) (56 ; 94)	19 (95) (75 ; 99)
Nombre d'interventions relatives à la MAT Nombre par jour avant traitement, médiane (min, max) Nombre par jour sous traitement, médiane (min, max) Valeur p	0,88 (0,04, 1,59) 0 (0, 0,31) <i>P</i> < 0,0001	0,88 (0,04, 1,59) 0 (0, 0,31) <i>P</i> < 0,0001	0,23 (0,05, 1,09) 0 <i>P</i> < 0,0001	0,23 (0,05, 1,09) 0 <i>P</i> < 0,0001
Amélioration de l'IRC ≥ 1 stade, n (%) (IC à 95 %)	10 (59) (33 ; 82)	12 (71) (44 ; 90)	7 (35) (15 ; 59)	12 (60) (36 ; 81)
Modification du DFGe, mL/minute/1,73 m ² : médiane (limites)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-11, 20)	11 (-42, 30)
Amélioration du DFGe ≥ 15 mL/minute/1,73 m ² , n (%) (IC à 95 %)	8 (47) (23 ; 72)	10 (59) (33 ; 82)	1 (5) (0 ; 25)	8 (40) (19 ; 64)
Modification du taux d'Hb > 20 g/L, n (%) (IC à 95 %)	11 (65) (38 ; 86) ²	13 (76) (50 ; 93)	9 (45) (23 ; 68) ³	13 (65) (41 ; 85)
Normalisation hématologique, n (%) (IC à 95 %)	13 (76) (50 ; 93)	15 (88) (64 ; 99)	18 (90) (68 ; 99)	18 (90) (68 ; 99)
Réponse complète de la MAT, n (%) (IC 95 %)	11(65) (38 ; 86)	13 (76) (50 ; 93)	5 (25) (9 ; 49)	11 (55) (32 ; 77)

¹ Jusqu'à la date de gel des données (20 avril 2012).

² Étude C08-002 : 3 patients ont reçu des agents stimulants l'érythropoïèse qui ont été arrêtés après l'instauration du traitement par 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 nombre de plaquette au-dessous de la limite inférieure de la normale (LIN), présenter 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 besoin de 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 %. Cinquante-et-un pour cent (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'instauration du traitement par 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 C10-004

Paramètre	Étude 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 les manifestations cliniques de la MAT en cours 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, 3 318)
DFGe à l'inclusion (mL/min/1,73 m 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 plaquettes entre l'inclusion et la 26^e semaine. Dans l'étude, le taux moyen (\pm ET) de plaquettes 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 plaquettes à la semaine 26 : $252 \pm 70 \times 10^9/L$). La fonction rénale, évaluée par le DFGe, 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	Étude SHU atypique C10-004 (N = 41) À 26 semaines
Variation du nombre de plaquettes entre l'inclusion et la 26 ^e semaine ($10^9/L$)	111 (-122, 362)
Normalisation hématologique, n (%)	36 (88)
Durée médiane de la normalisation hématologique, en semaines (min, max) ¹	46 (10, 74)
Réponse complète de la MAT, n (%)	23 (56)
Durée médiane de la réponse complète de la MAT, en semaines (min, max)	42 (6, 74)
Absence de signe de MAT, n (%)	37 (90)
IC à 95 %	77 ; 97
Nombre d'interventions relatives à la MAT par jour, médiane (min, max) :	
- Avant le traitement par eculizumab	0,63 (0, 1,38)
- Pendant le traitement par eculizumab	0 (0, 0,58)

¹ Jusqu'à la date du gel des données (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 DFGe ≥ 15 mL/min/1,73 m² par rapport à l'inclusion.

Myasthénie acquise généralisée réfractaire

L'efficacité de Soliris dans le traitement des patients présentant une MAg réfractaire a été évaluée à partir des données de 139 patients inclus dans deux études prospectives contrôlées (études C08-001 et ECU-MG-301) et dans une étude d'extension en ouvert (étude ECU-MG-302).

L'étude ECU-MG-301 (REGAIN) était une étude de phase III multicentrique randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo d'une durée de 26 semaines de Soliris chez des patients en échec des traitements antérieurs et qui restaient symptomatiques. Cent dix-huit (118) des 125 patients (94 %) ont terminé la période de traitement de 26 semaines et 117 patients (94 %) ont été inclus ensuite dans l'étude ECU-MG-302, une étude d'extension de l'efficacité et de la sécurité à long terme multicentrique en ouvert, au cours de laquelle tous les patients ont reçu le traitement par Soliris.

Dans l'étude ECU-MG-301, des patients atteints de MAg ayant une sérologie positive pour les anticorps anti-Rach, un grade II à IV de la classification clinique de la MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) et un score MG-ADL total ≥ 6 ont été randomisés pour recevoir Soliris (n = 62) ou le placebo (n = 63). Tous les patients inclus dans l'étude présentaient une MAg réfractaire et répondaient aux critères prédéfinis suivants :

1) Patients en échec d'un traitement par 2 agents immunosuppresseurs ou plus (en association ou en monothérapie) pendant au moins un an, c'est-à-dire patients continuant à présenter une altération de la capacité à effectuer les activités quotidiennes malgré les traitements immunosuppresseurs.

OU

2) Patients en échec d'au moins un traitement immunosuppresseur et nécessitant des échanges plasmatiques ou des perfusions d'IgIV réguliers pour contrôler les symptômes, c'est-à-dire patients nécessitant des EP ou des transfusions d'IgIV à intervalles réguliers pour la prise en charge de la faiblesse musculaire, au moins tous les 3 mois au cours des 12 mois précédents.

Les patients avaient reçu un vaccin antiméningococcique avant le début du traitement par Soliris ou ont reçu une antibioprophylaxie appropriée pendant une durée allant jusqu'à 2 semaines après la vaccination. Dans les études ECU-MG-301 et ECU-MG-302, la dose de Soliris chez les patients adultes atteints de MAg réfractaire était de 900 mg tous les 7 ± 2 jours pendant 4 semaines, suivie de 1 200 mg à la semaine 5 ± 2 jours, puis de 1 200 mg tous les 14 ± 2 jours pendant la durée de l'étude. Soliris était administré en perfusion intraveineuse de 35 minutes.

Le tableau 9 présente les caractéristiques initiales des patients atteints de MAG réfractaire inclus dans l'étude ECU-MG-301.

Tableau 9 : Données démographiques et caractéristiques des patients inclus dans l'étude ECU-MG-301

	Soliris (n = 62)	Placebo (n = 63)
Âge lors du diagnostic de MA (ans), moyenne (min, max)	38,0 (5,9, 70,8)	38,1 (7,7, 78,0)
Sexe féminin, n (%)	41 (66,1)	41 (65,1)
Ancienneté de la MA (années), moyenne (min, max)	9,9 (1,3, 29,7)	9,2 (1,0, 33,8)
Score MG-ADL à l'inclusion		
Moyenne (ET)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Médiane	10,0	9,0
Score QMG à l'inclusion		
Moyenne (ET)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Médiane	17,0	16,0
≥ 3 traitements immunosuppresseurs* antérieurs depuis le diagnostic, n (%)	31 (50,0)	34 (54,0)
Nombre de patients ayant présenté des exacerbations depuis le diagnostic, n (%)	46 (74,2)	52 (82,5)
Nombre de patients ayant présenté des crises de la MA depuis le diagnostic, n (%)	13 (21,0)	10 (15,9)
Antécédents d'assistance respiratoire de tout type depuis le diagnostic, n (%)	15 (24,2)	14 (22,2)
Antécédents d'intubation depuis le diagnostic (classe V de la MGFA), n (%)	11 (17,7)	9 (14,3)

* Les traitements immunosuppresseurs incluait, mais sans s'y limiter : corticoïdes, azathioprine, mycophénolate, méthotrexate, ciclosporine, tacrolimus ou cyclophosphamide.

