

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Soliris 300 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Eculizumab é um anticorpo (IgG_{2/4k}) monoclonal humanizado produzido numa linha celular de NS0 por tecnologia de ADN recombinante.

Um frasco para injetáveis de 30 ml contém 300 mg de eculizumab (10 mg/ml).

Após diluição, a concentração final da solução para perfusão é de 5 mg/ml.

Excipientes com efeito conhecido: Sódio (5 mmol por frasco para injetáveis)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Solução transparente, incolor, pH 7,0.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Soliris é indicado em adultos e crianças para o tratamento de:

- Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN).
A evidência do benefício clínico é demonstrada em doentes com hemólise com sintoma(s) clínico(s) indicativos de elevada atividade de doença, independentemente da história de transfusões (ver secção 5.1).
- Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) (ver secção 5.1).
- Miastenia gravis generalizada (MGg) refratária em doentes com 6 anos de idade ou mais, positivos para o anticorpo anti-recetor da acetilcolina (AChR) (ver secção 5.1).

Soliris é indicado em adultos para o tratamento de:

- Doença do espectro da neuromielite ótica (NMO) em doentes com anticorpos anti-aquaporina-4 (AQP4) positivos com uma evolução recidivante da doença (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Soliris deve ser administrado por um profissional de saúde e sob supervisão de um médico com experiência no tratamento de doentes com doenças hematológicas, renais, neuromusculares ou neuroinflamatórias.

Pode considerar-se a perfusão no domicílio em doentes que toleraram bem as perfusões no centro hospitalar. A decisão sobre a administração de perfusões a um doente no domicílio deverá ser tomada após a avaliação e recomendação do médico assistente. As perfusões no domicílio devem ser efetuadas por um profissional de saúde qualificado.

Posologia

Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) em adultos

O regime posológico na HPN para doentes adultos (≥ 18 anos) consiste numa fase inicial de 4 semanas, seguida por uma fase de manutenção:

Fase inicial: 600 mg de Soliris administrado por perfusão intravenosa com a duração de 25 – 45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos), uma vez por semana nas primeiras 4 semanas.

- Fase de manutenção: 900 mg de Soliris administrado por perfusão intravenosa com a duração de 25 – 45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) na quinta semana, seguida de 900 mg de Soliris administrado por perfusão intravenosa com a duração de 25 – 45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos), a cada 14 ± 2 dias (ver secção 5.1).

Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa), na Miastenia Gravis generalizada refratária (MGg) e na Doença do Espectro da Neuromielite Ótica (NMO) em adultos

O regime posológico no SHUa, na MGg refratária e na doença do espectro da NMO para doentes adultos (≥ 18 anos) consiste numa fase inicial de 4 semanas seguida de uma fase de manutenção:

- Fase inicial: 900 mg de Soliris administrado por perfusão intravenosa com duração de 25 – 45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos), uma vez por semana nas primeiras 4 semanas.
- Fase de manutenção: 1200 mg de Soliris administrado por perfusão intravenosa com duração de 25 – 45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) na quinta semana, seguida de 1200 mg de Soliris administrado por perfusão intravenosa com duração de 25 – 45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos), a cada 14 ± 2 dias (ver secção 5.1).

MGg refratária

Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente atingida ao fim de 12 semanas de tratamento com Soliris. Deve considerar-se a descontinuação da terapêutica num doente que não demonstre qualquer evidência de benefício terapêutico às 12 semanas.

Doentes pediátricos com HPN, SHUa ou MGg refratária

Doentes pediátricos com HPN, SHUa ou MGg refratária com peso corporal ≥ 40 kg são tratados de acordo com as recomendações posológicas para adultos.

Nos doentes pediátricos com HPN, SHUa e MGg refratária com peso corporal inferior a 40 kg, o regime posológico do Soliris consiste em:

Peso Corporal do Doente	Fase Inicial	Fase de Manutenção
30 a < 40 kg	600 mg por semana, durante as primeiras 2 semanas	900 mg na semana 3; seguidos de 900 mg a cada 2 semanas
20 a < 30 kg	600 mg por semana, durante as primeiras 2 semanas	600 mg na semana 3; seguidos de 600 mg a cada 2 semanas
10 a < 20 kg	600 mg em dose única na semana 1	300 mg na semana 2; seguidos de 300 mg a cada 2 semanas
5 a < 10 kg	300 mg em dose única na semana 1	300 mg na semana 2; seguidos de 300 mg a cada 3 semanas

Soliris não foi estudado em doentes com HPN ou MGg refratária com peso inferior a 40 kg. A posologia de Soliris a ser utilizada em doentes pediátricos com HPN ou MGg refratária, com peso inferior a 40 kg, é idêntica às recomendações posológicas propostas para os doentes pediátricos com SHUa. Com base nos dados farmacocinéticos (PK)/farmacodinâmicos (PD) disponíveis em doentes com SHUa e HPN HPN tratados com Soliris, prevê-se que este regime posológico proposto para os doentes pediátricos, baseado no peso, resulte num perfil de eficácia e segurança semelhante ao dos adultos. Para os doentes com MGg refractária com peso inferior a 40 kg, também prevê-se que este regime posológico baseado no peso, resulte num perfil de eficácia e segurança semelhante ao dos adultos.

Soliris não foi estudado em doentes pediátricos com doença do espectro da NMO.

É necessária uma posologia suplementar de Soliris no contexto da terapêutica concomitante com plasmaferese (PP), substituição do plasma (SP) ou perfusão de plasma fresco congelado (PPfc), conforme descrito abaixo:

Tipo de Intervenção com Plasma	Dose de Soliris Mais Recente	Dose Suplementar de Soliris Com Cada Intervenção com PP/SP/PPfc	Momento da Administração da Dose Suplementar de Soliris
Plasmaferese ou substituição do plasma	300 mg	300 mg por cada plasmaferese ou sessão de substituição do plasma	No espaço de 60 minutos após cada plasmaferese ou substituição do plasma
	≥ 600 mg	600 mg por cada plasmaferese ou sessão de substituição do plasma	
Perfusão de plasma fresco congelado	≥ 300 mg	300 mg por perfusão de plasma fresco congelado	60 minutos antes de cada perfusão de plasma fresco congelado

Abreviaturas: PP/SP/PPfc = plasmaferese/substituição do plasma/perfusão de plasma fresco congelado

É necessária uma dose suplementar de Soliris no contexto do tratamento concomitante com imunoglobulina intravenosa (IgIV), conforme descrito abaixo (ver também secção 4.5):

Dose Mais Recente de Soliris	Dose Suplementar de Soliris	Momento da Administração da Dose Suplementar de Soliris
≥ 900 mg	600 mg por ciclo de IgIV	Assim que possível após o ciclo de IgIV
≤ 600 mg	300 mg por ciclo de IgIV	

Abreviatura: IgIV = imunoglobulina intravenosa

Monitorização do tratamento

Os doentes com SHUa devem ser monitorizados relativamente aos sinais e sintomas de microangiopatia trombótica (MAT) (Ver secção 4.4 Monitorização laboratorial no SHUa).

Recomenda-se a continuação do tratamento com Soliris durante a vida do doente, a não ser que a descontinuação do Soliris seja clinicamente indicada (ver secção 4.4).

Idosos

Soliris pode ser administrado a doentes com 65 ou mais anos de idade. Não existem evidências que sugiram a necessidade de quaisquer precauções especiais quando se procede ao tratamento de pessoas idosas, embora a experiência com Soliris nesta população de doentes ainda seja limitada.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.1).

Insuficiência hepática

A segurança e eficácia de Soliris não foram estudadas em doentes com insuficiência hepática.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Soliris em crianças com menos de 6 anos de idade com MGg refratária não foram estabelecidas.

A segurança e eficácia de Soliris em crianças com menos de 18 anos de idade com NMO não foram estabelecidas.

Modo de administração

Não administrar por injeção intravenosa rápida ou bólus. Soliris deve ser administrado apenas por perfusão intravenosa, como descrito em baixo.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6. A solução diluída de Soliris deve ser administrada por perfusão intravenosa durante 25 – 45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) nos adultos e 1 – 4 horas em doentes pediátricos com idade inferior a 18 anos, por linha intravenosa, uma bomba tipo seringa ou uma bomba de perfusão. Não é necessário proteger a solução diluída de Soliris da luz durante a administração ao doente.

Os doentes devem ficar sob observação durante uma hora após a perfusão. No caso da ocorrência de um acontecimento adverso durante a administração de Soliris, a perfusão pode ser abrandada ou interrompida segundo o critério do médico. No caso de diminuição da velocidade da perfusão, o tempo total de administração não pode exceder duas horas nos adultos e quatro horas em doentes pediátricos com idade inferior a 18 anos.

Existem dados limitados de segurança que suportem as perfusões no domicílio, por isso são recomendadas precauções adicionais no enquadramento doméstico, tal como a disponibilidade de tratamento de emergência de reações à perfusão ou anafiláticas. As reações à perfusão estão descritas nas Secções 4.4 e 4.8.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao eculizumab, às proteínas murinas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A terapêutica com Soliris não deve ser iniciada em doentes (ver secção 4.4):

- com infeção por *Neisseria meningitidis* não resolvida
- que não estejam vacinados contra *Neisseria meningitidis* a menos que recebam tratamento profilático com antibióticos apropriados até 2 semanas após a vacinação.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Não se prevê que Soliris afete a componente aplástica da anemia em doentes com HPN.

Infeção meningocócica

Devido ao seu mecanismo de ação, a utilização de Soliris aumenta a suscetibilidade dos doentes a infeção meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Pode ocorrer doença meningocócica devida a qualquer um dos serogrupos. No sentido de reduzir o risco de infeção, todos os doentes devem ser vacinados pelo menos 2 semanas antes de receber Soliris a menos que o risco de atrasar a terapêutica com Soliris ultrapasse os riscos de desenvolver uma infeção meningocócica. Os doentes que iniciem tratamento com Soliris em menos de 2 semanas após receberem a vacina meningocócica tetravalente devem receber tratamento com antibióticos profiláticos apropriados até 2 semanas após a vacinação. Recomenda-se a vacinação contra os serogrupos A, C, Y, W 135 na prevenção dos serogrupos meningocócicos patogénicos mais comuns. Quando disponível, também se recomenda a vacina contra

o serogrupo B. Os doentes devem ser vacinados ou revacinados de acordo com as orientações nacionais de vacinação atuais para uso de vacinação.

A vacinação pode ativar mais o complemento. Como resultado, doentes com patologias mediadas pelo complemento, incluindo HPN, SHUa, MGg refratária e doença do espectro da NMO, podem experienciar sinais e sintomas exacerbados subjacentes às suas doenças, como a hemólise (HPN), MAT (SHUa), exacerbação da MG (MGg refratária) ou recaída (doença do espectro da NMO). Consequentemente, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto aos sintomas da doença após a vacinação recomendada.

A vacinação pode não ser suficiente para prevenir a infeção meningocócica. Devem ponderar-se as orientações oficiais sobre o uso adequado de agentes antibacterianos. Foram notificados casos graves ou fatais de infeção meningocócica em doentes tratados com Soliris. A sépsis é uma manifestação frequente das infeções meningocócicas em doentes tratados com Soliris (ver secção 4.8). Todos os doentes devem ser monitorizados para a deteção de sinais precoces de infeção meningocócica, examinados de imediato no caso de suspeita de infeção e, se necessário, tratados com antibióticos apropriados. Os doentes devem ser informados sobre estes sinais e sintomas e as medidas a tomar para procurar cuidados médicos imediatos. Os médicos devem discutir os benefícios e os riscos da terapêutica com Soliris com os doentes e fornecer-lhes uma brochura informativa do doente e um cartão de segurança do doente (ver Folheto Informativo para uma descrição).

Outras infeções sistémicas

Devido ao seu mecanismo de ação, o tratamento com Soliris deve ser administrado com precaução nos doentes com infeções sistémicas ativas. Os doentes podem ter suscetibilidade aumentada para infeções, especialmente por *Neisseria* e bactérias encapsuladas. Foram notificadas infeções graves por *Neisseria* spp. (exceto *Neisseria meningitidis*), incluindo infeções gonocócicas disseminadas. Os doentes devem receber informação, através do Folheto Informativo, para uma maior sensibilização relativamente às infeções graves potenciais e aos seus sinais e sintomas. Os médicos devem aconselhar os doentes sobre a prevenção da gonorreia.

Reações à perfusão

A administração de Soliris pode resultar em reações à perfusão ou em imunogenicidade suscetível de causar reações alérgicas ou de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia). Nos ensaios clínicos, um (0,9%) doente com MGg refratária teve uma reação à perfusão que exigiu a descontinuação de Soliris. Nenhum doente pediátrico com HPN, SHUa, MGg refratária ou doença do espectro da NMO apresentou uma reação à perfusão que implicasse a interrupção do tratamento com Soliris. A administração de Soliris deve ser interrompida em todos os doentes que façam reações graves à perfusão e deverão receber tratamento médico adequado.

Imunogenicidade

Foram detetadas, raramente, respostas de anticorpos em doentes tratados com Soliris em todos os estudos clínicos. Nos estudos de HPN controlados com placebo foram notificadas respostas de baixo nível de anticorpos com uma frequência (3,4%) semelhante à do placebo (4,8%).

Em doentes com SHUa tratados com Soliris, os anticorpos ao Soliris foram detetados em 3/100 (3%) pelo ensaio ECL com técnica de *bridging*. 1/100 (1%) dos doentes com SHUa tiveram valores positivos baixos para anticorpos neutralizadores.

Num estudo de MGg refratária controlado com placebo, nenhum (0/62) dos doentes tratados com Soliris demonstrou uma resposta com anticorpos antifármaco durante as 26 semanas de tratamento ativo, enquanto que num estudo de extensão de MGg refratária, um total de 3/117 (2,6%) do global apresentaram AAF positivos em qualquer visita pós-início do estudo. Os resultados de AAF positivos pareceram ser transitórios, dado que não se observaram títulos positivos nas visitas subsequentes e não houve quaisquer observações clínicas nestes doentes que sugerissem um efeito de títulos de AAF positivos.

Num estudo controlado com placebo sobre a doença do espectro da NMO, 2/95 (2,1%) dos doentes tratados com Soliris apresentaram uma resposta com anticorpos antifármaco (ACFx) após o início do estudo. Ambos os doentes foram negativos para os anticorpos neutralizantes. As amostras positivas para AcFx tinham uma concentração baixa e de natureza transitória. Não se observou qualquer correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou os acontecimentos adversos.

Imunização

Antes do início da terapêutica com Soliris, recomenda-se que os doentes com HPN, SHUa, MGg refratária e doença do espectro da NMO iniciem a imunização de acordo com as diretrizes de imunização em vigor. Adicionalmente, todos os doentes devem ser vacinados contra infeções meningocócicas pelo menos 2 semanas antes do tratamento com Soliris, a menos que o risco de atrasar o tratamento com Soliris ultrapasse os riscos de desenvolver uma infeção meningocócica. Os doentes que iniciem tratamento com Soliris em menos de 2 semanas após receberem a vacina meningocócica tetravalente devem receber tratamento com antibióticos profiláticos apropriados até 2 semanas após a vacinação. Recomenda-se a utilização de vacinas contra os serogrupos A, C, Y, W 135 na prevenção dos serogrupos meningocócicos patogénicos mais comuns. Quando disponível, também se recomenda a vacina contra o serogrupo B (ver Infeção Meningocócica).

Os doentes com idade inferior a 18 anos devem ser vacinados contra o *Haemophilus influenzae* e infeções pneumocócicas, e necessitam de seguir rigorosamente as recomendações nacionais de vacinação para cada grupo etário.

A vacinação pode ativar mais o complemento. Como resultado, doentes com patologias mediadas pelo complemento, incluindo HPN, SHUa, MGg refratária e doença do espectro da NMO, podem experienciar sinais e sintomas exacerbados subjacentes às suas doenças, como a hemólise (HPN), MAT (SHUa), exacerbação da MG (MGg refratária) ou recaída (doença do espectro da NMO). Consequentemente, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto aos sintomas da doença após a vacinação recomendada.

Terapêutica anticoagulante

O tratamento com Soliris não deverá alterar o tratamento anticoagulante.

Terapêuticas imunossupressoras e anticolinesterase

MGg refratária

Quando há redução ou descontinuação das terapêuticas imunossupressoras e anticolinesterase, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para quaisquer sinais de exacerbação da doença.

Doença do espectro da neuromielite ótica

Quando há redução ou descontinuação da terapêutica imunossupressora, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para quaisquer sinais e sintomas de uma potencial recaída da doença do espectro da NMO.

Monitorização laboratorial na HPN

Os doentes com HPN devem ser monitorizados para a deteção de sinais e sintomas de hemólise intravascular, incluindo os níveis séricos da lactato desidrogenase (LDH). Os doentes com HPN a receber tratamento com Soliris devem ser monitorizados de forma semelhante para a deteção de hemólise intravascular através da medição dos níveis da LDH, podendo necessitar de um ajuste de dose dentro do calendário posológico recomendado de 14 ± 2 dias durante a fase de manutenção (até cada 12 dias).

