



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número: DI-2024-4168-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 9 de Mayo de 2024

Referencia: 1-47-2002-000058-24-9

VISTO el expediente 1-47-2002-000058-24-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la baja de un elaborador alternativo, cambio de razón social de elaboradores alternativos, nuevos rótulo, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SOLIRIS/ECULIZUMAB, Forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN, aprobada por Certificado N° 59.253.

Que lo presentado se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A. la baja de un elaborador alternativo para la Especialidad Medicinal denominada SOLIRIS/ECULIZUMAB, Forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN, aprobada por Certificado N° 59.253: “Patheon Italia S.p.A, Viale Gian Battista Stucchi, 110. Monza e Brianza, Italia (Establecimiento responsable de envasado y acondicionamiento secundario)”.

ARTICULO 2º.- Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A. el cambio de razón social de los siguientes elaboradores alternativos para la Especialidad Medicinal denominada SOLIRIS/ECULIZUMAB, Forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN, aprobada por Certificado N° 59.253: “Cambio de la razón social del establecimiento responsable de envasado: Razón social autorizada: Alexion Pharma International Operations Unlimited Company (ALEXION ATHLONE MANUFACTURING FACILITY- AAMF), Monksland Industrial Estate, Co., Roscommon, Athlone, Irlanda, Nueva razón social: Alexion Pharma International Operations Limited Company (ALEXION ATHLONE MANUFACTURING FACILITY- AAMF), Monksland Industrial Estate, Co., Roscommon, Athlone, Irlanda; Cambio de la razón social del establecimiento responsable de acondicionamiento secundario: Razón social autorizada: Alexion Pharma International Operations Unlimited Company (ALEXION DUBLIN MANUFACTURING FACILITY- ADMF), College Business & Technology Park, Blanchardstown Road North, Co. Dublin, Irlanda, Nueva razón social: Alexion Pharma International Operations Limited Company (ALEXION DUBLIN MANUFACTURING FACILITY- ADMF), College Business & Technology Park, Blanchardstown Road North, Co. Dublin, Irlanda”.

ARTICULO 3º.- Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A. los nuevos rótulo, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SOLIRIS/ECULIZUMAB, Forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN, aprobada por Certificado N° 59.253 que constan como IF-2024-41402812-APN-DECBR#ANMAT, IF-2024-41402785-APN-DECBR#ANMAT e IF-2024-41402720-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 4º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 59.253, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 5º. - Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, rótulo, prospecto e información para el paciente; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000058-24-9

mdg

rl

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.05.09 12:18:53 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio
Administradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2024.05.09 12:18:55 -03:00

Información para paciente

Soliris®
Eculizumab 300 mg
Concentrado para solución para infusión
Vía intravenosa

Venta bajo receta archivada

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. Qué necesita saber antes de empezar a recibir **Soliris**®
3. ¿Cómo se administra **Soliris**®?
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar **Soliris**®
6. Contenido del envase e 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 urémico hemolítico 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 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.

Soliris® se utiliza también para tratar a pacientes adultos con un cierto tipo de enfermedad que afecta predominantemente a los nervios de los ojos y a la médula espinal que se llama

trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO). **Soliris**[®] puede bloquear la respuesta inflamatoria del organismo y su capacidad para atacar y destruir los propios nervios de los ojos y la médula espinal, reduciendo así los síntomas de la enfermedad y el impacto de la enfermedad en las actividades de la vida cotidiana.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir 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 una infección meningocócica.

Tenga especial cuidado:

El tratamiento con **Soliris**[®] puede reducir su resistencia natural a las infecciones, en especial a determinados organismos que causan infección meningocócica (infección grave del revestimiento del cerebro y sepsis) y otras infecciones por *Neisseria*, incluida la gonorrea diseminada.

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. Asegúrese de estar al día con sus vacunas meningocócicas. 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 corre riesgo de presentar gonorrea, solicite información a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar este medicamento.

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.

