

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Soliris 300 mg solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

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

2.2 Composition qualitative et quantitative

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

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

Excipients : sodium (5,00 mmol par dose (1 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.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indication thérapeutique

Soliris (eculizumab) est indiqué pour le traitement des patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN).

Les preuves du bénéfice clinique de Soliris dans le traitement des patients atteints d'HPN sont limitées aux patients ayant un antécédent de transfusions.

4.2 Posologie et mode d'administration

Pour réduire le risque d'infection à méningocoque (*Neisseria meningitidis*), tous les patients doivent être vaccinés au moins 2 semaines avant le début du traitement par Soliris et doivent être de nouveau vaccinés selon les recommandations vaccinales en vigueur (cf. rubrique 4.4).

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.

Posologie

La posologie comporte une phase initiale de 5 semaines, suivie d'une phase d'entretien :

- Phase initiale : 600 mg de Soliris par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes chaque semaine pendant les 4 premières semaines, suivie de 900 mg de Soliris à la cinquième semaine de la phase initiale.

- Phase d'entretien : 900 mg de Soliris par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes tous les 14 jours, plus ou moins 2 jours (cf. rubrique 5.1)

Mode d'administration

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

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

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

Les patients doivent être surveillés pendant l'heure qui suit la perfusion. Si un effet indésirable se produit pendant l'administration de Soliris, la perfusion peut être ralentie ou interrompue sur décision du médecin. Si la perfusion est ralentie, la durée totale de perfusion ne peut dépasser deux heures.

Population pédiatrique : Aucune donnée n'est disponible.

Personnes âgées : 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 : la sécurité et l'efficacité de Soliris n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale.

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'eculizumab, aux protéines murines ou à l'un des excipients.

Ne pas commencer de traitement par Soliris dans les cas suivants :

- Infection par *Neisseria meningitidis* non résolue
- Patients sans vaccination à jour contre *Neisseria meningitidis*
- Déficits héréditaires connus ou suspectés du complément

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Infection à méningocoque : du fait de son mécanisme d'action, l'utilisation de Soliris augmente la prédisposition du patient à une infection à méningocoque (*Neisseria meningitidis*). Ces patients peuvent présenter un risque d'infection par des types sérologiques rares (en particulier Y, W135 et X), bien qu'une infection à méningocoque due à tout type sérologique puisse survenir. Pour réduire le risque d'infection, tous les patients doivent être vaccinés au moins 2 semaines avant l'administration de Soliris et revaccinés conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. Les vaccins tétravalents contre les types sérologiques A, C, Y et W135 sont fortement recommandés, de préférence de type conjugué. La vaccination peut ne pas suffire à éviter une infection à méningocoque. Les recommandations officielles relatives à l'utilisation appropriée d'antibactériens doivent être prises en compte. Des cas d'infections à méningocoque, graves ou d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par Soliris. Tous les patients doivent être surveillés afin de dépister tout signe précoce d'infection à méningocoque, examinés immédiatement en cas de suspicion d'infection et traités par

antibiotiques si nécessaire. Les patients doivent être informés des signes et symptômes, ainsi que de la conduite à tenir pour obtenir une prise en charge médicale immédiate (voir détails dans la notice).

Autres infections systémiques: du fait de son mécanisme d'action, le traitement par Soliris doit être administré avec précaution chez les patients présentant des infections systémiques actives. Globalement, la sévérité et la fréquence des infections chez les patients sous Soliris étaient similaires à celles des patients sous placebo lors des études cliniques, bien qu'une augmentation du nombre et de la sévérité des infections, due en particulier aux bactéries encapsulées, ne puisse être écartée. Les patients doivent être informés des mentions figurant sur la notice qui leur est destinée pour améliorer leur connaissance des infections potentiellement graves, ainsi que de leurs signes et symptômes.

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

Immunogénicité : peu fréquemment, au cours de toutes les études menées chez des patients atteints ou non d'HPN, des réponses en anticorps de faible titre ont été détectées chez les patients traités par Soliris avec une fréquence (3,4 %) similaire à celle observée sous placebo (4,8 %). Aucun patient n'a développé d'anticorps neutralisant après traitement par Soliris, et il n'a pas été observé de corrélation entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou les effets indésirables.