Monitorização laboratorial no SHUa

Os doentes com SHUa a receber tratamento com Soliris devem ser monitorizados para a deteção de microangiopatia trombótica através da contagem de plaquetas, níveis séricos da LDH e creatinina sérica, podendo necessitar de um ajuste de dose dentro do calendário posológico recomendado de 14 ± 2 dias durante a fase de manutenção (até cada 12 dias).

Descontinuação do tratamento na HPN

Caso os doentes com HPN abandonem o tratamento com Soliris devem ser monitorizados de perto para a deteção de sinais e sintomas de hemólise intravascular grave. A hemólise grave é identificada por níveis séricos de LDH superiores aos níveis anteriores ao tratamento, em conjunto com qualquer dos sinais seguintes: decréscimo absoluto superior a 25% de clones HPN (na ausência de diluição devida a transfusão) numa semana ou menos; nível de hemoglobina < 5 g/dl ou um decréscimo > 4 g/dl numa semana ou menos; angina; alteração no estado mental; um aumento de 50% no nível de creatinina sérica; ou trombose. Os doentes que abandonam o tratamento com Soliris devem ser mantidos sob observação durante pelo menos 8 semanas, para a possível deteção de hemólise grave e outras reações.

Caso ocorra hemólise grave após a interrupção do tratamento com Soliris, devem ser considerados os seguintes procedimentos/tratamentos: transfusão de sangue (concentrado de eritrócitos), transfusão de substituição caso a contagem de eritrócitos HPN seja $> 50\%$ da contagem de eritrócitos totais por citometria de fluxo; anticoagulação; corticosteroides; ou reinstituição de Soliris. Nos estudos clínicos com doentes com HPN, 16 doentes abandonaram o tratamento com Soliris. Não se observou a ocorrência de hemólise grave.

Descontinuação do tratamento no SHUa

Foram observadas complicações graves da microangiopatia trombótica (MAT) desde 4 e até 127 semanas após a descontinuação do tratamento com Soliris em alguns doentes. A descontinuação do tratamento apenas deverá ser considerada se medicamente justificável.

Em estudo clínicos com doentes com SHUa, 61 doentes (21 doentes pediátricos) descontinuaram o tratamento com uma mediana de período de acompanhamento de 24 semanas. Foram observadas quinze complicações graves da microangiopatia trombótica (MAT) em 12 doentes após a descontinuação do tratamento, e ocorreram 2 complicações graves da MAT e outros 2 doentes que receberam um regime posológico reduzido de Soliris fora do regime posológico aprovado (ver secção 4.2). Ocorreram complicações graves da MAT em doentes independentemente de terem uma mutação genética identificada, polimorfismo de alto risco ou auto-anticorpo. Complicações médicas graves adicionais ocorreram nesses doentes, incluindo agravamento grave da função renal, hospitalização relacionada com a doença e progressão para doença renal terminal com necessidade de diálise. Apesar do re-início da terapêutica com Soliris após descontinuação, a progressão para doença renal terminal ocorreu em um doente.

Caso os doentes com SHUa abandonem o tratamento com Soliris devem ser monitorizados de perto para a deteção de sinais e sintomas de complicações graves da microangiopatia trombótica. A monitorização pode ser insuficiente para prever ou prevenir complicações graves da microangiopatia trombótica em doentes com SHUa após o abandono do tratamento com Soliris.

As complicações graves da microangiopatia trombótica após a descontinuação do tratamento podem ser identificadas por (i) quaisquer duas avaliações, ou avaliação repetida, de qualquer um dos seguintes: uma diminuição da contagem de plaquetas em 25% ou mais relativamente ao valor no início do tratamento, ou ao valor mais elevado da contagem de plaquetas durante o tratamento com Soliris; um aumento de 25% ou mais nos níveis da creatinina sérica relativamente ao valor no início do tratamento, ou ao valor mais baixo durante o tratamento com Soliris; ou, um aumento nos níveis séricos da LDH em 25% ou mais relativamente ao valor no início do tratamento, ou ao valor mais baixo durante o tratamento com Soliris; ou (ii) qualquer um dos seguintes: alteração da função mental ou convulsões; angina ou dispneia; ou trombose.

Caso ocorram complicações graves da microangiopatia trombótica após a interrupção de Soliris, deve considerar-se a reinstituição do tratamento com Soliris, medidas de suporte com SP/PP, ou medidas de suporte apropriadas específicas para cada órgão incluindo suporte renal com diálise, suporte respiratório com ventilação mecânica ou anticoagulação.

Descontinuação do tratamento da MGg refratária:

A utilização de Soliris no tratamento da MGg refratária foi estudada apenas no âmbito da administração crónica. Os doentes que descontinuem o tratamento com Soliris devem ser cuidadosamente monitorizados para despistar sinais e sintomas de exacerbação da doença.

Descontinuação do tratamento da doença do espectro da NMO:

A utilização de Soliris no tratamento da doença do espectro da NMO foi estudada apenas no contexto da administração crónica e não foi caracterizado o efeito da descontinuação de Soliris. Os doentes que descontinuem o tratamento com Soliris devem ser cuidadosamente monitorizados para quaisquer sinais e sintomas de uma potencial recaída da doença do espectro da NMO.

Materiais educacionais

Todos os médicos que pretendam prescrever Soliris devem garantir que estão familiarizados com o guia do médico para prescrição. Os médicos devem discutir os benefícios e os riscos da terapêutica com Soliris com os doentes e fornecer-lhes uma brochura informativa do doente e um cartão de segurança do doente. Os doentes devem ser instruídos para procurarem cuidados médicos de imediato caso apresentem febre, cefaleias acompanhadas de febre e/ou rigidez no pescoço ou sensibilidade à luz, uma vez que estes sinais poderão ser indicativos de infeção meningocócica.

Teor em sódio

Quando diluído com uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%), este medicamento contém 0,88 g de sódio por 240 ml na dose máxima, equivalente a 44% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Quando diluído com uma solução injetável de cloreto de sódio de 4,5 mg/ml (0,45%), este medicamento contém 0,67 g de sódio por 240 ml na dose máxima, equivalente a 33,5% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. Com base no potencial efeito de inibição do eculizumab na citotoxicidade dependente do complemento do rituximab, o eculizumab poderá reduzir os efeitos farmacodinâmicos esperados do rituximab.

A substituição do plasma (SP), a plasmaferese (PP), a perfusão de plasma fresco congelado (PPfc) e a imunoglobulina intravenosa (IgIV) demonstraram reduzir os níveis séricos de eculizumab. É necessária uma dose suplementar de eculizumab nestes contextos. Ver secção 4.2 para obter orientação em caso de tratamento concomitante com PE, PP, PPfc ou IgIV.

A utilização concomitante de eculizumab com imunoglobulina intravenosa (IVIg) pode reduzir a eficácia do eculizumab. Há que monitorizar atentamente para ver se ocorre uma redução da eficácia do eculizumab.

A utilização concomitante de eculizumab com bloqueadores do recetor Fc neonatal (FcRn) poderá diminuir as exposições sistémicas e reduzir a eficácia do eculizumab. Há que monitorizar atentamente para ver se ocorre uma redução da eficácia do eculizumab.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Deve considerar-se a utilização de contraceção adequada para prevenir a gravidez e durante, pelo menos, 5 meses após a última dose do tratamento com eculizumab em mulheres com potencial para engravidar.

Gravidez

Não existem estudos bem controlados em mulheres grávidas tratadas com eculizumab. Uma quantidade limitada de dados em mulheres grávidas expostas ao eculizumab (menos de 300 resultados de gravidez) indicam que não há um risco acrescido de malformações fetais ou de toxicidade fetal/neonatal. Contudo, dada a ausência de estudos bem controlados, as incertezas mantêm-se. Por conseguinte, recomenda-se uma análise individual do benefício-risco antes de se iniciar o tratamento, e durante o tratamento com eculizumab em mulheres grávidas. Se o tratamento for considerado necessário durante a gravidez, recomenda-se uma monitorização materna e fetal cuidadosa, de acordo com as diretrizes locais.

Não foram efetuados estudos de reprodução com eculizumab em animais (ver secção 5.3).

Sabe-se que a IgG humana atravessa a barreira placentária humana e, por conseguinte, o eculizumab poderá potencialmente causar a inibição do complemento terminal na circulação fetal. Como tal, Soliris só deve ser administrado a uma mulher grávida se for claramente necessário.

Amamentação

Não são esperados quaisquer efeitos sobre os recém-nascidos/lactentes amamentados, uma vez que os dados limitados disponíveis sugerem que o eculizumab não é excretado no leite humano. Contudo, devido às limitações dos dados disponíveis, devem considerar-se os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e para a saúde juntamente com a necessidade clínica da mãe em receber eculizumab e quaisquer potenciais efeitos adversos do eculizumab na criança amamentada ou na doença subjacente da mãe.

Fertilidade

Não foram realizados estudos específicos com eculizumab na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Soliris sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Dados de suporte de segurança foram obtidos a partir de 33 ensaios clínicos que incluíram 1555 doentes expostos ao eculizumab em populações de doença mediada pelo complemento, incluindo HPN, SHUa, MGg refratária e doença do espectro da NMO. A reação adversa mais frequente foi cefaleias (ocorreram principalmente na fase inicial de administração da dose), e a reação adversa mais grave foi a infeção meningocócica.

Lista tabelada das reações adversas

O Quadro 1 apresenta as reações adversas provenientes da notificação espontânea e dos ensaios clínicos concluídos com eculizumab, incluindo estudos em HPN, SHUa, MGg refratária e doença do espectro da NMO. As reações adversas notificadas com muita frequência ($\geq 1/10$), com frequência ($\geq 1/100$, $< 1/10$), com pouca frequência ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ou raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) com

eculizumab são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e termo preferido. Dentro de cada grupo de frequências, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Quadro 1: Reações adversas notificadas nos ensaios clínicos com eculizumab, incluindo doentes com HPN, SHUa, MGg refratária e doença do espectro da NMO, bem como a partir da experiência pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Muito Frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100, <1/10)	Pouco Frequentes (≥1/1000, <1/100)	Raros (≥1/10 000, <1/1000)
Infeções e infestações		Pneumonia Infeção do trato respiratório superior, Bronquite, Nasofaringite, Infeção do trato urinário, Herpes oral	Infeção meningocócica ^b , Sépsis, Choque séptico, Peritonite, Infeção do trato respiratório inferior, Infeção fúngica, Infeção viral, Abscesso ^a , Celulite, Gripe, Infeção gastrointestinal, Cistite, Infeção, Sinusite, Infeção gengival	Infeção por Aspergillus ^c , Artrite bacteriana ^c , Infeção gonococal do trato genitourinário, Infeção por Haemophilus influenza, Impetigo.
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)				Melanoma maligno, Síndrome mielodisplástico
Doenças do sangue e do sistema linfático		Leucopenia, Anemia	Trombocitopenia, Linfopenia	Hemólise*, Fator de coagulação anormal, Aglutinação de glóbulos vermelhos, Coagulopatia
Doenças do sistema imunitário			Reação anafilática, Hipersensibilidade	
Doenças endócrinas				Doença de Basedow
Doenças do metabolismo e da nutrição			Diminuição do apetite	
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia	Depressão, Ansiedade, Mudanças bruscas de humor, Alterações do sono	Sonhos anormais
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Tonturas	Parestesia, Tremor, Disgeusia, Síncope	
Afeções oculares			Visão desfocada	Irritação da conjuntiva
Afeções do ouvido e do labirinto			Acufenos, Vertigens	
Cardiopatias			Palpitações	
Vasculopatias		Hipertensão	Hipertensão acelerada, Hipotensão, Afrontamentos, Perturbações venosas	Hematoma
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse, Dor orofaríngea	Dispneia, Epistaxis, Irritação da garganta, Congestão nasal, Rinorreia	
Doenças gastrointestinais		Diarreia, Vômitos, Náuseas, Dor abdominal,	Obstipação, Dispepsia, Distensão abdominal	Refluxo gastroesofágico, Dor gengival
Afeções hepatobiliares				Icterícia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea, Prurido, Alopecia	Urticária, Eritema, Petéquias, Hiperidrose, Pele seca, Dermatite	Despigmentação cutânea

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia, Mialgia, Dor nas extremidades	Espasmos musculares, Dor óssea, Dor de costas, Dor de pescoço	Trismo, Inchaço das articulações
Doenças renais e urinárias			Compromisso renal, Disúria, Hematúria	
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Ereção espontânea	Alterações menstruais
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Pirexia, Fadiga, Doença do tipo gripal	Edema, Desconforto no peito, Astenia, Dor no peito, Dor no local da perfusão, Arrepios	Extravasamento, Parestesia no local de perfusão, Sensação de calor
Exames complementares de diagnóstico			Aumento da alanina aminotransferase, Aumento da aspartato aminotransferase, Aumento da gama-glutamilttransferase, Diminuição do hematócrito, Diminuição da hemoglobina	Teste de Coombs positivo ^c
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Reação relacionada com a perfusão		

Incluiu os estudos: Asma (C07-002), SHUa (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), Dermatomiosite (C99-006), MGg refratária (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), Doença do Espectro da Neuromielite Ótica (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), Psoríase (C99-007), AR (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-SHU (C11-001), LES (C97-002). MedDRA versão 24.1.

*Ver parágrafo Descrição de reações adversas selecionadas.

^a Abscesso inclui o seguinte grupo de TPs: Abscesso do membro, Abscesso do cólon, Abscesso renal, Abscesso subcutâneo, Abscesso dentário, Abscesso hepatosplênico, Abscesso periretal, Abscesso retal.

^b Infecção meningocócica inclui o seguinte grupo de TPs: Infecção meningocócica, sépsis meningocócica, Meningite meningocócica, Infecção por *Neisseria*.

^cRAMs identificadas nas notificações pós-comercialização

Descrição de reações adversas selecionadas

Em todos os estudos clínicos, a reação adversa mais grave foi a sépsis meningocócica, que é uma manifestação frequente das infeções meningocócicas em doentes tratados com Soliris (ver secção 4.4). Foram notificados outros casos de *Neisseria spp.*, incluindo sépsis por *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp.* não especificadas.

Foram detetados anticorpos ao Soliris em 2% dos doentes com HPN utilizando um ensaio ELISA, 3% dos doentes com SHUa e 2% dos doentes com doença do espectro da NMO, utilizando o ensaio ECL com técnica de *bridging*. Não se observaram anticorpos antifármaco em estudos controlados com placebo na MGg refratária. Tal como acontece com todas as proteínas, existe um potencial de imunogenicidade.

Foram notificados casos de hemólise no contexto de falha ou atraso na administração de Soliris em ensaios clínicos em HPN (ver também a secção 4.4).

Foram notificados casos de complicações de microangiopatia trombótica no contexto de falha ou atraso na administração de Soliris em ensaios clínicos em SHUa (ver também a secção 4.4).

População pediátrica

Em crianças e adolescentes com HPN (com idade entre os 11 e os 18 anos) incluídos no estudo pediátrico em HPN M07-005, o perfil de segurança mostrou-se similar ao observado em doentes adultos com HPN. A reação adversa mais frequente notificada em doentes pediátricos foi cefaleia.

Em doentes pediátricos com SHUa (com idades entre os 2 meses e 18 anos) incluídos nos estudos em SHUa, C08-002, C08-003, C09-001r e C10-003, o perfil de segurança mostrou-se similar ao observado em doentes adultos com SHUa. O perfil de segurança nos diferentes subgrupos etários pediátricos mostra-se semelhante.

Em doentes pediátricos com MGg refratária (com 12 a 18 anos de idade) incluídos no estudo ECU-MG-303, o perfil de segurança pareceu ser semelhante ao que foi observado em doentes adultos com MGg refratária.

Soliris não foi estudado em doentes pediátricos com doença do espectro da NMO.

População idosa

Não foram notificadas diferenças globais na segurança entre os doentes idosos (≥ 65 anos de idade) e mais jovens (< 65 anos de idade) com MGg refratária (ver secção 5.1).

Doentes com outras patologias

Dados de Segurança de Outros Estudos Clínicos

Os dados em que se baseia a segurança foram obtidos em 12 estudos clínicos concluídos que incluíram 934 doentes expostos a eculizumab em outras populações de doentes afetadas por outras patologias que não a HPN, SHUa, MGg refratária ou doença do espectro da NMO. Um doente não vacinado diagnosticado com glomerulonefropatia membranosa idiopática contraiu meningite meningocócica. As reações adversas notificadas em doentes com outra doença que não a HPN, SHUa, MGg refratária ou doença do espectro da NMO, foram similares àquelas que foram notificadas em doentes com HPN, SHUa, MGg refratária ou doença do espectro da NMO (ver Quadro 1 acima). Não surgiram reações adversas específicas nestes ensaios clínicos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem em nenhum dos estudos clínicos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressor seletivo, código ATC: L04AJ01

Soliris é um anticorpo IgG_{2/4κ} monoclonal humanizado recombinante que se liga à proteína humana C5 do complemento e inibe a ativação do complemento terminal. O anticorpo Soliris contém regiões constantes humanas e regiões murinas determinantes da complementaridade enxertadas na estrutura de regiões variáveis de cadeia leve e pesada humana. Soliris é composto por duas cadeias pesadas, com 448 aminoácidos, e duas cadeias leves, com 214 aminoácidos, tendo um peso molecular de aproximadamente 148 kDa.

