Este documento é a informação do medicamento aprovada para Soliris, tendo sido destacadas as alterações desde o procedimento anterior que afetam a informação do medicamento (EMEA/H/C/000791/WS2125/0133).

Para mais informações, consultar o sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/soliris

**ANEXO I**

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Soliris 300 mg concentrado para solução para perfusão

**2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

O eculizumab é um anticorpo (IgG2/4κ) 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), polissorbato 80 (6,6 mg 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 e osmolalidade de aproximadamente 290-310 mOsm/kg.

**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 hemolítica urémica atípica (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 espetro 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 tem de 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 (³ 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 ± 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 ± 10 minutos) na quinta semana, seguida de 900 mg de Soliris administrado por perfusão intravenosa com a duração de 25 – 45 minutos (35 minutos ± 10 minutos), a cada 14 ± 2 dias (ver secção 5.1).

*Síndrome Hemolítica Urémica atípica (SHUa), Miastenia Gravis generalizada refratária (MGg) e Doença do Espetro da Neuromielite Ótica (NMO) em adultos*

O regime posológico na SHUa, na MGg refratária e na doença do espetro da NMO para doentes adultos (³ 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 a duração de 25 – 45 minutos (35 minutos ± 10 minutos), uma vez por semana nas primeiras 4 semanas.
* Fase de manutenção: 1200 mg de Soliris administrado por perfusão intravenosa com a duração de 25 – 45 minutos (35 minutos ± 10 minutos) na quinta semana, seguida de 1200 mg de Soliris administrado por perfusão intravenosa com a duração de 25 – 45 minutos (35 minutos ± 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*

Os doentes pediátricos com HPN, SHUa ou MGg refratária com peso corporal ³ 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 de 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, com base no peso, propostas para os doentes pediátricos com SHUa. Com base nos dados farmacocinéticos (PK)/farmacodinâmicos (PD) disponíveis em doentes com SHUa e HPN tratados com Soliris, prevê-se que este regime posológico baseado no peso, proposto para os doentes pediátricos, resulte num perfil de eficácia e segurança semelhante ao dos adultos. Para os doentes com MGg refratária com peso inferior a 40 kg, também se prevê que este regime posológico baseado no peso, resulte num perfil de eficácia e segurança semelhante ao dos adultos.

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 Mais Recente de Soliris** | **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 sessão de plasmaferese ou de substituição do plasma | No espaço de 60 minutos após cada plasmaferese ou substituição do plasma |
|  | ≥ 600 mg | 600 mg por cada sessão de plasmaferese ou de substituição do plasma |
| Perfusão de plasma fresco congelado | ≥ 300 mg | 300 mg por perfusão de plasma fresco ongelado | 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 na SHUa).

Recomenda-se a continuação do tratamento com Soliris durante a vida do doente, a não ser que a descontinuação de 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).

*Compromisso hepático*

A segurança e eficácia de Soliris não foram estudadas em doentes com compromisso hepático.

*População pediátrica*

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

A segurança e eficácia de Soliris em crianças com NMO com menos de 18 anos de idade 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 ± 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 pode ser iniciada em doentes (ver secção 4.4):

* com infeção por *Neisseria meningitidis* não resolvida
* que não estejam vacinados contra a *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 têm de 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 têm de receber tratamento com antibióticos profiláticos apropriados até 2 semanas após a vacinação. Recomenda-se a vacinação contra todos os serogrupos disponíveis, incluindo A, C, Y, W 135 e B para prevenção dos serogrupos meningocócicos patogénicos mais comuns. Os doentes têm de ser vacinados e fazer o reforço da vacinação de acordo com as orientações nacionais de vacinação em vigor.

A vacinação pode ativar ainda mais o complemento. Como resultado, os doentes com patologias mediadas pelo complemento, incluindo HPN, SHUa, MGg refratária e doença do espetro da NMO, podem experienciar sinais e sintomas exacerbados subjacentes às suas doenças, como a hemólise (HPN), MAT (SHUa), exacerbação (MGg refratária) ou recaída (doença do espetro 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 têm de discutir os benefícios e os riscos da terapêutica com Soliris com os doentes e fornecer-lhes um guia do doente e um cartão do doente (ver Folheto Informativo para mais informações).

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 uma 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 relacionadas com a perfusão

A administração de Soliris pode resultar em reações relacionadas com a perfusão ou em imunogenicidade suscetível de causar reações alérgicas ou de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia). Nos ensaios clínicos, 1 (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 espetro da NMO apresentou uma reação à perfusão que implicasse a descontinuação 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, com pouca frequência, 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 neutralizantes.

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 AcFx positivos em qualquer visita pós-início do estudo. Os resultados de AcFx 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 AcFx positivos.

Num estudo controlado com placebo sobre na doença do espetro 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 eram 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 espetro da NMO iniciem as imunizações de acordo com as diretrizes de imunização em vigor. Adicionalmente, todos os doentes têm de ser vacinados contra as 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 têm de receber tratamento com antibióticos profiláticos apropriados até 2 semanas após a vacinação. Recomenda-se a utilização de vacinas contra todos os serogrupos disponíveis, incluindo A, C, Y, W 135 e B na prevenção dos serogrupos meningocócicos patogénicos mais comuns. Os doentes têm de ser vacinados e azer o reforço da vacinação de acordo com as orientações nacionais de vacinação em vigor. (ver Infeção Meningocócica).

Os doentes com idade inferior a 18 anos têm de 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 ainda mais o complemento. Como resultado, os doentes com patologias mediadas pelo complemento, incluindo HPN, SHUa, MGg refratária e doença do espetro da NMO, podem experienciar sinais e sintomas exacerbados subjacentes às suas doenças, como a hemólise (HPN), MAT (SHUa), exacerbação (MGg refratária) ou recaída (doença do espetro 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 deteção de quaisquer sinais de exacerbação da doença.

*Doença do espetro da neuromielite ótica*

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

Monitorização laboratorial na HPN

Os doentes com HPN devem ser monitorizados para 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 deteção de hemólise intravascular através da medição dos níveis da LDH, podendo necessitar de um ajuste da dose dentro do calendário posológico recomendado de 14 ± 2 dias durante a fase de manutenção (até cada 12 dias).

Monitorização laboratorial na SHUa

Os doentes com SHUa a receber tratamento com Soliris devem ser monitorizados para deteção de microangiopatia trombótica através da contagem de plaquetas, níveis séricos da LDH e creatinina sérica, podendo necessitar de um ajuste da 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 descontinuem 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 um dos sinais seguintes: decréscimo absoluto superior a 25% no tamanho dos clones de HPN (na ausência de diluição devida a transfusão) numa semana ou menos; um 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 descontinuem o tratamento com Soliris devem ser mantidos sob observação durante, pelo menos, 8 semanas, para deteção de hemólise grave e outras reações.

Caso ocorra hemólise grave após a descontinuação 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 da HPN seja > 50% da contagem total de eritrócitos por citometria de fluxo; anticoagulação; corticosteroides; ou reinstituição de Soliris. Nos estudos clínicos com doentes com HPN, 16 doentes descontinuaram o regime de tratamento com Soliris. Não se observou a ocorrência de hemólise grave.

Descontinuação do tratamento na 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 estudos clínicos com doentes com SHUa, 61 doentes (21 doentes pediátricos) descontinuaram o tratamento com Soliris, com um período de acompanhamento mediano 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 noutros 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. Ocorreram complicações médicas graves adicionais 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 reinício da terapêutica com Soliris após a descontinuação, a progressão para doença renal terminal ocorreu em um doente.