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 se administra 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.

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 (35 minutos ± 10 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 (35 minutos \pm 10 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, MGg refractaria o TENMO

▪ 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 (35 minutos \pm 10 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 (35 minutos \pm 10 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 a < 40 kg	600 mg semanales durante las 2 primeras semanas	900 mg la 3ª semana; después 900 mg cada 2 semanas
20 a < 30 kg	600 mg semanales durante las 2 primeras semanas	600 mg la 3ª semana; después 600 mg cada 2 semanas
10 a < 20 kg	Dosis única de 600 mg en la semana 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 2 semanas
5 - < 10 kg	Dosis única de 300 mg en la semana 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 3 semanas

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 aire;
- 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

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 interrumpe el tratamiento con Soliris[®] para el TENMO

Si interrumpe o deja el tratamiento con **Soliris**[®], puede que el TENMO empeore y se produzca una recidiva. 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

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

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

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 una infección meningocócica (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 aire;
- Incapacidad para dormir;
- Mareo, presión arterial alta;
- Infección de vías respiratorias altas, tos, dolor de garganta (dolor orofaríngeo), bronquitis, herpes simple;
- Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, erupción, pérdida de cabello (alopecia), picazón
- Dolor de las articulaciones (brazos y piernas); dolor de las extremidades (brazos y piernas)
- Fiebre, escalofríos, sensación de cansancio (fatiga), enfermedad de tipo gripal.
- Reacción relacionada con la perfusión

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

- Infección grave (infección meningocócica), infección, sepsis, shock séptico, infección viral, infección de las vías respiratorias bajas, infección gastrointestinal, cistitis;
- Infecciones, infección por hongos, acumulación de pus (abscesos), infección de la piel (celulitis), gripe, sinusitis, infección dental (abscesos), infección de las encías;
- 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, trastornos del sueño;
- Sensación de hormigueo en una parte del cuerpo (parestesia), temblor, alteración del gusto (disgeusia), desmayos;
- Visión borrosa;
- Zumbido en los oídos, vértigo,
- Desarrollo repentino y rápido de presión arterial extremadamente alta, presión 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, inflamación de la piel;
 - Calambres musculares, dolor muscular, dolor de espalda y dolor de nuca, dolor óseo;
 - Trastornos renales, dificultades o dolor al orinar (disuria), sangre en orina;
 - Erección espontánea;
 - Hinchazón (edema), molestias en el pecho, sensación de debilidad (astenia), dolor de pecho, dolor en el lugar de la infusión, escalofríos;
 - 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*, impétigo, gonorrea;
- 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);
- Sueños anormales;
- Irritación de los ojos;
- Hematomas;
- Reflujo gástrico inusual de los alimentos, dolor de encías;
- Coloración amarillenta de la piel y/o los ojos (ictericia);
- Trastornos del color de la piel;
- Espasmos de la musculatura de la boca; hinchazón de las articulaciones
- Trastorno menstrual;
- Salida anormal del medicamento de la vena, sensación anormal en el lugar de la infusión, sensación de calor;

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.

“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”

Mediante la comunicación de efectos adversos, usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Cómo conservar Soliris®

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. Contenido del envase e información adicional

Composición de Soliris®

El principio activo es eculizumab (300 mg/30 ml en un vial correspondiente a 10 mg/ml). Los demás componentes son: fosfato monobásico de sodio, fosfato dibásico de sodio, cloruro de sodio, polisorbato 80, agua para inyectables.

Cada envase contiene: 1 vial.

MANTENER ESTE Y TODO LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Elaborado en: Alexion Pharma International Operations Limited (ALEXION ATHLONE MANUFACTURING FACILITY- AAMF), Monksland Industrial Estate, Monksland, Athlone, Roscommon N37 DH79, Irlanda.
Patheon Italia S.p.A, Viale Gian Battista Stucchi, 110, 20900 Monza (MB), Italia.