Le critère d'évaluation principal de l'étude ECU-MG-301 était la variation du score total de l'échelle d'évaluation du retentissement des symptômes de la MA sur les activités quotidiennes (*MG Activities of Daily Living Profile*, MG-ADL – un instrument d'évaluation par le patient validé dans la MAG) à la semaine 26 par rapport au score initial. L'analyse principale du score MG-ADL était une analyse de covariance du rang le plus défavorable (*Worst-Rank ANCOVA*) avec un rang moyen de 56,6 pour Soliris et de 68,3 pour le placebo, sur la base des 125 patients de l'étude ($p = 0,0698$).

Le principal critère d'évaluation secondaire était la variation du score QMG (*Quantitative MG Scoring System*, un instrument d'évaluation par le médecin validé dans la MAG) total à la semaine 26 par rapport au score initial. L'analyse principale du score QMG était une analyse *Worst-Rank ANCOVA* avec un rang moyen de 54,7 pour Soliris et de 70,7 pour le placebo, sur la base des 125 patients de l'étude ($p = 0,0129$).

Le tableau 10 présente les résultats d'efficacité dans les analyses selon un modèle pour mesures répétées prédéfinies des critères d'évaluation principal et secondaires.

Tableau 10 : Étude ECU-MG-301 – Variation des paramètres d’efficacité entre l’inclusion et la semaine 26

Critères d’efficacité : variation du score total à la semaine 26 par rapport au score initial	Soliris (n = 62) ETM	Placebo (n = 63) ETM	Variation dans le groupe Soliris par rapport au groupe placebo – différence de la moyenne des MC (IC à 95 %)	Valeur p (selon des analyses sur mesures répétées)
MG-ADL	-4,2 (0,49)	-2,3 (0,48)	-1,9 (-3,3 ; -0,6)	0,0058
QMG	-4,6 (0,60)	-1,6 (0,59)	-3,0 (-4,6 ; -1,3)	0,0006
MGC	-8,1 (0,96)	-4,8 (0,94)	-3,4 (-6,0 ; -0,7)	0,0134
MG-QoL-15	-12,6 (1,52)	-5,4 (1,49)	-7,2 (-11,5 ; -3,0)	0,0010

ETM = erreur type de la moyenne ; IC = intervalle de confiance ; MGC = *Myasthenia Gravis Composite Score* ; MG-QoL15 = *MG Quality of Life 15*.

Dans l’étude ECU-MG-301, un répondeur clinique pour le score MG-ADL total était défini comme un patient présentant une amélioration d’au moins 3 points du score. À la semaine 26, le pourcentage de répondeurs cliniques ne recevant pas de traitement de secours était de 59,7 % dans le groupe Soliris et de 39,7 % dans le groupe placebo (p = 0,0229).

Dans l’étude ECU-MG-301, un répondeur clinique pour le score QMG total était défini comme un patient présentant une amélioration d’au moins 5 points du score. À la semaine 26, le pourcentage de répondeurs cliniques ne recevant pas de traitement de secours était de 45,2 % dans le groupe Soliris et de 19 % dans le groupe placebo (p = 0,0018).

Le tableau 11 présente une vue d’ensemble des patients mentionnant une détérioration clinique et des patients ayant eu besoin d’un traitement de secours pendant les 26 semaines.

Tableau 11 : Détérioration clinique et traitement de secours dans l’étude ECU-MG-301

Paramètre	Statistique	Placebo (N = 63)	Soliris (N = 62)
Nombre total de patients mentionnant une détérioration clinique	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Nombre total de patients ayant eu besoin d’un traitement de secours	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

Sur les 125 patients inclus dans l’étude ECU-MG-301, 117 patients ont ensuite été inclus dans une étude d’extension à long terme (étude ECU-MG-302), au cours de laquelle ils ont tous reçu Soliris. Les patients traités précédemment par Soliris dans l’étude ECU-MG-301 ont continué à présenter un maintien de l’effet de Soliris sur tous les paramètres (scores MG-ADL, QMG, MGC et MG-QoL15) pendant 130 semaines supplémentaires de traitement par l’eculizumab dans l’étude ECU-MG-302. Chez les patients qui avaient reçu le placebo dans l’étude ECU-MG-301, il a été observé une amélioration après l’instauration du traitement par l’eculizumab, qui s’est maintenue pendant plus de 130 semaines dans l’étude ECU-MG-302. La figure 1 présente la variation des scores MG-ADL (A) et QMG (B) par rapport aux scores initiaux après 26 semaines de traitement dans l’étude ECU-MG-301 et après 130 semaines de traitement (n = 80 patients) dans l’étude ECU-MG-302.

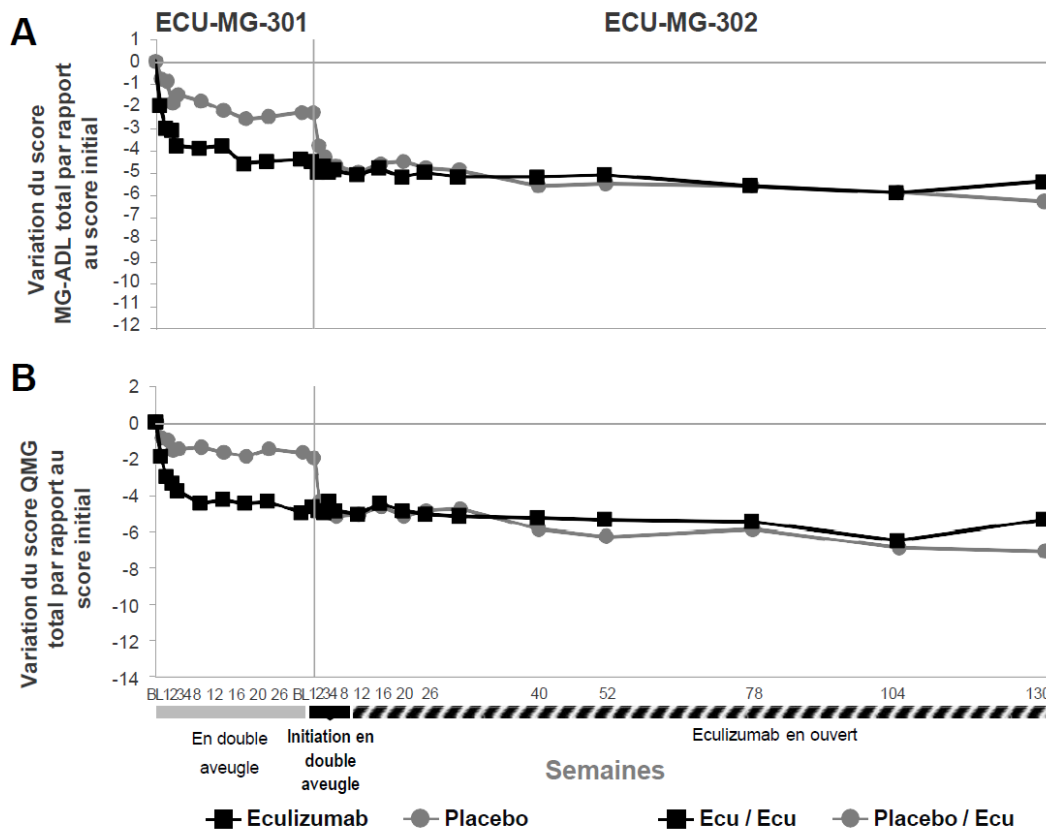


Figure 1 : Variations moyennes des scores MG-ADL (1A) et QMG (1B) par rapport aux scores initiaux dans les études ECU-MG-301 et ECU-MG-302