Vaccination : avant de débiter un traitement par Soliris, il est recommandé que les patients atteints d'HPN soient vaccinés conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. De plus, tous les patients doivent être vaccinés contre le méningocoque au moins 2 semaines avant d'administrer le traitement par Soliris. Si disponibles, les vaccins tétravalents conjugués sont recommandés (cf. Infection à méningocoque).

Traitement anticoagulant : le traitement par Soliris ne doit pas modifier le traitement par anticoagulant.

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

Interruption du traitement : les patients qui interrompent le traitement par Soliris doivent être suivis afin de dépister tout signe ou symptôme d'hémolyse intravasculaire grave. Une hémolyse grave est mise en évidence par des taux sériques de LDH supérieurs au taux de LDH avant traitement, associés à l'un des signes suivants : baisse absolue de la taille du clone HPN supérieure à 25% en une semaine ou moins (en l'absence de dilution due à la transfusion), taux d'hémoglobine < 5 g/dl ou baisse du taux d'hémoglobine > 4 g/dl en une semaine ou moins ; angor, modification de l'état mental, augmentation de 50 % du taux sérique de créatinine ou thrombose. La surveillance de tout patient interrompant le traitement par Soliris doit se poursuivre pendant au moins 8 semaines pour détecter toute hémolyse grave et toute autre réaction.

En cas d'apparition d'une hémolyse grave après l'arrêt du traitement par Soliris, les procédures/traitements suivants doivent être envisagés : transfusion sanguine (concentrés érythrocytaires) ou exsanguinotransfusion si le clone HPN érythrocytaire est > 50% des érythrocytes totaux, en cytométrie en flux, traitements anticoagulants, corticostéroïdes ou reprise du traitement par

Soliris. Dans les études cliniques portant sur des patients HPN, 16 patients ont interrompu le traitement par Soliris. Aucune hémolyse grave n'a été observée.

Excipients : ce médicament contient 5,00 mmol de sodium par dose (1 flacon). Ceci doit être pris en compte chez les patients nécessitant un régime à apports contrôlés en sodium.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse:

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

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

Comme les IgG humaines traversent la barrière placentaire maternelle, l'eculizumab peut provoquer une inhibition de la fraction terminale du complément dans la circulation du fœtus. Par conséquent, Soliris ne doit être administré à une femme enceinte que si son utilisation est nécessaire. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 5 mois après l'arrêt du traitement.

Allaitement:

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

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

L'eculizumab pour le traitement de l'HPN, a été étudié au cours de trois études cliniques portant sur 195 patients traités par eculizumab; et la majorité de ces patients ont participé à l'étude d'extension E05-001. Une de ces études est un essai pivot comparant un bras de traitement par eculizumab à un bras de traitement par placebo.

Les réactions indésirables les plus souvent rapportées, chacune survenant chez au moins 5 % des patients, étaient : céphalées, vertiges, nausées et fièvre.

Les réactions indésirables rapportées comme très fréquentes ($\geq 1/10$), fréquentes ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) ou peu fréquentes ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$) sous eculizumab chez 195 patients au total lors des études cliniques sur l'HPN, sont répertoriées par classe de système d'organe et terme préféré dans le tableau 1. Les réactions indésirables étaient principalement d'intensité légère à modérée.

Tableau 1 : Réactions indésirables rapportées chez 195 patients inclus dans des études HPN et après la mise sur le marché

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 ,, < 1/10)	Peu Fréquent (≥ 1/1000 ,, <1/100)
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie, Hémolyse*	Troubles de la coagulation Agglutination des globules rouges
Affections cardiaques			Palpitation
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphène, Vertige
Affections endocriniennes			Maladie de Basedow
Affections oculaires			Irritation conjonctivale, Vision floue
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale, Constipation, Diarrhée, Dyspepsie, Nausée, Vomissement	Météorisme abdominal, Reflux gastro-oesophagien, Douleur gingivale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Gêne thoracique, Convulsions, Fatigue, Asthénie*, Réaction à la perfusion, Oedème, Fièvre	Douleurs thoraciques, Syndrome grippal, Paresthésie au site de perfusion, Douleur au site d'injection*, Sensation de chaleur*
Affections hépatobiliaires			Ictère
Affections du système immunitaire		Réaction anaphylactique*	Hypersensibilité
Infections et infestations		Bronchite, Pneumonie*, Infection gastro-intestinale, Rhinopharyngite, Herpes labial, Septicémie, Choc septique, Infection des voies respiratoires supérieures, Infections des voies urinaires, Cystite*, Infections virales Septicémie à méningocoque, Méningite méningococcique*, Arthrite bactérienne*	Abcès, Cellulite, Infection fongique, Infection gingivale, Infection à Haemophilus, Grippe, Infections des voies respiratoires inférieures, Infection à Neisseria, Sinusite, Carie dentaire
Investigations		Test de Coombs positif*	Augmentation ALAT (Alanine aminotransferase), ASAT (Aspartate aminotransferase), gamma-GT (Gamma-glutamyltransferase)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie, Diminution de l'appétit
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie, Lombalgie, Myalgie, Douleurs de la nuque, Douleurs des extrémités	Douleurs osseuses, Oedème aux articulations, Spasmes musculaires, Trismus
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. Kystes et polypes)			Mélanome malin, Syndrome Myélodysplasique