Acondicionado secundario en: Alexion Pharma International Operations Limited (ALEXION DUBLIN MANUFACTURING FACILITY- ADMF), College Business & Technology Park Blanchardstown Road North, Dublin 15, D15 R925, Irlanda.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Avda Sargento Mayor Cayetano Beliera N° 3025, B1629, Pilar, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.253. Director Técnico: Juan Martín Sauné – Farmacéutico.

Soliris® es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Info paciente SOLIRIS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.23 13:06:02 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.23 13:06:03 -03:00

Prospecto para prescribir

Soliris®

Eculizumab 300 mg

Concentrado para solución para infusión
Vía intravenosa

Venta bajo receta Archivada

COMPOSICIÓN:

Cada vial de 30 ml contiene: Eculizumab 300 mg (10 mg/ml) Excipientes: Fosfato monobásico de sodio, fosfato dibásico de sodio, cloruro de sodio, polisorbato 80, agua para inyectables.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agente inmunosupresor selectivo.

Código ATC: L04AA25

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

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 hemolisis, con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones.

- Síndrome urémico hemolítico 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).
- Trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO) en pacientes con anticuerpos positivos frente a acuaporina-4 (AQP4) con curso recidivante de la enfermedad.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas

Eculizumab es un anticuerpo IgG2/4κ 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

Eculizumab, 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. Eculizumab preserva los primeros componentes de la activación del complemento que son esenciales para la opsonización de los microorganismos y la eliminación de inmunocomplejos.

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 los 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 (concentraciones séricas de eculizumab ≥ 116 microgramos/ml).

En los pacientes con TENMO, la activación incontrolada del complemento terminal producida por los autoanticuerpos frente a AQP4 da lugar a la formación del MAC y a la inflamación dependiente de C5a que causa la necrosis de los astrocitos y un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, así como la muerte de los oligodendrocitos y las neuronas circundantes. La administración crónica de **Soliris**[®] produce una inhibición inmediata, completa y sostenida de la actividad del complemento terminal (concentraciones séricas de eculizumab ≥ 116 microgramos/ml).

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 grupo (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 ± 2 días durante 4 semanas; a continuación, 900 mg administrados 7 ± 2 días y, después, 900 mg cada 14 ± 2 días durante el resto del estudio. **Soliris**[®] se administró mediante infusión intravenosa durante 25 a 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/ μ l, se distribuyeron aleatoriamente al grupo de **Soliris**[®] (n=43) o al grupo de placebo (n=44). Antes 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/ μ 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 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
FACIT-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.

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 hematíes 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 Urémico Hemolítico 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 (≥ 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 ± 2 días durante 4 semanas, seguido de 1.200 mg 7 ± 2 días después, y posteriormente 1.200 mg cada 14 ± 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 ≥ 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 ≥ 2 mediciones consecutivas durante ≥ 4 semanas.

La respuesta completa de la MAT se definió como la normalización hematológica y una reducción ≥ 25 % de la creatinina sérica de forma sostenida en ≥ 2 mediciones consecutivas durante ≥ 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 eculizumab, 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.

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).

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 ¹	A las 26 semanas	A los 2 años ¹
Normalización del recuento plaquetario Todos los pacientes, n (%) (95 % IC) Pacientes con nivel basal anormal, n/n (%)	14 (82) (57-96) 13/15 (87)	15 (88) (64-99) 13/15 (87)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)
Estado 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 (min, 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 (min, 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 ² : mediana (rango)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
Mejoría de la TFG ≥15 ml/min/1,73 m ² , 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) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	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)

¹ A fecha de corte (20 abril 2012)

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

³ 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

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 ²), 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 (%) Mediana de duración de normalización hematológica, semanas (rango) ¹	36 (88) 46 (10, 74)
Respuesta completa a la MAT, n (%) Mediana de duración de la respuesta completa a la MAT, semanas (rango) ¹	23 (56) 42 (6, 74)
Estado libre de eventos MAT, n (%) IC 95 %	37 (90) 77; 97
Tasa de intervención de MAT diaria, mediana (rango) Antes de eculizumab Durante el tratamiento con eculizumab	0,63 (0, 1,38) 0 (0, 0,58)

¹ 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 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 ≥ 15 ml/min/1,73 m² 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 ≥ 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 ± 2 días durante 4 semanas, seguido de 1.200 mg en la semana 5 ± 2 días y posteriormente 1.200 mg cada 14 ± 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.