Caso os doentes com SHUa descontinuem o tratamento com Soliris, estes devem ser monitorizados de perto para 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 descontinuação 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 descontinuação 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 na 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 na doença do espetro da NMO:

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

Materiais educacionais

Todos os médicos que pretendam prescrever Soliris têm de garantir que estão familiarizados com o guia de prescrição para profissionais de saúde. Os médicos têm de discutir os benefícios e os riscos da terapêutica com Soliris com os doentes e fornecer-lhes um guia do doente e um cartão 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.

Excipientes com efeito conhecido

*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 44,0% 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.

*Polissorbato 80*

Este medicamento contém 6,6 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis (frascos para injetáveis de 30 ml), o que é equivalente a 0,66 mg/kg ou menos, com a dose máxima para doentes adultos e doentes pediátricos, com um peso corporal superior a 10 kg, e é equivalente a 1,32 mg/kg ou menos, com a dose máxima para doentes pediátricos, com um peso corporal de 5 a < 10 kg. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

**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 (IgIV) 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 gravidezes expostas ao eculizumab (menos de 300 gravidezes expostas) 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 realizados 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 ou da doença subjacente da mãe na criança amamentada.

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.

* 1. **Efeitos indesejáveis**

Resumo do perfil de segurança

Foram obtidos dados de suporte da segurança a partir de 33 estudos clínicos que incluíram 1555 doentes expostos ao eculizumab em populações de doença mediada pelo complemento, incluindo HPN, SHUa, MGg refratária e doença do espetro 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 na HPN, SHUa, MGg refratária e doença do espetro da NMO. As reações adversas notificadas com uma frequência de muito frequentes (****1/10), frequentes (****1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1000, <1/100), raras (≥1/10 000, <1/1000) ou desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis) com eculizumab estão 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 espetro 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)** | **Raras**  **(≥1/10 000, <1/1000)** | **Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)** |
| **Infeções e infestações** |  | Pneumonia  Infeção do trato respiratório superior, Bronquite, Nasofaringite,  Infeção do trato urinário, Herpes oral | Infeção meningocócicab, Sépsis, Choque séptico, Peritonite, Infeção do trato respiratório inferior, Infeção fúngica, Infeção viral, Abcessoa, Celulite, Gripe, Infeção gastrointestinal, Cistite, Infeção, Sinusite, Gengivite | Infeção por Aspergillusc, Artrite bacterianac, Infeção gonocócica do trato genitourinário, Infeção por *Haemophilus*, Impetigo |  |
| **Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)** |  |  |  | Melanoma maligno, Síndrome mielodisplásica |  |
| **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 Graves |  |
| **Doenças do metabolismo e da nutrição** |  |  | Diminuição do apetite |  |  |
| **Perturbações do foro psiquiátrico** |  | Insónia | Depressão, Ansiedade, Alterações 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, Vómitos, Náuseas, Dor abdominal, | Obstipação, Dispepsia, Distensão abdominal | Refluxo gastroesofágico, Dor gengival |  |
| **Afeções hepatobiliares** |  |  | Aumento da alanina aminotransferase, Aumento da aspartato aminotransferase, Aumento da gama-glutamiltransferase | Icterícia | Lesão hepáticad |
| **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos** |  | Erupção cutânea, Prurido, Alopecia | Urticária, Eritema, Petéquias, Hiperidrose, Pele seca, Dermatite | Despigmentação cutânea |  |
| **Afeções musculosqueléticas 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** |  |  | Diminuição do hematócrito, Diminuição da hemoglobina | Teste de Coombs positivoc |  |
| **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 Espetro 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 26.1.

\*Ver parágrafo Descrição de reações adversas selecionadas.  
a Abcesso inclui o seguinte grupo de TPs: Abcesso do membro, Abcesso do cólon, Abcesso renal, Abcesso subcutâneo, Abcesso dentário, Abcesso hepático, Abcesso periretal, Abcesso retal.  
b Infeção meningocócica inclui o seguinte grupo de TPs: Infeção meningocócica, sépsis meningocócica, Meningite meningocócica.

c RAMs identificadas nas notificações pós-comercialização

d A frequência não pode ser calculada a partir dos dados pós-comercialização disponíveis

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, em 3% dos doentes com SHUa e em 2% dos doentes com doença do espetro 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 na HPN (ver também a secção 4.4).

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

População pediátrica

Em crianças e adolescentes com HPN (com idade entre os 11 e menos de 18 anos) incluídos no estudo pediátrico na 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 menos de18 anos) incluídos nos estudos na 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 menos de18 anos de idade) incluídos no estudo ECU-MG-303, o perfil de segurança pareceu ser similar ao que foi observado em doentes adultos com MGg refratária.

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 doenças

*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 afetados por outras doenças que não a HPN, SHUa, MGg refratária ou doença do espetro 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 espetro da NMO, foram similares àquelas que foram notificadas em doentes com HPN, SHUa, MGg refratária ou doença do espetro da NMO (ver Quadro 1 acima). Não surgiram reações adversas específicas nestes estudos 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: Inibidores do complemento, código ATC: L04AJ01

Soliris é um anticorpo IgG2/4κ 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 cromatografia de afinidade e troca iónica. O processo de fabrico a granel da substância ativa do medicamento inclui também passos específicos de inativação viral e 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.

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

Em doentes com doença do espetro da NMO, a ativação não controlada do complemento terminal causada por autoanticorpos contra a AQP4 leva à formação do MAC e a 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 sustentada 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 ± 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 por citometria de fluxo de pelo menos 10% de células HPN e contagens de plaquetas correspondentes a, pelo menos, 100 000/microlitro. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente pelo braço de 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 da hemoglobina e os resultados de transfusões de cada doente. 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 de avaliação primários 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 dos níveis séricos de LDH e a proporção de eritrócitos HPN foi monitorizada por citometria de fluxo. Os doentes que estavam a receber anticoagulantes e corticosteroides sistémicos no início do tratamento continuaram com esta medicação. As principais características no início do estudo estavam equilibradas (ver Quadro 2).

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

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

|  | **C04-001** | | **C04-002** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Parâmetro** | **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) |
| Descontinuação 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 nos 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 no estudo 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 ≥ 1,5 x LSN) e a presença do(s) sintoma(s) clínico(s) relacionado(s): fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, falta de ar (dispneia), anemia (hemoglobina < 100 g/l), acontecimento adverso vascular major (incluindo trombose), disfagia, ou disfunção erétil.

No Registo HPN, observou-se nos doentes tratados com Soliris uma redução na hemólise e nos 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 melhorias clinicamente significativas na pontuação FACIT-Fadiga (i.e., aumento de 4 pontos ou mais) e 84% na pontuação EORTC de fadiga (i.e., diminuição de 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 no início do estudo  (mediana, U/l) | N = 43  1447 |
| Nível de LDH aos 6 meses  (mediana, U/l) | N = 36  305 |
| Pontuação FACIT-Fadiga no início do estudo  (mediana) | N = 25  32 |
| Pontuação FACIT-Fadiga na última avaliação disponível (mediana) | N = 31  44 |

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

*Síndrome Hemolítica Urémica Atípica*

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 e adolescentes (C10-003) e 30 doentes num estudo retrospetivo (C09-001r) para avaliar a eficácia de Soliris no tratamento da SHUa.