Affections du système nerveux	Céphalées	Vertige, Dysgueusie, Paresthésie	Syncope
Affections psychiatriques			Rêves anormaux, Anxiété, Dépression, Insomnie, Troubles de l'humeur, Troubles du sommeil
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie	Insuffisance Rénale
Affections des organes de reproduction et du sein		Priapisme	Dysménorrhées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux, Congestion nasale, Douleurs pharyngolaryngée, Irritation de la gorge	Epistaxis, Rhinorrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécie, Peau sèche, Prurit, Eruption cutanée	Hyperhidrose, Pétéchie, Dépigmentation cutanée, Urticaire
Affections vasculaires			Hématome, Hypotension, Bouffées de chaleur

* Effets indésirables rapportés après la mise sur le marché

Lors de l'étude C04-001, les céphalées étaient la réaction indésirable la plus couramment observée sous eculizumab. Des céphalées ont été constatées chez 34.9 % (15 sur 43) des patients traités par eculizumab contre 4.5 % (2 sur 44) des patients sous placebo ; elles étaient d'intensité légère/modérée chez tous les patients sauf chez 1 patient traité par eculizumab et chez 1 patient sous placebo. La plupart des céphalées n'ont pas persisté au-delà de la phase initiale d'administration de Soliris. En outre, la fatigue est la seule réaction indésirable dont la fréquence a été augmentée d'au moins 5 % dans le groupe sous Soliris par rapport au groupe sous placebo. Il n'a pas été démontré d'augmentation de l'incidence des infections dans le cadre des études chez les patients HPN sous eculizumab par rapport au groupe sous placebo, y compris des infections graves, sévères ou multiples.

Dans toutes les études cliniques sur l'HPN, la réaction indésirable la plus grave était une septicémie méningococcique chez deux patients HPN vaccinés (cf. rubrique 4.4).

Des faibles titres d'anticorps ont été détectés chez 2 % des patients HPN traités par Soliris. Comme avec toutes les protéines, il existe un risque d'immunogénicité.

Des cas d'hémolyse ont été rapportés lors de report ou annulation de perfusions de Soliris (cf. aussi rubrique 4.2).

Données de sécurité provenant d'autres études cliniques

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

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunomodulateurs, code ATC : L04AA25

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

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

Mécanisme d'action

L'eculizumab, principe actif de Soliris, est un inhibiteur de la fraction terminale du complément qui se lie de manière spécifique à la protéine C5 du complément avec une affinité élevée, inhibant ainsi son clivage en C5a et C5b et empêchant la formation du complexe C5b-9 de la fraction terminale du complément. Soliris restaure par conséquent la régulation de la fraction terminale du complément dans le sang des patients HPN et inhibe l'hémolyse intravasculaire induite par la fraction terminale du complément chez ces patients. L'eculizumab préserve les composants précoces de l'activation du complément qui sont essentiels à l'opsonisation des microorganismes et à la clairance des complexes immuns.

L'administration de Soliris a conduit à une réduction rapide et durable de l'activité de la fraction terminale du complément. Des concentrations sériques d'eculizumab d'environ 35 microgrammes/ml suffisent à une inhibition presque complète de l'hémolyse intravasculaire induite par la fraction terminale du complément chez la plupart des patients atteints d'HPN.

