



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-47-1110-1526-18-8

---

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-1526-18-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma ALEXION PHARMACEUTICALS INC representada por MONTE VERDE S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será importada a la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto SOLIRIS/ ECULIZUMAB la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11 y 3397/12.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por el Departamento de Farmacología de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo, la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección de Evaluación y Control

de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que el producto cuya autorización se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto SOLIRIS para la indicación solicitada.

Que asimismo, las áreas técnicas intervinientes, sugieren las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA ARCHIVADA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico deberá contar con la correspondiente autorización del Plan de Gestión de Riesgo presentado ante esta Administración Nacional a los

finde de que pueda realizarse un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo cumplir con el mismo y presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones correspondientes ante el INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 que reguló la primera etapa de implementación del Sistema Nacional de Trazabilidad, estableciendo los lineamientos técnicos generales del Sistema y su Base de datos, las características y modalidades del código unívoco y el primer grupo de productos alcanzado.

Que continuando con el proceso gradual de implementación de la trazabilidad, se dictó la Disposición ANMAT N° 10564/16, definiendo nuevos lineamientos técnicos y características del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución, y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico y teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir el producto SOLIRIS/ ECULIZUMAB, dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcritos en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de los rótulos, prospectos e información para el paciente correspondientes.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

## MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

### DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma ALEXION PHARMACEUTICALS INC representada por la firma MONTE VERDE S.A., la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial SOLIRIS y nombre genérico ECULIZUMAB, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° BIOL 1.2, será importada a la República Argentina por la firma MONTE VERDE S.A.

ARTICULO 2º.- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales con los datos identificatorios característicos correspondientes para la especialidad medicinal SOLIRIS.

ARTÍCULO 3º.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 4º.- Acéptase el texto de Rótulos que consta en el Anexo IF-2020-05459323-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5º.- Acéptase el texto de Prospectos que consta en el Anexo IF-2020-05459454-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 6º.- Acéptase el texto de Información para el paciente que consta en el Anexo IF-2020-05459243-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 7º.- En los prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 8º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondiente.

ARTÍCULO 9º. – A los fines de la presentación de la solicitud de autorización de comercialización efectiva citada en el artículo precedente, la firma ALEXION PHARMACEUTICALS INC representada por la firma MONTE VERDE S.A., deberá contar con la correspondiente autorización del Plan de Gestión de Riesgos presentado ante el INAME.

Artículo 10.- Establécese que la firma ALEXION PHARMACEUTICALS INC representada por la firma MONTE VERDE S.A., deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 11.- Hágase saber a la firma ALEXION PHARMACEUTICALS INC representada por la firma MONTE VERDE S.A., que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante el INAME.

ARTÍCULO 12.- Hágase saber a la firma ALEXION PHARMACEUTICALS INC representada por la firma

MONTE VERDE S.A., que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME.

ARTÍCULO 13. – Hágase saber a la firma ALEXION PHARMACEUTICALS INC representada por la firma MONTE VERDE S.A., que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 14. – Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11 y sus complementarias.

ARTÍCULO 15.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 16.- Regístrese; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente disposición, los Anexos mencionados y el Certificado. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-1110-1526-18-8

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2020.07.20 15:26:54 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.07.20 15:27:37 -03:00

**PROYECTO DE RÓTULO DEL ENVASE PRIMARIO**



**ALEXION**



**SOLIRIS®  
ECULIZUMAB 300 mg  
1 Vial de 30 ml (10 mg/ml)  
Concentrado para solución para infusión  
Vía intravenosa**

Diluir antes de usar hasta una concentración final de 5 mg/ml.  
Conservar entre 2°C y 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

**VENCIMIENTO:**

**LOTE:**

  
**FARM. KARINA A. FLORES  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MN 11.562 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.**

**PROYECTO DE RÓTULO DEL ENVASE PRIMARIO**



**ALEXION**

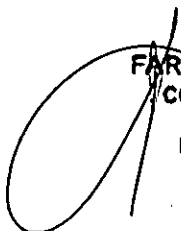


**SOLIRIS®**  
**ECULIZUMAB 300 mg**  
**1 Vial de 30 ml (10 mg/ml)**  
**Concentrado para solución para infusión**  
**Vía intravenosa**

Diluir antes de usar hasta una concentración final de 5 mg/ml.  
Conservar entre 2°C y 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

**VENCIMIENTO:**

**LOTE:**

  
**FARM. KABINA A. FLORES**  
**CO-DIRECTORA TÉCNICA**  
**HAPODERADA**  
**MN 11.562 - MP 14128**  
**MONTE VERDE S.A.**

**PROYECTO DE RÓTULO DEL ENVASE PRIMARIO**



**ALEXION**

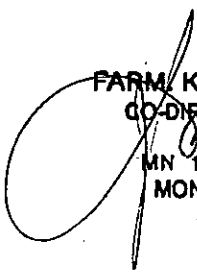


**SOLIRIS®**  
**ECULIZUMAB 300 mg**  
**1 Vial de 30 ml (10 mg/ml)**  
**Concentrado para solución para infusión**  
**Vía intravenosa**

Diluir antes de usar hasta una concentración final de 5 mg/ml.  
Conservar entre 2°C y 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

**VENCIMIENTO:**

**LOTE:**

  
**FARM. KARINA A. FLORES**  
**CO-DIRECTORA TÉCNICA**  
**APODERADA**  
**MN 11.582 - MP 14128**  
**MONTE VERDE S.A.**

**PROYECTO DE ESTUCHE**



**SOLIRIS®**  
**ECULIZUMAB 300 mg/30ml (10mg/ml)**  
**1 VIAL**  
**Concentrado para solución para infusión**  
**Vía intravenosa**

**COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA:**

**Cada vial de 30 ml contiene:** Eculizumab 300 mg; Fosfato de sodio monobásico 13,8mg; Fosfato de sodio dibásico 53,4mg, Cloruro de sodio 263,1mg; Polisorbato 80 6,6mg y agua para inyectables c.s.p. 30ml.

Diluir de modo tal que la concentración final de la solución para infundir sea de 5 mg/ml.

**Información sobre el producto: Ver prospecto adjunto.**

Conservar en heladera (entre 2-8° C) en su envase original para protegerlo de la luz. No congelar. El vial puede mantenerse en el envase original fuera de la heladera **durante un único periodo de tiempo de hasta 3 días.**

Al final de este periodo, el producto se puede volver a guardar en la heladera.

Tras la dilución, el medicamento debe utilizarse en un plazo de 24 horas.

Industria Italiana/Irlandesa  
Venta Bajo Receta Archivada

SOLIRIS® es un anticuerpo IgG<sub>2/4K</sub> monoclonal humanizado, producido en la estirpe celular NS0 mediante tecnología de ADN recombinante.

**VENCIMIENTO:**

**LOTE:**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N°:**

**LABORATORIO: ALEXION PHARMACEUTICALS INC.**

**ALEXION**

**IMPORTADO Y DISTRIBUIDO EN ARGENTINA POR: Monte Verde S.A.** Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.



**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

**ELABORADO EN:** Alexion Pharma International Operations Unlimited Company, Irlanda o Patheon Italia S.p.A., Monza, Italia.

**FARM. KARINA A. FLORES**  
**CO-DIRECTORA TÉCNICA**  
**APODERADA**  
**MN / 11.582 - MP 14128**  
**MONTE VERDE S.A.**



**PROYECTO DE ESTUCHE**



**SOLIRIS®**  
**ECULIZUMAB 300 mg/30ml (10mg/ml)**  
**1 VIAL**  
**Concentrado para solución para infusión**  
**Vía intravenosa**

**COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA:**

**Cada vial de 30 ml contiene:** Eculizumab 300 mg; Fosfato de sodio monobásico 13,8mg; Fosfato de sodio dibásico 53,4mg, Cloruro de sodio 263,1mg; Polisorbato 80 6,6mg y agua para inyectables c.s.p. 30ml.

Diluir de modo tal que la concentración final de la solución para infundir sea de 5 mg/ml.

**Información sobre el producto: Ver prospecto adjunto.**

Conservar en heladera (entre 2-8° C) en su envase original para protegerlo de la luz. No congelar. El vial puede mantenerse en el envase original fuera de la heladera **durante un único periodo de tiempo de hasta 3 días.**

Al final de este periodo, el producto se puede volver a guardar en la heladera.

Tras la dilución, el medicamento debe utilizarse en un plazo de 24 horas.

Industria Italiana/Irlandesa  
Venta Bajo Receta Archivada

SOLIRIS® es un anticuerpo IgG<sub>2/4K</sub> monoclonal humanizado, producido en la estirpe celular NS0 mediante tecnología de ADN recombinante.

**VENCIMIENTO:**

**LOTE:**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N°:**

**LABORATORIO: ALEXION PHARMACEUTICALS INC.**

**ALEXION**

**IMPORTADO Y DISTRIBUIDO EN ARGENTINA POR: Monte Verde S.A.** Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.



**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

**ELABORADO EN:** Alexion Pharma International Operations Unlimited Company, Irlanda o Patheon Italia S.p.A., Monza, Italia.

**FARM. KARINA A. FLORES**  
**CO-DIRECTORA TÉCNICA**  
**APODERADA**  
**MN 11.562 - MP 14128**  
**MONTE VERDE S.A.**

**PROYECTO DE ESTUCHE**



**SOLIRIS®**  
**ECULIZUMAB 300 mg/30ml (10mg/ml)**  
**1 VIAL**  
**Concentrado para solución para infusión**  
**Vía intravenosa**

**COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA:**

**Cada vial de 30 ml contiene:** Eculizumab 300 mg; Fosfato de sodio monobásico 13,8mg; Fosfato de sodio dibásico 53,4mg, Cloruro de sodio 263,1mg; Polisorbato 80 6,6mg y agua para inyectables c.s.p. 30ml.

Diluir de modo tal que la concentración final de la solución para infundir sea de 5 mg/ml.

**Información sobre el producto: Ver prospecto adjunto.**

Conservar en heladera (entre 2-8° C) en su envase original para protegerlo de la luz. No congelar. El vial puede mantenerse en el envase original fuera de la heladera **durante un único periodo de tiempo de hasta 3 días.**

Al final de este periodo, el producto se puede volver a guardar en la heladera.

Tras la dilución, el medicamento debe utilizarse en un plazo de 24 horas.

Industria Italiana/Irlandesa  
Venta Bajo Receta Archivada

SOLIRIS® es un anticuerpo IgG<sub>2/4K</sub> monoclonal humanizado, producido en la estirpe celular NS0 mediante tecnología de ADN recombinante.

**VENCIMIENTO:**

**LOTE:**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N°:**

**LABORATORIO: ALEXION PHARMACEUTICALS INC.**

**ALEXION**

**IMPORTADO Y DISTRIBUIDO EN ARGENTINA POR: Monte Verde S.A.** Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.



**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

**ELABORADO EN:** Alexion Pharma International Operations Unlimited Company, Irlanda o Patheon Italia S.p.A., Monza, Italia.

**FARM. KARINA A. FLORES**  
**CO-DIRECTORA TÉCNICA**  
**APODERADA**  
**MN/ 11.582 - MP 14128**  
**MONTE VERDE S.A.**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** ROTULO 1-47-1110-1526-18-8

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.01.24 14:07:21 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.01.24 14:07:44 -03:00



## PROYECTO DE PROSPECTO MEDICO

### **SOLIRIS** **Ecuzumab 300mg** **Concentrado para solución para infusión**

Industria Irlandesa / Italiana

Venta bajo receta

Código ATC: L04AA25

#### **FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada vial de 30 ml contiene:  
Ecuzumab 300mg (10 mg/ml)

#### *Excipientes:*

Fosfato monobásico de sodio, fosfato dibásico de sodio, cloruro de sodio, polisorbato 80, agua para inyectables.

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente inmunosupresor selectivo

#### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**

Ecuzumab es un anticuerpo IgG<sub>2/4κ</sub> monoclonal humanizado recombinante que se une a la proteína del complemento C5 humana e inhibe la activación del complemento terminal. El anticuerpo de Soliris se compone de regiones constantes humanas y de regiones determinantes de complementariedad murinas injertadas en una estructura marco humana en los segmentos variables de las cadenas pesada y ligera. Soliris se compone de dos cadenas pesadas de 448 aminoácidos y dos cadenas ligeras de 214 aminoácidos, y tiene un peso molecular de aproximadamente 148 kDa.

Soliris se produce en un sistema de expresión de mieloma murino (estirpe celular NS0) y se purifica por cromatografía de intercambio iónico y de afinidad. El proceso de fabricación del principio activo a granel también incluye pasos de inactivación y eliminación de virus específicos.

#### **Mecanismo de acción**

Ecuzumab, el principio activo de Soliris, es un inhibidor del complemento terminal que se une específicamente a la proteína del complemento C5 con gran afinidad, con lo que inhibe su escisión en C5a y C5b e impide la generación del complejo C5b-9 del complemento terminal. Ecuzumab preserva los primeros componentes de la activación del complemento que son esenciales para la opsonización de los microorganismos y la eliminación de inmunocomplejos.

FARM. KARINA A. FLORES  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APOBERADA  
MN 11.562 - MP 14.128  
MONTE VERDE S.A.



En pacientes con Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), la activación incontrolada del complemento terminal y la consecuente hemólisis intravascular mediada por el complemento quedan bloqueadas mediante el tratamiento con Soliris. En la mayoría de pacientes con HPN, son suficientes concentraciones séricas de eculizumab de aproximadamente 35 µg/ml para lograr una inhibición prácticamente completa de la hemólisis intravascular. En la HPN, la administración crónica de Soliris produjo una reducción rápida y sostenida de la actividad hemolítica mediada por el complemento.

En los pacientes con Síndrome urémico hemolítico atípico (SHUa), la activación no controlada del complemento terminal y como consecuencia, la microangiopatía trombótica mediada por complemento resultante están bloqueadas con el tratamiento con Soliris. Todos los pacientes a los que se les administró Soliris siguiendo las recomendaciones posológicas demostraron una reducción rápida y sostenida de la actividad del complemento terminal. En todos los pacientes con SHUa, son suficientes concentraciones séricas de aproximadamente 50-100 µg/ml de eculizumab para lograr una inhibición prácticamente completa de la actividad del complemento terminal. En SHUa, la administración crónica de Soliris produjo una reducción rápida y sostenida de la microangiopatía trombótica mediada por el complemento.

En los pacientes con miastenia gravis generalizada (MGg) refractaria, la activación incontrolada del complemento terminal causa lisis dependiente del complejo de ataque a la membrana (MAC) e inflamación dependiente de C5a en la unión neuromuscular (NMJ) que da lugar a un fallo en la transmisión neuromuscular. La administración crónica de Soliris produce una inhibición inmediata, completa y sostenida de la actividad del complemento terminal.