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

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

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

La variable principal de valoración 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).

La variable secundaria clave de valoración 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

Variables de eficacia: cambio desde el valor basal en la puntuación 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 el análisis de medidas repetidas)
MG-ADL	-4,2 (0,49)	-2,3 (0,48)	-1,9 (-3,3, -0,6)	0,0058
QMG	-4,6 (0,60)	-1,6 (0,59)	-3,0 (-4,6, -1,3)	0,0006
MGC	-8,1 (0,96)	-4,8 (0,94)	-3,4 (-6,0, -0,7)	0,0134
MG-QoL-15	-12,6 (1,52)	-5,4 (1,49)	-7,2 (-11,5, -3,0)	0,0010

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).

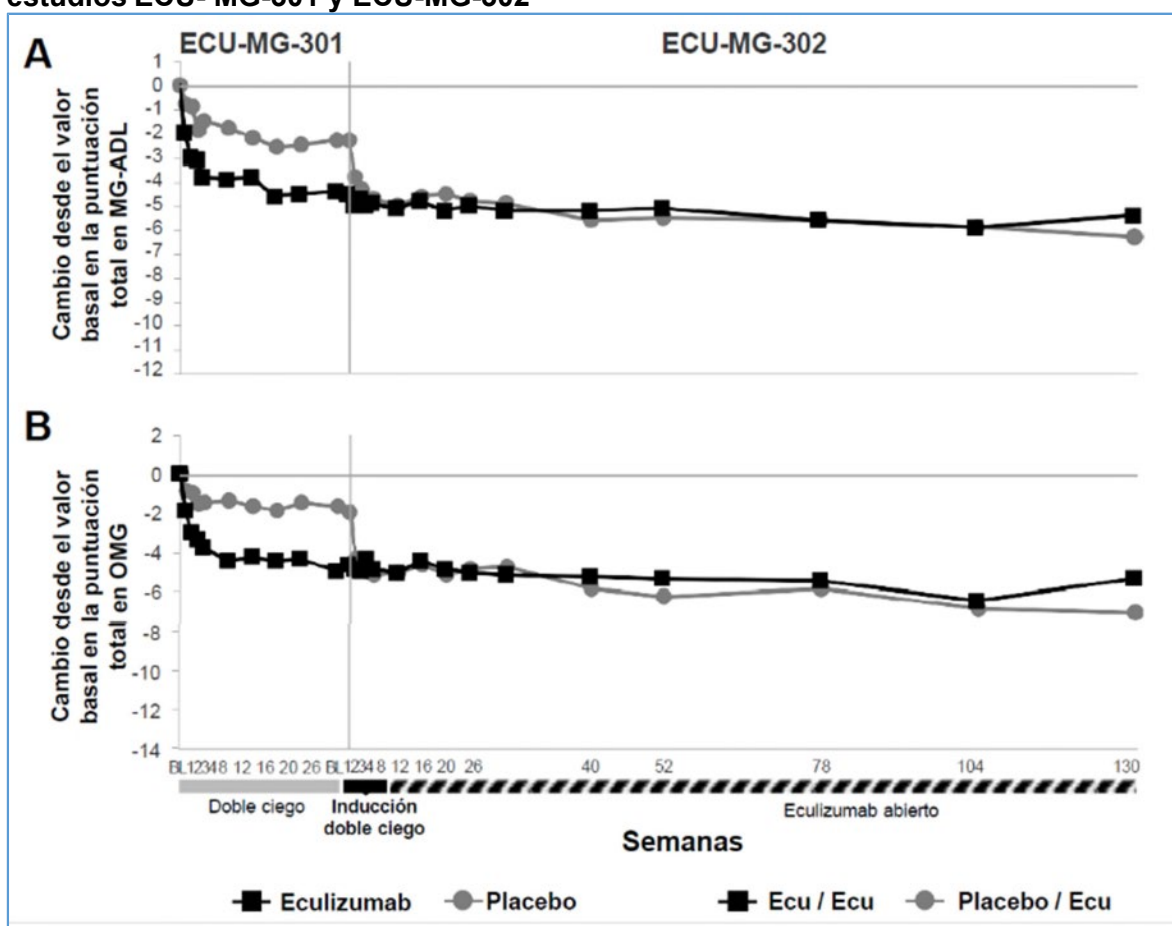
En la Tabla 10 se presenta un resumen de los pacientes que notificaron un deterioro clínico y de los pacientes que requirieron tratamiento de rescate durante las 26 semanas.