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

Efficacité et sécurité clinique

La sécurité et l'efficacité de Soliris chez les patients atteints d'HPN présentant une hémolyse ont été évaluées au cours d'un essai de 26 semaines en double aveugle, randomisé et contrôlé contre placebo (C04-001). Les patients atteints de 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 méningococcique 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.

Dans l'étude C04-001 (TRIUMPH), des patients HPN ayant reçu au moins 4 transfusions au cours des 12 mois précédents, avec au moins 10 % de cellules HPN confirmé par une cytométrie en flux et dont la numération plaquettaire était d'au moins 100 000/microlitre, ont été randomisés soit dans le groupe Soliris (n = 43) soit dans le groupe placebo (n = 44). Avant la randomisation, tous les patients ont participé à une période d'observation initiale pour confirmer le besoin d'une transfusion de globules rouges et identifier la concentration d'hémoglobine (le point de référence) qui définirait les résultats de stabilisation de l'hémoglobine et de transfusion de chaque patient. Le point de référence de l'hémoglobine était inférieur ou égal à 9 g/dl chez les patients symptomatiques et inférieur ou égal à

7 g/dl chez les patients asymptomatiques. Les critères principaux d'efficacité étaient la stabilisation de l'hémoglobine (patients conservant une concentration en hémoglobine supérieure au point de référence de l'hémoglobine et n'ayant eu recours à aucune transfusion pendant les 26 semaines) et le recours à une transfusion sanguine. Les critères secondaires pertinents étaient la fatigue et la qualité de vie liée à l'état de santé. L'hémolyse était contrôlée principalement par la mesure des taux sériques de LDH et le pourcentage de globules rouges HPN était contrôlé par cytométrie en flux. Les patients recevant des anticoagulants et des corticostéroïdes systémiques à l'état basal ont poursuivi ces traitements. Les principales caractéristiques démographiques initiales étaient équilibrées (cf. tableau 2).

Dans l'étude non contrôlée C04-002 (SHEPHERD), des patients HPN ayant reçu au moins une transfusion au cours des 24 mois précédents et dont la numération plaquettaire était d'au moins 30 000/microlitre ont reçu Soliris pendant 52 semaines. Les médicaments concomitants comportaient des agents anti-thrombotiques chez 63 % des patients et des corticostéroïdes systémiques chez 40 % des patients. Les caractéristiques démographiques initiales sont présentées dans le tableau 2.

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

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

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

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

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	SOLIRIS N = 43	Valeur P	SOLIRIS N = 97	Valeur P
Pourcentage de patients dont les taux d'hémoglobine étaient stabilisés à la fin de l'étude	0	49	< 0,001	S/O	
Concentrés érythrocytaires transfusés pendant le traitement (médiane)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Absence de recours à la transfusion pendant le traitement (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Taux de LDH à la fin du traitement (médiane, U/l)	2167	239	< 0,001	269	< 0,001
Aire Sous la Courbe du taux de LDH à la fin du traitement (médiane, U/l x jours)	411822	58587	< 0,001	-632264	< 0,001
Hémoglobine libre à la fin du traitement (médiane, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Fatigue (taille de l'effet)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Pharmacocinétique et métabolisme du médicament :

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

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

Paramètres pharmacocinétiques :

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

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

Populations particulières :

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec l'eculizumab. Aucun effet clairement lié au traitement, ni aucun effet indésirable n'a été observé lors des études de toxicité sur la reproduction chez la souris utilisant un anticorps analogue inhibiteur de la fraction terminale du complément. Lors d'une exposition maternelle à l'anticorps au cours de l'organogenèse, deux cas de dysplasie rétinienne et un cas de hernie ombilicale ont été observés parmi les 230 descendants de mères exposées à la plus forte dose d'anticorps (environ 4 fois la dose maximale recommandée de Soliris chez l'homme, selon une comparaison de poids corporel) ; en revanche l'exposition n'a pas augmenté la perte de fœtus, ni le décès néonatal.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

30 mois.

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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

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

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Soliris doit être administré par un professionnel de santé. Le traitement par Soliris ne doit pas être débuté avant qu'une vaccination contre *Neisseria meningitidis* n'ait été faite au moins 2 semaines avant le début de l'administration. Tous les patients doivent recevoir un vaccin méningococcique au moins deux semaines avant l'administration de la première dose de Soliris (voir rubrique 4.4).