## **Eficacia clínica y seguridad**

### Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

La seguridad y la eficacia de Soliris en pacientes con HPN con hemólisis se evaluaron en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 26 semanas de duración (C04-001). Los pacientes con HPN también fueron tratados con Soliris en un estudio de 52 semanas de un único brazo (C04-002) y en un estudio de extensión a largo plazo (E05-001). Los pacientes recibieron vacunación meningocócica antes de la administración de Soliris. En todos los estudios, la dosis de eculizumab fue de 600 mg cada  $7 \pm 2$  días durante 4 semanas; a continuación, 900 mg administrados  $7 \pm 2$  días y, después, 900 mg cada  $14 \pm 2$  días durante el resto del estudio. Soliris se administró mediante infusión intravenosa durante 25-45 minutos. También se inició un registro observacional no intervencionista en pacientes con HPN (M07-001) para caracterizar la historia natural de la HPN en pacientes no tratados y los resultados clínicos durante el tratamiento con Soliris.

En el estudio C04-001 (TRIUMPH), pacientes con HPN que habían recibido al menos 4 transfusiones en los 12 meses anteriores, con confirmación mediante citometría de flujo de por lo menos un 10 % de células HPN y con un recuento de plaquetas de, como mínimo, 100.000/µl, se distribuyeron aleatoriamente al grupo de Soliris (n=43) o al grupo de placebo (n=44). Antes

FARM. KARINA A. FLORES  
CD-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MN 11.562 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.

de la aleatorización, todos los pacientes se sometieron a un período de observación inicial para confirmar la necesidad de una transfusión de eritrocitos y para identificar la concentración de hemoglobina (el "nivel predefinido") que definiría los resultados de transfusión y estabilización de hemoglobina de cada paciente. El nivel predefinido de la hemoglobina fue inferior o igual a 9 g/dl en pacientes con síntomas e inferior o igual a 7 g/dl en pacientes sin síntomas. Las principales variables de eficacia fueron la estabilización de la hemoglobina (pacientes que mantuvieron una concentración de hemoglobina por encima del nivel predefinido y evitaron transfusiones de eritrocitos durante todo el período de 26 semanas) y la necesidad de transfusión sanguínea. La fatiga y la calidad de vida relacionada con la salud fueron variables secundarias relevantes. La hemólisis se monitorizó principalmente mediante la medición de la concentración sérica de LDH, y la proporción de eritrocitos HPN se controló mediante mediciones por citometría de flujo. Los pacientes que recibían anticoagulantes y corticoesteroides sistémicos antes de participar en el estudio, continuaron el tratamiento con estos medicamentos. Las características basales principales fueron homogéneas en ambos grupos (ver Tabla 1).

En el estudio no controlado C04-002 (SHEPHERD), los pacientes con HPN que habían recibido al menos una transfusión en los 24 meses anteriores y que tenían al menos unos valores mínimos de 30.000 plaquetas/ $\mu$ l recibieron Soliris durante un período de 52 semanas. Los tratamientos concomitantes fueron agentes antitrombóticos en un 63 % de los pacientes y corticoesteroides sistémicos en un 40 % de los pacientes. Las características basales se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Datos demográficos y características de los pacientes en C04-001 y C04-002

Parámetro	C04-001		C04-002
	Placebo N=44	Soliris N=43	Soliris N=97
Media de edad (DE)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Sexo, mujeres (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Antecedentes de anemia aplásica o SMD (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Anticoagulantes concomitantes (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Tratamiento concomitante con esteroides o inmunodepresores (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Interrupción del tratamiento	10	2	1
Concentrado de eritrocitos en los 12 meses anteriores (mediana [trimestres 1 y 3])	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0)
Hb media (g/dl) en el nivel predefinido (DE)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/D
LDH antes del tratamiento (mediana, U/l)	2.234,5	2.032,0	2.051,0
Hemoglobina libre basal (antes de iniciar el estudio) (mediana, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

En el estudio TRIUMPH, los pacientes tratados con Soliris presentaron una hemólisis significativamente reducida ( $p < 0,001$ ) que dio lugar a mejoras en la anemia a juzgar por una mayor estabilización de la hemoglobina y por una menor necesidad de transfusiones de eritrocitos en comparación con los pacientes tratados con placebo (ver Tabla 2). Estos efectos se observaron entre

FARM. KARINA A. FLORES  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 MN 11.562 - MP 14128  
 MONTE VERDE S.A.

pacientes de cada uno de los tres estratos de transfusión de eritrocitos previos al estudio (4-14 unidades; 15-25 unidades; >25 unidades). Después de 3 semanas de tratamiento con Soliris, los pacientes notificaron menor fatiga y mayor calidad de vida relacionada con la salud. Debido al tamaño de la muestra y la duración del estudio, no pudieron determinarse los efectos de Soliris sobre episodios trombóticos. En el estudio SHEPHERD, 96 de los 97 pacientes participantes completaron el estudio (un paciente murió tras un episodio trombótico). Una reducción en la hemólisis intravascular, medida por la concentración sérica de LDH, se mantuvo durante el período de tratamiento y permitió evitar un mayor número de transfusiones, así como una menor necesidad de transfusiones de eritrocitos y menor fatiga (ver Tabla 2).

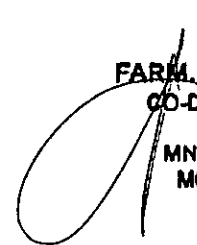
Tabla 2: Resultados de eficacia en C04-001 y C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N=44	Soliris N=43	Valor <i>p</i>	Soliris N=97	Valor <i>p</i>
Porcentaje de pacientes con concentraciones de hemoglobina estabilizadas al final del estudio	0	49	<0,001	N/D	
Concentrados de eritrocitos transfundidos durante el tratamiento (mediana)	10	0	<0,001	0	<0,001
Sin necesidad de transfusiones durante el tratamiento (%)	0	51	<0,001	51	<0,001
Concentración de LDH al final del estudio (mediana, U/l)	2.167	239	<0,001	269	<0,001
AUC del LDH al final del estudio (mediana, U/l por día)	411 822	58 587	<0,001	-632 264	<0,001
Hemoglobina libre al final del estudio (mediana, mg/dl)	62	5	<0,001	5	<0,001
FACTIT-Fatiga (magnitud del efecto)		1,12	<0,001	1,14	<0,001

\* Los resultados del estudio C04-002 hacen referencia a comparaciones de los valores previos al tratamiento frente a los posteriores al tratamiento.

De los 195 pacientes procedentes de los estudios C04-001, C04-002 y otros estudios iniciales, los pacientes con HPN tratados con Soliris se incluyeron en un estudio de extensión a largo plazo (E05-001). Todos los pacientes experimentaron una reducción de la hemólisis intravascular a lo largo de todo el tiempo de exposición a Soliris que duró de 10 a 54 meses. Se observaron menos episodios trombóticos con el tratamiento con Soliris que durante el mismo período de tiempo previo al tratamiento. Sin embargo, este hallazgo se observó en ensayos clínicos no controlados.

El registro de HPN (M07-001) se utilizó para evaluar la eficacia de Soliris en pacientes con HPN sin antecedentes de transfusiones de hematíes. Estos pacientes tuvieron una alta actividad de la enfermedad definida como hemólisis elevada ( $LDH \geq 1,5 \times LSN$ ) y la presencia de uno o más síntomas clínicos relacionados; fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, falta de aliento (disnea), anemia (hemoglobina <100 g/l), acontecimiento adverso vascular grave (incluyendo trombosis), disfagia o disfunción eréctil.

  
**FARM. KARINA A. FLORES**  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 MN 11.562 - MP 14128  
 MONTE VERDE S.A.

En el registro de HPN, se observó que los pacientes tratados con Soliris tuvieron una reducción en la hemólisis y síntomas asociados. A los 6 meses, los pacientes tratados con Soliris sin antecedentes de transfusiones de hemáties tuvieron una reducción significativa ( $p < 0,001$ ) de los niveles de LDH (mediana de LDH de 305 U/l; Tabla 3). Además, el 74 % de los pacientes sin antecedentes de transfusiones y tratados con Soliris experimentó mejoras clínicamente significativas en la escala de fatiga-FACIT (por ejemplo, incremento de 4 puntos o más) y el 84 % en la escala de fatiga-EORTC (por ejemplo, disminución de 10 puntos o más).

Tabla 3: Resultados de eficacia (concentraciones de LDH y FACIT- Fatiga) en pacientes con HPN sin antecedentes de transfusión en M07-001

M07-001	
Parámetro	Soliris Sin transfusión
Concentración basal de LDH (mediana. U/l)	N=43 1447
Concentración de LDH a los 6 meses (mediana. U/l)	N=36 305
FACIT-Fatiga, puntuación basal (mediana)	N=25 32
FACIT-Fatiga, puntuación disponible en la última valoración	N=31 44

FACIT-Fatiga se mide en una escala de 0 a 52. los valores más altos indican menos fatiga

### Síndrome Hemolítico Urémico Atípico

Para evaluar la eficacia de Soliris en el tratamiento del SHUa se utilizaron datos de 100 pacientes en cuatro ensayos controlados prospectivos, tres en pacientes adultos y adolescentes (C08-002A/B, C08-003A/B y C10-004), uno en pacientes pediátricos y adolescentes (C10-003) y datos de 30 pacientes de un estudio retrospectivo (C09-001r).

El ensayo C08-002A/B fue un estudio prospectivo, controlado y abierto, en el que se incluyeron pacientes en fase inicial del SHUa con evidencia de manifestaciones clínicas de microangiopatía trombótica, con recuento de plaquetas  $\leq 150 \times 10^9/l$  a pesar de estar con PF/RP/IPF y con LDH y creatinina sérica por encima de los límites superiores de normalidad. El ensayo C08-003A/B fue un estudio prospectivo, controlado y abierto, en el que se incluyeron los pacientes en fase más avanzada del SHUa sin evidencia aparente de las manifestaciones clínicas de microangiopatía trombótica y que recibían PF/RP/IPF de manera crónica ( $\geq 1$  PF/RP/IPF cada dos semanas y no más de 3 sesiones PF/RP/IPF/ semanales durante al menos 8 semanas antes de la primera dosis). Los pacientes de ambos ensayos prospectivos fueron tratados con Soliris durante 26 semanas y la mayoría de los pacientes se incluyeron en un estudio de extensión abierto, a largo plazo. Todos los pacientes incluidos en ambos ensayos prospectivos tenían un nivel de ADAMTS-13 por encima del 5 %.

Los pacientes recibieron la vacuna antimeningocócica antes de recibir Soliris o recibieron tratamiento profiláctico con antibióticos apropiados hasta 2 semanas después de la vacunación. En todos los ensayos, la dosis de Soliris en pacientes adultos y adolescentes con SHUa fue de 900 mg cada  $7 \pm 2$  días

FARM. KARINA A. FLORES  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MN 11.582 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.



durante 4 semanas, seguido de 1.200 mg  $7 \pm 2$  días después, y posteriormente 1.200 mg cada  $14 \pm 2$  días durante la duración del ensayo. Soliris fue administrado como una infusión intravenosa durante 35 minutos. El régimen de dosificación en pacientes pediátricos y adolescentes que pesen menos de 40 kg se definió en base a una simulación farmacocinética (FC) que identificó la dosis recomendada y la pauta posológica en función del peso corporal.

Las variables de eficacia principales fueron el cambio en el recuento de plaquetas desde la situación basal en el ensayo C08-002A/B y el estado libre de microangiopatía trombótica (MAT) en el ensayo C08-003A/B. Como variables de evaluación adicionales se incluyeron la tasa de intervención para la MAT, la normalización hematológica, la respuesta completa de la MAT, los cambios en la LDH, la función renal y la calidad de vida. El estado libre de MAT se definió como la ausencia durante al menos 12 semanas de: disminución en el recuento de plaquetas de  $\geq 25$  % respecto al valor basal, PF/RP/IPF, y nueva diálisis. Las intervenciones para la MAT se definieron como PF/RP/IPF o nueva diálisis. La normalización hematológica se definió como la normalización del recuento de plaquetas y de los niveles de LDH de manera sostenida mediante  $\geq 2$  mediciones consecutivas durante  $\geq 4$  semanas.

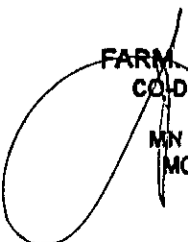
La respuesta completa de la MAT se definió como la normalización hematológica y una reducción  $\geq 25$  % de la creatinina sérica de forma sostenida en  $\geq 2$  mediciones consecutivas durante  $\geq 4$  semanas.

Las características basales se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Datos demográficos y características de los pacientes en C08-002A/B y C08-003A/B

Parámetro	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N=17	Soliris N=20
Tiempo desde el diagnóstico hasta el cribado en meses, mediana (mín, máx)	10 (0,26, 236)	48 (0,66, 286)
Tiempo desde la manifestación clínica actual de MAT hasta el cribado en meses, mediana (mín, máx)	<1 (<1, 4)	9 (1, 45)
Número de sesiones de PF/RP/IPF para la manifestación clínica actual de MAT, mediana (mín, máx)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Número de sesiones de PF/RP/IPF en los 7 días previos a la primera dosis de eculizunab, mediana (mín, máx)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Recuento plaquetario basal ( $\times 10^9/l$ ), media (DE)	109 (32)	228 (78)
LDH basal (U/l), media (DE)	323 (138)	223 (70)
Pacientes sin mutación identificada, n (%)	4 (24)	6 (30)

Los pacientes con SHUa del ensayo C08-002A/B recibieron Soliris durante un mínimo de 26 semanas. Tras completar el periodo de tratamiento inicial de 26 semanas, la mayoría de los pacientes se incluyeron en un estudio de extensión.

  
**FARM. KARINA A. FLORES**  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 MN 11.562 - MP 14128  
 MONTE VERDE S.A.

En el ensayo C08-002A/B para SHUa, la duración mediana de tratamiento con Soliris fue de 100 semanas (rango de 2 semanas a 145 semanas). Tras el inicio del tratamiento con Soliris, se observó una reducción de la actividad del complemento terminal y un incremento significativo en el recuento plaquetario respecto al valor basal. La reducción de la actividad del complemento terminal se observó en todos los pacientes tras el inicio del tratamiento con Soliris. La Tabla 5 resume los resultados de eficacia del ensayo C08-002A/B para SHUa. Todos los valores de las variables de eficacia mejoraron o se mantuvieron durante 2 años de tratamiento. Todos los que respondieron mantuvieron la respuesta completa a la MAT. Cuando se continuó el tratamiento durante más de 26 semanas, dos pacientes adicionales lograron y mantuvieron una respuesta completa a la MAT debido a la normalización del LDH (1 paciente) y a la disminución de la creatinina sérica (2 pacientes).