Dans l'étude ECU-MG-302, les médecins avaient la possibilité d'ajuster les traitements immunosuppresseurs de fond. Dans ce contexte, il a été observé une diminution de la dose quotidienne d'au moins un agent immunosuppresseur chez 65 % des patients ; le traitement immunosuppresseur en cours a été arrêté chez 43,6 % des patients. La raison la plus fréquente de modification du traitement immunosuppresseur était l'amélioration des symptômes de la myasthénie acquise généralisée.

Vingt-deux (22) (17,6 %) patients âgés (> 65 ans) présentant une MAg réfractaire ont été traités par Soliris dans les études cliniques. Il n'a pas été observé de différences importantes liées à l'âge en termes de sécurité et d'efficacité.

Maladie du spectre de la neuromyéélite optique

L'efficacité et la sécurité de Soliris dans le traitement des patients atteints de NMOSD ont été évaluées à partir des données de 143 patients inclus dans une étude contrôlée (étude ECU-NMO-301) et de 119 patients qui ont ensuite continués à être suivis dans une étude d'extension en ouvert (étude ECU-NMO-302).

L'étude ECU-NMO-301 était une étude de phase III multicentrique randomisée, en double aveugle, évaluant Soliris contre placebo chez des patients atteints de NMOSD.

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude ECU-NMO-301 étaient les suivantes : patients atteints de NMOSD ayant une sérologie positive pour les anticorps anti-AQP4, ayant eu au moins 2 poussées dans l'année ou au moins 3 poussées en 2 ans avec au moins une poussée au cours des 12 mois précédant la sélection et un score EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) ≤ 7 . Ces patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 soit Soliris (n=96) ou le placebo (n=47). Les patients pouvaient recevoir des immunosuppresseurs comme traitement de fond à dose stable pendant l'étude, à l'exception du rituximab et de la mitoxantrone.

Les patients avaient reçu un vaccin antiméningococcique au moins deux semaines avant le début du traitement par Soliris ou ont reçu une antibioprofylaxie appropriée pendant une durée allant jusqu'à deux semaines après la vaccination. Dans le programme de développement clinique de l'eculizumab dans la NMOSD, la dose de Soliris chez les patients adultes était de 900 mg tous les 7 ± 2 jours pendant 4 semaines, suivie de 1 200 mg à la semaine 5 ± 2 jours, puis de 1 200 mg tous les 14 ± 2 jours pendant la durée de l'étude. Soliris était administré en perfusion intraveineuse de 35 minutes.

La majorité des patients (90,9 %) étaient des femmes. Environ la moitié des patients (49 %) étaient caucasiens. L'âge médian lors de la première dose du médicament expérimental était de 45 ans.

Tableau 12 : Histoire de la maladie et caractéristiques initiales des patients dans l'étude ECU-NMO-301

Paramètre	Statistique	Placebo (n = 47)	Eculizumab (n = 96)	Total (n = 143)
Histoire de la NMOSD				
Âge lors des premières manifestations cliniques de la NMOSD (ans)	Moyenne (ET)	38,5 (14,98)	35,8 (14,03)	36,6 (14,35)
	Médiane	38,0	35,5	36,0
	Min, max	12, 73	5, 66	5, 73
Délai entre les premières manifestations cliniques de la NMOSD et la première dose du médicament expérimental (années)	Moyenne (ET)	6,601 (6,5863)	8,156 (8,5792)	7,645 (7,9894)
	Médiane	3,760	5,030	4,800
	Min, max	0,51, 29,10	0,41, 44,85	0,41, 44,85
Taux annuel de poussées « historique » c'est-à-dire calculé sur les 24 mois précédant la sélection	Moyenne (ET)	2,07 (1,037)	1,94 (0,896)	1,99 (0,943)
	Médiane	1,92	1,85	1,92
	Min, max	1,0, 6,4	1,0, 5,7	1,0, 6,4
Caractéristiques initiales				
Score EDSS initial	Moyenne (ET)	4,26 (1,510)	4,15 (1,646)	4,18 (1,598)
	Médiane	4,00	4,00	4,00
	Min, max	1,0, 6,5	1,0, 7,0	1,0, 7,0
Pas d'utilisation d'un TIS au moment de l'inclusion	n (%)	13 (27,7)	21 (21,9)	34 (23,8)

Abréviations : TAP = taux annuel de poussée confirmé par le comité d'adjudication ; EDSS = *Expanded Disability Status Scale* ; TIS = traitement immunosuppresseur ; max = maximum ; min = minimum ; NMOSD = maladie du spectre de la neuromyéélite optique ; ET = écart-type.

Le critère d'évaluation principal de l'étude ECUNMO301 était le délai de la première poussée, confirmée par un comité indépendant en aveugle par rapport au traitement. Comparé au placebo, il a été observé avec l'eculizumab un effet significatif sur le délai de la première poussée (réduction du risque relatif : 94 % ; hazard ratio : 0,058 ; $p < 0,0001$) (figure 2). L'amélioration du délai d'apparition de la première poussée était comparable chez les patients traités par Soliris recevant ou non un traitement immunosuppresseur concomitant.

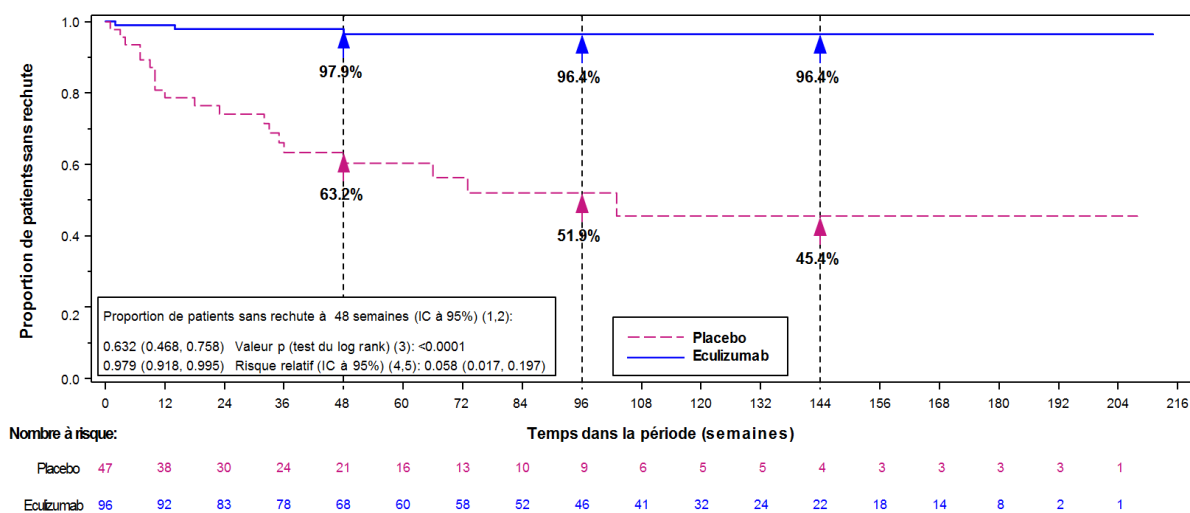


Figure 2 : Estimations selon la méthode de Kaplan-Meier du délai jusqu'à la première poussée confirmée dans l'étude ECU-NMO-301 – Population globale d'analyse des données (Full analysis set)

Remarque : les patients qui n'avaient pas présenté de poussée confirmée survenant pendant l'étude étaient censurés à la fin de la période d'étude.