Soliris é produzido num sistema de expressão de mieloma murino (linha celular NS0) e é purificado por afinidade e cromatografia de troca iónica. O processo de fabrico da substância ativa do medicamento inclui também inativação viral específica bem como procedimentos de remoção.

Mecanismo de ação

O eculizumab, a substância ativa de Soliris, é um inibidor do complemento terminal que se liga de forma específica à proteína C5 do complemento, com alta afinidade, inibindo, deste modo, a sua clivagem em C5a e C5b e impedindo a geração do complexo do complemento terminal C5b-9. O eculizumab preserva os componentes iniciais da ativação do complemento que são essenciais para a opsonização dos microrganismos e para a remoção dos complexos imunitários.

Em doentes com HPN, a ativação não controlada do complemento terminal e a consequente hemólise intravascular mediada pelo complemento são bloqueadas com o tratamento com Soliris.

Na maioria dos doentes com HPN, concentrações séricas de eculizumab correspondentes a aproximadamente 35 microgramas/ml são suficientes para a inibição essencialmente completa da hemólise intravascular mediada pelo complemento terminal.

Na HPN, a administração crónica de Soliris resultou numa redução rápida e sustentada da atividade hemolítica mediada pelo complemento.

Em doentes com SHUa, a ativação não controlada do complemento terminal e a consequente microangiopatia trombótica mediada pelo complemento são bloqueadas com o tratamento com Soliris. Todos os doentes tratados com Soliris, quando administrado como recomendado, demonstraram uma redução rápida e sustentada na atividade do complemento terminal. Em todos os doentes com SHUa, concentrações séricas de eculizumab correspondentes a aproximadamente 50-100 microgramas/ml são suficientes para a inibição essencialmente completa da atividade do complemento terminal. No SHUa, a administração crónica de Soliris resultou numa redução rápida e sustentada da microangiopatia trombótica mediada pelo complemento.

Em doentes com MGg refratária, a ativação terminal, não controlada, do complemento provoca lise dependente do complexo de ataque à membrana (*membrane attack complex* - MAC) e inflamação dependente de C5a na junção neuromuscular (NMJ) levando a falha de transmissão neuromuscular. A administração crónica de Soliris resulta numa inibição imediata, completa e duradoura da atividade terminal do complemento (concentrações séricas de eculizumab ≥ 116 microgramas/ml).

Em doentes com doença do espectro da NMO, a ativação não controlada do complemento terminal causada por autoanticorpos contra a AQP4 leva à formação de MAC e inflamação dependente do C5a, o que resulta em necrose astrocitária e num aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, assim como na morte dos oligodendrócitos e neurónios circundantes. A administração crónica de Soliris resulta na inibição imediata, completa e continuada da atividade do complemento terminal (concentrações séricas de eculizumab ≥ 116 microgramas/ml).

Eficácia e segurança clínicas

Hemoglobinúria Paroxística Noturna

A segurança e eficácia de Soliris em doentes hemolíticos com HPN foram avaliadas num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 26 semanas (C04-001). Os doentes com HPN foram também tratados com Soliris num estudo com um braço único de 52 semanas (C04-002) e num estudo de extensão de longa duração (E05-001). Os doentes receberam vacinação meningocócica antes de receberem Soliris. Em todos os estudos, a dose de eculizumab foi de 600 mg todos os 7 ± 2 dias durante 4 semanas, a que se seguiram 900 mg 7 ± 2 dias mais tarde e, depois, 900 mg todos os 14 ± 2 dias até ao final do estudo. Soliris foi administrado por perfusão intravenosa com uma duração de 25 – 45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos). Foi também iniciado um Registo observacional não-intervencional em doentes com HPN (M07-001) para caracterizar a história natural da HPN em doentes não tratados e os resultados clínicos durante o tratamento com Soliris.

No estudo C04-001 (TRIUMPH), foram incluídos doentes com HPN que tinham recebido pelo menos 4 transfusões nos 12 meses precedentes, com confirmação de pelo menos 10% de células HPN por citometria de fluxo e com contagens de plaquetas correspondentes a, pelo menos, 100 000/microlitro. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente pelo braço Soliris (n = 43) ou placebo (n = 44). Antes da aleatorização, todos os doentes foram sujeitos a um período inicial de observação para confirmar a necessidade de transfusão de eritrócitos e para identificar a concentração de hemoglobina (o “valor de referência”) que iria definir a estabilização dos valores de hemoglobina e os resultados de transfusões. O valor de referência de hemoglobina era inferior ou igual a 9 g/dl em doentes sintomáticos e inferior ou igual a 7 g/dl em doentes assintomáticos. Os parâmetros primários de avaliação da eficácia foram a estabilização da hemoglobina (doentes que mantiveram uma concentração de hemoglobina acima do valor de referência de hemoglobina evitando a necessidade de transfusão de eritrócitos durante o período total de 26 semanas) e a necessidade de transfusão de sangue. A fadiga e a qualidade de vida relacionada com aspetos de saúde foram parâmetros de avaliação secundários relevantes. A hemólise foi monitorizada principalmente pela medição de níveis séricos de LDH e a proporção de eritrócitos HPN foi monitorizada por citometria de fluxo. Os doentes que recebiam anticoagulantes e corticosteroides sistémicos no início do tratamento continuaram esta medicação. As principais características no início do estudo eram equilibradas (ver Quadro 2).

No estudo não controlado C04-002 (SHEPHERD), doentes com HPN que tinham recebido pelo menos uma transfusão nos 24 meses precedentes e apresentando, pelo menos, 30 000 plaquetas/microlitro, receberam Soliris durante um período de 52 semanas. Medicamentos concomitantes incluíram agentes antitrombóticos em 63% dos doentes e corticosteroides sistémicos em 40% dos doentes. As características no início do estudo são apresentadas no Quadro 2.

Quadro 2: Dados demográficos e características dos doentes nos estudos C04-001 e C04-002

Parâmetro	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Soliris N = 97
Média de idades (DP)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Sexo - Feminino (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Antecedentes de anemia aplástica ou síndromes mielodisplásicas (SMD) (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Anticoagulantes concomitantes (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Tratamentos concomitantes com esteroides/imunossupressores (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Abandono do tratamento	10	2	1
Concentrados de eritrócitos nos 12 meses precedentes (mediana (Q1,Q3))	17,0 (13,5; 25,0)	18,0 (12,0; 24,0)	8,0 (4,0; 24,0) ⁴
Nível médio de hemoglobina (g/dl) no valor de referência (DP)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/A
Níveis de LDH antes do tratamento (mediana, U/l)	2 234,5	2 032,0	2 051,0
Hemoglobina livre no início do estudo (mediana, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

No estudo TRIUMPH, os doentes tratados com Soliris apresentaram uma redução significativa da hemólise ($p < 0,001$) resultando numa melhoria da anemia, indicada por um aumento da estabilização da hemoglobina e pela redução da necessidade de transfusões de eritrócitos, em comparação com os doentes tratados com placebo (ver Quadro 3). Estes efeitos foram observados nos doentes de cada um dos três níveis de transfusão de eritrócitos antes do estudo (4 – 14 unidades; 15 – 25 unidades; > 25 unidades). Após 3 semanas de tratamento com Soliris, os doentes referiram menor fadiga e uma melhoria na qualidade de vida relacionada com aspetos de saúde. Devido ao tamanho da amostra e à duração do estudo, os efeitos de Soliris sobre acontecimentos trombóticos não puderam ser avaliados. No estudo SHEPHERD, 96 dos 97 doentes incluídos completaram o estudo (um doente morreu na

sequência de um acontecimento trombótico). Durante o período do tratamento, manteve-se uma redução na hemólise intravascular, medida pelos níveis séricos de LDH, a qual resultou no aumento da capacidade de evitar transfusões, numa redução da necessidade de transfusões de eritrócitos e numa redução da fadiga. (ver Quadro 3)

Quadro 3: Resultados de eficácia C04-001 e C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Valor de p	Soliris N = 97	Valor de p
Percentagem de doentes com níveis de hemoglobina estabilizados no final do estudo	0	49	< 0,001	N/A	
Concentrados de eritrócitos transfundidos durante o tratamento (mediana)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Nenhuma necessidade de transfusão durante o tratamento (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Níveis da LDH no final do estudo (mediana, U/l)	2.167	239	< 0,001	269	< 0,001
AUC da LDH no final do estudo (mediana, U/l x Dia)	411.822	58.587	< 0,001	-632.264	< 0,001
Hemoglobina livre no final do estudo (mediana, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Fadiga (dimensão do efeito)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* Os resultados do estudo C04-002 referem-se a comparações dos valores antes *versus* depois do tratamento.

Dos 195 doentes originários dos estudos C04-001, C04-002 e outros estudos iniciais, os doentes com HPN tratados com Soliris foram incluídos num estudo de extensão de longo prazo (E05-001). Todos os doentes mantiveram uma redução da hemólise intravascular durante o período total de exposição a Soliris, que variou entre os 10 e os 54 meses. Observaram-se menos acontecimentos trombóticos com o tratamento com Soliris do que no mesmo período de tempo anterior ao tratamento. No entanto, esta observação foi demonstrada em ensaios clínicos não controlados.

O registo HPN (M07-001) foi usado para avaliar a eficácia de Soliris em doentes com HPN sem história de transfusão de eritrócitos. Estes doentes tinham uma atividade de doença elevada, definida por hemólise elevada ($LDH \geq 1,5 \times ULN$) e a presença do(s) sintoma(s) clínicos relacionado(s) seguinte(s): fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, falta de ar (dispneia), anemia (hemoglobina < 100 g/l), acontecimentos adversos vasculares graves (incluindo trombose), disfagia, ou disfunção erétil.

No Registo HPN, observou-se nos doentes tratados com Soliris uma redução na hemólise e sintomas associados. Aos 6 meses, os doentes tratados com Soliris sem história de transfusão de eritrócitos tiveram uma redução significativa ($p < 0,001$) dos níveis de LDH (mediana de LDH de 305 U/l; Quadro 4). Para além disso, 74% dos doentes sem história de transfusão e tratados com Soliris tiveram efeitos clinicamente significativos na escala FACIT-Fadiga (i.e., aumento em 4 pontos ou mais) e 84% na escala EORTC de fadiga (i.e., diminuição em 10 pontos ou mais).

Quadro 4: Resultados de eficácia (níveis de LDH e FACIT-Fadiga) em doentes com HPN sem história de transfusão de eritrócitos no M07-001

M07-001	
Parâmetro	Soliris Sem transfusão
Nível de LDH de base (mediana, U/l)	N = 43 1447
Nível de LDH aos 6 meses (mediana, U/l)	N = 36 305
Escala FACIT-Fadiga de base (mediana)	N = 25 32
Escala FACIT- Fadiga na ultima avaliação disponível (mediana)	N = 31 44

FACIT-Fadiga é medida numa escala de 0-52, com valores mais altos indicando menos fadiga

Síndrome Hemolítico Urémico Atípico

Foram usados os dados de 100 doentes em quatro estudos prospetivos controlados, três em doentes adultos e adolescentes (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004) um em doentes pediátricos (C10-002) e 30 doentes num estudo retrospectivo (C09-001r) para avaliar a eficácia de Soliris no tratamento do SHUa.

O C08-002A/B foi um estudo prospetivo, controlado e em desocultação que decorreu em doentes na fase inicial do SHUa com evidência de manifestações clínicas de microangiopatia trombótica com uma contagem de plaquetas $\leq 150 \times 10^9/l$ apesar da terapêutica com SP/PP, e com valores de LDH e de creatinina sérica acima dos limites superiores normais. O C08-003A/B foi um estudo prospetivo, controlado e em desocultação que decorreu em doentes numa fase mais tardia do SHUa sem evidência aparente de manifestações clínicas de microangiopatia trombótica e a receberem terapêutica crónica com SP/PP (≥ 1 tratamento de SP/PP a cada duas semanas e não mais que 3 tratamentos de SP/PP/semana durante pelo menos 8 semanas antes da primeira dose). Em ambos os estudos prospetivos os doentes foram tratados com Soliris durante 26 semanas e a maioria dos doentes foi incluída num estudo de extensão de longa duração em desocultação. Todos os doentes incluídos em ambos os estudos prospetivos tinham um nível de ADAMTS-13 acima de 5%.

Os doentes receberam vacinação meningocócica antes do tratamento com Soliris ou receberam tratamento profilático com os antibióticos apropriados até 2 semanas após a vacinação. Em todos os estudos, a dose de Soliris em doentes adultos e adolescentes com SHUa foi de 900 mg a cada 7 ± 2 dias durante 4 semanas, a que se seguiram 1200 mg 7 ± 2 dias mais tarde, e posteriormente 1200 mg a cada 14 ± 2 dias durante a duração do estudo. Soliris foi administrado por perfusão intravenosa durante 35 minutos. O regime posológico nos doentes pediátricos e nos adolescentes com peso inferior a 40 kg foi definido com base numa simulação farmacocinética (PK) que identificou a dose e o calendário recomendados com base no peso corporal (ver secção 4.2).

Os parâmetros de avaliação primários incluíram a alteração da contagem de plaquetas relativamente ao valor no início do estudo no estudo C08-002A/B e o estado livre de acontecimentos da microangiopatia trombótica (MAT) no estudo C08-003A/B. Os parâmetros de avaliação adicionais incluíram a taxa de intervenções associadas à MAT, normalização hematológica, resposta completa da MAT, alterações na LDH, função renal e qualidade de vida. O estado livre de acontecimentos da MAT foi definido como a ausência durante pelo menos 12 semanas dos seguintes: diminuição na contagem de plaquetas $> 25\%$ comparativamente ao valor no início do estudo, SP/PP, e nova diálise. As intervenções associadas à MAT foram definidas como SP/PP ou nova diálise. A normalização hematológica foi definida como a normalização da contagem de plaquetas e dos níveis de LDH mantidos durante ≥ 2 avaliações consecutivas por ≥ 4 semanas. A resposta completa da MAT foi

definida como a normalização hematológica e uma redução $\geq 25\%$ nos níveis séricos de creatinina mantidos durante ≥ 2 avaliações consecutivas por ≥ 4 semanas. As características no início do estudo são apresentadas no Quadro 5.

Quadro 5: Dados demográficos e características dos doentes nos estudos C08-002A/B e C08-003A/B

Parâmetro	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N = 17	Soliris N = 20
Tempo desde o primeiro diagnóstico até à fase de seleção em meses, mediana (min, max)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
Tempo desde a manifestação clínica atual da MAT até à fase de seleção em meses, mediana (min, max)	< 1 (< 1; 4)	9 (1; 45)
Número de sessões de SP/PP para a manifestação clínica atual da MAT, mediana (min, max)	17 (2; 37)	62 (20; 230)
Número de sessões de SP/PP nos 7 dias anteriores à administração da primeira dose de eculizumab, mediana (min, max)	6 (0; 7)	2 (1; 3)
Contagem de plaquetas no início do estudo ($\times 10^9/l$), média (DP)	109 (32)	228 (78)
LDH no início do estudo (U/l), média (DP)	323 (138)	223 (70)
Doentes sem mutação identificada, n (%)	4 (24)	6 (30)

Os doentes no estudo em SHUa C08-002 A/B receberam Soliris por um período mínimo de 26 semanas. Após completarem o período inicial de tratamento de 26 semanas, a maioria dos doentes continuou a receber Soliris através da inclusão num estudo de extensão. No estudo em SHUa C08-002A/B, a duração mediana da terapêutica com Soliris foi de aproximadamente 100 semanas (intervalo: 2 semanas a 145 semanas).

Foram observados uma redução na atividade do complemento terminal e um aumento na contagem de plaquetas relativamente aos valores no início do estudo após o início de Soliris. Foi observada uma redução na atividade do complemento terminal em todos os doentes após o início de Soliris. O Quadro 6 resume os resultados de eficácia do estudo em SHUa C08-002A/B. Todas as taxas dos parâmetros de eficácia melhoraram ou se mantiveram durante 2 anos de tratamento. A resposta completa da MAT foi mantida por todos os respondedores. Quando o tratamento foi mantido por mais de 26 semanas, dois doentes adicionais adquiriram e mantiveram a resposta completa da MAT devido à normalização do LDH (1 doente) e uma diminuição da creatinina sérica (2 doentes).

A função renal, avaliada pela TFGe, melhorou e manteve-se durante a terapêutica com Soliris. Quatro dos cinco doentes que necessitaram de diálise aquando da entrada no estudo descontinuaram a diálise durante a duração do tratamento com Soliris, e um doente voltou a necessitar de nova diálise. Os doentes notificaram melhoria da qualidade de vida (QoL) relacionada com a saúde.