Durante el tratamiento con Soliris mejoró y se mantuvo la función renal, medida por la tasa de filtración glomerular estimada (TFG). Cuatro de los cinco pacientes en el ensayo C08-002A/B, que requerían de diálisis a la entrada en el ensayo, suspendieron la diálisis durante el tratamiento con Soliris, y un paciente siguió requiriendo diálisis. Los pacientes reportaron una mejora de la salud relativa a la calidad de vida (CdV).

En el ensayo C08-002A/B, se observaron efectos similares en pacientes con SHUa en tratamiento con Soliris, con y sin identificación de mutaciones en genes codificadores para proteínas factores de la regulación del complemento.

En el ensayo de SHUa C08-003A/B, los pacientes recibieron Soliris durante un mínimo de 26 semanas. Tras completar el periodo de tratamiento inicial de 26 semanas, la mayoría de los pacientes se incluyeron en un estudio de extensión. En el ensayo C08-003A/B para SHUa, la duración media de tratamiento con Soliris fue de aproximadamente 114 semanas (rango de 26 semanas a 129 semanas). La Tabla 5 resume los resultados de eficacia del ensayo C08-003A/B para SHUa.

En el ensayo C08-003A/B, se observaron efectos similares en pacientes con SHUa en tratamiento con Soliris, con y sin identificación de mutaciones en genes codificadores para proteínas factores reguladores del complemento. Todos los pacientes tratados con Soliris presentaron una reducción rápida y sostenida de la actividad del complemento terminal. Todos los valores de las variables de eficacia mejoraron o se mantuvieron durante 2 años de tratamiento. Todos los que respondieron mantuvieron la respuesta completa a la MAT. Cuando se continuó el tratamiento durante más de 26 semanas, seis pacientes adicionales lograron y mantuvieron una respuesta completa a la MAT debido a una disminución de la creatinina sérica. Ningún paciente con Soliris requirió diálisis nuevamente. Durante el tratamiento con Soliris mejoró la función renal, medida por la tasa de filtración glomerular estimada (TFG).


  
FARM. KARINA A. FLORES  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MN 11.562 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.

Tabla 5: Resultados de eficacia en los ensayos de SHUa prospectivos C08-002A/B y C08-003A/B

	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	A las 26 semanas	A los 2 años <sup>1</sup>	A las 26 semanas	A los 2 años <sup>1</sup>
Normalización del recuento plaquetario Todos los pacientes, n (%) (95 % IC)	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)
Pacientes con nivel basal anormal, n/n (%)				
Estado libre de MAT, n (%) (95 % IC)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Tasa de intervención para la MAT				
Tasa diaria previa a eculizumab, mediana (mín, máx)	0,88 (0,04, 1,59)	0,88 (0,04, 1,59)	0,23 (0,05, 1,09)	0,23 (0,05, 1,09)
Tasa diaria durante eculizumab, mediana (mín, máx)	0 (0; 0,31)	0 (0; 0,31)	0	0
Valor P	P <0,0001	P <0,0001	P <0,0001	P <0,0001
Mejoría de la ERC en ≥1 estadio n (%) (95 % IC)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Cambio en la TFG ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : mediana (rango)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
Mejoría de la TFG ≥15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%) (95 % IC)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Cambio en la Hgb >20 g/l, n (%) (95 % IC)	11 (65) (38-86) <sup>2</sup>	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) <sup>3</sup>	13 (65) (41-85)
Normalización hematológica, n (%) (95 % IC)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Respuesta completa a MAT, n (%) (95 % IC)	11 (65) (38-86)	13 (76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11 (55) (32-77)

<sup>1</sup> A fecha de corte (20 abril 2012)

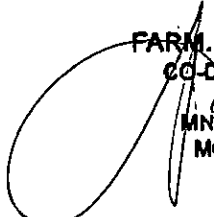
<sup>2</sup> Ensayo C08-002: 3 pacientes que recibían agentes estimuladores de la eritropoyesis, dejaron el tratamiento cuando iniciaron la terapia con Soliris

<sup>3</sup> Ensayo C08-003: 8 pacientes que recibían agentes estimuladores de la eritropoyesis dejaron el tratamiento cuando iniciaron la terapia con Soliris

El estudio de SHUa C10-004 incluyó a 41 pacientes que mostraron signos de microangiopatía trombótica (MAT). Para poder ser incluidos, los pacientes debían tener un recuento de plaquetas < límite inferior del valor normal (LIN); evidencia de hemólisis, tal como un aumento del LDH sérico y de la creatinina sérica por encima de los límites superiores de normalidad, sin necesidad de diálisis crónica. La mediana de edad de los pacientes fue de 35 (rango de 18 a 80 años). Todos los pacientes incluidos en el estudio de SHUa C10-004 tenían un nivel de ADAMTS-13 superior a 5 %. El 51 % de los pacientes tenía una mutación identificada de un factor de regulación del complemento o de autoanticuerpos.

Un total de 35 pacientes recibió PF/RP/IPF antes de recibir eculizumab. La Tabla 6 resume las características clínicas basales principales y las relacionadas con las enfermedades de los pacientes incluidos en el estudio de SHUa C10-004.

Tabla 6: Características basales de los pacientes incluidos en el estudio SHUa C10-004

  
**FARM. KARINA A. FLORES**  
 CC-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 MN 11.562 - MP 14128  
 MONTE VERDE S.A.

Parámetro	Estudio SHUa C10-004 N=41
Tiempo desde el diagnóstico de SHUa hasta la primera dosis de estudio (meses), mediana (mín, máx)	0,79 (0,03, 311)
Tiempo desde la manifestación clínica actual de MAT hasta la primera dosis de estudio (meses), mediana (mín, máx)	0,52 (0,03, 19)
Recuento de plaquetas basal ( $\times 10^9/l$ ), mediana (mín, máx)	125 (16, 332)
LDH basal (U/l), mediana (mín, máx)	375 (131, 3318)
TFG basal (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), mediana (mín, máx)	10 (6, 53)

Los pacientes en el estudio SHUa C10-004 recibieron Soliris durante un mínimo de 26 semanas. Tras la finalización del periodo inicial de tratamiento de 26 semanas, la mayoría de los pacientes fueron elegidos para continuar en tratamiento crónico.

Tras el inicio de Soliris, se observó una reducción en la actividad del complemento terminal y un aumento en el recuento de plaquetas con respecto al nivel basal. Soliris redujo los signos de actividad de MAT mediada por complemento, como se muestra mediante un aumento del recuento de plaquetas medio del nivel basal a las 26 semanas. En el estudio SHUa C10-004, el recuento de plaquetas medio ( $\pm$ DE) aumentó de  $119 \pm 66 \times 10^9/l$  a nivel basal a  $200 \pm 84 \times 10^9/l$  en una semana; este efecto se mantuvo durante 26 semanas (recuento de plaquetas medio ( $\pm$ DE) a la semana 26:  $252 \pm 70 \times 10^9/l$ ).

La función renal, medida mediante la TFG, mejoró durante el tratamiento con Soliris. Veinte de los 24 pacientes que requirieron diálisis al inicio, pudieron interrumpir la diálisis durante el tratamiento con Soliris. La Tabla 7 resume los resultados de eficacia del estudio SHUa C10-004.

Tabla 7: Resultados de eficacia del estudio prospectivo SHUa C10-004

Parámetro de Eficacia	Estudio SHUa C10-004 (N=41) A las 26 semanas
Cambio en el recuento de plaquetas hasta la semana 26 ( $10^9/l$ )	111 (-122, 362)
Normalización Hematológica, n (%)	36 (88)
Mediana de duración de normalización hematológica, semanas (rango) <sup>1</sup>	46 (10, 74)
Respuesta completa a la MAT, n (%)	23 (56)
Mediana de duración de la respuesta completa a la MAT, semanas (rango) <sup>1</sup>	42 (6, 74)
Estado libre de eventos MAT, n (%)	37 (90)
IC 95 %	77; 97
Tasa de intervención de MAT diaria, mediana (rango)	
Antes de eculizumab	0,63 (0, 1,38)
Durante el tratamiento con eculizumab	0 (0, 0,58)

<sup>1</sup> A través de los datos en el punto de corte (4 septiembre 2012), con una duración media de tratamiento con Soliris de 50 semanas (rango: 13 semanas a 86 semanas).

El tratamiento a largo plazo con Soliris (mediana de 52 semanas con un rango de 15 semanas a 126 semanas) se asoció con un aumento de la tasa de mejoras clínicamente significativas en pacientes adultos con SHUa. Cuando se continuó el tratamiento con Soliris durante más de 26 semanas, tres pacientes adicionales (63 % de los pacientes en total) alcanzaron respuesta completa a la

FARM. KARINA A. FLORES  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MN 11.562 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.

MAT y cuatro pacientes adicionales (98 % de los pacientes en total) alcanzaron normalización hematológica.

En la última evaluación, 25 de 41 pacientes (61 %) lograron mejoría en la TFG de  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> del nivel basal.

#### Miastenia Gravis generalizada refractaria

Se utilizaron los datos de 139 pacientes de dos estudios prospectivos controlados (estudios C08-001 y ECU-MG-301) y de un ensayo abierto de extensión (estudio ECU-MG-302) para evaluar la eficacia de Soliris en el tratamiento de pacientes con MGg refractaria.

El estudio ECU-MG-301 (REGAIN) fue un estudio de fase III, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico y de 26 semanas de duración de Soliris en pacientes que no habían respondido a los tratamientos anteriores y seguían sintomáticos. Ciento dieciocho (118) de los 125 (94 %) pacientes completaron el periodo de tratamiento de 26 semanas y 117 (94 %) pacientes fueron incluidos posteriormente en el estudio ECU-MG-302, un estudio de extensión abierta, multicéntrico, de la seguridad y la eficacia a largo plazo, en el que todos los pacientes recibieron tratamiento con Soliris.

En el estudio ECU-MG-301, los pacientes con MGg con un resultado serológico positivo en la prueba de anticuerpos frente a los receptores de la acetilcolina (AChR), clase II a IV en la clasificación clínica de MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America [Fundación Americana de la Miastenia Gravis]) y una puntuación total en la escala MG-ADL  $\geq 6$  fueron aleatorizados a Soliris (n=62) o a placebo (n=63). Todos los pacientes incluidos en el ensayo tenían MGg refractaria y reunían los siguientes criterios predefinidos:


1) Fracaso terapéutico durante al menos un año con 2 tratamientos inmunosupresores o más (en combinación o en monoterapia); es decir, los pacientes seguían presentando un deterioro en las actividades de la vida cotidiana a pesar del tratamiento inmunosupresor.

O

2) Fracaso con al menos un tratamiento inmunosupresor y necesidad crónica de plasmaféresis o inmunoglobulina intravenosa para controlar los síntomas; es decir, los pacientes requirieron plasmaféresis o inmunoglobulina intravenosa de forma habitual para tratar la debilidad muscular al menos cada 3 meses en los 12 meses anteriores.

Los pacientes recibieron la vacuna meningocócica antes de iniciar el tratamiento con Soliris o recibieron tratamiento profiláctico con los antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. En los estudios ECU-MG-301 y ECU-MG-302, la posología de Soliris en los pacientes adultos con MGg refractaria fue de 900 mg cada  $7 \pm 2$  días durante 4 semanas, seguido de 1.200 mg en la semana  $5 \pm 2$  días y posteriormente 1.200 mg cada  $14 \pm 2$  días durante el resto del estudio. Soliris se administró mediante perfusión intravenosa durante 35 minutos.

En la Tabla 8 se presentan las características basales de los pacientes con MGg refractaria incluidos en el estudio ECU-MG-301.



FARM. KARINA A. FLORES  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MN 11.562 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.

Tabla 8: Datos demográficos y características de los pacientes en el estudio ECU-MG-301

	Soliris (n=62)	Placebo (n=63)
<b>Edad en el momento del diagnóstico de MG (años), Media (mín, máx)</b>	38,0 (5,9, 70,8)	38,1 (7,7, 78,0)
<b>Mujeres, n (%)</b>	41 (66,1)	41 (65,1)
<b>Duración de la MG (años), Media (mín, máx)</b>	9,9 (1,3, 29,7)	9,2 (1,0, 33,8)
<b>Puntuación basal en MG-ADL</b>		
Media (DE)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Mediana	10,0	9,0
<b>Puntuación basal en QMG</b>		
Media (DE)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Mediana	17,0	16,0
<b>≥3 tratamientos inmunosupresores previos* desde el diagnóstico, n (%)</b>	31 (50,0)	34 (54,0)
<b>Número de pacientes con exacerbaciones previas desde el diagnóstico, n (%)</b>	46 (74,2)	52 (82,5)
<b>Número de pacientes con crisis de MG previas desde el diagnóstico, n (%)</b>	13 (21,0)	10 (15,9)
<b>Apoyo previo con ventilación mecánica desde el diagnóstico, n (%)</b>	15 (24,2)	14 (22,2)
<b>Intubaciones previas desde el diagnóstico (clase V de MGFA), n (%)</b>	11 (17,7)	9 (14,3)


\* Los inmunosupresores incluyeron corticoesteroides, azatioprina, micofenolato, metotrexato, ciclosporina, tacrolimús o ciclofosfamida, entre otros.

El objetivo primario del estudio ECU-MG-301 fue el cambio desde el valor basal en la puntuación total del perfil de actividades de la vida cotidiana de MG (MG-ADL, una variable de valoración notificada por los pacientes validada para la MGg) en la semana 26. El análisis principal de la escala MG-ADL fue un análisis de covarianza de peor rango con un rango medio de 56,6 para Soliris y de 68,3 para placebo que se basó en 125 pacientes del estudio ( $p=0,0698$ ).

El objetivo secundario fue el cambio desde el valor basal en la puntuación total de la escala cuantitativa de MG (QMG, una variable de valoración notificada por los médicos validada para la MGg) en la semana 26. El análisis principal de la escala QMG fue un análisis de covarianza de peor rango con un rango medio de 54,7 para Soliris y de 70,7 para placebo que se basó en 125 pacientes del estudio ( $p=0,0129$ ).

Las variables de eficacia, para los análisis de medidas repetidas previamente especificados de las variables principal y secundarias, se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9: ECU-MG-301 Cambio desde el valor basal en las variables de eficacia en la semana 26



FARM. KARINA A. FLORES  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MN-11.562 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.

VARIABLES DE EFICACIA: CAMBIO DESDE EL VALOR BASAL EN LA PUNTAJÓN TOTAL EN LA SEMANA 26	Soliris (n=62) (EEM)	Placebo (n=63) (EEM)	Cambio con Soliris en relación con el placebo: diferencia de la media de los mínimos cuadrados (IC 95 %)	Valor p (utilizando análisis de medida 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

EEM = Error estándar de la media; IC = Intervalo de confianza; MGC = Escala combinada de MG; MG-QoL15 = Cuestionario de calidad de vida específico para la MG de 15 preguntas.