O estudo C08-002A/B foi um estudo prospetivo, controlado e sem ocultação que incluiu em doentes na fase inicial da SHUa com evidência de manifestações clínicas de microangiopatia trombótica com uma contagem de plaquetas ≤ 150 x 109/l, apesar da terapêutica com SP/PPfc, e com valores de LDH e de creatinina sérica acima dos limites superiores normais. O estudo C08-003A/B foi um estudo prospetivo, controlado, sem ocultação, que incluiu em doentes numa fase mais tardia da SHUa sem evidência aparente de manifestações clínicas de microangiopatia trombótica e a receberem terapêutica crónica com SP/PPfc (³ 1 tratamento de SP/PPfc a cada duas semanas e não mais do que 3 tratamentos de SP/PPfc/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 foram incluídos num estudo de extensão de longa duração, sem ocultação. 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 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 de 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 de 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/PPfc ou nova diálise. A normalização hematológica foi definida como a normalização da contagem de plaquetas e dos níveis de LDH mantidos durante ³ 2 avaliações consecutivas por ³ 4 semanas. A resposta completa da MAT foi definida como a normalização hematológica e uma redução ³ 25% nos níveis séricos de creatinina mantidos durante ³ 2 avaliações consecutivas por ³ 4 semanas.

As características no início do estudo estão 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/PPfc para a manifestação clínica atual da MAT, mediana (min, max) | 17 (2; 37) | 62 (20; 230) |
| Número de sessões de SP/PPfc 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 (× 109/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 C08-002 A/B na SHUa 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 C08-002A/B na SHUa, a duração mediana da terapêutica com Soliris foi de aproximadamente 100 semanas (intervalo: 2 semanas a 145 semanas).

Observou-se 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 C08-002A/B na SHUa. Todas as taxas dos parâmetros de avaliação da eficácia melhoraram ou mantiveram-se 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 atingiram e mantiveram a resposta completa da MAT devido à normalização da 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 puderam descontinuar a diálise durante a duração do tratamento com Soliris, e um doente voltou a necessitar de nova diálise. Os doentes notificaram uma melhoria da qualidade de vida (*quality of life* - QoL) relacionada com a saúde.

No estudo C08-002A/B na SHUa, as respostas ao Soliris foram semelhantes nos doentes com e sem mutações identificadas nos genes que codificam as proteínas fator reguladoras do complemento.

Os doentes no estudo C08-003A/B na SHUa 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 C08-003A/B na SHUa, 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 C08-003A/B na SHUa.

No estudo C08-003A/B na SHUa, as respostas ao Soliris foram semelhantes nos doentes com e sem mutações identificadas nos genes que codificam as proteínas fator reguladoras 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 avaliação da eficácia melhoraram ou mantiveram-se 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 atingiram 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 TFGe, aumentou durante a terapêutica com Soliris.

**Quadro 6: Resultados da eficácia nos estudos prospetivos C08-002A/B e C08-003A/B na SHUa**

|  | C08-002A/B  N = 17 | | C08-003A/B  N = 20 | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Às 26 semanas | Aos 2 anos1 | Às 26 semanas | Aos 2 anos1 |
| 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 TFGe ml/min/1,73 m2: mediana (intervalo) | 20 (-1, 98) | 28 (3, 82) | 5 (-1, 20) | 11 (-42, 30) |
| Melhoria na TFGe ≥ 15 ml/min/1,73 m2, 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 Na data de limite de dados(20 de abril de 2012)

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

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

O estudo C10-004 na 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 inferior do intervalo normal (LIN), evidência de hemólise como um aumento da LDH sérica, 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 na SHUa apresentaram um nível de ADAMTS-13 acima dos 5%. Cinquenta e um por cento dos doentes tinham uma mutação identificável do fator regulador do complemento ou autoanticorpo. Um total de 35 doentes receberam SP/PPfc antes do eculizumab. O quadro 7 resume as principais características clínicas e relacionadas com a doença iniciais dos doentes incluídos no estudo C10-004 na SHUa.

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

| Parâmetro | Estudo C10-004 na SHUa  N = 41 |
| --- | --- |
| Tempo desde o diagnóstico de SHUa até à primeira dose do estudo (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 (× 109/l), mediana (min, max) | 125 (16; 332) |
| LDH inicial (U/l), mediana (min, max) | 375 (131; 3318) |
| TFGe inicial (ml/min/1,73 m2), mediana (min, max) | 10 (6; 53) |

Os doentes no estudo C10-004 na 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 com a 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 estudo. 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 na SHUa, a média (± DP) da contagem de plaquetas aumentou de 119 ± 66 x 109/l no início do estudo para 200 ± 84 x 109/l ao fim de uma semana; este efeito foi mantido durante as 26 semanas (média (± DP) da contagem e plaquetas à semana 26: 252 ± 70 x 109/l). A função renal, tal como medida pela TFGe, melhorou durante a terapêutica com Soliris. Vinte dos 24 doentes que precisaram de diálise no início do estudo foram capazes de descontinuar a diálise durante o tratamento com Soliris. O Quadro 8 resume os resultados da eficácia no estudo C10-004 na SHUa.

**Quadro 8: Resultados de eficácia para o estudo prospetivo C10-004 na SHUa**

| Parâmetros da Eficácia | Estudo C10-004 na SHUa  (N = 41)  Às 26 semanas |
| --- | --- |
| Alteração na contagem de plaquetas na semana 26 (109/l) | 111 (-122, 362) |
| Normalização Hematológica, n (%)  Duração mediana da normalização hematológica, semanas (intervalo)1 | 36 (88)  46 (10, 74) |
| Resposta completa da MAT, n (%) Duração mediana da resposta completa da MAT, semanas (intervalo)1 | 23 (56)  42 (6, 74) |
| Estado livre de acontecimentos da MAT, n (%) IC 95% | 37 (90)  77; 97 |
| Taxa diária de intervenções associadas à MAT, mediana (intervalo)   Antes do eculizumab  Em tratamento com eculizumab | 0,63 (0; 1,38)  0 (0; 0,58) |

1 Atá à data de limite de dados (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 um 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 em relação ao início do estudo.

*Miastenia Gravis Generalizada Refratária*

Utilizaram-se os dados obtidos de 139 doentes em dois estudos prospetivos 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 foram 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 vacinação. 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: Dados demográficos 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) |
| Mediana | 10,0 | 9,0 |
| **Pontuação do QMG no início do estudo** |  |  |
| Média (DP) | 17,3 (5,10) | 16,9 (5,56) |
| Mediana | 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 das MG-ADL foi uma análise da covariância de pior classificação com uma classificação média de 56,6 para o Soliris e de 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 na pontuação total do Sistema de Pontuação Quantitativa da MG (*Quantitative MG Scoring System* – QMG) (uma medida de resultados comunicada pelo médico validada na MGg) na semana 26. A análise primária da QMG foi uma análise da covariância de pior classificação com uma classificação média de 54,7 para Soliris e de 70,7 para o placebo, com base em 125 doentes em estudo (p = 0,0129).

Os resultados da eficácia para as análises das medidas repetidas pré-especificadas dos parâmetros de avaliação primários e secundários encontram-se apresentados no Quadro 10.