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 recibieron **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 130 semanas más de tratamiento con **Soliris**[®] en el estudio ECU-MG-302. En los pacientes tratados con placebo en el estudio ECU-MG-301 (grupo de placebo/eculizumab del estudio ECU-MG302), la mejoría se produjo tras iniciar el tratamiento con eculizumab y se mantuvo durante más de 130 semanas en el estudio ECU-MG-302. 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 130 semanas de tratamiento (n = 80 pacientes) en el estudio ECU-MG-302.

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



En el estudio ECU-MG-302, los médicos tenían la opción de ajustar los tratamientos

inmunosupresores de fondo. En este escenario, el 65,0 % de los pacientes disminuyeron su dosis diaria de al menos 1 inmunosupresor; el 43,6 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento que recibían con un inmunosupresor. El motivo más frecuente para cambiar el tratamiento inmunosupresor fue la mejoría en los síntomas de la MG.

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.

Trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO)

Se utilizaron los datos de 143 pacientes de un estudio controlado (estudio ECU-NMO-301) y de 119 pacientes que continuaron en un ensayo de extensión abierto (estudio ECU-NMO-302) para evaluar la eficacia y la seguridad de **Soliris**[®] en el tratamiento de pacientes con TENMO.

El estudio ECU-NMO-301 fue un estudio de fase 3, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico de **Soliris**[®] en pacientes con TENMO.

En el estudio ECU-NMO-301, los pacientes con TENMO con un resultado serológico positivo en la prueba de anticuerpos frente a AQP4, antecedentes de al menos 2 recidivas en los últimos 12 meses o 3 recidivas en los últimos 24 meses y al menos 1 recidiva en los 12 meses anteriores a la selección, y una puntuación ≤ 7 en la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS), fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a **Soliris**[®] (n = 96) o al placebo (n = 47). Los pacientes podían recibir tratamientos inmunosupresores de fondo a una dosis estable durante el estudio, a excepción de rituximab y de mitoxantrona.

Los pacientes recibieron la vacuna meningocócica al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con **Soliris**[®] o recibieron tratamiento profiláctico con antibióticos apropiados hasta 2 semanas después de la vacunación. En el programa de desarrollo clínico de eculizumab en el TENMO, la dosis de **Soliris**[®] en los pacientes adultos con TENMO fue de 900 mg cada 7 ± 2 días durante 4 semanas, seguido de 1200 mg en la semana 5 ± 2 días, y posteriormente 1200 mg cada 14 ± 2 días durante la duración del estudio. Se administró **Soliris**[®] mediante perfusión intravenosa durante 35 minutos.

La mayoría (90,9 %) de los pacientes eran mujeres. Aproximadamente la mitad era de raza blanca (49,0 %). La mediana de edad en el momento de la primera dosis del medicamento del estudio era de 45 años.