En el estudio ECU-MG-301, se definió respondedor clínico en la puntuación total en MG-ADL como aquel que presentaba una mejoría de al menos 3 puntos. La proporción de respondedores clínicos en la semana 26 sin tratamiento de rescate fue del 59,7 % con Soliris frente al 39,7 % con placebo (p=0,0229).

En el estudio ECU-MG-301, se definió respondedor clínico en la puntuación total de QMG como aquel que presentaba una mejoría de al menos 5 puntos. La proporción de respondedores clínicos en la semana 26 sin tratamiento de rescate fue del 45,2 % con Soliris frente al 19 % con placebo (p = 0,0018).

En la Tabla 10 se presenta un resumen de los pacientes que notificaron un deterioro clínico y de los pacientes que requirieron tratamiento de rescate durante las 26 semanas.

Tabla 10: Deterioro clínico y tratamiento de rescate en ECU-MG-301

Variable	Estadística	Placebo (N=63)	Soliris (N=62)
Número total de pacientes que notificaron un deterioro clínico	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Número total de pacientes que requirieron tratamiento de rescate	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

De los 125 pacientes incluidos en el estudio ECU-MG-301, 117 pacientes fueron incluidos posteriormente en un estudio de extensión a largo plazo (estudio ECU-MG-302), en el que todos los pacientes reciben Soliris. Los pacientes previamente tratados con Soliris en el estudio ECU-MG-301 continuaron demostrando un efecto sostenido de Soliris en todas las medidas (MG-ADL, QMG, MGC y MG-QoL15) durante otras 52 semanas más de tratamiento con Soliris. En la Figura 1 se presenta el cambio desde el valor basal en MG-ADL (A) y en QMG (B) tras 26 semanas de tratamiento en el estudio ECU-MG-301 y tras 52 semanas de tratamiento en el estudio ECU-MG-302.

  
**FARM. KARINA A. FLORES**  
**CO-DIRECTORA TÉCNICA**  
**APODERADA**  
**MN 11.562 - MP 14128**  
**MONTE VERDE S.A.**

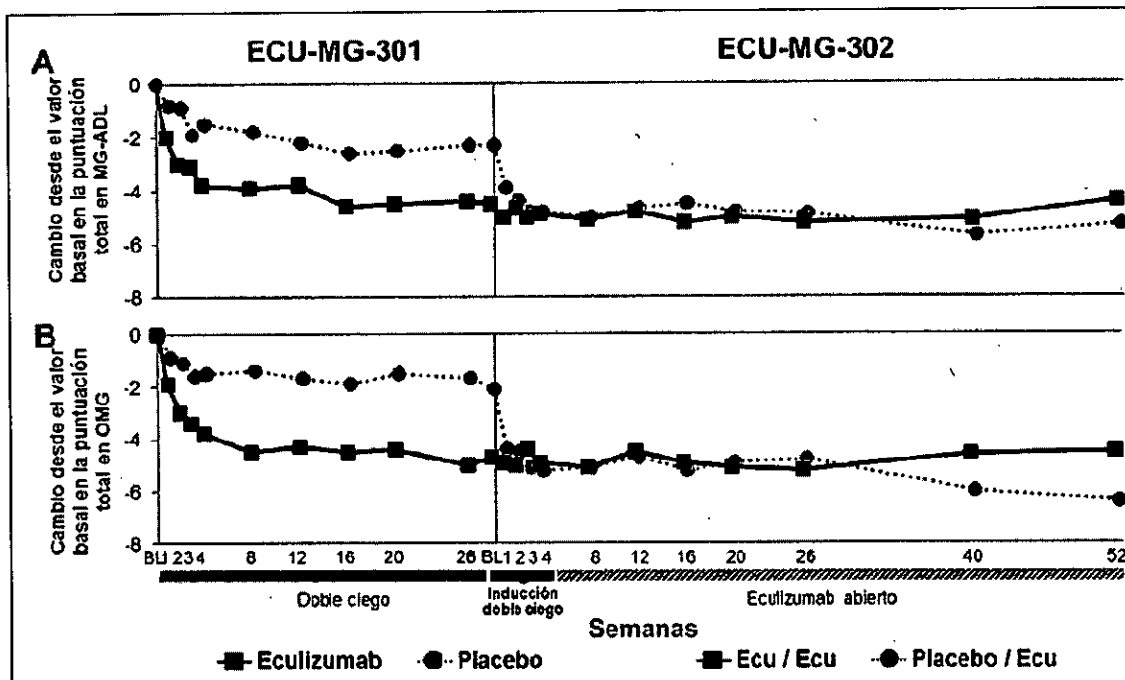


Figura 1: Cambio medio desde el valor basal en MG-ADL (1A) y en QMG (1B) en los estudios ECU-MG-301 y ECU-MG-302

Veintidós (22) (17,6 %) pacientes con MGg refractaria de edad avanzada (>65 años) recibieron Soliris en los ensayos clínicos. No se observaron diferencias de seguridad y eficacia importantes asociadas a la edad.

### Población pediátrica

#### Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

Un total de 7 pacientes pediátricos, con un peso medio de 57,2 kg (rango de 48,6 a 69,8 kg) y edad de entre 11 a 17 años (media de edad de 15,6 años) de HPN recibieron Soliris en el estudio M07-005.

El tratamiento con eculizumab en el régimen de dosificación propuesto en la población pediátrica fue asociado a una reducción de la hemólisis intravascular, medida por la reducción de los niveles séricos de LDH. En los resultados también se encontró una marcada reducción de las transfusiones sanguíneas y una tendencia a la mejora del estado general. La eficacia del tratamiento con eculizumab en pacientes pediátricos con HPN pareció ser consistente con la observada en los pacientes con HPN adultos incluidos en los estudios pivotaes de HPN (C04-001 y C04-002) (Tablas 2 y 11).

Tabla 11: Resultados de eficacia en la población pediátrica con HPN en el estudio M07-005



	Media (DE)	Valor p	
		Rango con signo de Wilcoxon	Prueba t pareada
Cambio del valor basal a las 12 semanas del valor LDH (U/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (U/l x Día)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Cambio del valor basal a las 12 semanas de la hemoglobina libre en plasma (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Cambio del valor basal del tamaño de clona Tipo III RBC (porcentaje de células afectadas)	1,80 (358,1)		
Cambio del valor basal a las 12 semanas del valor PedsQL™4.0 Escala genérica (pacientes)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Cambio del valor basal a las 12 semanas del PedsQL™4.0 Escala genérica (pacientes)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Cambio del valor basal a las 12 semanas del PedsQL™ Fatiga multidimensional (pacientes)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Cambio del valor basal a las 12 semanas del PedsQL™ Fatiga multidimensional (pacientes)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

### Síndrome Urémico Hemolítico Atípico

En el estudio C09-001-r un total de 15 pacientes pediátricos (de 2 meses de edad a menores de 12 años de edad) fueron tratados con Soliris.


El 47 % de los pacientes tenían identificada una mutación del factor regulador del complemento o auto-anticuerpo.

La mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de SHUa hasta recibir la primera dosis de Soliris fue de 14 meses (rango de <1, 110 meses). La mediana de tiempo transcurrido desde la manifestación del episodio actual de microangiopatía trombótica hasta recibir la primera dosis de Soliris fue de 1 mes (rango <1 mes a 16 meses). La mediana de la duración de la terapia con Soliris fue de 16 semanas (rango de 4 a 70 semanas) en el grupo de menos de 2 años de edad (n=5) y 31 semanas (rango 19 a 63 semanas) en el grupo de 2 a menos de 12 años de edad (n=10).

En conjunto, los resultados de eficacia fueron consistentes con lo observado en las poblaciones de adultos y adolescentes en los ensayos pivotaes C08-002 y C08-003 (Tablas 5 y 12). Ninguno de los pacientes pediátricos requirió diálisis nuevamente durante el tratamiento con Soliris.

Tabla 12: Resultados de eficacia en pacientes pediátricos participantes en el ensayo C09-001-r

Parámetro de Eficacia	<2 años (n=5)	2 a <12 años (n=10)	<12 años (n=15)
Pacientes con normalización del recuento de plaquetas, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Respuesta completa para la MAT, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Tasa diaria de intervención MAT, mediana (rango)			
Previa a eculizumab	1 (0,2)	<1 (0,07, 1,46)	1 (0, 2)
Con eculizumab	<1 (0, <1)	01 (0, <1)	0 (0, <1)
Mejoría de la TFG $\geq 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)


  
**KARINA A. FLORES**  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 MN 11.562 - MP 14128  
 MONTE VERDE S.A.

En los pacientes pediátricos con manifestaciones actuales de microangiopatía trombótica graves de menor duración previamente al tratamiento con eculizumab, presentaron un control de MAT y una mejora de la función renal con el tratamiento con eculizumab (Tabla 12).

En los pacientes pediátricos con manifestaciones actuales de microangiopatía trombótica graves de mayor duración previamente al tratamiento con eculizumab, presentaron un control de MAT con el tratamiento con eculizumab. Sin embargo, la función renal no cambió debido a un daño renal irreversible previo (Tabla 13).

Tabla 13: Resultados de eficacia en pacientes pediátricos en el estudio C09-001-r en relación a la duración de las manifestaciones actuales de microangiopatía trombótica (MAT) graves.

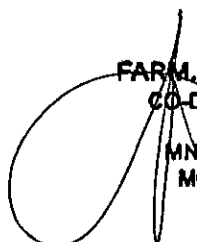
	Duración de la manifestación actual de MAT grave	
	<2 meses N=10 (%)	>2 meses N=5 (%)
Normalización del recuento plaquetario	9 (90)	5 (100)
Estado libre de eventos MAT	8 (80)	3 (60)
Respuesta completa a MAT	7 (70)	0
Mejoría de la TFG $\geq 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	7 (70)	0*

\*Un paciente consiguió una mejora de la TFG tras trasplante renal

Un total de 22 pacientes pediátricos y adolescentes (de edad entre 5 meses y 17 años), recibieron Soliris en el estudio SHUa C10-003.

En el estudio C10-003, a los pacientes se les requirió tener un recuento de plaquetas < límite inferior del valor normal (LIN), evidencia de hemólisis tal como un aumento del LDH sérico por encima de los límites superiores de normalidad y un nivel de creatinina sérica  $\geq$  percentil 97 para la edad sin necesidad de diálisis crónica. La mediana de edad de los pacientes fue de 6,5 años (rango de 5 meses a 17 años). Los pacientes incluidos en el estudio SHUa C10-003 tuvieron un nivel de ADAMTS-13 por encima del 5 %. El cincuenta por ciento de los pacientes tenía una mutación identificada de un factor de regulación del complemento o de auto-anticuerpos. Un total de 10 pacientes recibió PF/RP/IPF previo al tratamiento con eculizumab. La Tabla 15 resume las características clínicas basales principales y las relacionadas con las enfermedades de los pacientes incluidos en el estudio SHUa C10-003.

Tabla 14: Características basales de los pacientes pediátricos y adolescentes incluidos en el estudio SHUa C10-003



FARM. KARINA A. FLORES  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MN 11.562 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.

Parámetro	1 mes a <12 años (N=18)	Todos los paciente (N=22)
Tiempo desde el diagnóstico de SHUa hasta la primera dosis de estudio (meses), mediana (mín, máx)	0,51 (0,03, 58)	0,56 (0,03, 191)
Tiempo desde la manifestación clínica actual de MAT hasta la primera dosis de estudio (meses), mediana (mín, máx)	0,23 (0,03, 4)	0,2 (0,03, 4)
Recuento de plaquetas basal ( $\times 10^9/l$ ), mediana (mín, máx)	110 (19, 146)	91 (19, 146)
LDH basal (U/l), mediana (mín, máx)	1510 (282, 7164)	1244 (282, 7164)
TFG basal (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ), mediana (mín, máx)	22 (10, 105)	22 (10, 105)

Los pacientes en el estudio SHUa C10-003 recibieron Soliris durante un mínimo de 26 semanas. Tras la finalización del periodo de tratamiento inicial de 26 semanas, la mayoría de los pacientes eligieron continuar con la administración crónica.

Se observó una reducción de la actividad del complemento terminal en todos los pacientes después del inicio con Soliris. Soliris redujo los signos de actividad de la MAT mediada por complemento, tal y como se muestra mediante un aumento en el recuento medio de plaquetas desde el nivel basal a las 26 semanas. El recuento medio ( $\pm$ DE) de plaquetas aumentó de  $88 \pm 42 \times 10^9/l$  a nivel basal a  $281 \pm 123 \times 10^9/l$  en una semana; este efecto se mantuvo durante 26 semanas (recuento medio de plaquetas a la semana 26:  $293 \pm 106 \times 10^9/l$ ). La función renal, medida mediante la TFG mejoró durante el tratamiento con Soliris. Nueve de los 11 pacientes que requirieron diálisis a nivel basal ya no requirieron diálisis tras el día 15 del estudio del tratamiento con eculizumab. Las respuestas fueron similares en todas las edades desde 5 meses hasta 17 años de edad. En el estudio SHUa C10-003, las respuestas a Soliris fueron similares en los pacientes con y sin mutaciones identificadas en los genes que codifican las proteínas del factor de regulación del complemento o auto-anticuerpos al factor H.

La Tabla 15 resume los resultados de eficacia para el estudio SHUa C10-003.

Tabla 15: Resultados de eficacia para el estudio prospectivo SHUa C10-003

Parámetro de eficacia	1 mes a <12 años (N=18) A las 26 semanas	Todos los pacientes: (N=22) A las 26 semanas
Normalización Hematológica Completa, n (%) Mediana de duración de la normalización hematológica completa, semanas (rango)	14 (78) 35 (13, 78)	18 (82) 35 (13, 78)
Respuesta completa a la MAT, n (%) Mediana de duración de la respuesta completa a la MAT, semanas (rango) <sup>1</sup>	11 (61) 40 (13, 78)	14 (64) 37 (13, 78)
Estado libre de eventos de MAT, n (%) IC 95 %	17 (94) NA	21 (96) 77; 99
Tasa de intervención de MAT diaria, mediana (rango) Tratamiento antes de eculizumab, mediana En tratamiento con eculizumab, mediana	NA NA	0,4 (0, 1,7) 0 (0, 1,01)
Mejora TFG $\geq 15$ ml/min/ $1,73$ m <sup>2</sup> , n (%)	16 (89)	19 (86)
Cambio en la TFG ( $\geq 15$ ml/min/ $1,73$ m <sup>2</sup> ) a las 26 semanas, mediana (rango)	64 (0, 146)	58 (0, 146)
Mejoría IRC mediante $\geq$ estadio 1, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Estado libre de evento PE/PI, n (%) Estado libre de evento de diálisis nueva, n (%) IC 95 %	16 (89) 18 (100) NA	20 (91) 22 (100) 85;100

<sup>1</sup> A través de los datos en el punto de corte (12 octubre 2012), con una duración media de tratamiento con Soliris de 44 semanas (rango: 1 dosis a 88 semanas).