Avant administration, la solution de Soliris doit être inspectée visuellement afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur.

Instructions :

La reconstitution et la dilution doivent être réalisées conformément aux règles de bonnes pratiques, en particulier en ce qui concerne 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 : du chlorure de sodium à 0,9 %, du chlorure de sodium à 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 120 ml pour des doses de 600 mg ou 180 ml pour des doses de 900 mg. La solution doit être limpide et incolore.

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

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

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

Tout produit 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
25 Boulevard de l'Amiral Bruix
75016 Paris
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

20 Juin 2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

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

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Pease International Tradeport
Portsmouth, New Hampshire 03801
États-Unis

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

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

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

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir des détails d'un système de distribution avec les autorités nationales compétentes et doit mettre en place ce programme au niveau national afin de garantir que :
 - la distribution du médicament ne sera possible qu'après avoir vérifié sur la base d'une confirmation écrite, que le patient a bien reçu un vaccin méningococcique.
 - avant l'administration, tous les professionnels de santé disposent des informations relatives aux problèmes de sécurité suivants :
 - Céphalées
 - Réaction liée à la perfusion
 - Infection à Neisseria et infection généralisée

- Risque d'hémolyse grave après arrêt du traitement par eculizumab et prise en charge proposée
 - Grossesse et recours à une contraception adéquate pour les femmes en âge de procréer
 - Immunogénicité
 - Insuffisance rénale et hépatique
2. Avant le lancement, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir de la mise en œuvre d'un système de carte patient dans chaque État Membre. Cette carte patient doit indiquer en détail les signes et symptômes de l'infection et donner des instructions au patient sur le recours immédiat aux soins médicaux. La carte doit également indiquer aux professionnels de santé que le patient est en cours de traitement par Soliris.
3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que les prescripteurs respectent les recommandations des éléments du plan de gestion des risques (PGR) en examinant les données collectées dans le Registre HPN.
L'efficacité des mesures de minimisation du risque devra par conséquent être analysée en fonction des pratiques cliniques actuelles. La revue et l'évaluation des informations collectées devront être présentées à chaque PSUR.

- **AUTRES CONDITIONS**

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance présenté dans le Module 1.8.1 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de Gestion des Risques

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à mener les études et activités de pharmacovigilance supplémentaires décrites dans le plan de pharmacovigilance, inclus dans la version 4 du plan de gestion des risques (PGR) adoptée et présentée dans le Module 1.8.2 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le CHMP.

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne du médicament.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Etui

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Soliris 300 mg solution à diluer pour perfusion
Eculizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

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

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

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

Tenir hors de la portée et de la vue 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 immédiatement dans les 24 heures.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Ne pas congeler.

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

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

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

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

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Alexion Europe SAS

25 Boulevard de l'Amiral Bruix

75016 PARIS

France

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

EU/1/07/393/001

13. NUMÉRO DU LOT

LOT :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

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

<Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée>

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Flacon à usage unique en verre de type I

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

Soliris 300 mg solution à diluer pour perfusion
Eculizumab
Administration intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

À diluer avant utilisation.
Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

LOT :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

30 ml (10 mg/ml)

6. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATIONS DE L'UTILISATEUR

Soliris 300 mg, solution à diluer pour perfusion Eculizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

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

1. QU'EST-CE QUE SOLIRIS ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

La substance active de Soliris, l'eculizumab, 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.

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

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER SOLIRIS

N'utilisez jamais Soliris

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'eculizumab, aux protéines dérivées de produits murins, si vous avez fait une réaction allergique à d'autres anticorps monoclonaux ou à l'un des autres composants contenus dans Soliris (voir rubrique 6 pour connaître les excipients).
- Si vous n'êtes pas vacciné contre l'infection à méningocoque.
- Si vous avez une infection à méningocoque.
- Si vous avez une maladie qui affaiblit votre système immunitaire.

Faites attention avec Soliris

Avertissement concernant la méningite :

Le traitement par Soliris peut réduire votre résistance naturelle aux infections, en particulier contre certains organismes responsables de la méningite.

Consultez votre médecin avant de prendre Soliris afin de vous assurer de recevoir une vaccination contre *Neisseria meningitidis* (un organisme responsable de la méningite) au moins 2 semaines avant de commencer le traitement, ou que votre vaccin contre la méningite est à jour. Vous devez également

être conscient du fait que la vaccination peut ne pas empêcher ce type d'infection. Conformément aux recommandations nationales, votre médecin peut estimer que des mesures supplémentaires sont nécessaires pour prévenir l'infection.