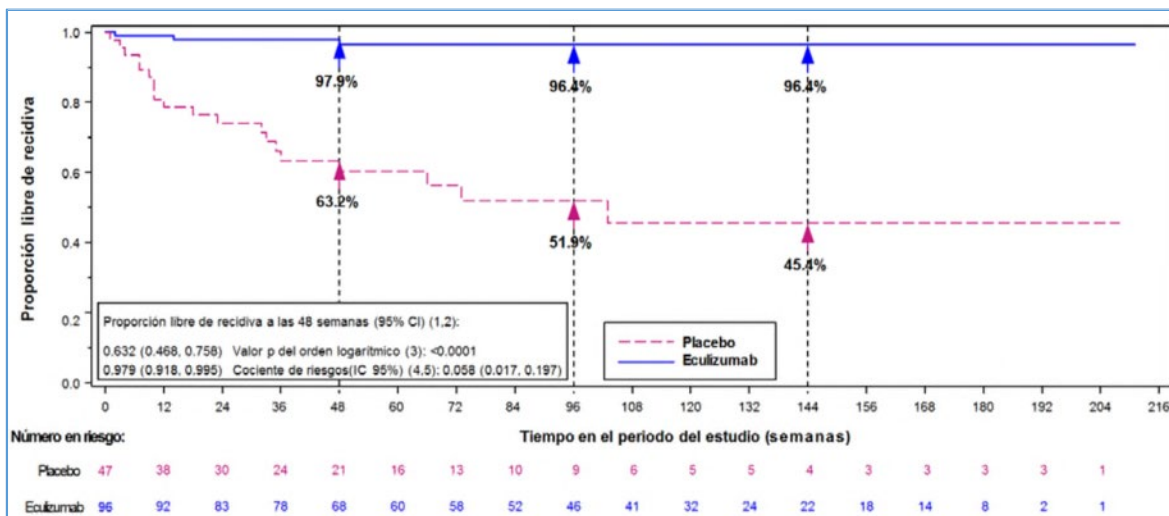
Tabla 11: Antecedentes de la enfermedad y características basales de los pacientes en el estudio ECU- NMO-301

Variable	Estadística	Placebo (N = 47)	Eculizumab (N = 96)	Total (N = 143)
<i>Antecedentes de TENMO</i>				
Edad en el momento de la primera aparición clínica de TENMO (años)	Media (DE)	38,5 (14,98)	35,8 (14,03)	36,6 (14,35)
	Mediana	38,0	35,5	36,0
	Mín., máx.	12, 73	5, 66	5, 73
Tiempo desde la primera aparición clínica de TENMO hasta la primera dosis del medicamento del estudio (años)	Media (DE)	6,601 (6,5863)	8,156 (8,5792)	7,645 (7,9894)
	Mediana	3,760	5,030	4,800
	Mín., máx.	0,51, 29,10	0,41, 44,85	0,41, 44,85
Tasa anualizada histórica de recidivas en los 24 meses anteriores a la selección	Media (DE)	2,07 (1,037)	1,94 (0,896)	1,99 (0,943)
	Mediana	1,92	1,85	1,92
	Mín., máx.	1,0, 6,4	1,0, 5,7	1,0, 6,4
<i>Características basales</i>				
Puntuación basal en la escala EDSS	Media (DE)	4,26 (1,510)	4,15 (1,646)	4,18 (1,598)
	Mediana	4,00	4,00	4,00
	Mín., máx.	1,0, 6,5	1,0, 7,0	1,0, 7,0
Sin uso de TIS en la situación basal	n (%)	13 (27,7)	21 (21,9)	34 (23,8)

Abreviaturas: TRC = tasa de recidivas confirmadas; EDSS = escala expandida del estado de discapacidad; TIS = tratamiento inmunosupresor; Máx. = máximo; Mín. = mínimo; TENMO = trastorno del espectro de neuromielitis óptica; DE = desviación estándar.