No estudo em SHUa C08-002A/B, as respostas ao Soliris foram semelhantes nos doentes com e sem mutações identificadas nos genes que codificam fatores proteicos reguladores do complemento.

Os doentes no estudo em SHUa C08-003A/B receberam Soliris por um período mínimo de 26 semanas. Após completarem o período inicial de tratamento, a maioria dos doentes continuou a receber Soliris através da inclusão num estudo de extensão. No estudo em SHUa C08-003A/B, a duração mediana da terapêutica com Soliris foi de aproximadamente 114 semanas (intervalo: 26 a 129 semanas). O quadro 6 resume os resultados de eficácia do estudo em SHUa C08-003A/B.

No estudo em SHUa C08-003A/B, as respostas ao Soliris foram semelhantes nos doentes com e sem mutações identificadas nos genes que codificam fatores proteicos reguladores do complemento. Foi observada uma redução na atividade do complemento terminal em todos os doentes após o início de Soliris. Todas as taxas dos parâmetros de eficácia melhoraram ou se mantiveram durante 2 anos de

tratamento. A resposta completa da MAT foi mantida por todos os respondedores. Quando o tratamento foi mantido por mais de 26 semanas, seis doentes adicionais adquiriram e mantiveram a resposta completa da MAT devido a uma diminuição da creatinina sérica. Nenhum doente necessitou de nova diálise com Soliris. A função renal, avaliada pela TFG_e, aumentou durante a terapêutica com Soliris.

Quadro 6: Resultados de eficácia nos estudos prospetivos em SHUa C08-002A/B e C08-003A/B

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	Às 26 semanas	Aos 2 anos ¹	Às 26 semanas	Aos 2 anos ¹
Normalização da contagem de plaquetas Todos os doentes, n (%) (IC 95%) Doentes com valor anormal no início do estudo, n/n (%)	14 (82) (57-96) 13/15 (87)	15 (88) (64-99) 13/15 (87)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)
Estado livre de acontecimentos da MAT, n (%) (IC 95%)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Taxa de intervenções associadas à MAT Taxa diária pré-eculizumab, mediana (min, max) Taxa diária durante eculizumab, mediana (min, max) Valor de p	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31) p < 0,0001	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31) p < 0,0001	0,23 (0,05; 1,09) 0 p < 0,0001	0,23 (0,05; 1,09) 0 p < 0,0001
Melhoria na DRC de ≥ 1 estadio n (%) (IC 95%)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Alteração na TFG _e ml/min/1,73 m ² : mediana (intervalo) nas 26 semanas	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
Melhoria na TFG _e ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%) (IC 95%)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Alteração na Hb > 20 g/l, n (%) (IC 95%)	11 (65) (38-86) 2	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68)3	13 (65) (41-85)
Normalização hematológica, n (%) (IC 95%)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Resposta completa da MAT, n (%) (IC 95%)	11 (65) (38-86)	13 (76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11 (55) (32-77)

¹ À data *cut-off* (20 de abril de 2012)

² Estudo C08-002: 3 doentes receberam AEE que foi descontinuado após o início com ecuzumab

³ Estudo C08-003: 8 doentes receberam AEE que foi descontinuado em 3 deles durante o tratamento com ecuzumab.

O estudo C10-004 em SHUa incluiu 41 doentes que apresentaram sinais de microangiopatia trombótica (MAT). Para estarem aptos para a inclusão no estudo, foi requerido que os doentes tivessem uma contagem de plaquetas inferior ao limite mais baixo do intervalo normal (LLN), evidência de hemólise como um aumento do LDH sérico, e a creatinina sérica acima dos limites superiores do normal, sem necessidade de diálise crónica. A mediana da idade do doente foi de 35 anos (intervalo: 18 a 80 anos). Todos os doentes incluídos no estudo C10-004 em SHUa apresentaram um nível de ADAMTS-13 acima dos 5%. Cinquenta e um por cento dos doentes tiveram uma mutação identificável do fator regulador do complemento ou autoanticorpo. Um total de 35 doentes receberam SP/PP antes do ecuzumab. O quadro 7 resume as principais características clínicas e relacionadas com a doença iniciais dos doentes incluídos no estudo C10-004 em SHUa.

Quadro 7: Características iniciais dos doentes incluídos no estudo C10-004 em SHUa

Parâmetro	Estudo C10-004 em SHUa N = 41
Tempo desde o diagnóstico de SHUa até à primeira dose (em meses), mediana (min, max)	0,79 (0,03 – 311)
Tempo desde a manifestação clínica atual de MAT até à primeira dose do estudo (em meses), mediana (min, max)	0,52 (0,03-19)
Contagem de plaquetas inicial ($\times 10^9/l$), mediana (min, max)	125 (16 – 332)
LDH inicial (U/l), mediana (min, max)	375 (131 – 3318)
TFGe inicial (ml/min/1,73 m ²), mediana (min, max)	10 (6, 53)

Os doentes no estudo C10-004 em SHUa receberam Soliris no mínimo durante 26 semanas. Após o período de tratamento inicial de 26 semanas, a maioria dos doentes foram escolhidos para continuar em dosagem crónica.

Foram observados após o início da terapêutica com Soliris, uma redução na atividade do complemento terminal e um aumento na contagem das plaquetas em relação ao início do tratamento. Soliris reduziu os sinais da atividade MAT mediada pelo complemento, como demonstrado por um aumento na média da contagem de plaquetas desde o início do estudo até às 26 semanas. No estudo C10-004 em SHUa, a média (\pm DP) da contagem de plaquetas aumentou de $119 \pm 66 \times 10^9/l$ no início do estudo para $200 \pm 84 \times 10^9/l$ ao fim de uma semana; este efeito foi mantido durante as 26 semanas (média (\pm DP) da contagem e plaquetas à semana 26: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). A função renal, tal como medido pela TFGe, melhorou durante a terapêutica com Soliris. Vinte dos 24 doentes que precisaram de diálise no início do estudo foram capazes de interromper a diálise durante o tratamento com Soliris. O Quadro 8 resume os resultados de eficácia no estudo C10-004 em SHUa.

Quadro 8: Resultados de eficácia para o estudo prospectivo C10-004 em SHUa

Parâmetros de Eficácia	Estudo C10-004 em SHUa (N = 41) Às 26 semanas
Alteração na contagem de plaquetas na semana 26 (10 ⁹ /l)	111 (-122, 362)
Normalização Hematológica, n (%)	36 (88)
Duração mediana da normalização hematológica, semanas (intervalo)	46 (10, 74)
Resposta completa da MAT, n (%)	23 (56)
Duração mediana da resposta completa da MAT, semanas (intervalo) 1	42 (6, 74)
Estado livre de acontecimentos da MAT, n (%)	37 (90)
IC 95%	77; 97
Taxa diária de intervenções associadas à MAT, mediana (intervalo)	
Antes do eculizumab	0,63 (0; 1,38)
Em tratamento com eculizumab	0 (0; 0,58)

¹ Através da *data cutoff* (4 de setembro de 2012), com mediana de duração da terapêutica com Soliris de 50 semanas (intervalo: 13 semanas a 86 semanas)

O tratamento mais prolongado com Soliris (mediana de 52 semanas, com intervalo de 15 a 126 semanas) foi associado a um aumento da taxa de melhorias clinicamente significativas em doentes adultos com SHUa. Quando o tratamento com Soliris foi continuado por mais do que 26 semanas, três doentes adicionais (63% dos doentes no total) atingiram resposta completa da MAT e quatro doentes adicionais (98% dos doentes no total) atingiram a normalização hematológica. Na última avaliação, 25 dos 41 doentes (61%) atingiram uma melhoria da TFGe ≥ 15 ml/min/1,73 m² a partir da linha de base.

Miastenia Gravis Generalizada Refratária

Utilizaram-se os dados obtidos de 139 doentes em dois estudos prospectivos controlados (estudos C08-001 e ECU-MG-301) e num ensaio de extensão, sem ocultação (estudo ECU-MG-302) para avaliar a eficácia de Soliris no tratamento de doentes com MGg refratária.

O estudo ECU-MG-301 (REGAIN) consistiu num estudo de fase 3, multicêntrico, controlado com placebo, aleatorizado, em dupla ocultação, de 26 semanas com Soliris em doentes que não tinham sido bem sucedidos com terapêuticas anteriores e que permaneceram sintomáticos. Cento e dezoito (118) dos 125 (94%) doentes completaram o período de tratamento de 26 semanas e 117 (94%) doentes subsequentemente recrutados para o estudo ECU-MG-302, um estudo de extensão, de segurança e eficácia a longo prazo, multicêntrico, sem ocultação, no qual todos os doentes receberam tratamento com Soliris.

No estudo ECU-MG-301, os doentes com MGg com um teste serológico positivo para anticorpos anti-AChR, classe II a IV da classificação clínica de MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*) e com uma pontuação total de MG-ADL ≥ 6 foram aleatorizados para Soliris (n = 62) ou placebo (n = 63). Todos os doentes incluídos no ensaio eram doentes com MGg refratária e iam ao encontro dos seguintes critérios predefinidos:

1) Insucesso do tratamento durante, pelo menos, um ano com 2 ou mais terapêuticas imunossupressoras (de associação ou em monoterapia), i.e., os doentes continuavam a ter compromisso das atividades da vida diária apesar das terapêuticas imunossupressoras

OU

2) Insucesso de, pelo menos, uma terapêutica imunossupressora e necessidade de substituição do plasma crónica ou IgIV para controlar os sintomas, i.e., os doentes tiveram necessidade de SP ou de IgIV numa base regular para controlar a fraqueza muscular, pelo menos, de 3 em 3 meses ao longo dos 12 meses anteriores.

Os doentes receberam vacinação meningocócica antes de iniciarem o tratamento com Soliris ou receberam tratamento profilático com antibióticos apropriados até 2 semanas após a avacinação. Nos estudos ECU-MG-301 e ECU-MG-302, a dose de Soliris em doentes adultos com MGg refratária foi de 900 mg cada 7 ± 2 dias durante 4 semanas, seguido de 1200 mg na semana 5 ± 2 dias, depois 1200 mg cada 14 ± 2 dias durante o resto do estudo. Soliris foi administrado na forma de uma perfusão intravenosa durante 35 minutos.

O Quadro 9 apresenta as características no início do estudo dos doentes com MGg refratário incluídos no estudo ECU-MG-301.

Quadro 9: Demografia e características dos doentes no estudo ECU-MG-301

	Soliris (n = 62)	Placebo (n = 63)
Idade aquando do diagnóstico da MG (anos), Média (min, max)	38,0 (5,9; 70,8)	38,1 (7,7; 78,0)
Sexo feminino, n (%)	41 (66,1)	41 (65,1)
Duração da MG (anos), Média (min, max)	9,9 (1,3; 29,7)	9,2 (1,0; 33,8)
Pontuação das MG-ADL no início do estudo		
Média (DP)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Média	10,0	9,0
Pontuação do QMG no início do estudo		
Média (DP)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Média	17,0	16,0
≥ 3 terapêuticas imunossupressoras anteriores* desde o diagnóstico, n (%)	31 (50,0)	34 (54,0)
Número de doentes com exacerbações anteriores desde o diagnóstico, n (%)	46 (74,2)	52 (82,5)
Número de doentes com crises anteriores de MG desde o diagnóstico, n (%)	13 (21,0)	10 (15,9)
Qualquer suporte ventilatório anterior desde o diagnóstico, n (%)	15 (24,2)	14 (22,2)
Qualquer intubação anterior desde o diagnóstico (classe V de MGFA), n (%)	11 (17,7)	9 (14,3)

* Os imunossupressores incluem, mas não se limitam a, corticosteroides, azatioprina, micofenolato, metotrexato, ciclosporina, tacrolímus ou ciclofosfamida.

O parâmetro de avaliação primário do estudo ECU-MG-301 foi a alteração desde o início do estudo da pontuação total do Perfil das Atividades da Vida Diária na MG (*MG Activities of Daily Living Profile* - MG-ADL) (uma medida de resultados comunicada pelo doente validada na MGg) na semana 26. A análise primária da MG-ADL foi uma análise da covariância de pior classificação com uma classificação média de 56,6 para o Soliris e 68,3 para o placebo, com base em 125 doentes em estudo ($p = 0,0698$).

O parâmetro de avaliação secundário chave foi a alteração desde o início do estudo da pontuação total do Sistema de Pontuação Quantitativo da MG (*Quantitative MG Scoring System* – QMG) (uma medida de resultados comunicada pelo médico validada na MGg) na semana 26. A análise primária do

QMG foi uma análise da covariância de pior classificação com uma classificação média de 54,7 para o Soliris e 70,7 para o placebo, com base em 125 doentes em estudo ($p = 0,0129$). Os resultados da eficácia para a análise das medidas repetidas pré-especificadas dos parâmetros de avaliação primário e secundário encontram-se apresentados no Quadro 10.

Quadro 10: Alteração dos resultados de eficácia desde o início do estudo até à semana 26 para o estudo ECU-MG-301

Parâmetros de avaliação da eficácia: alteração da pontuação total desde o início do estudo até à semana 26	Soliris (n = 62) (EPM)	Placebo (n = 63) (EPM)	Alteração de Soliris em relação ao placebo – Diferença média dos MQ (IC 95%)	Valor de p (utilizando a análise das medidas repetidas)
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

EPM = Erro padrão da média; IC = Intervalo de confiança; MGC = Miastenia Gravis composta; MG-QoL15 = Questionário da Qualidade de Vida 15 na Miastenia Gravis

No estudo ECU-MG-301, um respondedor clínico na pontuação total de MG-ADL foi definido como tendo uma melhoria de, pelo menos, 3 pontos. A proporção de respondedores clínicos na semana 26 sem terapêutica de resgate foi de 59,7% com o Soliris em comparação com 39,7% com o placebo ($p = 0,0229$). No estudo ECU-MG-301, um respondedor clínico na pontuação total de QMG foi definido como tendo uma melhoria de, pelo menos, 5 pontos. A proporção de respondedores clínicos na semana 26 sem terapêutica de resgate foi de 45,2% com o Soliris em comparação com 19% com o placebo ($p = 0,0018$).

O Quadro 11 apresenta uma perspetiva geral dos doentes que comunicaram uma deterioração clínica e dos doentes que tiveram necessidade de terapêutica de resgate ao longo das 26 semanas.

Quadro 11: Deterioração clínica e terapêutica de resgate no estudo ECU-MG-301

Variável	Estatística	Placebo (N = 63)	Soliris (N = 62)
Número total de doentes que comunicaram deterioração clínica	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Número total de doentes que tiveram necessidade de terapêutica de resgate	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

Dos 125 doentes incluídos no estudo ECU-MG-301, 117 doentes foram subsequentemente incluídos num estudo de extensão a longo prazo (Estudo ECU-MG-302), no qual todos receberam Soliris. Os doentes que foram anteriormente tratados com Soliris no estudo ECU-MG-301 continuaram a demonstrar um efeito duradouro de Soliris em todas as medidas (MG-ADL, QMG, MGC e MG-QoL15) durante um período adicional de 130 semanas de tratamento com ecuzumab no estudo ECU-MG-302. Nos doentes que receberam placebo no estudo ECU-MG-301 (braço de placebo/ecuzumab do estudo ECU-MG-302), ocorreu uma melhoria após o início do tratamento com ecuzumab que se manteve durante mais do que 130 semanas no estudo ECU-MG-302. A Figura 1 apresenta a alteração desde o início do estudo tanto nas MG-ADL (A) como no QMG (B) após 26 semanas de tratamento no estudo ECU-MG-301 e após 130 semanas de tratamento ($n = 80$ doentes) no estudo ECU-MG-302.