Symptômes de la méningite

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

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

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

Traitement de la méningite en voyage

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

Infections :

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

Réactions allergiques :

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

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Aliments et boissons

Le risque d'interactions entre votre traitement par Soliris et les aliments ou boissons est peu probable.

Femmes en âge de procréer

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

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Grossesse

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

Allaitement

Soliris peut passer dans votre lait et être ingéré par votre bébé. Par conséquent, vous ne devez pas allaiter si vous prenez Soliris.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Comme pour tous les médicaments, demandez conseil à votre médecin.

Personnes âgées

Rien ne permet de penser que des précautions particulières doivent être prises lors du traitement de personnes âgées (à partir de 65 ans), bien que l'expérience soit encore limitée.

Enfants et adolescents

Soliris n'a pas été administré à des patients de moins de 18 ans.

Informations importantes concernant certains composants de Soliris

Ce médicament contient 5,00 mmol de sodium par dose (1 flacon). Ceci doit être pris en compte chez les patients nécessitant un régime à apports contrôlés en sodium (sel).

3. COMMENT UTILISER SOLIRIS

Avant de commencer le traitement, votre médecin discutera avec vous de l'importance :

- d'être vacciné contre la méningite,
- d'apprendre à reconnaître les symptômes associés à ces infections et
- d'être étroitement surveillé par votre médecin après toute interruption du traitement par Soliris.

Au moins 14 jours avant le début du traitement par Soliris, votre médecin vous vaccinera contre la méningite si cela n'a pas déjà été fait ou si votre vaccination n'est plus à jour.

Instructions d'utilisation

Le traitement vous sera administré par votre médecin ou par un professionnel de santé par perfusion d'une solution de Soliris dilué, placée dans une poche et qui s'écoule dans l'une de vos veines via un tube. Le début de votre traitement, appelé phase initiale, doit s'étendre sur 5 semaines, puis être suivi d'une phase d'entretien :

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 environ 30 minutes.
- 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 30 minutes.

Phase d'entretien :

- Après la cinquième semaine, votre médecin vous administrera 900 mg de Soliris dilué tous les quinze jours comme traitement à long terme.

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

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

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

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

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

Si vous arrêtez d'utiliser Soliris

L'interruption ou l'arrêt du traitement par Soliris peut entraîner le retour des symptômes de l'HPN de façon plus marquée rapidement après l'arrêt du traitement par Soliris. Si vous arrêtez de prendre Soliris, votre médecin discutera avec vous des éventuels effets indésirables et vous expliquera les risques. Votre médecin continuera à vous surveiller étroitement.

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

- une baisse significative du nombre de globules rouges (anémie),
- une confusion ou une diminution 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 avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Soliris peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables associés à Soliris sont généralement légers ou modérés. Votre médecin discutera avec vous des éventuels effets indésirables et vous expliquera les risques et bénéfices de Soliris avant le début de votre traitement.

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

Effets indésirables très fréquents

(susceptibles de toucher au moins 1 patient sur 10) : maux de tête.

Effets indésirables fréquents

(susceptibles de toucher au moins 1 patient sur 100 et moins de 10 patients sur 100) : diminution de plaquettes dans le sang (thrombocytopénie), destruction des globules rouges (hémolyse), douleurs abdominales, constipation, vomissements, diarrhée, gêne épigastrique après les repas (dyspepsie), nausées, gêne thoracique, frissons, réaction à la perfusion, tuméfaction (œdème), fièvre (pyrexie), sensation de fatigue (asthénie), réaction allergique grave qui provoque des difficultés respiratoires ou des étourdissements (réaction anaphylactique), bouton de fièvre (herpes simplex), rhume (rhinopharyngite), infection virale, infection gastro-intestinale, bronchite, cystite, infections sévères (septicémie, choc septique, septicémie à méningocoque), infection de l'articulation (arthrite bactérienne), infection du poumon (pneumonie), infection des méninges (méningite à méningocoque), douleurs musculaires, douleurs au niveau du dos et du cou, douleurs des membres et des articulations (bras et jambes), étourdissements, perte du goût (dysgueusie), sensation de fourmillement (paresthésie), difficultés ou douleurs à uriner (dysurie), érection spontanée du pénis, infection des voies respiratoires supérieures, infection du système urinaire (infections des voies urinaires), toux, irritation ou mal de gorge (douleur pharyngo-laryngé), nez bouché (congestion nasale), démangeaisons (prurit), éruption cutanée, perte de cheveux (alopécie), peau sèche.