La variable principal de valoración del estudio ECU-NMO-301 fue el tiempo hasta la primera recidiva durante el ensayo, confirmada por un comité independiente desconocedor del tratamiento. Se observó un efecto significativo en el tiempo hasta la primera recidiva confirmada durante el ensayo para eculizumab en comparación con el placebo (reducción del riesgo relativo 94 %; cociente de riesgos 0,058; $p < 0,0001$) (Figura 2). En los pacientes tratados con **Soliris**[®] se observó una mejoría similar en el tiempo hasta la primera recidiva confirmada durante el ensayo con o sin tratamiento concomitante TSI.

Figura 2: Estimaciones de supervivencia de Kaplan-Meier para el tiempo hasta la primera recidiva confirmada durante el ensayo en el estudio ECU-NMO-301: conjunto de análisis completo



Nota: Los pacientes que no presentaron una recidiva confirmada durante el ensayo fueron censurados al final del periodo del estudio.

Los análisis estratificados se basan en cuatro estratos de aleatorización:

(i) puntuación baja en la escala EDSS en la aleatorización ($\leq 2,0$), (ii) puntuación alta en la escala EDSS ($\geq 2,5$ a ≤ 7) y sin tratamiento previo en la aleatorización, (iii) puntuación alta en la escala EDSS ($\geq 2,5$ a ≤ 7) y continúan con los mismos tratamientos inmunosupresores desde la última recidiva en la aleatorización, (iv) puntuación alta en la escala EDSS ($\geq 2,5$ a ≤ 7) y con cambios en los tratamientos inmunosupresores desde la última recidiva en la aleatorización.

- 1 Basado en el método del límite de producto de Kaplan-Meier.
- 2 Basado en la transformación logarítmica en los dos ejes complementaria.
- 3 Basado en una prueba del orden logarítmico estratificada.
- 4 Basado en un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.
- 5 Intervalo de confianza de Wald.

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; EDSS = escala expandida del estado de discapacidad; TIS = tratamiento inmunosupresor.

La proporción de la tasa anualizada de recidivas (TAR) confirmadas durante el ensayo (IC del 95 %) para eculizumab, en comparación con el placebo, fue de 0,045 (0,013, 0,151), lo que representa una reducción relativa del 95,5 % en la tasa anualizada de recidivas confirmadas durante el ensayo para los pacientes tratados con eculizumab en comparación con el placebo ($p < 0,0001$) (Tabla 12).

Tabla 12: Tasa anualizada de recidivas confirmadas durante el ensayo en el estudio ECUNMO-301: conjunto de análisis completo

Variable	Estadística	Placebo (N = 47)	Eculizumab (N = 96)
Número total de recidivas	Suma	21	3
Número total de años-paciente en el periodo del estudio	n	52,41	171,32
TAR confirmadas ajustada ^a	Tasa	0,350	0,016
	IC del 95 %	0,199, 0,616	0,005, 0,050
Efecto del tratamiento ^a	Proporción de la tasa (eculizumab/placebo)	...	0,045
	IC del 95 %	...	0,013, 0,151
	Valor p	...	<0,0001

^a Basada en una regresión de Poisson ajustada por los estratos de aleatorización y la TAR histórica en los 24 meses anteriores a la selección.

Abreviaturas: TAR = tasa anualizada de recidivas; IC = intervalo de confianza.

Comparados con los pacientes tratados con el placebo, los pacientes tratados con **Soliris**[®] habían reducido las tasas anualizadas de las hospitalizaciones (0,04 con **Soliris**[®] frente a 0,31 con el placebo), de la administración de corticoesteroides por vía intravenosa para el tratamiento de las recidivas agudas (0,07 con **Soliris**[®] frente a 0,42 con el placebo) y de los tratamientos de recambio plasmático (0,02 con **Soliris**[®] frente a 0,19 con el placebo).