El tratamiento a largo plazo con Soliris (mediana de 55 semanas con un rango de 1 día a 107 semanas) se asoció con un aumento de la tasa de mejoras clínicamente significativas en pacientes pediátricos y adolescentes con SHUa. Cuando se continuó el tratamiento con Soliris durante más de 26 semanas, un paciente adicional (68 % de los pacientes en total) alcanzó respuesta completa a la MAT y dos pacientes adicionales (91 % de los pacientes en total) alcanzaron normalización hematológica. En la última evaluación, 19 de 22 pacientes (86 %) lograron mejoría en la TFG de  $\geq 15$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> del nivel basal. Ningún paciente requirió diálisis de nuevo con Soliris.

#### Miastenia Gravis generalizada refractaria

No se ha evaluado Soliris en pacientes pediátricos con MGg refractaria.

#### **Farmacocinética**

- Biotransformación: Los anticuerpos humanos sufren digestión endocítica en las células del sistema reticuloendotelial. Eculizumab contiene solo aminoácidos naturales y no tiene metabolitos activos conocidos. Los anticuerpos humanos se catabolizan principalmente por enzimas lisosómicas formando aminoácidos y péptidos pequeños.

- Eliminación: No se han realizado ensayos específicos para evaluar las vías de excreción/eliminación hepática, renal, pulmonar ni gastrointestinal de Soliris. En el riñón normal, los anticuerpos no se excretan y no se filtran debido a su tamaño.

Se ha utilizado un modelo monocompartimental para estimar los parámetros farmacocinéticos tras múltiples dosis en 40 pacientes con HPN. El aclaramiento medio fue de  $0,31 \pm 0,12$  ml/h/kg, el volumen medio de

FARM. KARINA A. FLORES  
CÓDIGO DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MN 11.562 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.

distribución fue de  $110,3 \pm 17,9$  ml/kg, y la media de la vida media de eliminación fue de  $11,3 \pm 3,4$  días. Basándose en estos valores, el inicio del estado de equilibrio se prevé que se produzca aproximadamente a los 49-56 días.

En pacientes con HPN la actividad farmacodinámica presenta correlación directa con las concentraciones séricas de eculizumab, y el mantenimiento de las concentraciones mínimas por encima de  $35 \mu\text{g/ml}$  provoca un bloqueo prácticamente completo de la actividad hemolítica en la mayoría de los pacientes con HPN.

Un análisis farmacocinético de la población con un modelo estándar monocompartimental se llevó a cabo en los datos farmacocinéticos de dosis múltiples de 37 pacientes con SHUa que habían recibido el régimen recomendado de Soliris en ensayos clínicos. En este modelo, el aclaramiento de Soliris para un paciente típico SHUa de 70 kg de peso fue  $0,0139$  l/h y el volumen de distribución fue de  $5,6$  l. La vida media de eliminación fue de 297 horas (aproximadamente 12,4 días).

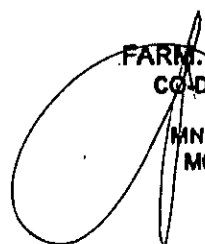
El segundo modelo farmacocinético (PK) de población se aplicó a los datos PK de dosis múltiple a partir de 22 pacientes pediátricos con SHUa que recibían la pauta recomendada de Soliris en otro estudio. El aclaramiento y el volumen de distribución de Soliris dependen del peso, que constituye la base en los pacientes pediátricos del régimen de dosificación. Los valores de aclaramiento de Soliris en pacientes pediátricos con SHUa fueron  $10,4$ ;  $5,3$  y  $2,2$  ml/h con peso corporal de 70, 30 y 10 kg respectivamente; y los volúmenes de distribución correspondientes fueron  $5,23$ ;  $2,76$  y  $1,21$  l respectivamente. La correspondiente vida media de eliminación permaneció casi sin variar con un rango de 349 a 378 horas (aproximadamente 14,5 a 15,98 días).

El aclaramiento y la vida media de eculizumab también fueron evaluados durante las intervenciones de intercambio plasmático. El intercambio de plasma dio lugar a una disminución de aproximadamente el 50 % de las concentraciones de eculizumab después de una intervención de 1 hora y la vida media de eliminación de eculizumab se redujo a 1,3 horas. Se recomienda una dosis adicional de Soliris cuando se administra a pacientes con SHUa que reciben una infusión de plasma o de intercambio plasmático.

Todos los pacientes con SHUa que fueron tratados con Soliris según la posología recomendada presentaron una reducción rápida y sostenida de la actividad del complemento terminal. En los pacientes con SHUa, la actividad farmacodinámica se correlaciona directamente con el mantenimiento de niveles de las concentraciones séricas de eculizumab de alrededor de 50-100 microgramos/ml que consigue el bloqueo prácticamente completo de la actividad del complemento terminal en todos los pacientes con SHUa.

### **Poblaciones especiales**

No se han realizado ensayos específicos para evaluar la farmacocinética de Soliris en poblaciones especiales de pacientes con HPN identificadas por el

  
FARM. KARINA A. FLORES  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MIN 11.582 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.



sexo, el origen étnico, la edad (ancianos) o la presencia de insuficiencia renal o hepática.

La farmacocinética de eculizumab fue evaluada en un estudio incluyendo 7 pacientes con HPN pediátricos (de edades comprendidas entre 11 a menores de 18 años de edad). El peso fue una covariable significativa que se tradujo en una menor eliminación eculizumab 0,0105 l/h en los pacientes adolescentes. La dosificación para pacientes pediátricos <40 kg se basa en los pacientes pediátricos con SHUa.

La farmacocinética de Soliris se ha estudiado en pacientes con SHUa con un rango de insuficiencia renal y edad. No se han observado diferencias en los parámetros farmacocinéticos en estas subpoblaciones de pacientes con SHUa.

## INDICACIONES

Soliris está indicado en adultos y niños para el tratamiento de:

- Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

La evidencia de beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con hemólisis, con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones.

- Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa).

Soliris está indicado en adultos para el tratamiento de:

- Miastenia gravis generalizada (MGg) refractaria en pacientes con anticuerpos positivos frente a receptores de la acetilcolina (AChR).

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Soliris debe ser administrado por un profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos hematológicos o renales.

### Adultos

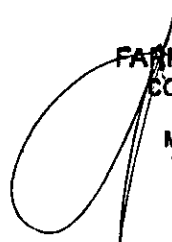
#### **Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN)**

La pauta posológica en la HPN para pacientes adultos (>18 años) comprende una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán semanalmente 600 mg de Soliris mediante una infusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración.
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana, se administrarán 900 mg de Soliris mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos, seguida de una administración de 900 mg de Soliris mediante infusión intravenosa de 25-45 minutos cada  $14 \pm 2$  días.

#### **Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SHUa) y Miastenia Gravis generalizada (MGg) refractaria:**

La pauta posológica en el SHUa y la MGg refractaria para pacientes adultos (>18 años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

  
FARM. KARINA A. FLORES  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MN 11.582 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán 900 mg de Soliris mediante una infusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración.
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana se administrarán 1.200 mg de Soliris mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos, seguida de una administración de 1.200 mg de Soliris mediante infusión intravenosa de 25-45 minutos cada  $14 \pm 2$  días.

### Pacientes pediátricos

#### HPN y SHUa

Los pacientes pediátricos con HPN y SHUa con un peso corporal >40 kg se tratan con las recomendaciones de dosis para adultos, respectivamente.

En pacientes pediátricos con HPN y SHUa con un peso corporal inferior a 40 kg, la pauta posológica de Soliris consiste en:

Peso corporal del paciente	Fase Inicial	Fase de Mantenimiento
30 - <40 kg	600 mg semanales x 2	900 mg la 3ª semana; después 900 mg cada 2 semanas
20 - <30 kg	600 mg semanales x 2	600 mg la 3ª semana; después 600 mg cada 2 semanas
10 - <20 kg	600 mg semanales x 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 2 semanas
5 - <10 kg	300 mg semanales x 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 3 semanas

Soliris no ha sido estudiado en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg. La pauta posológica en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg se basa en la pauta posológica utilizada en pacientes con SHUa con peso inferior a 40 kg.

Para pacientes adultos con SHUa y MGg refractaria y para pacientes y pediátricos con SHUa se requiere una dosis adicional de Soliris en caso de tratamiento concomitante con PF/RP/IPF (plasmaféresis o recambio plasmático, o infusión de plasma fresco congelado):

Tipo de Intervención Plasmática	Última Dosis de Soliris	Dosis adicional de Soliris por cada intervención de PF/RP/IPF	Pauta de la Dosis adicional de Soliris
Plasmaféresis o recambio plasmático	300 mg	300 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	Dentro de los 60 minutos después de cada plasmaféresis o intercambio plasmático
	$\geq 600$ mg	600 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	

FARM. KARINA A. FLORES  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 MN 11.562 - MP 14128  
 MONTE VERDE S.A.

Infusión de plasma fresco congelado	$\geq 300$ mg	300 mg por cada infusión o unidad de plasma fresco	60 minutos antes de cada infusión o unidad de plasma fresco
-------------------------------------	---------------	--	---

**Monitorización del tratamiento**

Los pacientes con SHUa deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT).

Se recomienda el tratamiento con Soliris de por vida, a menos que la interrupción de Soliris esté clínicamente indicada.

**Población de edad avanzada**

Soliris puede administrarse a pacientes mayores de 65 años. No hay indicios que sugieran la adopción de precauciones especiales en personas ancianas, si bien la experiencia con Soliris en esta población de pacientes es todavía escasa.

**Insuficiencia renal**

No se requiere ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

**Insuficiencia hepática**

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de Soliris en pacientes con insuficiencia hepática.

**Forma de administración:**

No administrar mediante inyección intravenosa directa en la vía ni mediante inyección en bolo.

Soliris solo debe administrarse mediante infusión intravenosa según se describe a continuación.

La solución diluida de Soliris se administrará mediante infusión intravenosa durante 25-45 minutos en adultos y durante 1-4 horas en pacientes pediátricos mediante goteo por gravedad, una bomba de tipo jeringa o una bomba de infusión. No es necesario proteger de la luz la solución diluida de Soliris durante la administración al paciente.

Los pacientes deben permanecer en observación durante una hora después de la infusión. Si se produce un acontecimiento adverso durante la administración de Soliris, se interrumpirá la infusión o se reducirá la velocidad, según el criterio del médico. Si se reduce la velocidad, la duración total de la infusión no podrá superar las dos horas en adultos y adolescentes (de 12 a 18 años de edad) y cuatro horas en niños menores de 12 años de edad.

**MGg refractaria**

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente al cabo de 12 semanas de tratamiento con Soliris. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en aquellos pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico al cabo de 12 semanas.

**FARM. KARINA A. FLORES**  
**CO-DIRECTORA TÉCNICA**  
**APODERADA**  
 MN 11,562 - MP 14128  
 MONTE VERDE S.A.







### **Instrucciones para la dilución:**

Antes de la administración, hay que inspeccionar visualmente la solución de Soliris para comprobar que no presente partículas o cambios de color.

La reconstitución y la dilución deben realizarse de acuerdo con las normas de buenas prácticas, especialmente en lo referente a la asepsia.

Extraiga del vial o los viales la cantidad total de Soliris utilizando una jeringa estéril.

Transfiera la dosis recomendada a una bolsa de infusión.

Diluya Soliris hasta alcanzar una concentración final de 5 mg/ml mediante la adición a la bolsa de infusión utilizando como diluyente cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) solución para inyección, cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45 %) solución para inyección o solución glucosada al 5 %, en agua como diluyente. El volumen final de una solución diluida de 5 mg/ml es de 60 ml para las dosis de 300 mg, 120 ml para las dosis de 600 mg, 180 ml para las dosis de 900 mg y 240 ml para las dosis de 1.200 mg. La solución debe ser transparente e incolora.

Agite suavemente la bolsa de infusión con la solución diluida para asegurarse de que el producto y el disolvente quedan bien mezclados.

Deje que la solución diluida se atempere antes de administrarla, dejándola a temperatura ambiente.

Deseche el medicamento que haya quedado en el vial, ya que no contiene conservantes.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a eculizumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes del producto.

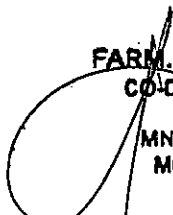
El tratamiento con Soliris no debe ser iniciado en pacientes:

- con infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta;
- que en la actualidad no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis* a menos que hayan recibido tratamiento antibiótico adecuado de manera profiláctica hasta 2 semanas después de la vacunación.

### **ADVERTENCIAS**

No se prevé que Soliris afecte al componente aplásico de la anemia en pacientes con HPN.

### **Infección meningocócica**

  
FARM. KARINA A. FLORES  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MN 11.582 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.

Debido a su mecanismo de acción, el uso de Soliris aumenta la sensibilidad del paciente a la infección meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Puede producirse una enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo. Para disminuir el riesgo de infección, debe vacunarse a todos los pacientes al menos 2 semanas antes de la administración de Soliris, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con Soliris sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que vayan a iniciar el tratamiento con Soliris antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna meningocócica, deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas frente a los serogrupos A, C, Y, W135 y B cuando estén disponibles, para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes. Los pacientes se deben vacunar de acuerdo con las directrices médicas nacionales vigentes sobre vacunación.

La vacunación puede activar el complemento. Como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluidos HPN SHUa y MGg refractaria, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN), MAT (SHUa) o exacerbación de la MG (MGg refractaria). Por ello, después de la vacunación recomendada los pacientes se deben controlar estrechamente para detectar síntomas de la enfermedad.

Puede que la vacunación no sea suficiente para prevenir una infección meningocócica. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. Se han notificado casos graves o mortales de infección meningocócica en pacientes tratados con Soliris.

Todos los pacientes deben monitorizarse para detectar cualquier signo precoz de infección meningocócica; si se sospecha una infección, se hará una evaluación inmediata y se administrarán antibióticos adecuados en caso necesario. Debe informarse a los pacientes sobre estos signos y síntomas, y sobre la necesidad de buscar atención médica inmediata. Los médicos deben explicar al paciente los riesgos y beneficios del tratamiento con Soliris.