Les analyses stratifiées sont basées sur quatre strates de randomisation :

(i) score EDSS faible lors de la randomisation ($\leq 2,0$), (ii) score EDSS élevé ($\geq 2,5$ et ≤ 7) et patients naïfs de traitement au moment de la randomisation, (iii) score EDSS élevé ($\geq 2,5$ et ≤ 7) et patients poursuivant au moment de la randomisation le(s) TIS administré(s) depuis la dernière poussée, (iv) score EDSS élevé ($\geq 2,5$ et ≤ 7) et modifications au moment de la randomisation du/des TIS administré(s) depuis la dernière poussée.

¹ Selon la méthode du produit-limite de Kaplan-Meier.

² Selon la transformation log-log complémentaire.

³ Selon un test du log-rank stratifié.

⁴ Selon un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié.

⁵ Intervalle de confiance de Wald.

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; EDSS = *Expanded Disability Status Scale* ; TIS = traitement immunosuppresseur.

Le rapport des taux annualisés de poussées (TAP) (confirmées par le comité d'adjudication) entre le groupe traité par l'eculizumab et le groupe traité par placebo était de 0,045 (avec un IC à 95 % de 0,013 ; 0,151), ce qui représente une réduction relative de 95,5 % de ce taux chez les patients traités par l'eculizumab par rapport au groupe placebo ($p < 0,0001$) (Tableau 13).

Tableau 13 : Taux annualisé de poussées dans l'étude ECU-NMO-301 – Population globale d'analyse des données (*Full analysis set*)

Paramètre	Statistique	Placebo (n = 47)	Eculizumab (n = 96)
Nombre total de poussées	Somme	21	3
Nombre total de patients-années pendant la période d'étude	n	52,41	171,32
TAP ajusté ^a	Taux	0,350	0,016
	IC à 95 %	0,199 ; 0,616	0,005 ; 0,050
Effet du traitement ^a	Rapport des taux (eculizumab/placebo)	...	0,045
	IC à 95 %	...	0,013 ; 0,151
	Valeur p	...	< 0,0001

^a Selon une régression de Poisson ajustée pour les strates de randomisation et le TAP historique au cours des 24 mois précédant la sélection.

Abréviations : TAP = taux annualisé de poussées. Les poussées ont été validées par un comité d'adjudication indépendant en aveugle des traitements ; IC = intervalle de confiance.

Comparé aux patients traités par le placebo, il a été observé, en termes de taux annualisés, une diminution des hospitalisations (0,04 avec eculizumab *versus* 0,31 avec le placebo), une diminution de l'administration de corticoïdes systémiques pour traiter les attaques (0,07 avec eculizumab *versus* 0,42 avec le placebo) et une diminution des traitements par échange plasmatique (0,02 avec eculizumab *versus* 0,19 avec le placebo).

La distribution des variations entre l'inclusion et la fin de l'étude pour les autres critères d'évaluation secondaires était en faveur du traitement par eculizumab comparé au placebo, pour tous les scores d'évaluation du handicap neurologique (scores EDSS [valeur p = 0,0597] et mRs [valeur p nominale = 0,0154]), de la mobilité (score HAI [valeur p nominale = 0,0002]) et de la qualité de vie (EVA EQ-5D [valeur p nominale = 0,0309]) et pour les mesures de l'index EQ-5D [valeur p nominale = 0,0077].

L'analyse finale de l'étude ECU-NMO-302 a démontré une réduction significative et cliniquement pertinente du taux annualisé de poussées durant l'étude (déterminées par le médecin traitant) avec le traitement par eculizumab, sur la base des modifications de la médiane (min, max) (-1,825 [-6,38, 1,02], p < 0,0001) par rapport au TAP historique (pendant les 24 mois précédant la sélection dans l'étude ECU-NMO-301).

Dans l'étude ECU-NMO-302, les médecins avaient la possibilité d'ajuster les traitements immunosuppresseurs de fond. Dans ce contexte, la modification la plus fréquente du traitement immunosuppresseur a été une diminution de la dose, survenue chez 21,0 % des patients. De plus, le traitement immunosuppresseur en cours a été arrêté chez 15,1 % des patients.

Soliris (eculizumab) n'a pas été étudié dans le traitement des poussées chez les patients atteints de NMOSD.

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 de transfusions sanguines 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 14).

Tableau 14 : Résultats d'efficacité dans la population pédiatrique HPN de l'étude M07-005

	Moyenne (DS)	Valeur p	
		Test des rangs signés de Wilcoxon	t-test apparié
Variation du taux de LDH entre l'inclusion et la 12 ^e semaine (UI/L)	-771 (914)	0,0156	0,0336
Aire sous la courbe du taux de LDH (ASC LDH) (UI/L)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Variation du taux d'hémoglobine libre plasmatique entre l'inclusion et la 12 ^e semaine (mg/dL)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Variation de la taille du clone érythrocytaire de type III (pourcentage des cellules anormales) par rapport à la valeur initiale	1,80 (358,1)		
Variation du score de l'échelle générique du PedsQL™4.0 entre l'inclusion et la 12 ^e semaine (patients)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Variation du score de l'échelle générique du PedsQL™4.0 entre l'inclusion et la 12 ^e semaine (parents)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Variation du score de l'échelle multidimensionnelle de fatigue du PedsQL™ entre l'inclusion et la 12 ^e semaine (patients)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Variation du score de l'échelle multidimensionnelle de fatigue du PedsQL™ entre l'inclusion et la 12 ^e semaine (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. Quarante-sept pour cent (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 première 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 première 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 15 – 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)
Nombre d'interventions relatives à la MAT par jour, médiane (intervalle) :			
- 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 l'instauration du traitement, l'eculizumab a permis le contrôle de la MAT et une amélioration de la fonction rénale (Tableau 15).

Chez les patients pédiatriques présentant des manifestations prolongées et sévères de la MAT avant l'instauration du traitement, l'eculizumab a permis le contrôle de la MAT. Toutefois, la fonction rénale est restée inchangée en raison de l'atteinte rénale irréversible préalable (Tableau 16).

Tableau 16 : 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/1,73 m ² , n (%)	7 (70)	0*

* Un patient a présenté une amélioration du DFG_e après transplantation rénale.

Au total, 22 enfants et adolescents (âgés 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^e 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 %. Cinquante pour cent (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 l'instauration du traitement par Soliris. Le

tableau 17 résume les principales caractéristiques cliniques et liées à la maladie chez les patients à l'inclusion dans l'étude C10-003.