**Quadro 10: Alteração dos resultados da 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

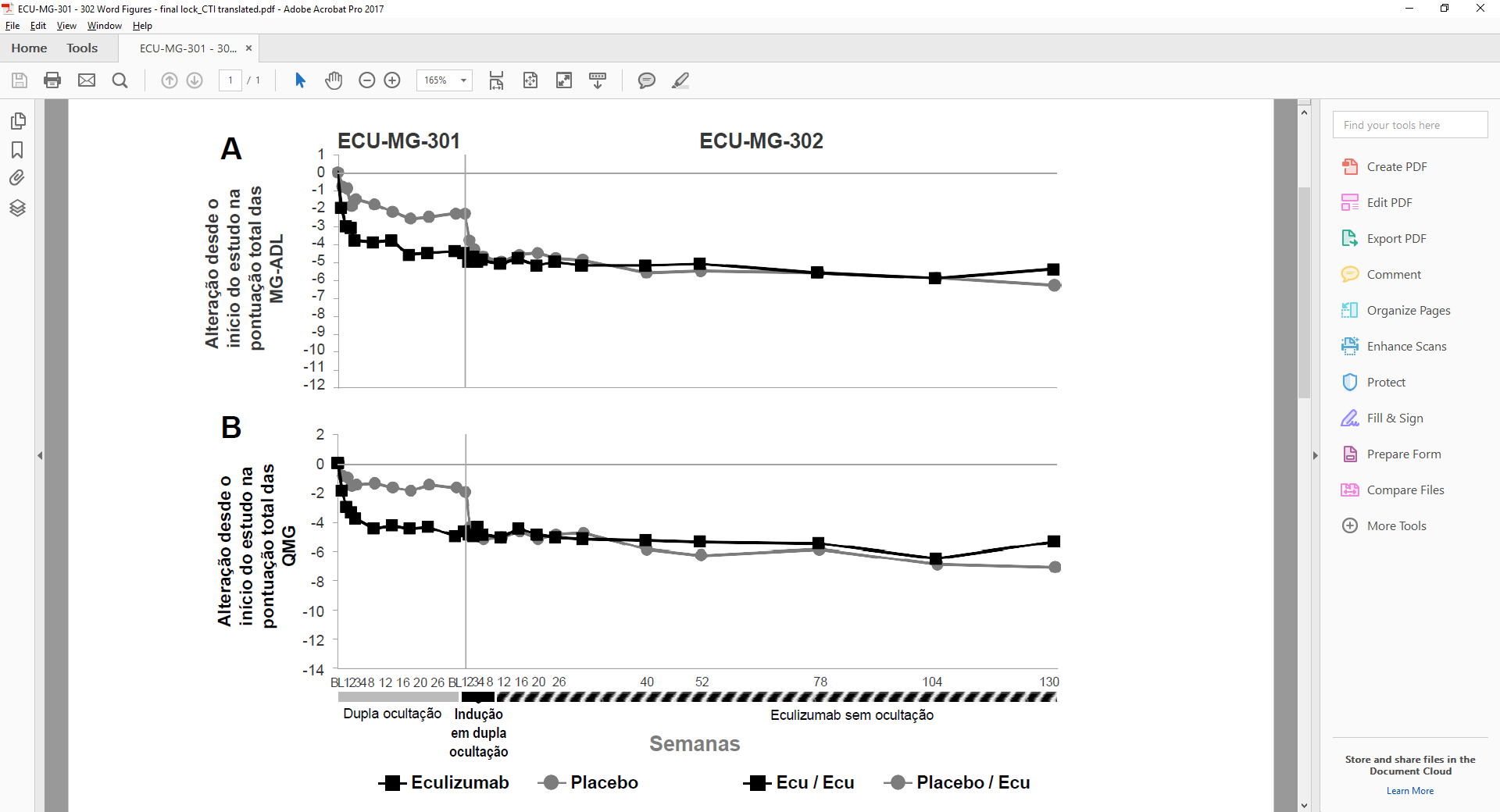
No estudo ECU-MG-301, um respondedor clínico na pontuação total de MG-ADL foi definido como tendo uma melhoria de, pelo menos, 3 pontos. A proporção de respondedores clínicos na semana 26 sem terapêutica de resgate foi de 59,7% com Soliris em comparação com 39,7% com o placebo (p = 0,0229). No estudo 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 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 eculizumab no estudo ECU-MG-302. Nos doentes que receberam placebo no estudo ECU-MG-301 (braço de placebo/eculizumab do estudo ECU-MG-302), ocorreu uma melhoria após o início do tratamento com eculizumab 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 Espetro 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 sem ocultação (estudo ECU-NMO-302) para avaliar a eficácia e a segurança de Soliris no tratamento de doentes com doença do espetro 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 espetro da NMO.

No estudo ECU-NMO-301, os doentes com doença do espetro da NMO, com um teste serológico positivo para anticorpos anti-AQP4, história 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 (*Expanded Disability Status Scale -* EDSS), foram aleatorizados segundo um rácio de 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 o rituximab e a 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 espetro da NMO no programa de desenvolvimento clínico do eculizumab na doença 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.

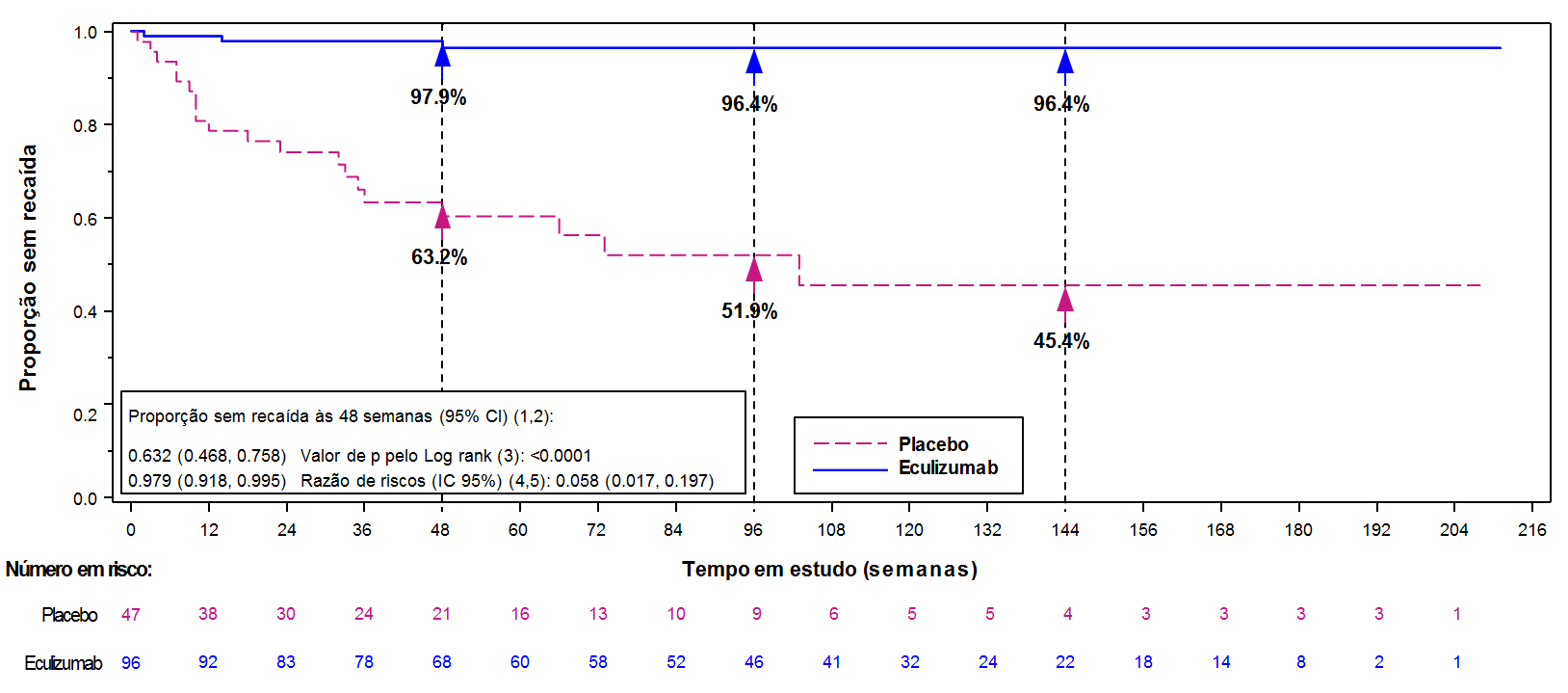
A maioria (90,9%) dos doentes eram do sexo feminino. Aproximadamente metade eram caucasianos (49,0%). A idade mediana na altura da primeira dose do medicamento do estudo era de 45 anos.