Effets indésirables peu fréquents

(susceptibles de toucher au moins 1 patient sur 1000 et moins de 10 patients sur 1000) : Coagulation anormale du sang, agglutination des cellules, sentir les battements du cœur, bourdonnements d'oreille, Maladie de Basedow (hyperactivité thyroïdienne), irritation des yeux, trouble de la vision, remontées inhabituelles d'aliments de l'estomac, douleur des gencives, douleur au niveau du thorax, syndrome pseudo grippal, sensation de chaleur, douleur au point d'injection, ictère (coloration jaune de la peau et/ou des yeux), abcès (collection de pus), cellulites (infection de la peau), infection fongique, infection des gencives, infection, grippe, sinusite, infection dentaire, augmentation des enzymes du

foie, perte d'appétit, spasme des muscles de la bouche, crampe, mélanome (tumeur de la peau), trouble de la moelle osseuse, évanouissement, rêves anormaux, anxiété, dépression, insomnie, trouble de l'humeur, trouble du sommeil, altération de la fonction rénale, trouble du cycle menstruel, saignement du nez, écoulement nasal, transpiration, tache rouge ou violette sous la peau, trouble de la pigmentation de la peau, urticaires, contusion, pression artérielle basse, bouffées de chaleur.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER SOLIRIS

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

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

Ne pas congeler.

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

Ne pas utiliser Soliris après la date de péremption mentionnée sur la boîte après « EXP ».

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

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Soliris

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

– Les autres composants sont :

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

Solvant : eau pour préparation injectable

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

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

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

Alexion Europe SAS
25 Boulevard de l'Amiral Bruix
75016 Paris
Tel: +33 (0) 1 53 64 38 00
France

Fabricant :

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

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
Rue de la Régence 58 – 1000 Bruxelles / Brussel
Belgique / België

Tél/Tel: +32 (0)2 548 36 36
alexion.belgium@alxn.com

България

Alexion Pharma France
15 Boulevard de l'Amiral Bruix 75016 Paris
Франция

Тел.: +33 (0)1 53 64 39 50
alexion.france@alxn.com

Česká republika

Alexion Pharma France
15 Boulevard de l'Amiral Bruix 75016 Paris
Francie

Tel: +33 (0)1 53 64 39 50
alexion.france@alxn.com

Danmark

Alexion Pharma Belgium
Rue de la Régence 58 – 1000 Bruxelles
Belgien

Tlf: +32 (0)2 548 36 36
alexion.belgium@alxn.com

Deutschland

Alexion Pharma Germany
Arnulfstr. 19
80335 München
Deutschland

Tel : +49 89 45 70 91 300
alexion.germany@alxn.com

Eesti

Alexion Pharma Belgium
Rue de la Régence 58 – 1000 Brüssel
Belgia

Tel: +32 (0)2 548 36 36
alexion.belgium@alxn.com

Ελλάδα

Luxembourg/Luxemburg

Alexion Pharma Belgium
Rue de la Régence 58 - 1000 Bruxelles
Belgique

Tél/Tel: +32 (0)2 548 36 36
alexion.belgium@alxn.com

Magyarország

Alexion Pharma France
15 Boulevard de l'Amiral Bruix 75016 Paris
Franciaország

Tel: +33 (0)1 53 64 39 50
alexion.france@alxn.com

Malta

Alexion Pharma UK
Unit 14, Horizon Business Village
1, Brooklands Road, Weybridge,
Surrey KT13 OTJ
UK