Tableau 17 : 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 (min, max)	0,23 (0,03, 4)	0,20 (0,03, 4)
Nombre de plaquette à l'inclusion ($\times 10^9/L$), médiane (min, max)	110 (19, 146)	91 (19, 146)
Taux de LDH à l'inclusion (U/L), médiane (min, max)	1 510 (282, 7164)	1 244 (282, 7164)
DFGe à l'inclusion (mL/min/1,73 m 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 le début du traitement par 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^e 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 18 résume les résultats d'efficacité de l'étude SHU atypique C10-003.

Tableau 18 : Résultats d'efficacité de l'étude prospective C10-003 dans le SHU atypique

Paramètre d'efficacité	1 mois à < 12 ans (N = 18) À 26 semaines	Tous les patients (N = 22) À 26 semaines
Normalisation hématologique complète, n (%)	14 (78)	18 (82)
Durée médiane de la normalisation hématologique complète, semaines (min, max)	35 (13, 78)	35 (13, 78)
Réponse complète de la MAT, n (%)	11 (61)	14 (64)
Durée médiane de la réponse complète de la MAT, semaines (min, max) ¹	40 (13, 78)	37 (13, 78)
Absence de signe de MAT, n (%)	17 (94)	21 (96)
IC à 95 %	NA	77 ; 99
Nombre d'interventions relatives à la MAT par jour, médiane (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, n (%)	16 (89)	20 (91)
Absence de mise sous dialyse, n (%)	18 (100)	22 (100)
IC à 95%	NA	85 ; 100

¹ Jusqu'à la date du gel des données (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 DFGe ≥ 15 mL/min/1,73 m² par rapport à l'inclusion. Aucun patient n'a eu besoin d'une nouvelle dialyse sous Soliris.

Myasthénie acquise généralisée réfractaire

Au total, 11 patients pédiatriques atteints de MAG réfractaire ont reçu Soliris dans l'étude ECU-MG-303. Chez les patients traités, le poids médian était de 59,7 kg (entre 37,2 kg et 91,2 kg) lors de l'inclusion et l'âge médian était de 15 ans (entre 12 ans et 17 ans) lors de la sélection. Tous les patients inclus dans l'étude présentaient une MAG réfractaire et répondaient à un ou plusieurs des critères suivants :

1. Patients en échec du traitement par au moins un agent immunosuppresseur depuis un an ou plus, l'échec étant défini par : (i) faiblesse persistante avec altération de la capacité à effectuer les activités quotidiennes ou (ii) exacerbation de la myasthénie acquise et/ou crise sous traitement ou (iii) intolérance aux traitements immunosuppresseurs en raison d'effets indésirables ou de comorbidités.
2. Patients ayant besoin d'un traitement d'entretien par EP ou IgIV pour le contrôle des symptômes (c'est-à-dire patients ayant nécessité des EP ou des transfusions d'IgIV à intervalles réguliers pour la prise en charge de la faiblesse musculaire, au moins tous les trois mois au cours des 12 mois précédents).

Le tableau 19 présente les caractéristiques initiales des patients pédiatriques atteints de MAG réfractaire inclus dans l'étude ECU-MG-303.

Tableau 19 : Données démographiques et caractéristiques des patients inclus dans l'étude ECU-MG-303

	Eculizumab (n = 11)	
Sexe féminin	n (%)	9 (81,8 %)
Ancienneté de la MAg (délai entre le diagnostic et la première dose de médicament expérimental [années])	Moyenne (ET) Médiane (min, max)	3,99 (2,909) 2,90 (0,1, 8,8)
Score MG-ADL total à l'inclusion	Moyenne (ET) Médiane (min, max)	5,0 (5,25) 4,0 (0, 19)
Score QMG total à l'inclusion	Moyenne (ET) Médiane (min, max)	16,7 (5,64) 15,0 (10, 28)
Grade MGFA lors de la sélection	n (%)	
IIa		2 (18,2)
IIb		3 (27,3)
IIIa		3 (27,3)
IIIb		0
IVa		3 (27,3)
IVb		0
Patients ayant présenté des exacerbations, y compris des crises de la MAg, depuis le diagnostic	n (%)	
Non		
Oui		4 (36,4)
Exacerbation		7 (63,6)
Crise de la MAg		6 (54,5)
		3 (27,3)
Traitement régulier par IgIV lors de l'inclusion dans l'étude	n (%)	
Oui		6 (54,5)
Non		5 (45,5)
Nombre de traitements immunosuppresseurs à l'inclusion	n (%)	
0		2 (18,2)
1		4 (36,4)
2		5 (45,5)
Patients recevant tout traitement immunosuppresseur ^a à l'inclusion	n (%)	
Corticoïdes		8 (72,7)
Azathioprine		1 (9,1)
Mycophénolate mofétil		2 (18,2)
Tacrolimus		3 (27,3)

^a Les traitements immunosuppresseurs incluait : corticoïdes, azathioprine, cyclophosphamide, ciclosporine, méthotrexate, mycophénolate mofétil ou tacrolimus. Aucun patient ne recevait de ciclosporine, de cyclophosphamide ou de méthotrexate à l'inclusion.

Abréviations : IgIV = immunoglobulines intraveineuses; max = maximum ; min = minimum ;

MAg = myasthénie acquise ; MG-ADL = *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living* ; MGFA = *Myasthenia Gravis Foundation of America* ; QMG = *Quantitative Myasthenia Gravis* (score d'évaluation de la sévérité de la maladie) ; ET = écart-type.

Le critère d'évaluation principal de l'étude ECU-MG-303 était la variation du score QMG total au cours du temps par rapport au score initial, avec ou sans utilisation d'un traitement de secours. Les patients pédiatriques traités par Soliris ont présenté une amélioration statistiquement significative du score QMG total par rapport au score initial pendant toute la période d'évaluation principale de 26 semaines. Les résultats des critères d'évaluation principal et secondaires de l'étude ECU-MG-303 sont présentés dans le tableau 20.

L'efficacité du traitement par Soliris chez les patients pédiatriques atteints de MAg réfractaire concordait avec celle observée chez les patients adultes atteints de MAg réfractaire inclus dans l'étude pivot ECU-MG-301 (Tableau 10).

Tableau 20 : Résultats d'efficacité dans l'étude ECU-MG-303

Critères d'efficacité : variation du score total à la semaine 26 par rapport au score initial	Moyenne des MC (ETM) IC à 95 %
QMG	-5,8 (1,2) (-8,40 ; -3,13) n ^a = 10
Score MG-ADL total	-2,3 (0,6) (-3,63 ; -1,03) n ^a = 10
Score MGC total	-8,8 (1,9) (-12,93 ; -4,69) n ^a = 9

^an : nombre de patients à la semaine 26.

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; MC = moindres carrés ; MG-ADL = *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living* ; MGC = *Myasthenia Gravis Composite* ; QMG = *Quantitative Myasthenia Gravis* (score d'évaluation de la sévérité de la maladie) ; ETM = erreur type de la moyenne ; EVA = échelle visuelle analogique.

Dans l'étude ECU-MG-303, un répondeur clinique pour les scores QMG et MG-ADL totaux était défini comme un patient présentant une amélioration du score d'au moins 5 points et 3 points respectivement par rapport au score initial. À la semaine 26, les pourcentages de répondeurs cliniques pour les scores QMG et MG-ADL totaux recevant ou non un traitement de secours étaient respectivement de 70 % et 50 %. Les 10 patients ayant passé la visite de la semaine 26 avaient obtenu une amélioration du score du questionnaire d'évaluation de l'état clinique après le traitement *MGFA Post-Interventional Status* (MGFA-PIS) à la semaine 26. Sept patients (70 %) présentaient des manifestations minimales de la MAg réfractaire à la semaine 26.