#### **Otras infecciones sistémicas**

Debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con Soliris debe administrarse con precaución a pacientes con infecciones sistémicas activas. Los pacientes podrían incrementar su susceptibilidad a infecciones, especialmente a bacterias encapsuladas. Se debe proporcionar a los pacientes la información para que conozcan mejor las posibles infecciones graves y los signos y síntomas pertinentes.

#### **Reacciones asociadas a la infusión**

La administración de Soliris puede causar reacciones asociadas a la infusión o inmunogenicidad, con el riesgo consiguiente de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluida anafilaxia). No obstante, en los estudios realizados sobre la HPN, el SHUa, la MGg refractaria y otras enfermedades, los trastornos del sistema inmunitario aparecidos durante las 48 horas después de la administración de Soliris no fueron distintos de los observados con placebo. En los ensayos clínicos, ningún paciente con HPN, SHUa o MGg refractaria experimentó una reacción debida a la infusión que obligara a interrumpir la

FARM. KARINA A. FLORES  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MR 11.562 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.

administración de Soliris. En todos los casos de pacientes que presenten una reacción grave debida a la infusión debe interrumpirse la administración de Soliris, y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado.

### **Inmunogenicidad**

En los diferentes ensayos clínicos se han detectado, de forma infrecuente, respuestas de anticuerpos en pacientes tratados con Soliris. En los ensayos de HPN controlados con placebo se han notificado respuestas de anticuerpos bajos, siendo esa frecuencia similar con eculizumab (3,4 %) y con placebo (4,8 %).

En pacientes con SHUa tratados con Soliris, se han detectado anticuerpos a Soliris en 3/100 (3 %) mediante un ensayo de puente por electroquimioluminiscencia (ECL). 1/100 (1 %) pacientes con SHUa han tenido niveles bajos positivos para anticuerpos neutralizantes.

En un ensayo de MGg refractaria controlado con placebo, ninguno (0/62) de los pacientes tratados con Soliris presentó una respuesta de anticuerpos frente al medicamento durante las 26 semanas de tratamiento activo.

Por tanto no se ha observado ninguna correlación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los efectos adversos.

### **Vacunación**

Se recomienda que, antes de empezar el tratamiento con Soliris, los pacientes con HPN, SHUa y MGg refractaria se vacunen inicialmente de acuerdo con las recomendaciones vigentes sobre vacunación.


Además, debe vacunarse a todos los pacientes frente a infecciones meningocócicas al menos 2 semanas antes de la administración de Soliris a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con Soliris sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que inicien el tratamiento con Soliris antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna antimeningocócica deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas frente a los serogrupos A, C, Y, W135 y B cuando estén disponibles para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes.

Los pacientes menores de 18 años deben ser vacunados contra *Haemophilus influenzae* e infecciones neumocócicas y seguir estrictamente las recomendaciones locales vigentes sobre vacunaciones para cada grupo de edad.

La vacunación puede activar el complemento y, como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluyendo HPN, SHUa y MGg refractaria, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN), MAT (SHUa) o exacerbación de la MG (MGg refractaria). Por ello, después de la vacunación recomendada los pacientes se deben controlar estrechamente para detectar síntomas de la enfermedad.

### **Tratamiento anticoagulante**

El tratamiento con Soliris no debería alterar el tratamiento con anticoagulantes.



FARM. KARINA A. FLORES  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MN 11.582 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.

### **Tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa**

Los pacientes de los ensayos clínicos de MGg refractaria continuaron los tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa mientras recibían tratamiento con Soliris. No se evaluó la retirada de los tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa durante el tratamiento de la MGg refractaria con Soliris en los estudios controlados con placebo.

En el ensayo de extensión abierta (estudio ECU-MG-302), los médicos tenían la opción de ajustar los tratamientos inmunosupresores de fondo. En este escenario, se observó una disminución de la dosis diaria de al menos 1 inmunosupresor en el 47 % de los pacientes. El motivo más frecuente para cambiar el tratamiento inmunosupresor fue la mejoría en los síntomas de la MG mientras recibían tratamiento con eculizumab. Cuando se reducen o interrumpen los tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar signos de exacerbación de la enfermedad.

### **Pruebas de laboratorio para monitorización en HPN**

Los pacientes con HPN deben monitorizarse para detectar la presencia de signos y síntomas de hemólisis intravascular. Estos controles deben incluir la medición de la concentración sérica de lactato deshidrogenasa (LDH). En los pacientes con HPN que reciban Soliris, además de realizar el control de la hemólisis intravascular por medición de los niveles de LDH, puede ser necesario realizar un ajuste de dosis dentro de la pauta recomendada de  $14 \pm 2$  días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

### **Pruebas de laboratorio para monitorización en SHUa**

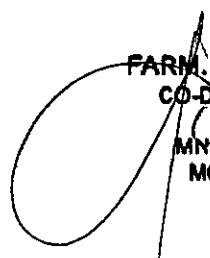
Los pacientes con SHUa deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo recuento de plaquetas, niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) y creatinina sérica. Puede ser necesario ajustar la dosis recomendada dentro de la pauta posológica recomendada de  $14 \pm 2$  días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

### **Interrupción del tratamiento en la HPN**

Se controlará estrechamente a los pacientes con HPN que interrumpan el tratamiento con Soliris para detectar posibles signos y síntomas de hemólisis intravascular grave.

La hemólisis grave se detecta mediante una concentración sérica de LDH superior a la concentración basal previa al tratamiento, junto con cualquiera de las condiciones siguientes:

- una disminución absoluta del tamaño del clon HPN superior al 25 % (en ausencia de dilución debida a transfusión) en el plazo de una semana o inferior;
- niveles de hemoglobina  $<5$  g/dl o una disminución  $>4$  g/dl en el plazo de una semana o inferior;
- angina de pecho;
- cambio del estado mental;
- un aumento de la concentración sérica de creatinina del 50 %;
- trombosis.

  
FARM. KARINA A. FLORES  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MN 11.582 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.

Debe controlarse a cualquier paciente que interrumpa el tratamiento con Soliris durante un mínimo de 8 semanas para detectar una posible hemólisis grave y otras reacciones.

Si tras la interrupción de Soliris se produce una hemólisis grave, deben considerarse los procedimientos/ tratamientos siguientes:

- transfusión sanguínea (concentrado de hematíes), o
- exanguinotransfusión si los eritrocitos HPN son >50 % de los eritrocitos totales por medición en citometría de flujo;
- anticoagulación;
- corticoesteroides; o
- reinstauración del tratamiento con Soliris.

En los ensayos clínicos en HPN, 16 pacientes interrumpieron el tratamiento con Soliris. No se observó en ellos hemólisis grave.

### **Interrupción del tratamiento en el SHUa**


Se han observado en algunos pacientes complicaciones por microangiopatía trombótica (MAT) a las 4 semanas y hasta la semana 127 tras la interrupción del tratamiento. La interrupción del tratamiento solo se debe considerar si está justificada médicamente.

En estudios clínicos de SHUa, 61 pacientes (21 pacientes pediátricos) interrumpieron el tratamiento con Soliris con una mediana de periodo de seguimiento de 24 semanas. Se observaron quince microangiopatías trombóticas (MAT) graves en 12 pacientes tras la interrupción del tratamiento y ocurrieron 2 MAT graves en 2 pacientes adicionales que recibieron una dosis reducida de Soliris fuera del régimen de dosificación autorizado. Las complicaciones por MAT graves ocurrieron en pacientes independientemente de si tenían una mutación genética identificada, polimorfismo de alto riesgo o auto-anticuerpos. En estos pacientes ocurrieron complicaciones graves adicionales que incluyeron grave empeoramiento de la función renal, hospitalización relacionada con la enfermedad y progresión a insuficiencia renal terminal requiriendo diálisis. A pesar del reinicio con Soliris tras la interrupción, un paciente progresó a insuficiencia renal terminal.

Si los pacientes con SHUa suspenden el tratamiento con Soliris deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de complicaciones graves por microangiopatía trombótica. Tras la interrupción de Soliris, la monitorización puede resultar insuficiente para predecir o prevenir complicaciones graves por microangiopatía trombótica en pacientes con SHUa.

Tras la interrupción del tratamiento, pueden ser identificadas graves complicaciones por microangiopatía trombótica, a) cualquiera de los 2 siguientes signos o bien por la medida repetida de uno de los dos:

- una disminución en el recuento plaquetario de 25 % o más en comparación con la línea basal o con el pico del recuento plaquetario durante el tratamiento con eculizumab;
- un aumento de la creatinina sérica de 25 % o más en comparación con el valor basal o con el punto más bajo durante el tratamiento con eculizumab, o bien,

  
FARM. KARINA A. FLORES  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MN 11.562 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.

- un aumento de la LDH sérica de 25 % o más en comparación con el valor inicial o punto más bajo durante el tratamiento con eculizumab, o

b) Por uno de los siguientes signos:

- un cambio en el estado mental
- convulsiones
- angina o disnea
- trombosis.

Si se produjesen complicaciones graves por microangiopatía trombótica después de la interrupción de Soliris, debe considerarse reanudar el tratamiento con Soliris, tratamiento de soporte con intercambio plasmático o infusión de plasma, o medidas de apoyo órgano-específicas, incluido el apoyo con diálisis renal, apoyo respiratorio con ventilación mecánica o la anticoagulación.

### **Interrupción del tratamiento en la MGg refractaria**

El uso de Soliris en el tratamiento de la MGg refractaria solo se ha estudiado en el ámbito de la administración crónica. Se debe controlar estrechamente a los pacientes que interrumpan el tratamiento con Soliris para detectar signos y síntomas de deterioro de la enfermedad.

### **PRECAUCIONES**

Todo médico que tenga intención de prescribir Soliris debe asegurarse que está familiarizado con la información para prescribir. El médico debe comentar con el paciente los beneficios y los riesgos de la terapia con Soliris. Los pacientes deben ser instruidos de manera que en caso de desarrollar fiebre, cefalea acompañada de fiebre y/o rigidez en el cuello o sensibilidad a la luz, deben buscar inmediatamente atención médica ya que estos signos pueden ser indicativos de infección meningocócica.

### **Excipientes**

Este medicamento contiene 5 mmol de sodio por 1 vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes que reciben dietas pobres en sodio.


### **Interacciones**

No se han realizado estudios de interacciones.

### **Embarazo**

En mujeres en edad fértil, para prevenir el embarazo, se debe considerar el uso de métodos anticonceptivos efectivos, durante al menos 5 meses tras la última dosis del tratamiento con eculizumab.

No hay estudios controlados en mujeres embarazadas tratadas con eculizumab. Datos limitados a un número de mujeres embarazadas expuestas a eculizumab (datos en menos de 300 embarazos) indican que no hay un mayor riesgo de malformación fetal ni de toxicidad fetal/neonatal. Sin embargo, debido a la falta de estudios controlados, las incertidumbres permanecen. Por tanto, en



FARM. KARINA A. FLORES  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MN C.1.562 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.

mujeres embarazadas se recomienda realizar un análisis individual de los riesgos y beneficios antes y durante el tratamiento con eculizumab. Si el tratamiento se considera necesario durante el embarazo, se recomienda un control materno y fetal estrecho de acuerdo con las directrices locales.

No se han realizado estudios en animales para la reproducción con eculizumab.

Se sabe que las IgG humanas atraviesan la barrera placentaria humana, por lo que es posible que eculizumab pueda causar la inhibición del complemento terminal en la circulación fetal. Por consiguiente, Soliris solo se debe utilizar en mujeres embarazadas si es claramente necesario.

### **Lactancia**

Como los datos disponibles son limitados y sugieren que eculizumab no se excreta en la leche materna, no se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes. Sin embargo, debido a los datos limitados disponibles, se deben considerar los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud, conjuntamente con la necesidad clínica de eculizumab para la madre y cualquier potencial efecto adverso para el niño lactante debido a eculizumab o a la propia afección subyacente de la madre.

### **Fertilidad**

No se han realizado estudios específicos de eculizumab para fertilidad.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

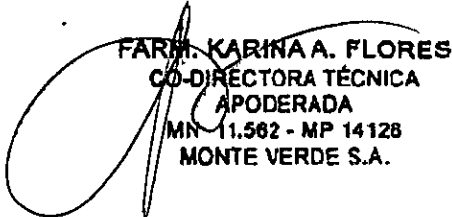
La influencia de Soliris sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

## **REACCIONES ADVERSAS**

Se obtuvieron datos de seguridad complementarios de 29 estudios clínicos completados y uno en curso que incluyeron 1.407 pacientes expuestos a eculizumab en poblaciones de diez enfermedades, incluyendo HPN SHUa y MGg refractaria. La reacción adversa más frecuente fue cefalea (tuvo lugar principalmente en la fase de inicio) y, entre todas las infecciones meningocócicas<sup>a</sup>, la reacción adversa grave notificada con más frecuencia fue sepsis meningocócica.

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas observadas en la notificación espontánea y en los ensayos clínicos completados de eculizumab, incluidos estudios en HPN, SHUa y MGg refractaria. Se enumeran, siguiendo el sistema de clasificación de órganos y el término preferido, las reacciones adversas con eculizumab notificadas como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) o raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se ordenan por orden decreciente de gravedad.