**Quadro 12: História de doença dos doentes e características no iniciao do estudo ECU-NMO-301**

| **Variável** | **Estatística** | **Placebo  (N = 47)** | **Eculizumab  (N = 96)** | **Total  (N = 143)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***História de doença do espetro da NMO*** | | | | | |
| Idade aquando da apresentação clínica inicial da doença do espetro 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 espetro 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 até 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 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 (<=2,0), (ii) EDSS elevada (>=2,5 a <=7) e sem exposição anterior ao tratamento aquando da aleatorização, (iii) EDSS elevada (>=2,5 a <=7) e a fazer a(s) mesma(s) TIS desde a última recaída aquando da aleatorização, (iv) EDSS elevada (>=2,5 a <=7) e alterações na(s) TIS desde a última recaída aquando da 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 durante o ensaio (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 reduzidas (0,04 para Soliris *versus* 0,31 para o placebo), de administrações intravenosas de corticosteroide para tratar recaídas agudas (0,07 para Soliris *versus* 0,42 para o placebo) e de tratamentos de substituição do plasma (0,02 para 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 espetro 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 na eliminação de transfusões sanguíneas, e uma tendência no sentido de uma melhoria global da 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 de referência na HPN (C04-001 e C04-002) (Quadros 3 e 14).

**Quadro 14: Resultados da eficácia no estudo pediátrico M07-005 na HPN**

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

*Síndrome Hemolítica Urémica Atípica*

Um total de 15 doentes pediátricos (com idades entre os 2 meses e os 12 anos) receberam Soliris no estudo C009-001r na SHUa. Quarenta e sete por cento dos doentes tinham uma mutação identificada no fator regulador do complemento ou autoanticorpo. 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 de 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 ser consistentes com o que foi observado nos doentes incluídos nos estudos pivô C08-002 e C08-003 na SHUa (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 C09-001r na SHUa**

| **Parâmetro da 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  Durante o tratamento com 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 TFGe ≥ 15 ml/min/1,73 m2, 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, houve um controlo da MAT e uma 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, houve 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 da 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 TFGe ≥ 15 ml/min/1,73 m2 | 7 (70) | 0\* |

\*Um doente atingiu uma melhoria da TFGe 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 na SHUa.

No estudo C10-003, foi requerido que os doentes tivessem uma contagem de plaquetas inferior ao limite inferior do intervalo normal (LIN), evidência de hemólise como um aumento da LDH sérica acima dos limites superiores do normal e nível de creatinina sérica ≥ percentil 97 da idade, sem necessidade de diálise crónica. A mediana da idade dos doentes era de 6,5 anos (intervalo: 5 meses aos 17 anos). Os doentes incluídos no estudo C10-003 na 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/PPfc antes do eculizumab. O Quadro 17 resume as principais características clínicas e relacionadas com a doença no início do estudo dos doentes incluídos no estudo C10-003 na SHUa.

**Quadro 17: Características no início do estudo de doentes pediátricos e adolescentes incluídos no estudo C10-003 na 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 no início do estudo (× 109/l), mediana (min, max) | 110 (19, 146) | 91 (19, 146) |
| LDH no início do estudo (U/l), mediana (min, max) | 1510 (282, 7164) | 1244 (282, 7164) |
| TFGe no início do estudo (ml/min/1,73 m2), mediana (min, max) | 22 (10, 105) | 22 (10, 105) |

Os doentes no estudo C10-003 na 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 com a 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 da 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 (± DP) da contagem de plaquetas aumentou de 88 ± 42 x 109/l no início do estudo para 281 ± 123 x 109/l ao fim de uma semana; este efeito foi mantido durante as 26 semanas (média (± DP) da contagem de plaquetas na semana 26: 293 ± 106 x109/l). A função renal, tal como medida 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 de 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 na SHUa, as respostas ao Soliris foram similares em doentes com e sem mutações identificadas nos genes que codificam as proteínas reguladoras fator do complemento ou autoanticorpos contra o fator H.

O Quadro 18 resume os resultados da eficácia no estudo C10-003 na SHUa.

**Quadro 18: Resultados da eficácia no estudo prospetivo C10-003 na SHUa**

| **Parâmetro da Eficácia** | 1 mês a < 12 anos  (N = 18)  Às 26 semanas | Todos os doentes  (N = 22)  Às 26 semanas |
| --- | --- | --- |
| Normalização hematológica completa, n (%)  Duração mediana da normalização hematológica completa, semanas (intervalo)1 | 14 (78)  35 (13; 78) | 18 (82)  35 (13; 78) |
| Resposta completa da MAT, n (%)  Duração mediana 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, mediana  Em tratamento com eculizumab, mediana | NA  NA | 0,4 (0; 1,7)  0 (0; 1,01) |
| Melhoria na TFGe ≥ 15 ml/min/1,73 m2, n (%)(IC 95%) | 16 (89) | 19 (86) |
| Alteração na TFGe (≥ 15 ml/min/1,73 m2) 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/PPfc, n (%)  Estado livre de acontecimentos de nova diálise, n (%)  IC 95% | 16 (89)  18 (100)  NA | 20 (91)  22 (100)  85; 100 |

1 Até à data limite dos dados (12 de outubro de 2012), com uma 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 um intervalo de 1 dia a 107 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 TFGe ≥ 15 ml/min/1,73 m2 em relação ao início do estudo. 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 da vida diária (ii) exacerbação da miastenia gravis 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: Dados demográficos 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 QMG no início do estudo | Média (DP)  Mediana (min, max) | 16,7 (5,64)  15,0 (10; 28) |
| Classificação da MGFA na seleção  IIa  IIb  IIIa  IIIb  IVa  IVb | n (%) | 2 (18,2)  3 (27,3)  3 (27,3)  0  3 (27,3)  0 |
| Doentes com exacerbação prévia da MG, incluindo crise de MG desde o diagnóstico  Não  Sim  Exacerbação  Crise de MG | n (%) | 4 (36,4)  7 (63,6)  6 (54,5)  3 (27,3) |
| Terapêutica crónica com IgIV aquando da entrada para o estudo  Sim  Não | n (%) | 6 (54,5)  5 (45,5) |
| Número de terapêuticas imunossupressoras no início do estudo  0 1 2 | n (%) | 2 (18,2)  4 (36,4)  5 (45,5) |
| Doentes com quaisquer terapêuticas imunossupressorasa no início do estudo n (%)  Corticosteroides  Azatioprina  Micofenolato de mofetil  Tacrolímus | n (%) | 8 (72,7)  1 (9,1)  2 (18,2)  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 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 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 principais 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)  na = 10 |
| **Pontuação total das MG-ADL** | -2,3 (0,6)  (-3,63; -1,03)  na = 10 |
| **Pontuação total da MGC** | -8,8 (1,9)  (-12,92; -4,70)  na = 10 |

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.