Un événement de détérioration clinique (crise de la MAg) ayant nécessité un traitement de secours administré entre les visites d'étude des semaines 22 et 24 a été observé chez un patient (9,1 %) pendant la période d'évaluation principale. De ce fait et sur décision du médecin, les déterminations des scores QMG et MG-ADL ou les autres évaluations de l'efficacité n'ont pas été effectuées chez ce patient après la semaine 20 et celui-ci n'est pas entré dans la période d'extension.

Pendant la période d'évaluation principale chez les patients pédiatriques atteints de MAg réfractaire (étude ECU-MG-303), la dose quotidienne d'anticholinestérasique a été diminuée chez 1 patient sur 11 (9,1 %) et la dose quotidienne de corticoïde a été diminuée chez 3 patients sur 11 (27,3 %) en raison de l'amélioration des symptômes de la MAg.

Maladie du spectre de la neuromyéélite optique

Soliris n'a pas été évalué chez les patients pédiatriques présentant une NMOSD.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Soliris dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la NMOSD (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

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.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

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. L'état d'équilibre est atteint en 4 semaines avec le schéma posologique recommandé pour le traitement de l'HPN dans la population adulte.

Chez les patients atteints d'HPN, l'activité pharmacodynamique est directement corrélée aux concentrations sériques d'eculizumab et le maintien d'une concentration résiduelle ≥ 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 répétées 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 de Soliris était de 0,0139 L/h et le volume de distribution de 5,6 L. La demi-vie d'élimination était de 297 heures (approximativement 12,4 jours).

La deuxième analyse pharmacocinétique de population a été conduite sur les données pharmacocinétiques à doses répétées 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 rubrique 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 heure. 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 aux concentrations sériques d'eculizumab ; le maintien d'une concentration résiduelle 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.

Les paramètres pharmacocinétiques sont concordants dans les populations de patients atteints d'HPN, de SHU atypique, de MAG réfractaire et de NMOSD.

L'activité pharmacodynamique, mesurée par des taux de protéine C5 libre $< 0,5$ ug/mL, est corrélée à l'inhibition quasi complète de l'activité de la voie terminale du complément chez les patients atteints d'HPN, de SHU atypique, de MAG réfractaire et de NMOSD.

Populations particulières

Aucune étude dédiée n'a été menée afin d'évaluer la pharmacocinétique de Soliris chez des populations particulières de patients atteints d'HPN ou de MAg réfractaire identifiées en fonction du sexe, de la race, de l'âge (gériatrique) ou par la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique. Les analyses pharmacocinétiques de population effectuées sur les données collectées dans les études menées chez des patients atteints d'HPN, de SHU atypique, de MAg réfractaire et de NMOSD ont montré que le sexe, l'origine ethnique, l'âge (gériatrique) ou la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas d'effet sur la pharmacocinétique de l'eculizumab. Le poids était une covariable significative entraînant une diminution de la clairance de l'eculizumab chez les patients pédiatriques, ce qui nécessite une posologie déterminée en fonction du poids chez ces patients.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'eculizumab a été évaluée dans l'étude M07-005 menée chez des patients pédiatriques atteints d'HPN (âgés de 11 à moins de 18 ans), dans les études C08002, C08-003, C09-001r et C10-003 menées chez des patients pédiatriques atteints de SHU atypique (âgés de 2 mois à moins de 18 ans) et dans l'étude ECU-MG-303 menée chez des patients pédiatriques atteints de MAg réfractaire (âgés de 12 à moins de 18 ans) avec un schéma posologique déterminé en fonction du poids.

Le poids était une covariable significative entraînant une diminution de la clairance de l'eculizumab à 0,0105 L/h chez les patients adolescents atteints d'HPN.

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.

Il n'a pas été réalisé d'études de reproduction chez l'animal avec l'eculizumab en raison de l'absence d'activité pharmacologique chez les espèces non humaines.

Dans une étude de toxicologie de 26 semaines réalisée chez la souris avec 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.

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 réalisées avec un anticorps analogue inhibiteur de la voie terminale du complément, qui était utilisé pour évaluer l'absence d'effets reprotoxiques suite à l'inhibition de la protéine C5. Ces études incluaient une évaluation de la fertilité et du développement embryonnaire précoce, de la toxicité sur le développement et du développement pré- et postnatal.

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 des poids corporels) ; en revanche l'exposition n'a pas augmenté les pertes fœtales ni la mortalité néonatale.

Aucune étude n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le potentiel génotoxique et cancérigène de l'eculizumab.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique
Phosphate disodique
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

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

À 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 au maximum**. À 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 solution à diluer dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (butyle siliconé) et d'un opercule (aluminium) avec un capuchon de type flip-off (polypropylène).

Boîte d'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 et une coloration anormale. Ne pas utiliser si des particules ou une coloration anormale sont observées.

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 1 200 mg. La solution doit être limpide et incolore.

Agiter doucement la poche pour perfusion contenant la solution diluée afin de garantir 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.

Éliminer toute solution non utilisée restant dans le flacon.

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

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

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

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

EU/1/07/393/001

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

Date de première autorisation : 20 juin 2007
Date du dernier renouvellement : 18 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 SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES 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 RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

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

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

Alexion Pharma International Operations Limited
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15
D15 R925
Irlande

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

Alexion Pharma International Operations Limited
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15
D15 R925
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 (PSURs)**

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

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

• Plan de gestion des risques (PGR)

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché 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 susceptibles de prescrire l'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 reçu ou va recevoir une vaccination antiméningococcique et une antibioprofylaxie.
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
- Notice
- Guides d'information pour les patients/les parents
- 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* et à d'autres *Neisseria* sp, y compris d'infections à gonocoque disséminées.
- Tous les patients doivent être surveillés afin que tout signe d'infection à méningocoque puisse être détecté.
- La nécessité pour les patients d'être vaccinés contre *Neisseria meningitidis* deux semaines avant d'être traités par eculizumab et/ou de recevoir une antibioprofylaxie.
- 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.
- Le risque de développement d'anticorps anti-eculizumab.

- 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).
- Le risque d'exacerbation importante de la maladie ou de rechute après l'interruption du traitement par l'eculizumab (MAG réfractaire).
- La nécessité d'expliquer et de s'assurer de la compréhension par les patients/les aidants :
 - 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 aidants, 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 des vaccinations/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 parents 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* et à d'autres *Neisseria* sp, y compris d'infections à gonocoque disséminées.
- Les signes et symptômes d'infection grave et la nécessité de consulter immédiatement un médecin.
- 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.
- 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/de 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/de reporter les administrations d'eculizumab.
- Le risque d'exacerbation importante de la maladie ou de rechute (dans la MAG réfractaire) après l'interruption/le report des administrations d'eculizumab et la recommandation de consulter le prescripteur avant d'interrompre/de reporter les administrations d'eculizumab.
- L'inclusion dans les registres HPN et SHU atypique.