**Tabla 1:** Reacciones adversas notificadas en pacientes incluidos en los ensayos globales de eculizumab, que incluyen pacientes con HPN, SHUa y MGg refractaria y procedentes de la experiencia poscomercialización

  
FARM. KARINA A. FLORES  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MN 11.582 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Neumonía, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, infección del tracto urinario, herpes bucal
	Poco frecuentes	Infección meningocócica <sup>a</sup> , sepsis, shock séptico, peritonitis, infección del tracto respiratorio inferior, infección fúngica, infección viral, bronquitis, absceso, celulitis, gripe, infección gastrointestinal, cistitis, infección, sinusitis, infección dentaria
	Raras	Infección por <i>Aspergillus</i> <sup>b</sup> , artritis bacteriana <sup>b</sup> , infección gonocócica del tracto genitourinario, infección por <i>Haemophilus influenzae</i> , impétigo, gingivitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Raras	Melanoma maligno, síndrome mielodisplásico
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Leucopenia, anemia
	Poco frecuentes	Trombocitopenia, linfopenia
	Raras	Hemólisis*, factor de coagulación anormal, aglutinación de eritrocitos, coagulopatía
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad
Trastornos endócrinos	Raras	Enfermedad de Graves Basedow
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio
	Poco frecuentes	Depresión, ansiedad, cambios de humor
	Raras	Sueños anormales, alteración del sueño
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareos, disgeusia, temblor
	Poco frecuentes	Parestesia
	Raras	Síncope
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Visión borrosa
	Raras	Irritación de la conjuntiva
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Acúfenos, vértigo
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Palpitaciones
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión
	Poco frecuentes	Hipertensión maligna, hipotensión, sofocos, trastorno venoso
	Raras	Hematoma
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos, dolor bucofaríngeo
	Poco frecuentes	Disnea, epistaxis, irritación de la garganta, congestión nasal, rinorrea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
	Poco frecuentes	Estreñimiento, dispepsia, distensión abdominal
	Raras	Dolor gingival, reflujo gastroesofágico
Trastornos	Raras	Ictericia

FARM. KARINA A. FLORES  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MN 11.582 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.



hepatobiliares		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema, prurito, alopecia
	Poco frecuentes	Urticaria, eritema, petequias, hiperhidrosis, sequedad de la piel
	Raras	Dermatitis, despigmentación de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia, dolor muscular, dolor de las extremidades
	Poco frecuentes	Calambres musculares, dolor óseo, dolor de espalda, dolor en el cuello, hinchazón de las articulaciones
	Raras	Trismus
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Insuficiencia renal, disuria
	Raras	Hematuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Erección espontánea, trastornos menstruales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuentes	Pirexia, escalofríos, fatiga, enfermedad pseudogripal
	Poco frecuentes	Edema, molestias torácicas, astenia, dolor torácico, dolor en el lugar de la infusión
	Raras	Extravasación, parestesia en el lugar de la infusión, sensación de calor
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la gamma-glutamilttransferasa, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina
	Raras	Test de Coombs positivo <sup>b</sup>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Reacciones relacionadas con la infusión

\* Ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

a = Infección meningocócica incluye el siguiente grupo de términos preferidos: sepsis meningocócica, meningitis meningocócica, infección por *Neisseria*;


b = Reacciones adversas identificadas en los informes poscomercialización.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En todos los ensayos clínicos, incluidos ensayos clínicos de HPN y SHUa, la reacción adversa más grave fue la septicemia meningocócica. No se notificaron infecciones meningocócicas en los estudios clínicos completados de MGg refractaria.

Se detectaron anticuerpos a Soliris en un 2 % de los pacientes con HPN utilizando un ensayo ELISA y en un 3 % de los pacientes con SHUa utilizando un ensayo de puente por ECL. En los estudios controlados con placebo de MGg refractaria no se observaron anticuerpos frente al medicamento. Como ocurre con todas las proteínas, existe un potencial de inmunogenicidad.

En los ensayos clínicos de HPN, los casos de hemólisis han sido notificados en el contexto de olvido o retraso de la administración de la dosis de Soliris.

  
**FARM. KARINA A. FLORES**  
**CO-DIRECTORA TÉCNICA**  
**APODERADA**  
**MN 11.562 - MP 14128**  
**MONTE VERDE S.A.**

En los ensayos clínicos de SHUa, los casos de complicaciones por microangiopatía trombótica han sido notificados en el contexto de la omisión o retraso de la dosis de Soliris.

### **Población pediátrica**

En pacientes pediátricos y adolescentes con HPN (de 11 a menores de 18 años de edad) incluidos en un estudio de población pediátrica con HPN, el perfil de seguridad fue similar al perfil observado en la población de pacientes adultos con HPN. La reacción adversa reportada más frecuente en la población pediátrica fue dolor de cabeza.

El perfil de seguridad en los pacientes adolescentes con SHUa (pacientes de 12 años a menores de 18 años de edad) se corresponde al observado en los adultos. En pacientes pediátricos con SHUa (de 2 meses a menores de 18 años de edad) incluidos en distintos estudios, el perfil de seguridad resultó similar al observado en pacientes adultos con SHUa. El perfil de seguridad en los diferentes subgrupos de edad pediátrica resultó similar.

No se ha estudiado Soliris en pacientes pediátricos con MGg refractaria.

### **Población de edad avanzada**

No se notificaron diferencias globales de seguridad entre los pacientes con MGg refractaria de edad avanzada ( $\geq 65$  años) y los más jóvenes ( $< 65$  años).

### **Pacientes con otras enfermedades**

Datos de seguridad obtenidos de otros ensayos clínicos

Se han obtenido datos de seguridad suplementarios de 13 estudios clínicos completados en los que 856 pacientes con otras enfermedades distintas de la HPN, SHUa o MGg refractaria fueron expuestos a eculizumab. Un paciente no vacunado al que se diagnosticó glomerulonefropatía membranosa idiopática desarrolló meningitis meningocócica. Las reacciones adversas notificadas en pacientes con enfermedades distintas de la HPN SHUa o MGg refractaria fueron similares a las que se notificaron en pacientes con HPN SHUa o MGg refractaria. No han aparecido reacciones adversas específicas de estos estudios clínicos.

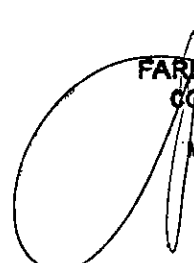
### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: [fvigilancia@raffo.com.ar](mailto:fvigilancia@raffo.com.ar) o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html)

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No se han notificado casos de sobredosis.



FARM. KARINA A. FLORES  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
CAPODERADA  
MN 11.562 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.



**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,  
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE  
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ**

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

**HOSPITAL A. POSADAS**

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

**CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA**

TELÉFONO: (0221) 451-5555

**CONSERVACIÓN:**

Conservar en heladera (entre 2 y 8°C). No congelar. Mantener el vial dentro del estuche para proteger de la luz.

Los viales de Soliris pueden mantenerse en el envase original fuera de la heladera **durante un único periodo de tiempo de hasta 3 días.**

Al final de este periodo, el producto se puede volver a guardar en la heladera. Tras la dilución, el medicamento debe utilizarse en un plazo de 24 horas.

**PRESENTACIÓN:**

Envases conteniendo 1 vial.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO  
DE SALUD**

**CERTIFICADO N°:**

**TITULAR: ALEXION PHARMACEUTICALS INC.**

121 Seaport Blvd, Suite 400, Boston, 02210, Massachusetts, EE.UU.

**IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: MONTE VERDE S.A.**

Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

**DIRECTORA TÉCNICA: Marina L. Manzur – Farmacéutica.**

**ELABORADO EN:**

**Alexion Pharma International Operations Unlimited**

Monksland Industrial Estate


Athlone

Co. Roscommon

Irlanda

**Patheon Italia S.p.A**

Viale G.B.Stucchi, 110

  
**FARM. KARINA A. FLORES**  
**CO-DIRECTORA TÉCNICA**  
**APODERADA**  
**MIN 11.562 - MP 14128**  
**MONTE VERDE S.A.**



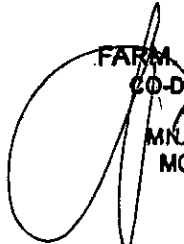
20900 Monza (MB)  
Italia

**ACONDICIONADO SECUNDARIO EN:**

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

**Alexion Pharma International Operations Unlimited**  
**College Business & Technology Park**  
Blanchardstone Road North,  
Dublin 15  
Irlanda

**Fecha de última revisión: ..... / ..... / .....**

  
**FARM. KARINA A. FLORES**  
**CO-DIRECTORA TÉCNICA**  
**APODERADA**  
**MN 11.562 - MP 14128**  
**MONTE VERDE S.A.**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** PROSPECTO 1-47-1110-1526-18-8

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 33 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.01.24 14:08:02 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.01.24 14:08:03 -03:00



## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### **SOLIRIS** **Eculizumab** **Concentrado para solución para infusión 300 mg**

Industria Irlandesa / Italiana

Venta bajo receta

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted:**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### **Contenido del prospecto**

1. ¿Qué es Soliris y para qué se utiliza?
2. Antes de usar Soliris
3. ¿Cómo usar Soliris?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación del envase
6. Información adicional

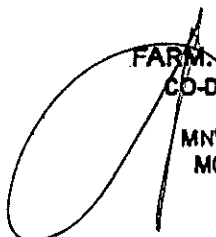
#### **1. ¿QUÉ ES SOLIRIS Y PARA QUÉ SE UTILIZA?**

El principio activo de Soliris es eculizumab y pertenece a un grupo de medicamentos denominado anticuerpos monoclonales. Eculizumab se une a una proteína específica del organismo que causa inflamación y la inhibe.

Soliris se utiliza en el tratamiento de los pacientes adultos y niños con un tipo específico de enfermedad que afecta al sistema sanguíneo denominada hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Eculizumab puede bloquear la respuesta inflamatoria del organismo y su capacidad para atacar y destruir sus propias células sanguíneas HPN vulnerables.

Soliris también se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos y niños con cierto tipo de enfermedad que afecta al sistema circulatorio y renal llamada síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa). Eculizumab puede bloquear la respuesta inflamatoria del cuerpo, y su capacidad para atacar y destruir sus propias células vulnerables sanguíneas y renales.

Soliris se utiliza también para tratar a pacientes adultos con un cierto tipo de enfermedad que afecta a los músculos que se llama miastenia gravis generalizada (MGg). Soliris puede bloquear la respuesta inflamatoria del organismo y su capacidad para atacar y destruir los propios músculos para mejorar la contracción muscular, reduciendo así los síntomas de la

  
FARM. KARINA A. FLORES  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MN 11.582 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.

enfermedad y el impacto de la enfermedad en las actividades de la vida cotidiana. Soliris está específicamente indicado en pacientes que siguen estando sintomáticos a pesar de recibir otros tratamientos existentes para la MG.

## 2. ANTES DE USAR SOLIRIS

### No use Soliris:

- Si es alérgico a eculizumab, a las proteínas derivadas de productos de ratón, ha tenido una reacción alérgica a otros anticuerpos monoclonales o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- Si no ha sido vacunado contra la infección meningocócica, a menos que haya recibido tratamiento antibiótico para reducir el riesgo de infección hasta 2 semanas después de haber sido vacunado.
- Si tiene meningitis.

### Tenga especial cuidado:

El tratamiento con Soliris puede reducir su resistencia natural a las infecciones, en especial a determinados organismos que causan meningitis (infección del revestimiento del cerebro).

Consulte a su médico antes de utilizar Soliris para asegurarse de que le vacunen contra *Neisseria meningitidis*, uno de los microorganismos que produce meningitis, al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento o que reciba tratamiento antibiótico para reducir el riesgo de infección hasta dos semanas después de haber sido vacunado y para comprobar que está al día en sus vacunas contra la meningitis. También debe tener en cuenta que la vacunación no siempre impide las infecciones de este tipo. De acuerdo con las recomendaciones nacionales, el médico puede considerar necesario aplicar medidas complementarias para evitar la infección.

Si presenta cualquiera de los síntomas siguientes, debe informar inmediatamente a su médico:

- Dolor de cabeza molesto acompañado de náuseas o vómitos
- Dolor de cabeza molesto acompañado de rigidez del cuello o la espalda
- Fiebre
- Erupción
- Confusión
- Dolor muscular intenso combinado con síntomas de tipo gripal
- Sensibilidad a la luz

Si tiene previsto viajar a un lugar apartado en el que no le sea posible ponerse en contacto con su médico o recibir tratamiento médico durante algún tiempo, su médico podrá tomar las medidas preventivas adecuadas, como extenderle una receta de un antibiótico contra *Neisseria meningitidis* para que usted la lleve consigo. Si presenta cualquiera de los síntomas citados anteriormente, debe tomar el antibiótico prescrito. Recuerde que tiene que acudir al médico lo antes posible, aunque se encuentre mejor después de tomar el antibiótico.

Antes de usar Soliris, informe a su médico si padece alguna infección.

FARM. KARINA A. FLORES  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MN 11.582 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.

Soliris contiene una proteína y las proteínas pueden causar reacciones alérgicas en algunas personas.

**Tenga en cuenta que:**

Los pacientes menores de 18 años deben ser vacunados contra *Haemophilus influenzae* e infecciones neumocócicas.

No se requieren precauciones especiales necesarias para el tratamiento de los pacientes con edades comprendidas entre 65 años y más.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos con o sin receta, suplementos vitamínicos o productos naturales.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

En las mujeres en edad fértil, se debe considerar el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 5 meses después del mismo.

La influencia de Soliris sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Este medicamento contiene 115 mg de sodio por vial. Debe tenerlo en cuenta si usted está siguiendo una dieta baja en sodio.

### 3. ¿CÓMO USAR SOLIRIS?

Al menos 2 semanas antes de empezar el tratamiento con Soliris su médico le administrará una vacuna contra la meningitis si no se ha vacunado anteriormente o si la vacuna que le administraron hubiese caducado.

Si su hijo es menor de la edad requerida para la vacunación o si usted no ha sido vacunado al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con Soliris, su médico le recetará antibióticos para reducir el riesgo de infección hasta 2 semanas después de haber sido vacunado.

Su médico le administrará una vacuna a su hijo menor de 18 años contra *Haemophilus influenzae* e infecciones neumocócicas de acuerdo a las recomendaciones de vacunación locales vigentes para cada franja de edad.

Su médico u otro profesional sanitario le administrarán el tratamiento, que consistirá en la infusión de una disolución del vial de Soliris preparada en una bolsa de goteo, a través de un tubito directamente en una vena. Se recomienda que la primera fase del tratamiento, o fase inicial, dure 4 semanas, después de las cuales empezará la fase de mantenimiento.

  
FARM. KARINA A. FLORES  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MH 11.582 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.



Si usted utiliza este medicamento para tratar la HPN

▪ Fase inicial:

Durante las primeras cuatro semanas, su médico le administrará una infusión intravenosa de Soliris diluido todas las semanas. Cada administración consistirá en una dosis de 600 mg (2 viales de 30 ml) y durará de 25 a 45 minutos.

▪ Fase de mantenimiento:

En la quinta semana, su médico le administrará una infusión intravenosa de Soliris diluido correspondiente a una dosis de 900 mg (3 viales de 30 ml) durante unos 25-45 minutos.

Después de la quinta semana, su médico le administrará 900 mg de Soliris diluido cada dos semanas como tratamiento a largo plazo.

Si usted utiliza este medicamento para tratar el SHUa o la MGg refractaria

▪ Fase inicial:

Durante las primeras cuatro semanas, su médico le administrará una infusión intravenosa de Soliris diluido todas las semanas. Cada administración consistirá en una dosis de hasta 900 mg (3 viales de 30 ml) y durará de 25 a 45 minutos.

▪ Fase de mantenimiento:

En la quinta semana, su médico le administrará una infusión intravenosa de Soliris diluido correspondiente a una dosis de hasta 1.200 mg (4 viales de 30 ml) durante unos 25-45 minutos.

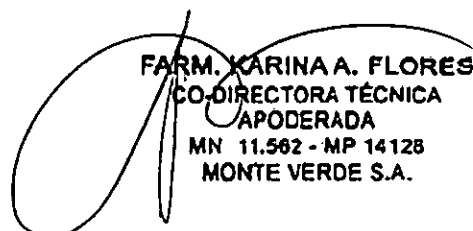
Después de la quinta semana, su médico le administrará una dosis de hasta 1.200 mg cada dos semanas como tratamiento a largo plazo.