Tel: +44 (0)1 932 35 9220
alexion.uk@alxn.com

Nederland

Alexion Pharma Belgium
Rue de la Régence 58 – 1000 Brussel
België

Tel: +32 (0)2 548 36 36
alexion.belgium@alxn.com

Norge

Alexion Pharma Belgium
Rue de la Régence 58 – 1000 Brussel
Belgia

Tlf: +32 (0)2 548 36 36
alexion.belgium@alxn.com

Österreich

Alexion Pharma Germany
Arnulfstr. 19
80335 München
Deutschland

Tel : +49 89 45 70 91 300
alexion.germany@alxn.com

Polska

Alexion Pharma Belgium
Rue de la Régence 58 – 1000 Βρυξέλλες
Βέλγιο

Τηλ: +32 (0)2 548 36 36
alexion.belgium@alxn.com

España

Alexion Pharma Spain
Passeig de Gràcia,
85, 4a Planta
Barcelona 08008
Espanña

Tel : +34 93 272 30 05
alexion.spain@alxn.com

France

Alexion Pharma France
15 Boulevard de l'Amiral Bruix 75016 Paris
France

Tel: +33 (0)1 53 64 39 50
alexion.france@alxn.com

Ireland

Alexion Pharma UK
Unit 14, Horizon Business Village
1, Brooklands Road, Weybridge,
Surrey KT13 OTJ
UK

Tel: +44 (0)1 932 35 9220
alexion.uk@alxn.com

Ísland

Alexion Pharma Belgium
Rue de la Régence 58 – 1000 Brussel
Belgía

Sími: +32 (0)2 548 36 36
alexion.belgium@alxn.com

Italia

Alexion Pharma Italy S.r.l.
Largo Corsia Dei Servi 3
20122 Milano
Italia

Tel: 800 915 921
alexion.italy@alxn.com

Κύπρος

Alexion Pharma France
15 Boulevard de l'Amiral Bruix 75016 Paris
Francja

Tel: +33 (0)1 53 64 39 50
alexion.france@alxn.com

Portugal

Alexion Pharma Belgium
Rue de la Régence 58 – 1000 Bruxelles
Βέλγικα

Tél/Tel: +32 (0)2 548 36 36
alexion.belgium@alxn.com

România

Alexion Pharma France
15 Boulevard de l'Amiral Bruix 75016 Paris
Franța

Tel: +33 (0)1 53 64 39 50
alexion.france@alxn.com

Slovenija

Alexion Pharma France
15 Boulevard de l'Amiral Bruix 75016 Paris
Francija

Tel: +33 (0)1 53 64 39 50
alexion.france@alxn.com

Slovenská republika

Alexion Pharma France
15 Boulevard de l'Amiral Bruix 75016 Paris
Francúzsko

Tel: +33 (0)1 53 64 39 50
alexion.france@alxn.com

Suomi/Finland

Alexion Pharma Belgium
Rue de la Régence 58 – 1000 Bryssel
Belgien

Puh/Tel: +32 (0)2 548 36 36
alexion.belgium@alxn.com

Sverige

Alexion Pharma Belgium
Rue de la Régence 58 – 1000 Βρυξέλλες
Βέλγιο

Τηλ: +32 (0)2 548 36 36
alexion.belgium@alxn.com

Latvija

Alexion Pharma Belgium
Rue de la Régence 58 – 1000 Brisele
Belgija

Tel: +32 (0)2 548 36
36alexion.belgium@alxn.com

Lietuva

Alexion Pharma Belgium
Rue de la Régence 58 – 1000 Briuselis
Belgija

Tel: +32 (0)2 548 36 36
alexion.belgium@alxn.com

Alexion Pharma Belgium
Rue de la Régence 58 – 1000 Bryssel
Belgia

Tel: +32 (0)2 548 36 36
alexion.belgium@alxn.com

United Kingdom

Alexion Pharma UK
Unit 14, Horizon Business Village
1, Brooklands Road, Weybridge,
Surrey KT13 OTJ
UK

Tel: +44 (0)1 932 35 9220
alexion.uk@alxn.com

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

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

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

1. Comment Soliris est-il présenté ?

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

2. Avant administration

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

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

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

3. Administration

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

Le patient doit être surveillé pendant l'heure qui suit la perfusion. Si un événement indésirable se produit pendant l'administration de Soliris, la perfusion peut être ralentie ou interrompue sur décision du médecin. Si la perfusion est ralentie, la durée totale de perfusion ne peut dépasser deux heures.

4. Manipulation et conservation particulières

Les flacons de Soliris doivent être conservés dans leur emballage extérieur d'origine jusqu'au moment de leur utilisation à une température comprise entre 2 et 8 °C et à l'abri de la lumière. Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption indiquée sur l'emballage.