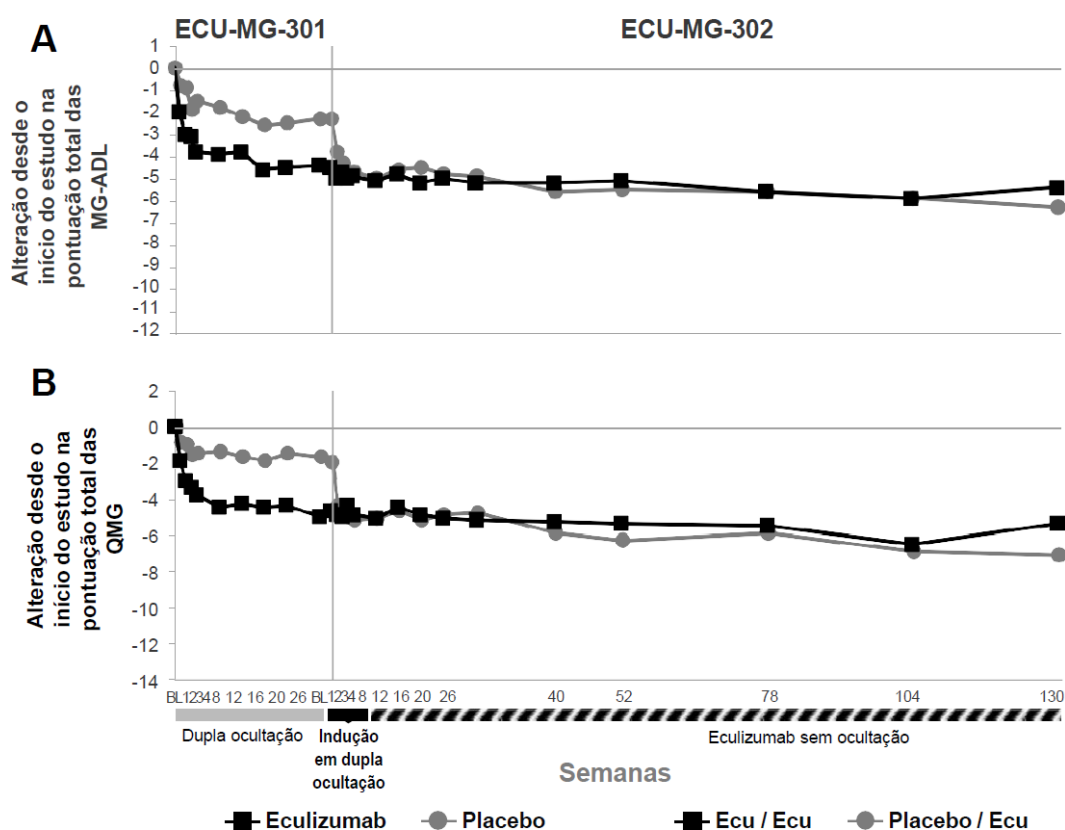


Figura 1: Alterações médias desde o início do estudo nas MG-ADL (1A) e no QMG (1B) nos estudos ECU-MG-301 e ECU-MG-302

No estudo ECU-MG-302, os médicos tiveram a opção de ajustar as terapêuticas imunossupressoras de base. Neste contexto, 65,0% dos doentes diminuíram a dose diária de, pelo menos, uma terapêutica imunossupressora (TIS); 43,6% dos doentes pararam uma TIS existente. A razão mais frequente para uma alteração da TIS consistiu na melhoria dos sintomas da MG.

Vinte e dois (22) (17,6%) doentes idosos com MGg refratária (> 65 anos de idade) foram tratados com Soliris nos ensaios clínicos. Não foram observadas diferenças substanciais na segurança e eficácia relacionada com a idade.

Doença do Espectro da Neuromielite Óptica

Utilizaram-se os dados de 143 doentes num estudo controlado (estudo ECU-NMO-301) e de 119 doentes que continuaram num ensaio de extensão aberto (estudo ECU-NMO-302) para avaliar a eficácia e a segurança de Soliris no tratamento de doentes com doença do espectro da NMO.

O estudo ECU-NMO-301 consistiu num estudo de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo de Soliris em doentes com doença do espectro da NMO.

No estudo ECU-NMO-301, os doentes com doença do espectro da NMO, com um teste serológico positivo para anticorpos anti-AQP4, antecedentes de, pelo menos, 2 recaídas nos últimos 12 meses ou 3 recaídas nos últimos 24 meses, com, pelo menos, 1 recaída nos 12 meses anteriores à seleção e uma pontuação ≤ 7 na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS; *Expanded Disability Status Scale*), foram aleatorizados segundo um rácio 2:1 para receber Soliris (n = 96) ou placebo (n = 47). Foi permitido aos doentes receber terapêuticas imunossupressoras de base com uma dose estável durante o estudo, excluindo rituximab e mitoxantrona.

Os doentes receberam vacinação meningocócica, pelo menos, 2 semanas antes de iniciarem o tratamento com Soliris ou receberam tratamento profilático com antibióticos apropriados até 2 semanas após a vacinação. A dose de Soliris utilizada em doentes adultos com doença do espectro da NMO no programa

de desenvolvimento clínico do eculizumab, no distúrbio do espectro da NMO, foi de 900 mg de 7 em 7 ± 2 dias durante 4 semanas, seguida de 1200 mg na semana 5 ± 2 dias, depois 1200 mg de 14 em 14 ± 2 dias durante o resto do estudo. Soliris foi administrado sob a forma de perfusão intravenosa durante 35 minutos.

A maioria (90,9%) dos doentes eram do sexo feminino. Aproximadamente metade eram caucasianos (49,0%). A idade mediana na altura da primeira dose do medicamento do estudo era de 45 anos.

Quadro 12: Antecedentes de doença dos doentes e características iniciais no estudo ECU-NMO-301

Variável	Estatística	Placebo (N = 47)	Eculizumab (N = 96)	Total (N = 143)
Antecedentes de doença do espectro da NMO				
Idade aquando da apresentação clínica inicial da doença do espectro da NMO (anos)	Média (DP)	38,5 (14,98)	35,8 (14,03)	36,6 (14,35)
	Mediana	38,0	35,5	36,0
	Min, Max	12; 73	5; 66	5; 73
Tempo desde a apresentação clínica inicial da doença do espectro da NMO até à primeira dose do medicamento do estudo (anos)	Média (DP)	6,601 (6,5863)	8,156 (8,5792)	7,645 (7,9894)
	Mediana	3,760	5,030	4,800
	Min, Max	0,51; 29,10	0,41; 44,85	0,41; 44,85
Taxa de recaída anual histórica nos 24 meses anteriores à seleção	Média (DP)	2,07 (1,037)	1,94 (0,896)	1,99 (0,943)
	Mediana	1,92	1,85	1,92
	Min, Max	1,0; 6,4	1,0; 5,7	1,0; 6,4
Características no início do estudo				
Pontuação na EDSS no início do estudo	Média (DP)	4,26 (1,510)	4,15 (1,646)	4,18 (1,598)
	Mediana	4,00	4,00	4,00
	Min, Max	1,0; 6,5	1,0; 7,0	1,0; 7,0
Ausência de utilização de TIS no início do estudo	n (%)	13 (27,7)	21 (21,9)	34 (23,8)

Abreviaturas: TRA = taxa de recaída adjudicada; EDSS = Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale*); TIS = terapêutica imunossupressora; Max = máximo; Min = mínimo; NMO = Neuromielite Ótica; DP = desvio padrão.

O parâmetro de avaliação primário para o estudo ECU-NMO-301 foi o tempo desde a primeira recaída durante o ensaio, conforme adjudicado por uma comissão independente com ocultação em relação ao tratamento. Observou-se um efeito significativo no tempo até à primeira recaída adjudicada durante o ensaio para o eculizumab em comparação com o placebo (redução do risco relativo de 94%; razão do risco de 0,058; $p < 0,0001$) (Figura 2). Os doentes tratados com Soliris tiveram melhorias semelhantes no tempo até à primeira recaída adjudicada que ocorreu durante o ensaio, com ou sem tratamento concomitante com terapêutica imunossupressora.

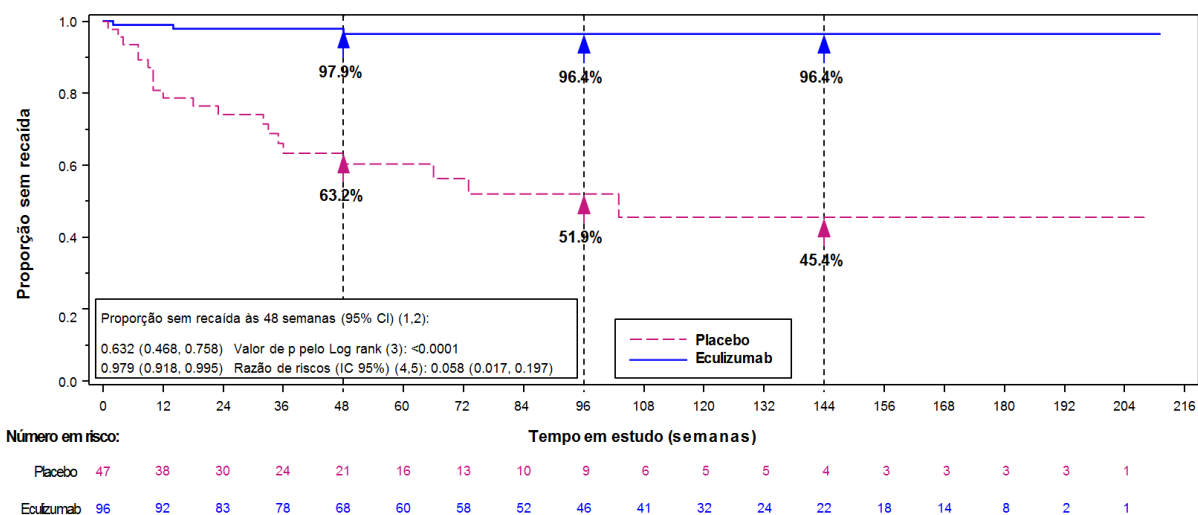


Figura 2: Estimativas da sobrevida de Kaplan-Meier para o tempo até à primeira recaída adjudicada durante o ensaio no estudo ECU-NMO-301 – Conjunto de análise completo

Nota: Os doentes que não tiveram uma recaída adjudicada durante o ensaio foram censurados no fim do período de estudo.

As análises estratificadas baseiam-se em quatro estratos de aleatorização:

(i) EDSS baixa na aleatorização ($\leq 2,0$), (ii) EDSS elevada ($\geq 2,5$ a ≤ 7) e sem exposição anterior ao tratamento aquando da aleatorização, (iii) EDSS elevada ($\geq 2,5$ a ≤ 7) e a fazer a(s) mesma(s) TIS desde a última recaída na aleatorização, (iv) EDSS elevada ($\geq 2,5$ a ≤ 7) e alterações na(s) TIS desde a última recaída na aleatorização.

1 Com base no método do limite de produtos de Kaplan-Meier.

2 Com base na transformação log-log complementar.

3 Com base num teste estratificado log-rank.

4 Com base num modelo estratificado de riscos proporcionais de Cox.

5 Intervalo de confiança de Wald.

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; EDSS = Escala Expandida do Estado de Incapacidade; TIS = terapêutica imunossupressora

A razão da taxa de recaída anual (TRA) adjudicada (IC 95%) para o eculizumab em comparação com o placebo foi de 0,045 (0,013; 0,151), representando uma redução relativa de 95,5% da TRA adjudicada durante o ensaio para os doentes tratados com eculizumab em comparação com o placebo ($p < 0,0001$) (Quadro 13).

Quadro 13: Taxa de recaída anual adjudicada durante o ensaio no estudo ECU-NMO-301 – Conjunto de análise completo

Variável	Estatística	Placebo (N = 47)	Eculizumab (N = 96)
Número total de recaídas	Soma	21	3
Número total de doentes-ano no período de estudo	n	52,41	171,32
TRA adjudicada ajustada ^a	Taxa	0,350	0,016
	IC 95%	0,199; 0,616	0,005; 0,050
Efeito do tratamento ^a	Razão da taxa (eculizumab/placebo)	...	0,045
	IC 95%	...	0,013; 0,151
	Valor de p	...	< 0,0001

^a Com base numa regressão de Poisson ajustada em função do estrato de aleatorização e TRA histórica nos 24 meses anteriores à seleção.

Abreviaturas: TRA = taxa de recaída anual; IC = intervalo de confiança.

Comparado com os doentes tratados com placebo, os doentes tratados com Soliris apresentaram taxas anuais de hospitalizações (0,04 para o Soliris *versus* 0,31 para o placebo), de administrações

intravenosas de corticosteroide para tratar recaídas agudas (0,07 para o Soliris *versus* 0,42 para o placebo) e de tratamentos de plasmaferese (0,02 para o Soliris *versus* 0,19 para o placebo).

A distribuição das alterações desde o início até ao fim do estudo noutros parâmetros de avaliação secundários favoreceram o tratamento com eculizumab em relação ao placebo em todas as medidas de incapacidade neurológica (pontuação EDSS [p = 0,0597] e mRS [p nominal = 0,0154]), incapacidade funcional (HAI [p nominal = 0,0002]) e qualidade de vida (EVA EQ-5D [p nominal = 0,0309] e índice EQ-5D [p nominal = 0,0077]).

A análise final do estudo ECU-NMO-302 demonstrou uma redução significativa e clinicamente significativa da TRA durante o ensaio (conforme determinado pelo médico assistente) com o tratamento com eculizumab, com base na alteração mediana (min, max) (-1,825 [-6,38; 1,02], p < 0,0001) da TRA histórica (24 meses antes da seleção no estudo ECU-NMO-301).

No estudo ECU-NMO-302, os médicos tiveram a opção de ajustar as terapêuticas imunossupressoras de base. Neste contexto, a alteração mais frequente da terapêutica imunossupressora consistiu na diminuição da dose da terapêutica imunossupressora, que ocorreu em 21,0% dos doentes. Além disso, 15,1% dos doentes pararam uma TIS existente.

Soliris (eculizumab) não foi estudado para o tratamento das recaídas agudas de doentes com doença do espectro da NMO.

População pediátrica

Hemoglobinúria Paroxística Noturna

Um total de 7 doentes pediátricos com HPN, com um peso mediano de 57,2 kg (intervalo de 48,6 a 69,8 kg) e idade entre os 11 e 17 anos (idade mediana: 15,6 anos), receberam Soliris no estudo M07-005.

O tratamento com eculizumab no regime posológico proposto na população pediátrica foi associado a uma redução da hemólise intravascular medida através dos níveis séricos de LDH. Também resultou numa diminuição marcada ou eliminação de transfusões sanguíneas, e uma tendência no sentido de uma melhoria global na função geral. A eficácia do tratamento com eculizumab em doentes pediátricos com HPN mostrou-se consistente com o observado em doentes adultos com HPN incluídos nos estudos pivô em HPN (C04-001 e C04-002) (Quadros 3 e 14).

Quadro 14: Resultados de eficácia no estudo pediátrico em HPN M07-005

	Média (DP)	Valor de p	
		Wilcoxon Signed Rank	Teste t para amostras emparelhadas
Alteração desde o início do estudo do Valor da LDH (U/l) às 12 semanas	-771 (914)	0,0156	0,0336
AUC da LDH (U/l x Dia)	-60.634 (72.916)	0,0156	0,0350
Alteração desde o início do estudo da Hemoglobina Livre no Plasma (mg/dl) às 12 semanas	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Alteração desde o início do estudo no tamanho do clone de Glóbulos Vermelhos Tipo III (Porcentagem de células aberrantes)	1,80 (358,1)		
Alteração desde o início do estudo na PedsQLTM4.0 Generic Core scale (doentes) às 12 semanas	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Alteração desde o início do estudo na PedsQLTM4.0 Generic Core scale (pais) às 12 semanas	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Alteração desde o início do estudo da PedsQLTM Multidimensional Fatigue (doentes) às 12 semanas	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Alteração desde o início do estudo da PedsQLTM Multidimensional Fatigue (pais) às 12 semanas	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Síndrome Hemolítico Urémico Atípico

Um total de 15 doentes pediátricos (com idades entre os 2 meses e os 12 anos) recebeu Soliris no estudo em SHUa C009-001r. Quarenta e sete por cento dos doentes tinham uma mutação identificada no fator regulador do complemento ou anticorpo. O tempo mediano desde o diagnóstico de SHUa até à primeira dose de Soliris foi de 14 meses (intervalo < 1, 110 meses). O tempo mediano desde a manifestação atual de microangiopatia trombótica até à primeira dose de Soliris foi de 1 mês (intervalo < 1 a 16 meses). A duração mediana da terapêutica com Soliris foi de 16 semanas (intervalo 4 a 70 semanas) para crianças com idade < 2 anos (n = 5) e 31 semanas (intervalo 19 a 63 semanas) para crianças dos 2 a < 12 anos de idade (n = 10).

Em geral, os resultados de eficácia para estes doentes pediátricos pareceram consistentes com o que foi observado nos doentes incluídos nos estudos pivô em SHUa C08-002 e C08-003 (Quadro 6). Nenhum doente pediátrico necessitou de nova diálise durante o tratamento com Soliris.

Quadro 15: Resultados de eficácia nos doentes pediátricos incluídos no estudo em SHUa C09-001r

Parâmetro de Eficácia	< 2 anos (n = 5)	2 a < 12 anos (n = 10)	< 12 anos (n = 15)
Doentes com normalização da contagem de plaquetas, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Resposta completa da MAT, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Taxa diária de intervenções associadas à MAT, mediana (intervalo) Antes do eculizumab Depois do eculizumab	1 (0; 2) < 1 (0; < 1)	< 1 (0,07; 1,46) 0 (0; < 1)	< 1 (0; 2) 0 (0; < 1)
Doentes com melhoria na TFG _e ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Em doentes pediátricos com uma duração mais curta da atual manifestação clínica grave da microangiopatia trombótica (MAT) antes do eculizumab, existiu um controlo da MAT e melhoria da função renal com o tratamento com eculizumab (Quadro 15).

Em doentes pediátricos com uma duração mais prolongada da atual manifestação clínica grave da MAT antes do eculizumab, existiu um controlo da MAT com o tratamento com eculizumab. No entanto, a função renal não se alterou devido a dano renal irreversível prévio (Quadro 16).