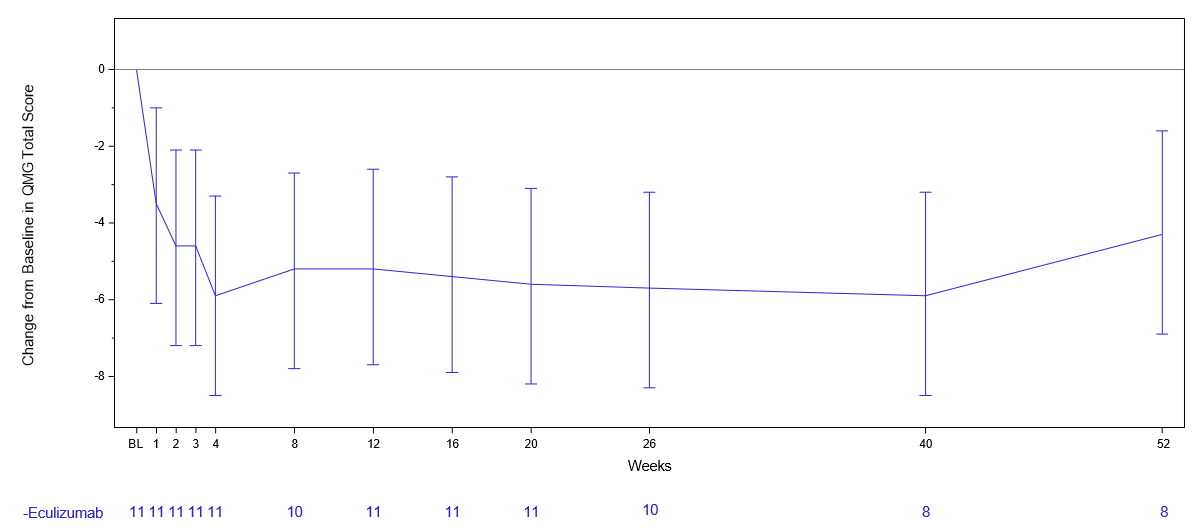
Observou-se um acontecimento de deterioração clínica (crise de MG) em 1 doente (9,1%) durante o Período de Avaliação Primária do Tratamento que exigiu terapêutica de resgate (PE), a qual foi administrada entre as visitas de estudo da semana 22 e da semana 24. Consequentemente, e devido à decisão do médico, este doente não foi sujeito à QMG, às MG-ADL ou a outras avaliações da eficácia após a semana 20 e não entrou no período de extensão. Outros 2 doentes apresentaram deterioração clínica (crise de MG) durante o período de extensão e necessitaram de terapêutica de resgate (PE e IgIV para a deterioração clínica num dos casos e IgIV e 2 tratamentos suplementares com eculizumab no outro).

Durante todo o período do estudo em doentes pediátricos com MGg refratária (estudo ECU-MG-303), 4 em 11 doentes (36,4%) diminuíram a sua dose diária de TIS ou anticolinesterase devido a uma melhoria nos sintomas da MG. Um doente adicional (9,1%) diminuiu, e posteriormente aumentou, a sua dose diária durante o período de extensão devido, respetivamente, à melhoria e ao agravamento dos sintomas de MG e 1 doente iniciou um novo tratamento com corticosteroides devido ao agravamento dos sintomas de MG.

**Eficácia a longo prazo**

Todos os doentes que concluíram o período de tratamento primário (N=10) entraram no período de extensão de até 208 semanas de tratamento. Só dois doentes concluíram o período de extensão. Oito participantes descontinuaram o estudo durante o período de extensão, incluindo 4 participantes que fizeram a transição para Soliris ou Ultomiris disponível comercialmente ou foram transferidos para outro estudo pediátrico com Ultomiris, que estava a decorrer.

Os doentes mantiveram a resposta, de forma consistente, durante o estudo, cuja magnitude foi semelhante à reportada durante o período de tratamento inicial.



Eculizumab

Semanas

Linha de base

Alteração relativamente à Linha de Base no Resultado Total de QMG

**Figura 3: Alteração relativamente à Linha de Base no Resultado Total de QMG (média MQ e IC de 95%), independentemente da terapêutica de resgate desde a Semana 1 até à Semana 52 utilizando um modelo de medições repetidas**

Abreviaturas: MQ = mínimos quadrados; IC = intervalo de confiança.

Nota: A linha de base é definida como o último valor de avaliação disponível antes da primeira perfusão do medicamento em estudo.

Nota: As estimativas são baseadas num MMR que incluiu condições de visita e valor na linha de base.

Média igual a 0. Foi usada uma estrutura de covariância de simetria composta.

*Doença do Espetro da Neuromielite Ótica*

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Soliris em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da doença do espetro da NMO (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

**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 lisossómicas 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(s)/farmacodinâmica(s)

Em 40 doentes com HPN, utilizou-se um modelo de um compartimento para estimar os parâmetros farmacocinéticos após a administração de doses múltiplas. A depuração média foi de 0,31 ± 0,12 ml/h/kg, o volume de distribuição médio foi de 110,3 ± 17,9 ml/kg, e a média da semivida de eliminação foi de 11,3 ± 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 ³ 35 microgramas/ml resulta num bloqueio essencialmente completo da atividade hemolítica na maior parte dos doentes com HPN.

Foi conduzida uma segunda análise de PK populacional com um modelo padrão de um compartimento utilizando os dados de 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 de Soliris num doente típico com SHUa com um peso de 70 kg foi de 0,0139 l/h e o volume de distribuição foi de 5,6 l. A semivida de eliminação foi de 297 h (aproximadamente 12,4 dias).

O segundo modelo de PK populacional foi aplicado aos dados de PK de doses múltipla de 22 doentes pediátricos com SHUa a receber o regime recomendado de Soliris no estudo C10-003 na 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 da depuração de Soliris em doentes pediátricos com SHUa foram de 10,4; 5,3 e 2,2 ml/h com um peso corporal de 70, 30 e 10 kg, respetivamente, e os valores correspondentes do volume de distribuição foram de 5,23; 2,76 e 1,21 l, respetivamente. A semivida de eliminação correspondente permaneceu quase inalterada no 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 do eculizumab após uma intervenção de 1 hora e a semivida de eliminação do eculizumab foi reduzida para 52,4 horas. É recomendada uma posologia suplementar quando 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 do 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 espetro da NMO.

A atividade farmacodinâmica medida por concentrações de C5 livre < 0,5 micrograma/ml, está correlacionada com o bloqueio essencialmente completo da atividade do complemento terminal em doentes com HPN, SHUa, MGg refratária e doença do espetro 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 (geriátrica) ou presença de compromisso renal ou hepático. A análise PK populacional (PopPK) 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.