Niños y adolescentes con HPN o SHUa y aquellos con un peso igual o superior a 40 kg serán tratados con la dosis para edad adulta.

Niños y adolescentes con HPN o SHUa y aquellos pacientes con un peso inferior a 40 kg requieren una dosis menor basada en su peso. Su médico la calculará.

En caso de niños y adolescentes con HPN o SHUa menores de 18 años:

Peso corporal del paciente	Fase Inicial	Fase de Mantenimiento
30-<40 kg	600 mg semanales x 2	900 mg la 3 <sup>a</sup> semana; después 900 mg cada 2 semanas
20-<30 kg	600 mg semanales x 2	600 mg la 3 <sup>a</sup> semana; después 600 mg cada 2 semanas
10-<20 kg	600 mg semanales x 1	300 mg la 2 <sup>a</sup> semana; después 300 mg cada 2 semanas
5-<10 kg	300 mg semanales x 1	300 mg la 2 <sup>a</sup> semana; después 300 mg cada 3 semanas



FARM. KARINA A. FLORES  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MN 11.562 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.

Los pacientes que estén recibiendo recambio plasmático pueden recibir dosis adicionales de Soliris.

Después de cada infusión debe permanecer en observación durante una hora y seguir las instrucciones de su médico al pie de la letra.

### **Si olvida acudir a una cita para recibir Soliris**

Si olvida acudir a una cita, consulte a su médico inmediatamente y lea la sección “Si interrumpe el tratamiento con Soliris”.

### **Si interrumpe el tratamiento con Soliris en HPN**

Si interrumpe o deja el tratamiento con Soliris, es posible que los síntomas de HPN reaparezcan de forma más intensa justo después de interrumpir el tratamiento. Si interrumpe el tratamiento con Soliris, su médico le comentará los posibles efectos secundarios y le explicará los riesgos. Además, le realizará un seguimiento estricto, al menos durante 8 semanas.

Los riesgos de la interrupción del tratamiento con Soliris incluyen un aumento de la destrucción de sus glóbulos rojos, que puede producir lo siguiente:

- Un descenso notable del número de glóbulos rojos (anemia);
- Confusión o falta de atención;
- Dolor en el pecho o angina de pecho;
- Aumento de la concentración sérica de creatinina (problemas con los riñones);
- Trombosis (coágulos en la sangre).

Si tiene alguno de estos síntomas, póngase en contacto con su médico.

### **Si interrumpe el tratamiento con Soliris en SHUa**

Si interrumpe o deja el tratamiento con Soliris, es posible que los síntomas de SHUa reaparezcan. Su médico le comentará los posibles efectos adversos y le explicará los riesgos. Además, le realizará un seguimiento estricto.

Los riesgos de la interrupción del tratamiento con Soliris incluyen un aumento de los procesos inflamatorios, que puede producir lo siguiente:

- Un descenso notable del número plaquetas (trombocitopenia);
- Un aumento significativo en la destrucción de sus glóbulos rojos (anemia);
- Disminución de la micción (problemas con sus riñones);
- Aumento de la concentración sérica de creatinina (problemas con los riñones);
- Confusión o falta de atención;
- Dolor en el pecho o angina de pecho;
- Falta de aliento;
- Trombosis (coágulos en la sangre).

Si tiene alguno de estos síntomas, póngase en contacto con su médico.

### **Si interrumpe el tratamiento con Soliris para la MGg refractaria**

FARM. KARINA A. FLORES  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MIN 11562 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.



Si interrumpe o deja el tratamiento con Soliris, puede que los síntomas de la MGg reaparezcan. Hable con su médico antes de interrumpir el tratamiento con Soliris. Su médico le comentará los posibles efectos adversos y riesgos. Además, le realizará un seguimiento estricto.

**Si ha recibido más Soliris del que debe**

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ**

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

**HOSPITAL A. POSADAS**

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

**CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA**

TELÉFONO: (0221) 451-5555

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Su médico le comentará los posibles efectos adversos y le explicará los riesgos y beneficios de Soliris antes de comenzar el tratamiento.

El efecto adverso más grave fue sepsis meningocócica.

Si experimenta cualquiera de los síntomas de meningitis (ver Tenga especial cuidado), informe inmediatamente a su médico.

Si no está seguro en qué consisten los efectos adversos que se indican a continuación, pida a su médico que se los explique.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Dolor de cabeza.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Infección pulmonar (neumonía), resfriado (nasofaringitis), infección urinaria;
- Leucopenia (número bajo de glóbulos blancos), reducción de glóbulos rojos (anemia) que puede dar palidez y causar debilidad o falta de aliento;
- Insomnio;
- Vértigo, alteración del gusto, temblor;
- Tensión arterial alta;
- Infección de vías respiratorias altas, tos, dolor de garganta (dolor orofaríngeo);

FARM. KARINA A. FLORES  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MN 11562 - MP 14126  
MONTE VERDE S.A.

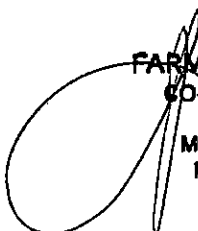
- Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, erupción, pérdida de cabello (alopecia), picazón
- Dolor de las extremidades o articulaciones (brazos y piernas);
- Fiebre, escalofríos, sensación de cansancio (fatiga), enfermedad de tipo gripal.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Infección grave (infección meningocócica), infección, sepsis, shock séptico, infección viral, bronquitis, herpes simple, infección de las vías respiratorias bajas, gripe, infección gastrointestinal, cistitis;
- Infecciones, infección por hongos, acumulación de pus (abscesos), infección de la piel (celulitis), gripe, sinusitis, infección dental;
- Trombocitopenia (número bajo de plaquetas), linfopenia (nivel bajo de linfocitos), sensación de palpitaciones;
- Reacciones alérgicas graves causantes de dificultad para respirar o mareos (reacción anafiláctica), hipersensibilidad;
- Pérdida de apetito;
- Depresión, ansiedad, cambios de humor;
- Sensación de hormigueo en una parte del cuerpo (parestesia);
- Visión borrosa;
- Zumbido en los oídos,
- Desarrollo repentino y rápido de tensión arterial extremadamente alta, tensión arterial baja, sofocos, trastornos venosos;
- Disnea (dificultad para respirar), sangrado nasal, nariz tapada (congestión nasal), irritación de la garganta, secreción nasal (rinorrea);
- Peritonitis, constipación, molestias estomacales tras las comidas (dispepsia), distensión abdominal;
- Urticaria, enrojecimiento de la piel o ronchas, sequedad de la piel, puntos rojos o morados en la piel, aumento de la sudoración;
- Calambres musculares, dolor muscular, dolor de espalda y dolor de nuca, dolor óseo, hinchazón de las articulaciones;
- Trastornos renales, dificultades o dolor al orinar (disuria);
- Erección espontánea;
- Hinchazón (edema), molestias en el pecho, sensación de debilidad (astenia), dolor de pecho, dolor en el lugar de la infusión;
- Aumento de enzimas hepáticas, disminución en la proporción del volumen sanguíneo que ocupan los glóbulos rojos, disminución en la proteína que transporta el oxígeno en los glóbulos rojos.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- Infección por hongos (infección por *Aspergillus*), infección de las articulaciones (artritis bacteriana), infección por *Haemophilus influenzae*, infección de las encías, impétigo, enfermedad bacteriana de transmisión sexual;
- Tumor de la piel (melanoma), trastorno de la médula ósea;
- Destrucción de glóbulos rojos (hemólisis), agregación celular, factor de coagulación anormal, coagulación anormal;
- Enfermedad con hiperactividad tiroidea (enfermedad de Basedow);
- Trastornos del sueño, sueños anormales;
- Desmayos;
- Irritación de los ojos;
- Hematomas;

  
FARM. KARINA A. FLORES  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MN 11.562 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.

- Reflujo gástrico inusual de los alimentos, dolor de encías;
- Coloración amarillenta de la piel y/o los ojos (ictericia);
- Inflamación de la piel, trastornos del color de la piel;
- Espasmos de la musculatura de la boca;
- Sangre en orina;
- Trastorno menstrual;
- Salida anormal del medicamento de la vena, sensación anormal en el lugar de la infusión, sensación de calor;
- Reacción relacionada con la infusión.

**Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico**

**Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:**

**<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234**

**O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: [fvigilancia@raffo.com.ar](mailto:fvigilancia@raffo.com.ar), o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.**

## **5. CONSERVACIÓN DEL ENVASE**

Conservar en heladera (entre 2 y 8°C). No congelar. Mantener el vial dentro del estuche para proteger de la luz.

Los viales de Soliris pueden mantenerse en el envase original fuera de la heladera **durante un único periodo de tiempo de hasta 3 días.**

Al final de este periodo, el producto se puede volver a guardar en la heladera. Tras la dilución, el medicamento debe utilizarse en un plazo de 24 horas.

## **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

**Cada envase contiene: 1 vial.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°:**

**TITULAR: ALEXION PHARMACEUTICALS INC.**

121 Seaport Blvd, Suite 400, Boston, 02210, Massachusetts, EE.UU.

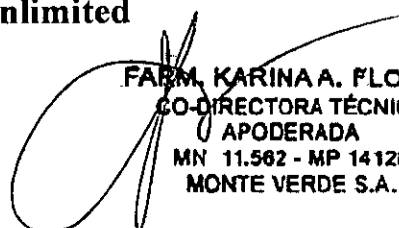
**IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: MONTE VERDE S.A.**

Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

**DIRECTORA TÉCNICA: Marina L. Manzur – Farmacéutica.**

**ELABORADO EN:**

**Alexion Pharma International Operations Unlimited**

  
**FARM. KARINA A. FLORES**  
**CO-DIRECTORA TÉCNICA**  
**APODERADA**  
**MN 11.502 - MP 14128**  
**MONTE VERDE S.A.**



Monksland Industrial Estate  
Athlone  
Co. Roscommon  
Irlanda

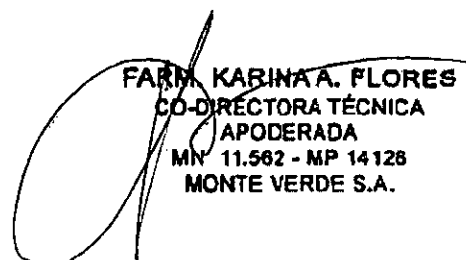
**Patheon Italia S.p.A**  
Viale G.B.Stucchi, 110  
20900 Monza (MB)  
Italia

**ACONDICIONADO SECUNDARIO EN:**

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

**Alexion Pharma International Operations Unlimited**  
**College Business & Technology Park**  
Blanchardstone Road North,  
Dublin 15  
Irlanda

**Fecha de última revisión: ..... / ..... / .....**

  
**FARM. KARINA A. FLORES**  
**CO-DIRECTORA TÉCNICA**  
**APODERADA**  
**MN 11.582 - MP 14128**  
**MONTE VERDE S.A.**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** INF. PACIENTE 1-47-1110-1526-18-8

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.01.24 14:07:08 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.01.24 14:07:31 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Certificado - Redacción libre**

**Número:**

**Referencia:** CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REM N° 59.253

---

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 59.253**

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

**Razón Social:** ALEXION PHARMACEUTICALS INC representado por MONTE VERDE S.A.

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

**Nombre comercial:** SOLIRIS®

**Nombre Genérico (IFA/s):** ECULIZUMAB.

**Concentración:** 300 mg/ 30 ml.

**Forma farmacéutica:** Concentrado para solución para infusión.

**Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual**

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

<b>Principio activo/ Nombre común</b>	<b>Contenido</b>	<b>Unidad de medida</b>
---------------------------------------	------------------	-------------------------



ECULIZUMAB	300 mg	30 ml
<b>Excipientes</b>	<b>Contenido por unidad de forma farmacéutica</b>	<b>Unidad de medida</b>
Fosfato de sodio monobásico	13,8 mg	Mg/ vial
Fosfato de sodio dibásico	53,4 mg	Mg/ vial
Cloruro de sodio	263,1 mg	Mg/ vial
POLISORBATO 80	6,6 mg	Mg/vial
Agua para inyectables	c.s.p. 30 ml	Mg/vial

**Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s:** Biológico.

**Presentación que incluye el Envase Primario y Secundario:** Envases conteniendo 1 Vial.

**Período de vida útil:** 30 (TREINTA) MESES.

**Condiciones de conservación:** Conservar en heladera (entre 2°C a 8°C). No congelar. Mantener el vial dentro del estuche para proteger de la luz.

Los viales de SOLIRIS pueden mantenerse en el envase original fuera de la heladera durante un periodo de tiempo hasta 3 días.

Al final de este periodo, el producto se puede volver a guardar en la heladera.

Tras la dilución, el medicamento de utilizarse en un plazo de 24 horas.

**Condición de expendido:** venta BAJO RECETA ACHIVADA.

**Vía/s de administración:** INYECTABLE IV.

**Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s:**

En adultos y niños para el tratamiento de:

- Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN). La evidencia de beneficio clínico se ha demostrado en

pacientes con hemólisis, con uno o mas síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones.

- Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SHUa).

En adultos para el tratamiento de:

- Miastenia gravis generalizada (MGg) refractaria en pacientes con anticuerpos positivos frente a receptores de la acetilcolina (AchR).

### **3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S:**

- LONZA BIOLOGICS TUAS Pte Ltd. 35 Tuas South Avenue, 6. Tuas. Singapur. (Principios Activos)
- ALEXION ATHOLONE MANUFACTURING FACILITY- AAMF. Monksland Industrial Estate. Co. Roscommon. Athlone. (Envasado).
- PATHEON ITALIA S.p.A. Viale Gian Battista Stucchi, 110. Monza E Brianza. Monza. (Envasado y Acondicionamiento secundario)
- ALEXION DUBLIN MANUFACTURING FACILITY- ADMF. College Business & Technology Park- Blanchardstown Road North. Co Dublin. Irlanda. (Acondicionamiento secundario).

### **3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.**

- PATHEON ITALIA S.p.A. Viale Gian Battista Stucchi, 110 Monza E Brianza. Monza. (Control de Calidad).
- ALEXION DUBLIN MANUFACTURING FACILITY- ADMF. College Business & Technology Park- Blanchardstown Road North. Co Dublin. Irlanda. (Control de Calidad).
- BIORELIANCE Ltd. Innovation Park- Hillfoots Road. Escocia. Stirling. Reino Unido. (Control de Calidad).
- BIORELIANCE Ltd. Todd Campus- West Scotland Science Park. Escocia. Glasgow. Reino Unido. (Control de Calidad).

**El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la fecha del mismo.**

**Expediente N: 1-47-1110-739-15-2**