Quadro 16: Resultados de eficácia em doentes pediátricos no estudo C09-001r de acordo com a duração da atual manifestação clínica grave da microangiopatia trombótica (MAT)

	Duração da atual manifestação clínica grave da MAT	
	< 2 meses N = 10 (%)	> 2 meses N = 5 (%)
Normalização da contagem de plaquetas	9 (90)	5 (100)
Estado livre de acontecimentos da MAT	8 (80)	3 (60)
Resposta completa da MAT	7 (70)	0
Melhoria na TFG _e ≥ 15 ml/min/1,73 m ²	7 (70)	0*

*Um doente atingiu melhoria da TFG_e após transplante renal

Um total de 22 doentes pediátricos e adolescentes (com idades entre os 5 meses e os 17 anos) receberam Soliris no estudo C10-003 em SHUa.

No estudo C10-003, foi requerido que os doentes tivessem uma contagem de plaquetas inferior ao limite mais baixo do intervalo normal (LLN), evidência de hemólise como um aumento do LDH sérico acima dos limites superiores do normal, nível de creatinina sérica ≥ percentil 97 da idade, sem necessidade de diálise crónica. A mediana da idade do doente foi de 6,5 anos (intervalo: 5 meses aos 17 anos). Os doentes incluídos no estudo C10-003 em SHUa apresentaram um nível de ADAMTS-13 acima dos 5%. Cinquenta por cento dos doentes tiveram uma mutação identificável do fator regulador do complemento ou autoanticorpo. Um total de 10 doentes receberam SP/PP antes do eculizumab. O quadro 17 resume as principais características clínicas e relacionadas com a doença iniciais dos doentes incluídos no estudo C10-003 em SHUa.

Quadro 17: Características iniciais de doentes pediátricos e adolescentes incluídos no estudo C10-003 em SHUa

Parâmetro	1 mês a < 12 anos (N = 18)	Todos os doentes (N = 22)
Tempo desde o diagnóstico de SHUa até à primeira dose do estudo (em meses), mediana (min, max)	0,51 (0,03, 58)	0,56 (0,03, 191)
Tempo desde a manifestação clínica atual de MAT até à primeira dose do estudo (em meses), mediana (min, max)	0,23 (0,03, 4)	0,20 (0,03, 4)
Contagem de plaquetas inicial ($\times 10^9/l$), mediana (min, max)	110 (19, 146)	91 (19, 146)
LDH inicial (U/l), mediana (min, max)	1510 (282, 7164)	1244 (282, 7164)
TFGe inicial (ml/min/1,73 m ²), mediana (min, max)	22 (10, 105)	22 (10, 105)

Os doentes no estudo C10-003 em SHUa receberam Soliris no mínimo durante 26 semanas. Após o período de tratamento inicial de 26 semanas, a maioria dos doentes foram escolhidos para continuar em dosagem crónica.

Foi observada em todos os doentes, após o início da terapêutica com Soliris, uma redução na atividade do complemento terminal. Soliris reduziu os sinais da atividade MAT mediada pelo complemento, como demonstrado por um aumento na média da contagem de plaquetas desde o início do estudo até às 26 semanas. A média (\pm DP) da contagem de plaquetas aumentou de $88 \pm 42 \times 10^9/l$ no início do estudo para $281 \pm 123 \times 10^9/l$ ao fim de uma semana; este efeito foi mantido durante as 26 semanas (média (\pm DP) da contagem e plaquetas à semana 26: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). A função renal, tal como medido pela TFGe, melhorou durante a terapêutica com Soliris. Nove dos 11 doentes que precisaram de diálise no início do estudo não precisaram de fazer diálise após o Dia 15 do estudo do tratamento com eculizumab. As respostas foram similares em todas as idades desde os 5 meses aos 17 anos de idade. No estudo C10-003 em SHUa, as respostas ao Soliris foram similares em doentes com e sem mutações identificadas nos genes que codificam fatores proteicos reguladores do complemento ou autoanticorpos ao fator H.

O Quadro 18 resume os resultados de eficácia no estudo C10-003 em SHUa.

Quadro 18: Resultados de eficácia para o estudo prospectivo C10-003 em SHUa

Parâmetro de Eficácia	1 mês a < 12 anos (N = 18) Às 26 semanas	Todos os doentes (N = 22) Às 26 semanas
Normalização Hematológica, n (%) Duração mediana da normalização hematológica, semanas (intervalo) ¹	14 (78) 35 (13; 78)	18 (82) 35 (13; 78)
Resposta completa da MAT, n (%) Duração mediana da submissão da resposta completa da MAT, semanas (intervalo) ¹	11 (61) 40 (13; 78)	14 (64) 37 (13; 78)
Estado livre de acontecimentos da MAT, n (%) IC 95%	17 (94) NA	21 (96) 77; 99
Taxa diária de intervenções associadas à MAT, mediana (intervalo) Antes do eculizumab Em tratamento com eculizumab	NA NA	0,4 (0; 1,7) 0 (0; 1,01)
Melhoria na TFG _e ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%) (IC 95%)	16 (89)	19 (86)
Alteração na TFG _e (≥ 15 ml/min/1,73 m ²) nas 26 semanas, mediana (intervalo)	64 (0; 146)	58 (0; 146)
Melhoria na DRC de ≥ 1 estadio n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Estado livre de acontecimentos de SP/PP, n (%) Estado livre de acontecimentos de nova diálise, n (%) IC 95%	16 (89) 18 (100) NA	20 (91) 22 (100) 85; 100

¹ Através da *data cutoff* (12 de outubro de 2012), com mediana de duração da terapêutica com Soliris de 44 semanas (intervalo: 1 dose a 88 semanas).

O tratamento mais prolongado com Soliris (mediana de 55 semanas, com intervalo de 1 dia a 126 semanas) foi associado a um aumento da taxa de melhorias clinicamente significativas em doentes pediátricos e adolescentes com SHUa. Quando o tratamento com Soliris foi continuado por mais do que 26 semanas, um doente adicional (68% dos doentes no total) atingiu resposta completa da MAT e dois doentes adicionais (91% dos doentes no total) atingiram a normalização hematológica. Na última avaliação, 19 dos 22 doentes (86%) atingiram uma melhoria da TFG_e ≥ 15 ml/min/1,73 m² a partir da linha de base. Nenhum doente precisou de nova diálise com Soliris.

Miastenia Gravis Generalizada Refratária

Um total de 11 doentes pediátricos com MGg refratária receberam Soliris no estudo ECU-MG-303. O peso corporal mediano (intervalo) dos doentes tratados era de 59,7 kg (37,2 a 91,2 kg) no início do estudo e a idade mediana (intervalo) era de 15 anos (12 a 17 anos) aquando da seleção. Todos os doentes incluídos no estudo eram doentes com MGg refratária que se enquadravam em uma ou mais das seguintes situações:

1. Insucesso no tratamento ≥ 1 ano com, pelo menos, 1 TIS, definido como: (i) fraqueza persistente com compromisso das atividades do dia-a-dia ou (ii) exacerbação da miastenia gravis generalizada e/ou crise durante o tratamento ou (iii) intolerância às TIS devido a efeitos secundários ou afeção(ões) comórbida(s).

2. Necessidade de PE ou de IgIV de manutenção para controlar os sintomas (i.e., os doentes que necessitam de PE ou IgIV regularmente para o tratamento da fraqueza muscular, pelo menos, em intervalos de 3 meses ao longo dos últimos 12 meses antes da seleção).

As características no início do estudo dos doentes pediátricos com MGg refratária incluídos no estudo ECU-MG-303 estão delineadas no Quadro 19.

Quadro 19: Demografia e Características dos Doentes no Estudo ECU-MG-303

	Eculizumab (n = 11)	
Mulheres	n (%)	9 (81,8%)
Duração da MG (tempo desde o diagnóstico de MG até à data do primeiro medicamento em estudo [anos])	Média (DP) Mediana (min, max)	3,99 (2,909) 2,90 (0,1; 8,8)
Pontuação total das MG-ADL no início do estudo	Média (DP) Mediana (min, max)	5,0 (5,25) 4,0 (0; 19)
Pontuação total do QMG no início do estudo	Média (DP) Mediana (min, max)	16,7 (5,64) 15,0 (10; 28)
Classificação da MGFA na seleção	n (%)	
IIa		2 (18,2)
IIb		3 (27,3)
IIIa		3 (27,3)
IIIb		0
IVa		3 (27,3)
IVb		0
Doentes com exacerbação prévia da MG, incluindo crise de MG desde o diagnóstico	n (%)	
Não		4 (36,4)
Sim		7 (63,6)
Exacerbação		6 (54,5)
Crise de MG		3 (27,3)
Terapêutica crónica com IgIV aquando da entrada para o estudo	n (%)	
Sim		6 (54,5)
Não		5 (45,5)
Número de terapêuticas imunossupressoras no início do estudo	n (%)	
0		2 (18,2)
1		4 (36,4)
2		5 (45,5)
Doentes com quaisquer terapêuticas imunossupressoras ^a no início do estudo n (%)	n (%)	
Corticosteroides		8 (72,7)
Azatioprina		1 (9,1)
Micofenolato de mofetil		2 (18,2)
Tacrolímus		3 (27,3)

^aAs terapêuticas imunossupressoras incluíam corticosteroides, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, micofenolato de mofetil ou tacrolímus. Nenhum doente recebeu ciclosporina, ciclofosfamida ou metotrexato no início do estudo.

Abreviaturas: IgIV = imunoglobulina intravenosa; max = máximo; MG = miastenia gravis; MG-ADL = perfil das Atividades da Vida Diária na Miastenia Gravis; MGFA = Fundação Americana da Miastenia Gravis (*Myasthenia Gravis Foundation of America*); min = mínimo; QMG = pontuação Quantitativa da Miastenia Gravis para a gravidade da doença; DP = desvio padrão

O parâmetro de avaliação primário do estudo ECU-MG-303 consistiu na alteração na pontuação total do QMG ao longo do tempo, em relação ao início do estudo, e independentemente da terapêutica de

resgate. Os doentes pediátricos tratados com Soliris demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa na pontuação total do QMG em relação ao início do estudo durante todo o Período de Avaliação Primária do Tratamento de 26 semanas. Os resultados para os parâmetros de avaliação primário e secundários do estudo ECU-MG-303 encontram-se no Quadro 20.

A eficácia do tratamento com Soliris em doentes pediátricos com MGg refratária foi consistente com a que foi observada em doentes adultos com MGg refratária incluídos no estudo de referência ECU-MG-301 (Quadro 10).

Quadro 20: Resultados da Eficácia no Estudo ECU-MG-303

Parâmetros de Avaliação da Eficácia: Alteração da Pontuação Total na Semana 26 em Relação ao Início do Estudo	Média dos Mínimos Quadrados (EPM) IC 95%
QMG	-5,8 (1,2) (-8,40; -3,13) n ^a = 10
Pontuação total das MG-ADL	-2,3 (0,6) (-3,63; -1,03) n ^a = 10
Pontuação total da MGC	-8,8 (1,9) (-12,93; -4,69) n ^a = 9

^a n é o número de doentes na semana 26

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; MQ = mínimos quadrados; MG-ADL = perfil das Atividades da Vida Diária na Miastenia Gravis (*Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile*); MGC = Miastenia Gravis Composta; QMG = pontuação Quantitativa da Miastenia Gravis para a gravidade da doença; EPM = erro padrão da média; EVA = escala visual analógica

No estudo ECU-MG-303, um respondedor clínico nas pontuações totais no QMG e nas MG-ADL foi definido como tendo uma melhoria de, pelo menos, 5 pontos e 3 pontos, respetivamente, em relação ao início do estudo. A proporção de respondedores clínicos nas pontuações totais no QMG e nas MG-ADL na semana 26, independentemente da terapêutica de resgate, foi de 70% e 50%, respetivamente. Os 10 doentes que completaram a sua visita na semana 26 atingiram uma melhoria do seu estado do Estado Pós-Intervenção da MGFA (*MGFA Post-Interventional Status* - MGFA-PIS) na semana 26. Sete (70%) doentes atingiram uma manifestação mínima de MGg refratária na semana 26.

Observou-se um acontecimento de deterioração clínica (crise de MG) em 1 doente (9,1%) durante o Período de Avaliação Primária do Tratamento que exigiu terapêutica de resgate (PE), a qual foi administrada entre as visitas de estudo da semana 22 e da semana 24. Consequentemente, e devido à decisão do médico, este doente não foi sujeito ao QMG, às MG-ADL ou a outras avaliações da eficácia após a semana 20 e não entrou no período de extensão.

Durante o Período de Avaliação Primária do Tratamento em doentes pediátricos com MGg refratária (estudo ECU-MG-303), 1 em 11 doentes (9,1%) diminuiu a dose diária de anticolinesterase e 3 em 11 doentes (27,3%) diminuíram a sua dose diária de corticosteroides devido a uma melhoria nos sintomas da MG.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Farmacocinética e metabolismo farmacológico

Biotransformação

Os anticorpos humanos são sujeitos à digestão endocítica nas células do sistema reticuloendotelial. O eculizumab contém apenas aminoácidos de ocorrência natural e não possui metabolitos ativos

conhecidos. Os anticorpos humanos são predominantemente catabolizados por enzimas lisossômicas em aminoácidos e péptidos pequenos.

Eliminação

Não foram realizados estudos específicos para avaliar as vias de excreção/eliminação hepática, renal, pulmonar ou gastrointestinal de Soliris. Em rins normais, os anticorpos não são excretados, sendo excluídos da filtração devido ao seu tamanho.

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

Em 40 doentes com HPN, utilizou-se um modelo de um compartimento para estimar os parâmetros farmacocinéticos após doses múltiplas. A depuração média foi de $0,31 \pm 0,12$ ml/h/kg, o volume de distribuição médio foi de $110,3 \pm 17,9$ ml/kg, e a média da semivida de eliminação plasmática foi de $11,3 \pm 3,4$ dias. O estado estacionário é atingido às 4 semanas utilizando o regime posológico para adultos com HPN.

Em doentes com HPN, a atividade farmacodinâmica está diretamente correlacionada com as concentrações séricas de eculizumab e a manutenção de níveis mínimos superiores a ≥ 35 microgramas/ml resulta num bloqueio essencialmente completo da atividade hemolítica na maior parte dos doentes com HPN.

Foi conduzida uma segunda análise PK na população com um modelo padrão de um compartimento utilizando os dados PK de doses múltiplas de 37 doentes com SHUa que receberam o regime recomendado de Soliris nos estudos C08-002A/B e C08-003A/B. Neste modelo, a depuração do Soliris num doente típico com SHUa com um peso de 70 kg foi de 0,0139 l/h e o volume de distribuição foi 5,6 l. A semivida de eliminação foi de 297 h (aproximadamente 12,4 dias).

O segundo modelo PK na população foi aplicado à informação de PK de dose múltipla de 22 doentes pediátricos com SHUa a receber o regime recomendado de Soliris no estudo C10-003 em SHUa. A depuração e volume de distribuição do Soliris são dependentes do peso, o que constitui a base para um regime de doses categorizado pelo peso em doentes pediátricos (ver secção 4.2). Os valores de depuração do Soliris em doentes pediátricos com SHUa foram 10,4; 5,3 e 2,2 ml/h com peso corporal de 70, 30 e 10 kg, respetivamente, e os valores correspondentes do volume de distribuição foram 5,23; 2,76 e 1,21 l, respetivamente. A semivida de eliminação correspondente permaneceu quase inalterada entre o intervalo de 349 a 378 h (aproximadamente 14,5 a 15,8 dias).

A depuração e a semivida do eculizumab foram também avaliadas durante as intervenções de substituição do plasma. A substituição do plasma resultou numa diminuição de aproximadamente 50% nas concentrações de eculizumab após uma intervenção de 1 hora e a semivida de eliminação do eculizumab foi reduzida para 1,3 horas.

É recomendada uma posologia suplementar quando o Soliris é administrado a doentes com SHUa a receberem perfusão ou substituição do plasma (ver secção 4.2).

Todos os doentes com SHUa tratados com Soliris, quando administrado como recomendado, demonstraram uma redução rápida e sustentada na atividade do complemento terminal. Em doentes com SHUa, a atividade farmacodinâmica está diretamente correlacionada com as concentrações séricas de eculizumab e a manutenção de níveis mínimos de aproximadamente 50-100 microgramas/ml resulta num bloqueio essencialmente completo da atividade do complemento terminal em todos os doentes com SHUa.

Os parâmetros PK são consistentes entre as populações de doentes com HPN, SHUa, MGg refratária e doença do espectro da NMO.

A atividade farmacodinâmica medida por concentrações de C5 livre $< 0,5$ ug/ml, está correlacionada com o bloqueio essencialmente completo da atividade terminal do complemento em doentes com HPN, SHUa, MGg refratária e doença do espectro da NMO.