*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). A análise PopPK mostrou que para a HPN, SUHa, MGg refratária e doença do espetro da NMO, o peso corporal foi uma covariável significativa, exigindo uma posologia baseada no peso corporal para os doentes pediátricos.

**5.3 Dados de segurança pré-clínica**

A especificidade do eculizumab para o C5 no plasma humano foi avaliada em dois estudos *in vitro*.

A reatividade tecidular 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 tecidular cruzada inesperada.

Não foram efetuados estudos de reprodução com o 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 o 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 (E 339)

Difosfato de sódio (E 339)

Cloreto de sódio

Polissorbato 80 (E 433)

Água para preparações 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 2ºC – 8°C.

**6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2ºC – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Os frascos para injetáveis de Soliris na sua embalagem de origem 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.

* 1. **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.

* 1. **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 Soliris numa concentração final de 5 mg/ml, por adição no saco de perfusão de uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%), solução injetável de cloreto de sódio de 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 atingir a 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: https://www.ema.europa.eu/

**ANEXO II**

**A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) 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 Limited

Seagoe Industrial Estate

Craigavon BT63 5UA

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 de AIM deve acordar com cada Autoridade Nacional Competente os detalhes dos relativos aos materiais educacionais, incluindo um cartão do doente, e tem que implementar esses programas a nível nacional de modo a assegurar que:

Todos os profissionais de saúde que possam prescrever eculizumab recebam os materiais educacionais apropriados.

Todos os doentes tratados com eculizumab recebam um cartão do doente.

São enviados lembretes de vacinação aos médicos prescritores ou farmacêuticos que se prevê virem a prescrever/dispensar Soliris.

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

* Resumo das Características do Medicamento
* Folheto informativo
* Guia para profissonais de saúde
* Guia do doente/pais/cuidadores
* Cartão do doente
* Os lembretes de vacinação são enviados aos médicos prescritores ou farmacêuticos que se prevê virem a prescrever/dispensar Soliris.

**Os materiais educacionais para os profissionais de saúdedevem incluir:**

* Resumo das Características do Medicamento
* Guia para profissionais de saúde

**O guia de prescrição para os profissionais de saúde deverá conter os seguintes elementos 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 têm de ser monitorizados para despistar sinais de infeção meningocócica.
* A necessidade dos doentes serem vacinados contra a *Neisseria meningitidis* duas semanas antes de receberem o eculizumab e/ou de receberem profilaxia com antibióticos. Os doentes têm de ser vacinados e revacinados de acordo com as orientações nacionais de vacinação em vigor.

A necessidade de explicar e de assegurar o entendimento por parte dos doentes/pais/cuidadores:

dos riscos do tratamento com eculizumab

dos sinais e sintomas de sépsis/infeção grave e as ações a tomar

dos guias do doente/pais/cuidadores e os seus conteúdos

da necessidade de trazer consigo o cartão do doente e de informar a qualquer profissional de saúde que ele/ela está a receber tratamento com eculizumab

do requisito de vacinação e profilaxia com antibiótico e de ser revacinados de acordo com as orientações nacionais de vacinação em vigor.

**Os materiais educacionaispara doentes/pais/cuidadores devem incluir:**

* O folheto informativo
* Guia do doente/pais/cuidadores
* Cartão do doente

**O guia do doente/pais/cuidadores deverá conter as seguintes mensagens chave:**

* O tratamento com eculizumab 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 do doente e a necessidade de o trazer consigo e de informar a qualquer profissional de saúde que o assista de que está a ser tratado com eculizumab.

A importância da vacinação meningocócica antes do tratamento com eculizumab e/ou de receber profilaxia com antibióticos.

O doente tem de ser vacinado e revacinado de acordo com as orientações nacionais de vacinação em vigor.

* A necessidade de vacinar as crianças contra pneumococcus e o *Haemophilus influenzae* antes do tratamento com o eculizumab.

Risco de complicações graves da microangiopatia trombótica (na SHUa) após a descontinuação/adiamento da administração de eculizumab, os sinais e sintomas, e a recomendação de consultar o médico prescritor antes de descontinuar/adiar a administração de eculizumab.

**O cartão do doente deve conter**:

* Os 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 eculizumab.
* Informação de que o doente tem de ser vacinado e fazer o reforço da vacinaçãode acordo com as orientações nacionais de vacinação em vigor.
* As datas de vacinação e revacinação devem ser incluídas no cartão do doente.
* Contactos a partir dos quais o profissional de saúde pode receber informação adicional.

*O Titular de AIM deverá enviar anualmente aos médicos prescritores ou farmacêuticos que prescrevem/dispensam o eculizumab, um lembrete de modo que o médico prescritor/farmacêutico verifique se existe a necessidade de nova vacinação contra a Neisseria meningitidis para os seus doentes que estão a receber eculizumab.*

**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 IgG2/4κ 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**

Excipientes: Monofosfato de sódio, difosfato de sódio, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis. Ver o folheto informativo para mais informações.

**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**

**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

1. Como conservar Soliris
2. Conteúdo da embalagem e outras informações
3. **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 chamados 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 vulneráveis no sangue, os rins, músculos ou nervos oculares e medula espinhal.

**Para que é utilizado Soliris**

**Hemoglobinúria Paroxística Noturna**

Soliris é utilizado para tratar doentes adultos e crianças com um certo tipo de doença que afeta o sistema sanguíneo chamada 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), cansaço, dificuldade no funcionamento, dor, urina escura, falta de ar e coágulos de sangue. O eculizumab pode bloquear a resposta inflamatória do organismo e a sua capacidade de atacar e destruir as suas próprias células HPN vulneráveis no sangue.

**Síndrome Hemolítica Urémica Atípica**

Soliris é também utilizado para tratar doentes adultos e crianças com um certo tipo de doença que afeta o sistema sanguíneo e os rins chamada Síndrome Hemolítica Urémica atípica (SHUa). Nos doentes com SHUa, os seus rins e células do sangue, incluindo as plaquetas, podem estar inflamados o que leva a valores baixos nas contagens das células do sangue (trombocitopenia e anemia), perda ou redução da função dos rins, coágulos de sanguíneos, cansaço e dificuldade no 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 dos rins.

**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 Espetro 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 Espetro da Neuromielite Ótica (NMO). Em doentes com doença do espetro 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 ou paralisia das pernas ou braços, espasmos dolorosos, perda de sensação 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 nervos oculares e a medula espinhal, reduzindo assim os sintomas da doença e o impacto da doença sobre as atividades da vida diária.

1. **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 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 do Doente”.

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

**-** dores de cabeça com náuseas ou vómitos

- dores de cabeça com rigidez no pescoço ou nas costas

- febre

- erupção na pele

- confusão

- dores musculares fortes associadas a sintomas do tipo gripal

- sensibilidade à luz

Tratamento para a infeção 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 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**

Os doentes com menos de 18 anos de idade têm de 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 com potencial para engravidar*

Deve considerar-se a utilização de um método contracetivo eficaz durante e até 5 meses depois do tratamento, em mulheres que possam engravidar.

*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**

A influência de Soliris sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas é desprezável ou nula.

**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.

**Soliris contém polissorbato 80**

Este medicamento contém 6,6 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis (frascos para injetáveis de 30 ml), o que é equivalente a 0,66 mg/kg ou menos, com a dose máxima para doentes adultos e doentes pediátricos, com um peso corporal superior a 10 kg, e é equivalente a 1,32 mg/kg ou menos, com a dose máxima para doentes pediátricos, com um peso corporal de 5 a < 10 kg. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se você/o seu filho tiver quaisquer alergias conhecidas.