La carte de surveillance patient doit contenir :

- Les signes et symptômes d'infections et de septicémie.
- Une mise en garde mentionnant qu'un médecin doit être consulté immédiatement en présence des signes ci-dessus.
- La mention indiquant que le patient est traité par eculizumab.
- Les coordonnées auxquelles un professionnel de santé peut obtenir de plus amples informations.

*Le titulaire de l'AMM doit envoyer annuellement aux prescripteurs ou aux pharmaciens qui ont prescrit/dispensé l'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

Étiquette de la boîte

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 préparations injectables.

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

Voie 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 VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

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

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

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 médicament 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

103-105 rue Anatole France

92300 Levallois-Perret

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.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS 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
Voie 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. AUTRE

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 quels 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 quels 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 les systèmes de l'organisme d'attaquer et de détruire les cellules sanguines vulnérables et d'endommager les reins, les muscles ou les nerfs optiques et la moelle épinière.

Dans quels cas Soliris est-il utilisé ?

Hémoglobinurie paroxystique nocturne

Soliris est utilisé pour traiter les patients adultes et les 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 la capacité de celui-ci 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 les 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 la capacité de celui-ci à attaquer et à détruire ses propres cellules sanguines et rénales vulnérables.

Myasthénie acquise généralisée réfractaire

Soliris est également utilisé pour traiter les patients adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus atteints d'un certain type de maladie touchant les muscles et appelée myasthénie acquise généralisée (MAG). Chez les patients présentant une MAG, les muscles peuvent être attaqués et endommagés par le système immunitaire, ce qui peut entraîner une faiblesse musculaire prononcée, une diminution de la mobilité, un essoufflement, une extrême fatigue, un risque de fausse route et une altération importante des activités quotidiennes. Soliris peut bloquer la réponse inflammatoire de l'organisme et la capacité de celui-ci à attaquer et détruire ses propres muscles, ce qui permet d'améliorer la contraction musculaire, et de réduire les symptômes de la maladie et ses conséquences sur les activités quotidiennes. Soliris est indiqué spécifiquement chez les patients qui restent symptomatiques malgré l'utilisation d'autres traitements existants de la myasthénie acquise.

Maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD)

Soliris est également utilisé pour traiter les patients adultes atteints d'un certain type de maladie qui touche principalement les nerfs optiques et la moelle épinière, appelée maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD). Chez les patients présentant une NMOSD, les nerfs optiques et la moelle épinière sont attaqués et endommagés par le système immunitaire, ce qui peut entraîner une cécité d'un œil ou des deux yeux, une faiblesse ou une paralysie dans les jambes ou les bras, des spasmes douloureux, une perte de sensibilité et une altération importante de la capacité à effectuer les activités quotidiennes. Soliris peut bloquer la réponse inflammatoire de l'organisme et la capacité de celui-ci à attaquer et détruire les nerfs optiques et la moelle épinière, ce qui permet de réduire les symptômes de la maladie et ses conséquences sur les activités de la vie quotidienne.

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 vacciné(e) 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 les infections à méningocoque et à d'autres *Neisseria*

Le traitement par Soliris peut réduire votre résistance naturelle aux infections, en particulier contre certains microorganismes responsables de l'infection à méningocoque (inflammation sévère des membranes qui enveloppent le cerveau et septicémie) et d'autres infections à *Neisseria*, y compris l'infection gonococcique (« gonorrhée ») disséminée.

Consultez votre médecin avant de recevoir Soliris afin de vous assurer de recevoir une vaccination contre *Neisseria meningitidis* (un microorganisme responsable de l'infection à méningocoque) 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 vaccination contre le méningocoque est à jour. Vous devez également être conscient(e) 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.

Si vous présentez un risque de gonorrhée, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament.

Symptômes de l'infection à méningocoque

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 de la nuque ou du dos,
- fièvre,
- éruption cutanée,
- confusion,
- douleurs musculaires sévères associées à des symptômes grippaux,
- sensibilité à la lumière.

Traitement de l'infection à méningocoque pendant un 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 commencer le traitement par 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, allaitement et fertilité

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

L'utilisation d'une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 5 mois après le traitement doit être envisagée chez les femmes en âge de procréer.

Grossesse/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.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Soliris contient du sodium

Après dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), ce médicament contient 0,88 g de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par volume de 240 mL à la dose maximale. Cela équivaut à 44 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte. À prendre en compte si vous contrôlez votre apport alimentaire en sodium.

Après dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %), ce médicament contient 0,67 g de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par volume de 240 mL à la dose maximale. Cela équivaut à 33,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte. À prendre compte si vous contrôlez votre apport alimentaire en sodium.

3. Comment utiliser Soliris

Au moins deux semaines avant le début du traitement par Soliris, votre médecin vous vaccinera contre l'infection à méningocoque 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 si vous n'êtes pas vacciné(e) depuis au moins deux semaines avant le début du traitement par Soliris, votre médecin prescrira des antibiotiques afin de réduire le risque d'infection, pendant deux semaines après la 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(e) infirmier/ère par perfusion d'une solution de Soliris dilué, placée dans une poche et qui s'écoule dans l'une de vos veines via une tubulure. Le début de votre traitement, appelé phase initiale, doit s'étendre sur 4 semaines, puis être suivi d'une phase d'entretien.

Si vous recevez 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 (35 minutes ± 10 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 (35 minutes ± 10 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 recevez ce médicament pour le traitement du SHU atypique, de la MAg réfractaire ou de la NMOSD

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 (35 minutes ± 10 minutes).

- Phase d'entretien :
 - Au cours de la cinquième semaine, votre médecin vous administrera une perfusion intraveineuse de Soliris dilué à une dose de 1 200 mg (4 flacons de 30 mL) en 25 à 45 minutes (35 minutes \pm 10 minutes).
 - Après la cinquième semaine, votre médecin vous administrera 1 200 mg de Soliris dilué toutes les 2 semaines comme traitement à long terme.

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

Les enfants et adolescents atteints d'HPN, de SHU atypique ou de MAg réfractaire pesant moins de 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 les 2 premières semaines	900 mg à la 3 ^e semaine puis 900 mg toutes les 2 semaines
20 - < 30 kg	600 mg/semaine pendant les 2 premières semaines	600 mg à la 3 ^e semaine puis 600 mg toutes les 2 semaines
10 - < 20 kg	600 mg, dose unique à la première semaine	300 mg à la 2 ^e semaine puis 300 mg toutes les 2 semaines
5 - < 10 kg	300 mg dose unique à la première 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(e) 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'interruption du traitement par Soliris incluent une augmentation de la destruction de vos globules rouges, qui peut entraîner :

- une diminution 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'interruption du traitement par Soliris incluent une augmentation de la réaction inflammatoire de vos plaquettes, qui peut provoquer :

- une diminution 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,
- un essoufflement, 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 de la MAg réfractaire

L'interruption ou l'arrêt du traitement par Soliris peut entraîner une réapparition des symptômes de la MAg. Adressez-vous à votre médecin avant d'arrêter le traitement par Soliris. Votre médecin discutera avec vous des éventuels effets indésirables et vous expliquera les risques. Il vous surveillera également étroitement.

Si vous arrêtez d'utiliser Soliris lors du traitement de la NMOSD

L'interruption ou l'arrêt du traitement par Soliris peut entraîner une aggravation de la NMOSD et la survenue d'une poussée. Adressez-vous à votre médecin avant d'arrêter le traitement par Soliris. Votre médecin discutera avec vous des éventuels effets indésirables et vous expliquera les risques. Il instaurera également un suivi rapproché.