Populações especiais

Não foram efetuados estudos dedicados para avaliar a farmacocinética de Soliris em populações especiais de doentes identificadas pelo sexo, raça, idade (geriátricos) ou presença de compromisso renal ou hepático. A análise PK populacional de dados recolhidos nos estudos em doentes com HPN, SHUa, MGg e doença do espetro da NMO demonstraram que o sexo, raça, idade (geriátrica) ou presença de compromisso da função renal ou hepática não influenciam a PK do eculizumab. O peso corporal foi uma covariável significativa resultando numa depuração do eculizumab mais baixa nos doentes pediátricos, o que exige uma posologia com base no peso corporal para os doentes pediátricos.

População pediátrica

A farmacocinética do eculizumab foi avaliada no estudo M07-005 em doentes pediátricos com HPN (idade entre os 11 e os 18 anos), nos estudos C08-002, C08-003, C09-001r e C10-003 em doentes pediátricos com SUHa (idade entre os 2 meses e menos de 18 anos) e no estudo ECU-MG-303 em doentes pediátricos com MGg refratária (com 12 a menos de 18 anos de idade), com um regime posológico com base no peso corporal.

O peso foi uma covariável significativa resultando numa menor depuração do eculizumab de 0,0105 l/h nos doentes adolescentes com HNP.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A especificidade de eculizumab ao C5 no plasma humano foi avaliada em dois estudos *in vitro*.

A reatividade tecidual cruzada do eculizumab foi determinada por avaliação da ligação a um painel de 38 tecidos humanos. A expressão de C5 no painel de tecidos humanos analisado neste estudo é compatível com relatórios publicados sobre a expressão de C5, na medida em que este foi referido como estando presente nos músculos lisos, músculos estriados e epitélio tubular proximal renal. Não se observou qualquer reatividade tecidual cruzada inesperada.

Não foram efetuados estudos de reprodução com eculizumab em animais devido à ausência de atividade farmacológica nas espécies não humanas.

Num estudo de toxicidade de 26 semanas realizado em ratinhos com um anticorpo de substituição direcionado contra C5 murino, o tratamento não afetou qualquer um dos parâmetros de toxicidade analisados. A atividade hemolítica no decorrer do estudo foi eficazmente bloqueada em ratinhos, tanto no macho como na fêmea.

Não se observaram quaisquer efeitos claramente relacionados com o tratamento nem quaisquer efeitos adversos nos estudos de toxicologia reprodutiva em ratinhos com um anticorpo de substituição inibidor do complemento terminal, que foi utilizado para avaliar a segurança reprodutiva do bloqueio de C5. Estes estudos incluíram a avaliação da fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce, toxicidade do desenvolvimento e desenvolvimento pré e pós-natal.

Na exposição materna ao anticorpo durante a organogénese, foram observados dois casos de displasia retinal e um caso de hérnia umbilical entre as 230 crias nascidas de fêmeas expostas às doses mais elevadas de anticorpo (aproximadamente 4 vezes a dose máxima de Soliris recomendada em seres humanos com base numa comparação de peso corporal). No entanto, a exposição não aumentou a perda fetal nem a morte neonatal.

Não foram efetuados estudos em animais para avaliar o potencial genotóxico e carcinogénico do eculizumab.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Monofostato de sódio
Difosfato de sódio
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

Após diluição, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. No entanto, a estabilidade química e física foi demonstrada durante um período de 24 horas a 2°C – 8°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Os frascos para injetáveis de Soliris na sua embalagem original podem ser removidos da refrigeração **apenas por um período único de até 3 dias**. Após este período, o medicamento pode voltar a ser colocado no frigorífico.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis (vidro de Tipo I) com 30 ml de concentrado com uma rolha (butilo siliconizado) e uma tampa (alumínio) com cápsula de fecho tipo *flip-off* (polipropileno).

Apresentação de um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Antes da administração, a solução de Soliris deve ser inspecionada visualmente para deteção de partículas e descoloração. Não utilizar se houver evidência de partículas em suspensão ou descoloração.

Instruções:

A reconstituição e a diluição devem ser realizadas de acordo com as regras das boas práticas, em particular no que respeita à assepsia.

Retire a quantidade total de Soliris do(s) frasco(s) para injetáveis utilizando uma seringa estéril.

Transfira a dose recomendada para um saco de perfusão.

Dilua o Soliris para uma concentração final de 5 mg/ml, por adição no saco de perfusão de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), solução injetável de cloreto de sódio 4,5 mg/ml (0,45%), ou dextrose a 5% em água, como diluente.

O volume final de uma solução diluída de 5 mg/ml é de 60 ml para doses de 300 mg, 120 ml para doses de 600 mg ou 180 ml para doses de 900 mg e 240 ml para doses de 1200 mg. A solução deve ser transparente e incolor.

Agite suavemente o saco de perfusão contendo a solução diluída, de modo a garantir uma mistura completa do produto e do diluente.

Deixe a solução diluída aquecer até à temperatura ambiente antes da administração, por exposição ao ar ambiente.

Qualquer porção não utilizada remanescente num frasco para injetáveis deve ser eliminada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/393/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de junho de 2007

Data da última renovação: 18 de junho de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

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

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

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

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Reino Unido

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/EC e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Plano de gestão do risco (PGR)

O titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Medidas adicionais de minimização do risco

O titular da AIM deverá acordar com cada Autoridade Nacional Competente os detalhes de um sistema de distribuição de medicamento controlado e materiais educacionais, incluindo um cartão de segurança do doente, e deverá implementar esses programas a nível nacional de modo a assegurar que:

1. Todos os profissionais de saúde, que possam prescrever eculizumab, recebam os materiais educacionais apropriados.
2. Todos os doentes tratados com eculizumab recebam um cartão de segurança do doente.
3. A distribuição do medicamento só seja possível após a confirmação escrita de que o doente recebeu ou vai receber a vacinação meningocócica e profilaxia com antibióticos.
4. Sejam enviados avisos de vacinação aos prescritores.

Os materiais educacionais deverão ser acordados com a Autoridade Nacional Competente e devem conter o seguinte:

- Resumo das características do medicamento
- Guias dos médicos para prescrição
- Folheto informativo
- Brochura informativa do doente/dos pais
- Cartão de segurança do doente

Os guias dos médicos para prescrição deverão ser específicos para cada indicação e deverão conter as seguintes mensagens chave:

- O tratamento com eculizumab aumenta o risco de infeção grave e sépsis, especialmente de *Neisseria meningitidis* e outras *Neisseria spp.*, incluindo gonorreia disseminada.
- Todos os doentes devem ser monitorizados para sinais de infeção meningocócica.
- A necessidade dos doentes de serem vacinados contra a *Neisseria meningitidis* duas semanas antes de receberem eculizumab e de receberem profilaxia com antibióticos.
- O requisito de vacinar crianças contra pneumococcus e *Haemophilus influenzae* antes do tratamento com eculizumab.
- Existe um risco significativo de infeção por *Aspergillus* em doentes tratados com eculizumab. Deve ser recomendado aos profissionais de saúde que procurem fatores de risco e sinais e sintomas de infeção por *Aspergillus*. Devem ser incluídos conselhos práticos para mitigar este risco.
- O risco de reações à perfusão, incluindo anafilaxia e aconselhamento para monitorização pós-perfusão.

- O risco de desenvolver anticorpos ao ecilizumab.
- O risco de hemólise grave na sequência de interrupção e adiamento da administração de ecilizumab, seus critérios, a monitorização pós-tratamento e gestão proposta (apenas em HPN).
- Risco de complicações graves da microangiopatia trombótica na sequência de interrupção e adiamento da administração de ecilizumab, seus sinais, sintomas, monitorização e gestão (apenas SHUa).
- Risco de exacerbação substancial da doença ou de recaída após a descontinuação de ecilizumab (na MGg refratária).
- A necessidade de explicar e assegurar o entendimento por parte dos doentes/cuidadores:
 - dos riscos do tratamento com ecilizumab
 - dos sinais e sintomas de sépsis/infeção grave e as ações a tomar
 - dos guias dos doentes/cuidadores e seus conteúdos
 - da necessidade de trazer consigo o cartão de segurança do doente e de dizer ao profissional de saúde que ele/ela está a receber o tratamento com ecilizumab
 - do requisito de vacinação e profilaxia com antibiótico
 - do recrutamento para os registos
- Detalhes dos registos em HPN e SHUa e como incluir os doentes.

Os guias dos doentes/pais deverão ser específicos para cada indicação e deverão conter as seguintes mensagens chave:

- O tratamento com ecilizumab aumenta o risco de infeção grave, especialmente de *Neisseria meningitidis* e outras *Neisseria spp*, incluindo gonorreia disseminada.
- Sinais e sintomas de infeção grave e a necessidade de receber tratamento médico urgente.
- O cartão de segurança do doente e a necessidade de o trazer consigo e de dizer a qualquer profissional de saúde que o esteja a seguir que está a ser tratado ecilizumab.
- A importância da vacinação meningocócica antes do tratamento com ecilizumab e/ou de receber profilaxia com antibióticos.
- A necessidade de vacinar as crianças contra pneumococcus e *Haemophilus influenzae* antes do tratamento com ecilizumab.
- O risco de reações à perfusão com ecilizumab, incluindo anafilaxia e a necessidade de monitorização clínica pós-perfusão.
- Risco de complicações graves da microangiopatia trombótica (em SHUa) na sequência de interrupção/adiamento das administrações de ecilizumab, seus sinais e sintomas, e a recomendação para consultar o prescritor antes da interrupção/adiamento das administrações de ecilizumab.
- Risco de hemólise grave (em HPN) na sequência de interrupção/adiamento das administrações de ecilizumab, seus sinais e sintomas, e a recomendação para consultar o prescritor antes da interrupção/adiamento das administrações de ecilizumab.
- Risco de exacerbação substancial da doença ou de recaída (na MGg refratária) após a descontinuação/adiamento das administrações de ecilizumab e a recomendação de consultar o prescritor antes da descontinuação/adiamento das administrações de ecilizumab.
- Recrutamento para os registos em HPN e SHUa.

O cartão de segurança do doente deve conter:

- Sinais e sintomas de infeção e sépsis.
- Aviso para procurar de imediato os cuidados médicos na presença dos sinais e sintomas acima mencionados.
- Informação de que o doente está a receber ecilizumab.
- Contatos a partir dos quais o profissional de saúde pode receber informação adicional.

O Titular de AIM deverá enviar anualmente aos prescritores ou farmacêuticos que prescrevem/dispensam ecilizumab, um aviso de modo a que o prescritor/farmacêutico verifique se a (re)-vacinação contra a *Neisseria meningitidis* é necessária para os seus doentes a fazer ecilizumab.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem de cartão

1. NOME DO MEDICAMENTO

Soliris 300 mg concentrado para solução para perfusão
eculizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de 30 ml contém 300 mg de eculizumab (10 mg/ml)

O eculizumab é um anticorpo IgG_{2/4k} monoclonal humanizado produzido numa linha celular de NS0 por tecnologia de ADN recombinante.

Após diluição, a concentração final da solução para perfusão é de 5 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Monofosfato de sódio, difosfato de sódio, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis de 30 ml (10 mg/ml)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Diluir antes da utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.
Após diluição, o medicamento deve ser utilizado nas 24 horas seguintes.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:
Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/393/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Frasco para injetáveis de vidro de Tipo I de uso único

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Soliris 300 mg concentrado para solução para perfusão
Eculizumab
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Diluir antes da utilização.
Consultar o Folheto Informativo antes da utilização.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

30 ml (10 mg/ml)

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Soliris 300 mg concentrado para solução para perfusão eculizumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Soliris e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Soliris
3. Como utilizar Soliris
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Soliris
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Soliris e para que é utilizado

O que é Soliris

Soliris contém a substância ativa eculizumab que pertence a uma classe de medicamentos denominada anticorpos monoclonais. O eculizumab liga-se e inibe uma proteína específica do organismo que causa inflamação prevenindo assim que o seu organismo ataque e destrua células sanguíneas vulneráveis, rins, músculos ou nervos oculares e medula espinhal.

Para que é Soliris utilizado

Hemoglobinúria Paroxística Noturna

Soliris é utilizado para tratar adultos e crianças com um tipo de doença que afeta o sistema sanguíneo denominada Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN). Nos doentes com HPN, os seus glóbulos vermelhos podem ser destruídos, o que leva a valores baixos nas contagens de glóbulos vermelhos (anemia), fadiga, dificuldade de funcionamento, dor, urina escura, falta de ar e coágulos sanguíneos. O eculizumab pode bloquear a resposta inflamatória do organismo e a sua capacidade de atacar e destruir as suas próprias células sanguíneas vulneráveis HPN.

Síndrome Hemolítico Urémico Atípico

Soliris é também utilizado para tratar adultos e crianças com um tipo de doença que afeta o sistema sanguíneo e os rins denominada Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa). Nos doentes com SHUa, os seus rins e células sanguíneas, incluindo as plaquetas, podem estar inflamados o que leva a valores baixos nas contagens das células sanguíneas (trombocitopenia e anemia), perda ou redução da função do rim, coágulos sanguíneos, fadiga e dificuldade de funcionamento. O eculizumab pode bloquear a resposta inflamatória do organismo e a sua capacidade de atacar e destruir as suas próprias células vulneráveis do sangue e do rim.

Miastenia Gravis Generalizada Refratária

Soliris é também utilizado para tratar doentes adultos e crianças com 6 anos de idade ou mais com um certo tipo de doença que afeta os músculos e que se chama Miastenia Gravis Generalizada (MGg). Nos doentes com MGg, os músculos podem ser atacados e danificados pelo seu sistema imunitário, o que pode levar a uma profunda fraqueza muscular, compromisso da mobilidade, falta de ar, fadiga extrema, risco de aspiração e compromisso acentuado das atividades da vida diária. Soliris pode bloquear a resposta inflamatória do organismo e a sua capacidade para atacar e destruir os seus

próprios músculos para melhorar a contração muscular, reduzindo assim os sintomas da doença e o impacto da doença nas atividades da vida diária. Soliris é especificamente indicado para doentes que continuam sintomáticos apesar do tratamento com outras terapêuticas existentes para a MG.

Doenças do Espectro da Neuromielite Ótica

Soliris é também utilizado para tratar doentes adultos com um certo tipo de doença que afeta predominantemente os nervos oculares e a medula espinhal chamada Doença do Espectro da Neuromielite Ótica (NMO). Em doentes com doença do espectro da NMO, o nervo ocular e a medula espinhal são atacados e danificados pelo sistema imunitário, o que pode levar a cegueira de um ou dos dois olhos, fraqueza muscular ou paralisia das pernas ou braços, espasmos dolorosos, perda de sensação e compromisso acentuado das atividades do dia-a-dia. Soliris pode bloquear a resposta inflamatória do organismo e a sua capacidade para atacar e destruir os seus próprios nervos oculares e medula espinhal, reduzindo assim os sintomas da doença e o impacto da doença sobre as atividades do dia-a-dia.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Soliris

Não utilize Soliris

- Se tem alergia ao eculizumab, a proteínas murinas, outros anticorpos monoclonais ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se não foi vacinado contra a infeção meningocócica a menos que tome antibióticos para reduzir o risco de infeção até 2 semanas após ter sido vacinado.
- Se tem uma infeção meningocócica.

Advertências e precauções

Advertência relativa a infeções meningocócicas e outras infeções por *Neisseria*

O tratamento com Soliris pode reduzir a resistência natural a infeções, sobretudo contra determinados organismos causadores de infeção meningocócica (infeção grave no revestimento do cérebro e sépsis) e outras infeções por *Neisseria*, incluindo gonorreia disseminada.

Consulte o seu médico antes de tomar Soliris para ter a certeza de que é vacinado(a) contra a *Neisseria meningitidis*, um organismo que causa infeção meningocócica, pelo menos 2 semanas antes de iniciar o tratamento, ou que toma antibióticos para reduzir o risco de infeção até 2 semanas após ter sido vacinado. Garanta que a sua vacinação meningocócica está atualizada. É necessário estar também ciente de que a vacinação pode não prevenir este tipo de infeção. De acordo com as recomendações nacionais, o seu médico poderá considerar que necessita de medidas suplementares para prevenir a infeção.

Se estiver em risco de contrair gonorreia, aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

Sintomas de infeção meningocócica

Dada a importância da rapidez na identificação e no tratamento de determinados tipos de infeção em doentes que recebem Soliris, ser-lhe-á fornecido um cartão, que terá de ter sempre consigo, com uma listagem dos sintomas de desencadeamento específicos. Este cartão chama-se “Cartão de Segurança do Doente”.

Se apresentar algum dos seguintes sintomas, deve informar de imediato o seu médico:

- dores de cabeça com náuseas ou vômitos
- dores de cabeça com rigidez no pescoço ou nas costas
- febre
- irritação cutânea
- confusão
- dores musculares fortes associadas a sintomas do tipo gripal
- sensibilidade à luz

Tratamento para a infecção meningocócica em viagem

Se estiver a viajar numa região remota, onde não lhe seja possível contactar o seu médico ou onde se encontre temporariamente impossibilitado(a) de receber tratamento médico, o seu médico pode tomar providências no sentido de passar uma receita, como medida de prevenção, para um antibiótico que combata a *Neisseria meningitidis* e que deve levar consigo. Se apresentar algum dos sintomas acima referidos, tome os antibióticos, tal como lhe foram receitados. Tenha em mente que deve consultar um médico logo que possível, mesmo que se sinta melhor depois de ter tomado os antibióticos.