**3. Como utilizar Soliris**

Pelo menos 2 semanas antes de iniciar o tratamento com Soliris, o seu médico administrará uma vacina contra a infeção meningocócica, caso não lhe tenha sido previamente administrada ou se o prazo da sua vacinação tiver sido ultrapassado. Se a sua criança 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 infeção até 2 semanas depois de ter sido vacinado.

O seu médico irá administrar à sua criança com idade inferior a 18 anos uma vacina contra o *Haemophilus influenzae* e infeções 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 para injetáveis de Soliris a partir de um saco de perfusão, por meio de um tubo, diretamente numa 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 para injetáveis de 30 ml) e demorará 25 – 45 minutos (35 minutos ± 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 para injetáveis de 30 ml) ao longo de um período de 25 – 45 minutos (35 minutos ± 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 a SHUa, a MGg refratária ou a doença do espetro 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 para injetáveis de 30 ml) e demorará 25 – 45 minutos (35 minutos ± 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 para injetáveis de 30 ml) ao longo de um período de 25 – 45 minutos (35 minutos ± 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.

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

As 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 paragem 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 de perto, pelo menos, durante 8 semanas.

Os riscos de parar o 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 no peito ou angina de peito,

- Um aumento do nível de creatinina sérica (problemas com os rins), ou

- Trombose (coagulação do sangue).

Se tiver algum destes sintomas, contacte o seu médico.

**Se parar de utilizar** **Soliris para a SHUa**

A interrupção ou paragem 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 de perto.

Os riscos da parar o 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,

- Redução da quantidade de urina (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 de peito,

- Falta de ar, ou

- Trombose (coagulação do sangue).

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 da 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 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 espetro da NMO**  
A interrupção ou paragem do tratamento com Soliris poderá fazer com que a sua doença do espetro 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.

1. **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 com que a pele fique pálida ou causa 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, vómitos, náuseas, dor abdominal, erupção na pele, perda de cabelo (alopecia), comichão na pele (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 (abcesso), tipo de infeção da pele (celulite), gripe, sinusite, infeção nos dentes (abcesso),infeção das gengivas
* número relativamente pequeno de plaquetas no sangue (trombocitopenia), valor baixo de linfócitos - um tipo específico 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 de humor, alterações do sono
* formigueiro numa 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), irritação na garganta, corrimento nasal (rinorreia)
* inflamação no peritoneu (o tecido que reveste a maioria dos órgãos no abdómen), prisão de ventre, desconforto no estômago após as refeições (dispepsia), distensão abdominal
* aumento das enzimas do fígado
* urticária, vermelhidão da pele, pele seca, pontos vermelhos ou púrpura sob a pele, transpiração aumentada, inflamação da pele
* cãibras musculares, dores musculares, dor nas costas e pescoço, dor óssea
* alterações renais, dificuldade ou dor ao urinar (disúria), sangue na urina
* ereção espontânea do pénis
* inchaço (edema), desconforto no peito, sensação de fraqueza (astenia), dor no peito, dor no local da perfusão, arrepios
* diminuição da proporção do volume do sangue que é ocupado pelos glóbulos vermelhos, diminuição na proteína dos glóbulos vermelhos que transporta o oxigénio

**Raros:** podem afetar até 1 em 1.000 pessoas:

* infeção por fungos (infeção por Aspergillus), infeção nas articulações (artrite bacteriana), infeção por *Haemophilus*, impetigo, doença transmitida sexualmente por bactérias (gonorreia)
* tumor da pele (melanoma), alterações da medula óssea
* destruição dos glóbulos vermelhos (hemólise), aglutinação dos glóbulos vermelhos, fator de coagulação anormal, coagulação anormal do sangue
* doença relacionada com a hiperatividade da tiroide (Doença de Graves)
* sonhos invulgares
* irritação dos olhos
* nódoas negras
* refluxo invulgar dos alimentos do estômago, dor nas gengivas
* pele e/ou olhos amarelecidos (icterícia)
* alteração da cor da pele
* espasmo do músculo da boca, inchaço das articulações
* alterações menstruais
* saída anormal do medicamento administrado para fora da veia, sensação estranha no local da perfusão, sensação de calor

Desconhecida: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis:

* Lesão hepática

**Comunicação 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 notificação 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 de origem 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.

1. **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 (E 339)

- difosfato de sódio (E339)

- cloreto de sódio

- polissorbato 80 (E 433) (origem vegetal)

- Solvente: água para preparações injetáveis

* Soliris contém sódio e polissorbato 80. Ver secção 2.

**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 para injetáveis).

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 Limited

Seagoe Industrial Estate

Craigavon BT63 5UA

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**  АстраЗенека България ЕООД  Teл.: +359 24455000 | **Luxembourg/Luxemburg**  Alexion Pharma Belgium  Tél/Tel: +32 0 800 200 31 |
| **Česká republika**  AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  Tel: +420 222 807 111 | **Magyarország**  AstraZeneca Kft.  Tel.: +36 1 883 6500 |
| **Danmark**  Alexion Pharma Nordics AB  Tlf.: +46 0 8 557 727 50 | **Malta**  Alexion Europe SAS  Tel: +353 1 800 882 840 |
| **Deutschland**  Alexion Pharma Germany GmbH  Tel: +49 (0) 89 45 70 91 300 | **Nederland**  Alexion Pharma Netherlands B.V.  Tel: +32 (0)2 548 36 67 |
| **Eesti**  AstraZeneca  Tel: +372 6549 600 | **Norge**  Alexion Pharma Nordics AB  Tlf: +46 (0)8 557 727 50 |
| **Ελλάδα**  AstraZeneca A.E.  Τηλ: +30 210 6871500 | **Österreich**  Alexion Pharma Austria GmbH  Tel: +41 44 457 40 00 |
| **España**  Alexion Pharma Spain, S.L.U.  Tel: +34 93 272 30 05 | | **Polska**  AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 245 73 00 |
| **France**  Alexion Pharma France SAS  Tél: +33 1 47 32 36 21 | | **Portugal**  Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em Portugal  Tel: +34 93 272 30 05 |
| **Hrvatska**  AstraZeneca d.o.o.  Tel: +385 1 4628 000 | | **România**  AstraZeneca Pharma SRL  Tel: +40 21 317 60 41 |
| **Ireland**  Alexion Europe SAS  Tel: +353 1 800 882 840 | | **Slovenija**  AstraZeneca UK Limited  Tel: +386 1 51 35 600 |
| **Ísland**  Alexion Pharma Nordics AB  Sími: +46 0 8 557 727 50 | | **Slovenská republika**  AstraZeneca AB, o.z.  Tel: +421 2 5737 7777 |
| **Italia**  Alexion Pharma Italy srl  Tel: +39 02 7767 9211 | | **Suomi/Finland**  Alexion Pharma Nordics AB  Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50 |
| **Κύπρος**  Alexion Europe SAS  Τηλ: +357 22490305 | | **Sverige**  Alexion Pharma Nordics AB  Tel: +46 0 8 557 727 50 |
| **Latvija**  SIA AstraZeneca Latvija  Tel: +371 67377100 | |  |

**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: https://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.

* Inspecione 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.