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

Si vous présentez un des symptômes d'infection à méningocoque (voir rubrique 2 : Avertissement concernant les infections à méningocoque et à d'autres *Neisseria*), vous devez contacter immédiatement votre médecin traitant.

Si vous n'êtes pas sûr(e) 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) :

- infection pulmonaire (pneumonie), rhume (rhinopharyngite), infection urinaire (infection des voies urinaires),
- faible taux de globules blancs (leucopénie), diminution du nombre de globules rouges pouvant provoquer une pâleur de la peau et une fatigue ou un essoufflement,
- insomnie,

- étourdissements,
- hypertension artérielle,
- infection des voies respiratoires supérieures, toux, mal de gorge (douleur oropharyngée), bronchite, bouton de fièvre (herpès),
- diarrhée, vomissements, nausées, douleurs abdominales,
- éruption cutanée, perte de cheveux (alopécie), démangeaisons (prurit)
- douleur dans les articulations (bras et jambes), douleur dans les membres (bras et jambes),
- fièvre (pyrexie), frissons, sensation de fatigue, syndrome pseudo-grippal,
- réaction à la perfusion.

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

- infection sévère (infection à méningocoque), septicémie, choc septique, infection virale, infection des voies respiratoires inférieures, gastro-entérite (infection gastro-intestinale), cystite,
- infection, infection fongique, collection de pus (abcès), infection de la peau (cellulite), grippe, sinusite, infection dentaire (abcès), infection des gencives,
- diminution des plaquettes dans le sang (thrombopénie), faible taux d'un type spécifique de globules blancs, les lymphocytes (lymphopénie), palpitations (sentir les battements du cœur),
- réaction allergique grave provoquant des difficultés respiratoires ou des étourdissements (réaction anaphylactique), hypersensibilité,
- perte d'appétit,
- dépression, anxiété, changements d'humeur, troubles du sommeil,
- fourmillements dans diverses parties du corps (paresthésies), tremblement, altération du goût (dysgueusie), évanouissement,
- vision trouble,
- bourdonnements d'oreille, vertige,
- tension artérielle très élevée d'apparition soudaine et rapide, hypotension artérielle, bouffées de chaleur, troubles veineux,
- difficulté à respirer (dyspnée), saignements de nez, nez bouché (congestion nasale), irritation de la gorge, écoulement nasal (rhinorrhée),
- inflammation du péritoine (tissu qui entoure la majorité des organes de l'abdomen), constipation, gêne gastrique après les repas (dyspepsie), ballonnement abdominal,
- urticaire, rougeur de la peau, peau sèche, taches rouges ou violettes sous la peau, augmentation de la transpiration, inflammation de la peau,
- crampes, douleurs musculaires, douleur dans le dos et la nuque, douleurs osseuses,
- altération de la fonction rénale, difficulté pour uriner ou douleur en urinant (dysurie), présence de sang dans les urines,
- érection spontanée du pénis,
- tuméfaction (œdème), gêne thoracique, sensation de faiblesse (asthénie), douleur au niveau du thorax, douleur au point de perfusion, frissons,
- augmentation des enzymes hépatiques, diminution du pourcentage de volume sanguin occupé par les globules rouges, diminution du taux de la protéine présente dans les globules rouges qui transporte l'oxygène.

Rares (susceptibles de toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- infection fongique (infection à *Aspergillus*), infection d'une articulation (arthrite bactérienne), infection à *Haemophilus influenzae*, impétigo, infection sexuellement transmissible bactérienne (gonorrhée),
- tumeur de la peau (mélanome), affection de la moelle osseuse,
- destruction des globules rouges (hémolyse), agglutination des cellules, facteurs de la coagulation anormaux, coagulation anormale du sang,
- hyperactivité thyroïdienne (maladie de Basedow),
- rêves anormaux,
- irritation des yeux,
- ecchymoses (« bleus »),
- remontées inhabituelles d'aliments de l'estomac, douleur des gencives,

- coloration jaune de la peau et/ou du blanc des yeux (ictère),
- anomalie de la pigmentation de la peau,
- spasme des muscles de la bouche, gonflement des articulations,
- troubles du cycle menstruel,
- fuite anormale du liquide de perfusion en dehors de la veine, sensation anormale au site d'injection, sensation de chaleur,

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 la boîte et l'étiquette du flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne pas congeler.

Les flacons de Soliris dans leur emballage extérieur d'origine peuvent être retirés du réfrigérateur **pendant une période unique de 3 jours au maximum**. À 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 préparations injectables

Comment se présente 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
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret France

Fabricant

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

Alexion Pharma International Operations Limited
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15
D15 R925
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

Alexion Pharma Nordics AB
Tlf: +46 0 8 557 727 50

Deutschland

Alexion Pharma Germany GmbH
Tel: +49 (0) 89 45 70 91 300

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

Alexion Pharma Spain, S.L.
Tel: +34 93 272 30 05

France

Alexion Pharma France SAS
Tél: +33 1 47 32 36 21

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

Alexion Pharma Netherlands B.V.
Tel: +32 (0)2 548 36 67

Norge

Alexion Pharma Nordics AB
Tlf: +46 (0)8 557 727 50

Österreich

Alexion Pharma Austria GmbH
Tel: +41 44 457 40 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em Portugal
Tel: +34 93 272 30 05

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

Alexion Pharma Nordics AB
Sími: +46 0 8 557 727 50

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

Alexion Pharma Nordics AB
Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

Sverige

Alexion Pharma Nordics AB
Tel: +46 0 8 557 727 50

United Kingdom (Northern Ireland)

Alexion Europe SAS
Tel: +44 (0) 800 028 4394

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

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.

- Inspecter visuellement la solution Soliris afin de vérifier l'absence de particules et de coloration anormale.
- Prélever la quantité nécessaire de Soliris dans le(s) 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 (concentration initiale divisée par 2) en ajoutant la quantité adéquate de diluant dans la poche pour perfusion. Pour les doses de 300 mg, utiliser 30 mL de Soliris (10 mg/mL) et ajouter 30 mL de diluant. Pour les doses de 600 mg, utiliser 60 mL de Soliris et ajouter 60 mL de diluant. Pour les doses de 900 mg, utiliser 90 mL de Soliris et ajouter 90 mL de diluant. Pour les doses de 1 200 mg, utiliser 120 mL de Soliris et ajouter 120 mL de diluant. Le volume final de la solution de Soliris diluée à 5 mg/mL 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 1 200 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 une solution aqueuse de glucose à 5 %.
- Agiter doucement la poche pour perfusion contenant la solution diluée de Soliris afin de garantir que le produit et le diluant sont bien mélangés.
- Laisser 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 four à micro-ondes ou à l'aide d'une quelconque source de chaleur autre que la température ambiante.
- Éliminer toute solution non utilisée restant dans le flacon.
- La solution diluée de Soliris peut être conservée entre 2 °C et 8 °C pendant 24 heures au maximum avant administration.

3. Administration

- Ne pas administrer Soliris en injection intraveineuse rapide ou en 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 (35 minutes ± 10 minutes) chez les patients adultes et en 1 à 4 heures chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans en utilisant un perfuseur 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.

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 quatre heures chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans.

4. Précautions particulières de manipulation et conservation

À 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 au maximum**. À la fin de cette période, le produit peut être remis au réfrigérateur.
N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette du flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.