Infeções

Antes de iniciar Soliris, informe o seu médico se sofre de quaisquer infeções.

Reações alérgicas

Soliris contém uma proteína e as proteínas podem causar reações alérgicas em algumas pessoas.

Crianças e adolescentes

Doentes com menos de 18 anos de idade devem ser vacinados contra o *Haemophilus influenzae* e infeções pneumocócicas.

Idosos

Não existem precauções especiais necessárias no tratamento de pessoas com 65 ou mais anos de idade.

Outros medicamentos e Soliris

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Mulheres em idade fértil

Em mulheres que possam engravidar deve considerar-se a utilização de um método contraceptivo eficaz durante e até 5 meses depois do tratamento.

Gravidez/amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Soliris não tem ou tem uma influência negligenciável na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Soliris contém sódio

Quando diluído com uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%), este medicamento contém 0,88 g de sódio (componente principal do sal de cozinha/sal de mesa) por 240 ml na dose máxima. Isto é equivalente a 44% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto. Deve ter isto em consideração se estiver a fazer uma dieta com ingestão controlada de sódio.

Quando diluído com uma solução injetável de cloreto de sódio de 4,5 mg/ml (0,45%), este medicamento contém 0,67 g de sódio (componente principal do sal de cozinha/sal de mesa) por 240 ml na dose máxima. Isto é equivalente a 33,5% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto. Deve ter isto em consideração se estiver a fazer uma dieta com ingestão controlada de sódio.

3. Como utilizar Soliris

Pelo menos 2 semanas antes de iniciar o tratamento com Soliris, o seu médico administrará uma vacina contra a infecção meningocócica, caso não lhe tenha sido previamente administrada ou se o prazo da sua vacinação tiver sido ultrapassado. Se o seu filho estiver abaixo da idade de vacinação ou

se você não tiver sido vacinado pelo menos 2 semanas antes de iniciar o tratamento com Soliris, o seu médico irá prescrever-lhe antibióticos para reduzir o risco de infecção até 2 semanas depois de ter sido vacinado.

O seu médico irá administrar ao seu filho com idade inferior a 18 anos uma vacina contra o *Haemophilus influenzae* e infecções pneumocócicas de acordo com as recomendações nacionais de vacinação para cada grupo etário.

Instruções para uso adequado

O tratamento será administrado pelo seu médico ou outro prestador de cuidados de saúde através da perfusão de uma diluição do frasco de Soliris a partir de um saco de perfusão, por meio de um tubo, diretamente para uma das suas veias. É aconselhável que o início dos seus tratamentos, a chamada fase inicial, se prolongue por 4 semanas e que seja seguida por uma fase de manutenção.

Se utilizar este medicamento para tratar a HPN

Para adultos:

- **Fase inicial:**
Todas as semanas, ao longo das quatro primeiras semanas, o seu médico administrará uma perfusão intravenosa de Soliris diluído. Cada perfusão consistirá numa dose de 600 mg (2 frascos de 30 ml) e demorará 25 – 45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos).
- **Fase de manutenção:**
 - Na quinta semana, o seu médico administrará uma perfusão intravenosa de Soliris diluído numa dose de 900 mg (3 frascos de 30 ml) ao longo de um período de 25 – 45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos).
 - Após a quinta semana, o seu médico administrará 900 mg de Soliris diluído, de duas em duas semanas, sob a forma de um tratamento a longo prazo.

Se utilizar este medicamento para tratar o SHUa, a MGg refratária ou a doença do espectro da NMO

Para adultos:

- **Fase inicial:**
Todas as semanas, ao longo das quatro primeiras semanas, o seu médico administrará uma perfusão intravenosa de Soliris diluído. Cada perfusão consistirá numa dose de 900 mg (3 frascos de 30 ml) e demorará 25 – 45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos).
- **Fase de manutenção:**
 - Na quinta semana, o seu médico administrará uma perfusão intravenosa de Soliris diluído numa dose de 1200 mg (4 frascos de 30 ml) ao longo de um período de 25 – 45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos).
 - Após a quinta semana, o seu médico administrará 1200 mg de Soliris diluído, de duas em duas semanas, sob a forma de um tratamento a longo prazo.

Crianças e adolescentes com HPN, SHUa ou MGg refratária e que tenham 40 kg ou peso superior são tratados com a posologia para adultos.

Crianças e adolescentes com HPN, SHUa ou MGg refratária e que tenham um peso inferior a 40 kg necessitam de uma dose inferior com base no seu peso. O seu médico calculará esta dose.

Para crianças e adolescentes com HPN e SHUa com idade inferior a 18 anos:

Peso Corporal	Fase Inicial	Fase de Manutenção
30 a < 40 kg	600 mg por semana durante as primeiras 2 semanas	900 mg na semana 3; seguidos de 900 mg a cada 2 semanas
20 a < 30 kg	600 mg por semana, durante as primeiras 2 semanas	600 mg na semana 3; seguidos de 600 mg a cada 2 semanas

10 a < 20 kg	600 mg em dose única na semana 1	300 mg na semana 2; seguidos de 300 mg a cada 2 semanas
5 a < 10 kg	300 mg em dose única na semana 1	300 mg na semana 2; seguidos de 300 mg a cada 3 semanas

Os indivíduos submetidos a substituição do plasma podem receber doses adicionais de Soliris.

Após cada perfusão, ficará em observação durante cerca de uma hora. As instruções do seu médico devem ser cuidadosamente seguidas.

Se receber mais Soliris do que deveria

Caso suspeite de que lhe foi administrada acidentalmente uma dose de Soliris superior à prescrita, consulte o seu médico.

Caso se tenha esquecido de uma consulta para receber Soliris

Caso se esqueça de uma consulta, contacte de imediato o seu médico e consulte a secção abaixo “Se parar de utilizar Soliris”.

Se parar de utilizar Soliris para a HPN

A interrupção ou a finalização do tratamento com Soliris pode provocar um retorno dos sintomas de HPN, com maior gravidade, pouco depois. O seu médico discutirá consigo os possíveis efeitos indesejáveis e explicará os riscos. O seu médico quererá monitorizá-lo(a) de perto, pelo menos, durante 8 semanas.

Os riscos da suspensão do tratamento com Soliris incluem um aumento da destruição dos glóbulos vermelhos, o que pode causar:

- Uma diminuição significativa das contagens de glóbulos vermelhos (anemia),
- Confusão ou alteração no estado de alerta,
- Dor torácica ou angina do peito,
- Um aumento do nível de creatinina sérica (problemas com os rins), ou
- Trombose (coagulação sanguínea).

Caso apresente quaisquer destes sintomas, contacte o seu médico.

Se parar de utilizar Soliris para o SHUa

A interrupção ou a finalização do tratamento com Soliris pode provocar um retorno dos sintomas de SHUa. O seu médico discutirá consigo os efeitos indesejáveis possíveis e explicará os riscos. O seu médico quererá monitorizá-lo(a) de perto.

Os riscos da suspensão do tratamento com Soliris incluem um aumento da inflamação das plaquetas, o que pode causar:

- Uma diminuição significativa das plaquetas (trombocitopenia),
- Um aumento significativo na destruição dos glóbulos vermelhos,
- Micção diminuída (problemas nos rins),
- Um aumento nos níveis de creatinina sérica (problemas nos rins),
- Confusão ou alteração do estado de alerta,
- Dor no peito, ou angina do peito,
- Falta de ar, ou
- Trombose (coagulação sanguínea).

Se tiver algum destes sintomas contacte o seu médico.

Se parar de utilizar Soliris para a MGg refratária

A interrupção ou paragem do tratamento com Soliris pode provocar um retorno dos sintomas de MGg. Queira falar com o seu médico antes de parar o tratamento com Soliris. O seu médico discutirá consigo os efeitos indesejáveis possíveis e os riscos. O seu médico também quererá monitorizá-lo(a) de perto.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Se parar de utilizar Soliris para a doença do espectro da NMO

A interrupção ou cessação do tratamento com Soliris poderá fazer com que a sua doença do espectro da NMO se agrave e com que tenha uma recaída. Fale com o seu médico antes de parar de utilizar Soliris. O seu médico discutirá consigo os possíveis efeitos indesejáveis e riscos. O seu médico irá também querer monitorizá-lo cuidadosamente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

O seu médico discutirá consigo os efeitos indesejáveis possíveis e explicará os riscos e benefícios de Soliris antes do tratamento.

O efeito indesejável mais grave foi sépsis meningocócica.

Se apresentar algum dos sintomas de infeção meningocócica (ver secção 2 Advertência relativa à infeção meningocócica e outras infeções por *Neisseria*), deve informar imediatamente o seu médico.

Se tiver dúvidas sobre o significado dos efeitos indesejáveis abaixo indicados, peça ao seu médico que lhe dê uma explicação.

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas: dores de cabeça.

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas:

- infeção nos pulmões (pneumonia), constipação (nasofaringite), infeção do sistema urinário (infeção do trato urinário),
- contagem de glóbulos brancos baixa (leucopenia), diminuição dos glóbulos vermelhos o que faz a pele ficar pálida ou causar fraqueza e falta de ar,
- incapacidade de dormir,
- tonturas, tensão arterial elevada
- infeção do trato respiratório superior, tosse, dor na garganta (dor orofaríngea), bronquite, herpes labial (herpes simplex)
- diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal, erupção na pele, perda de cabelo (alopecia), pele com comichão (prurido)
- dor nas articulações (braços e pernas), dor nos membros (braços e pernas)
- febre (pirexia), sensação de cansaço (fadiga), sintomas do tipo gripal
- reação relacionada com a perfusão.

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas:

- infeção grave (infeção meningocócica), sépsis, choque séptico, infeção viral, infeção do trato respiratório inferior, gastroenterite (infeção gastrointestinal), cistite
- infeção, infeção fúngica, acumulação de pus (abscesso), tipo de infeção da pele (celulite), gripe, sinusite, infeção nos dentes (abscesso), infeção das gengivas
- número relativamente pequeno de plaquetas no sangue (trombocitopenia), valor baixo de linfócitos - um tipo de glóbulos brancos (linfopenia), sentir os batimentos do coração (palpitações)
- reação alérgica grave que causa dificuldade em respirar ou tonturas (reação anafilática), hipersensibilidade
- perda de apetite
- depressão, ansiedade, alterações bruscas de humor, alterações do sono

- formiguento em parte do corpo (parestesia), tremores, alterações do paladar (disgeusia), desmaios
- visão desfocada
- zumbido nos ouvidos, vertigens
- desenvolvimento súbito e rápido de tensão arterial extremamente elevada, tensão arterial baixa, afrontamentos, alterações nas veias
- dispneia (dificuldade em respirar), hemorragia nasal, nariz entupido (congestão nasal), irritao na garganta, corrimento nasal (rinorreia)
- inflamao no peritoneu (o tecido que reveste a maioria dos órgãos no abdmen), prisão de ventre, desconforto no estômago após as refeições (dispepsia), distensão abdominal
- urticária, vermelhidão da pele, pele seca, pontos vermelhos ou púrpura sob a pele, transpirao aumentada, inflamao da pele
- dores musculares, cibras musculares, dor nas costas e pescoço, dor óssea
- alterações renais, dificuldade ou dor ao urinar (disúria), sangue na urina
- ereo espontânea do pnis
- inchaço (edema), desconforto no peito, sensao de fraqueza (astenia), dor no peito, dor no local da perfusão, arrepios
- aumento das enzimas do fígado, diminuio da proporo do volume do sangue que  ocupado pelos glóbulos vermelhos, diminuio na proteína dos glóbulos vermelhos que transporta o oxignio

Raros: podem afetar até 1 em 1.000 pessoas

- infeo por fungos (infeo por *Aspergillus*), infeo nas articulações (artrite bacteriana), infeo por *Haemophilus influenzae*, impetigo, doenças transmitidas sexualmente por bactérias (gonorreia)
- tumor de pele (melanoma), alterações da medula óssea
- destruio dos glóbulos vermelhos (hemólise), aglutinao dos glóbulos vermelhos, fator de coagulao anormal, anormal coagulao do sangue
- doença relacionada com a hiperatividade da tiroide (Doença de Basedow)
- sonhos invulgares
 - irritao dos olhos
- nódoas negras
- refluxo vulgar dos alimentos do estômago, dor nas gengivas
- pele e/ou olhos amarelados (icterícia)
- alterao da cor da pele
- espasmo do músculo da boca, inchaço das articulações
- alterações menstruais
- saída anormal do medicamento administrado para fora da veia, sensao estranha no local da perfusão, sensao de calor

Comunicao de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificao mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Soliris

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após “VAL.”.

O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Os frascos para injetáveis de Soliris na sua embalagem original podem ser removidos da refrigeração **apenas por um período único de até 3 dias**. Após este período, o medicamento pode voltar a ser colocado no frigorífico.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após a diluição, o produto deve ser utilizado nas 24 horas subsequentes.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Soliris

- A substância ativa é o eculizumab (300 mg/30 ml num frasco para injetáveis, correspondentes a uma concentração de 10 mg/ml).
- Os outros componentes são:
 - monofosfato de sódio
 - difosfato de sódio
 - cloreto de sódio
 - polissorbato 80 (origem vegetal)Solvente: água para injetáveis

Qual o aspeto de Soliris e conteúdo da embalagem

Soliris é apresentado na forma de concentrado para solução para perfusão (30 ml num frasco para injetáveis – embalagem com 1 frasco).

Soliris é uma solução transparente e incolor.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Reino Unido

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Instruções de utilização para profissionais de saúde Manuseamento de Soliris

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde.

1- Como é apresentado Soliris?

Cada frasco para injetáveis de Soliris contém 300 mg da substância ativa em 30 ml de solução do produto.

2- Antes da administração

A reconstituição e a diluição devem ser realizadas de acordo com as regras das boas práticas, em particular no que respeita à assepsia.

Soliris deve ser preparado para administração por um profissional de saúde qualificado utilizando técnica asséptica.

- Inspeção visualmente a solução de Soliris para a deteção de partículas e descoloração.
- Retire a quantidade necessária de Soliris do(s) frasco(s) utilizando uma seringa estéril.
- Transfira a dose recomendada para um saco de perfusão.
- Dilua Soliris para uma concentração final de 5 mg/ml (concentração inicial dividida por 2) adicionando a quantidade adequada de diluente ao saco de perfusão. Para doses de 300 mg, use 30 ml de Soliris (10 mg/ml) e adicione 30 ml de diluente. Para doses de 600 mg, use 60 ml de Soliris e adicione 60 ml de diluente. Para doses de 900 mg, use 90 ml de Soliris e adicione 90 ml de diluente. Para doses de 1200 mg, use 120 ml de Soliris e adicione 120 ml de diluente. O volume final de uma solução diluída de Soliris 5 mg/ml é de 60 ml para doses de 300 mg, 120 ml para doses de 600 mg, 180 ml para doses de 900 mg ou 240 ml para doses de 1200 mg.
- Os diluentes são solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), solução injetável de cloreto de sódio 4,5 mg/ml (0,45%) ou dextrose a 5% em água.
- Agite suavemente o saco de perfusão contendo a solução diluída de Soliris de modo a garantir uma mistura completa do medicamento e do diluente.
- Deixe a solução diluída aquecer até à temperatura ambiente [18°C – 25°C] antes da administração, por exposição ao ar ambiente.
- A solução diluída não pode ser aquecida no micro-ondas nem utilizando qualquer outra fonte de calor, excetuando a temperatura do ar ambiente.
- Elimine qualquer porção não utilizada deixada no frasco para injetáveis.
- A solução diluída de Soliris pode ser conservada a 2°C – 8°C por um período máximo de 24 horas antes da administração.

3- Administração

- Não administre Soliris como uma injeção intravenosa rápida ou bólus.
- Soliris só deve ser administrado por perfusão intravenosa.
- A solução diluída de Soliris deve ser administrada por perfusão intravenosa durante 25 a 45 minutos (35 minutos ± 10 minutos) em adultos e 1 – 4 horas em doentes pediátricos com idade inferior a 18 anos, por linha intravenosa, uma bomba tipo seringa ou uma bomba de perfusão. Não é necessário proteger a solução diluída de Soliris da luz durante a administração ao doente.

O doente deve ficar sob observação durante uma hora após a perfusão. No caso da ocorrência de um acontecimento adverso durante a administração de Soliris, a perfusão pode ser abrandada ou interrompida segundo o critério do médico. No caso de diminuição da velocidade da perfusão, o tempo total de administração não pode exceder duas horas em adultos e quatro horas em doentes pediátricos com idade inferior a 18 anos.

4- Instruções especiais de manuseamento e conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Os frascos para injetáveis de Soliris na sua embalagem original podem ser removidos da refrigeração **apenas por um período único de até 3 dias**. Após este período, o medicamento pode voltar a ser colocado no frigorífico.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após “VAL.”.

O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.