La distribución de los cambios desde la situación basal hasta el final del estudio en otras variables secundarias fue favorable para el tratamiento con eculizumab frente al placebo en todas las medidas de discapacidad neurológica (puntuación en la escala EDSS [valor p = 0,0597] y en la escala mRS [valor p nominal = 0,0154]), de discapacidad funcional (índice HAI [valor p nominal = 0,0002]) y de calidad de vida (escala visual analógica [EVA] EQ-5D [valor p nominal = 0,0309] e índice EQ-5D [valor p nominal = 0,0077]).

El análisis final del estudio ECU-NMO-302 demuestra una reducción significativa y clínicamente importante en la tasa anualizada de recidivas durante el ensayo (determinada por el médico a cargo) con el tratamiento con eculizumab, según la mediana (mín., máx.) del cambio (- 1,829 [-6,38, 1,63], p <0,0001) desde la tasa anualizada histórica de recidivas (los 24 meses anteriores a la selección en el estudio ECU-NMO-301).

En el estudio ECU-NMO-302, los médicos tenían la opción de ajustar los tratamientos inmunosupresores de fondo. En este escenario, el cambio más frecuente en el tratamiento inmunosupresor fue la disminución de la dosis del tratamiento inmunosupresor, lo cual se produjo en el 21,0 % de los pacientes. Además, el 15,1% de los pacientes interrumpió el tratamiento que recibían con un inmunosupresor.

No se ha estudiado **Soliris**[®] (eculizumab) para el tratamiento de las recidivas agudas en pacientes con TENMO.

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 13).

Tabla 13: 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 14). Ninguno de los pacientes pediátricos requirió diálisis nuevamente durante el tratamiento con **Soliris**®.

Tabla 14: 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 ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

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 14).

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 15).

Tabla 15: 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 ≥ 15 ml/min/1,73 m ²	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 16 resume las características clínicas basales principales y las relacionadas con las enfermedades de los pacientes incluidos en el estudio SHUa C10-003.

Tabla 16: Características basales de los pacientes pediátricos y adolescentes incluidos en el estudio SHUa C10-003

Parámetro	1 mes a <12 años (N=18)	Todos los pacientes (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 ²), 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 17 resume los resultados de eficacia para el estudio SHUa C10-003.

Tabla 17: 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) ¹	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 ≥ 15 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$, n (%)	16 (89)	19 (86)
Cambio en la TFG (≥ 15 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$) 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

¹ 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 ≥ 15 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ 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.

Trastorno del espectro de neuromielitis óptica

No se ha evaluado **Soliris**[®] en pacientes pediátricos con TENMO.

Propiedades farmacocinéticas:

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 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. El estado de equilibrio se alcanza en 4 semanas con la pauta de administración para HPN en adultos.

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.

Los parámetros farmacocinéticos son coherentes entre las poblaciones de pacientes con HPN, SHUa, MGg refractaria y TENMO.

La actividad farmacodinámica medida utilizando concentraciones de C5 libre de $<0,5$ ug/ml se correlaciona con un bloqueo prácticamente completo de la actividad del complemento terminal en los pacientes con HPN, SHUa, MGg refractaria y TENMO.

Poblaciones especiales

No se han realizado ensayos específicos para evaluar la farmacocinética de **Soliris**[®] en poblaciones especiales de pacientes con HPN identificadas por el sexo, el origen étnico, la edad (ancianos) o la presencia de insuficiencia renal o hepática. Un análisis

farmacocinético de la población con los datos obtenidos de los estudios en pacientes con HPN, SHUa, MGg y TENMO mostró que el sexo, la raza, la edad (ancianos) o la presencia de insuficiencia renal o hepática no afectan a la FC de eculizumab. El peso corporal fue una covariable significativa que se tradujo en una menor eliminación de eculizumab en los pacientes pediátricos que requerían una dosificación basada en el peso corporal para los pacientes pediátricos.

La farmacocinética de eculizumab fue evaluada en el estudio M07-005 en pacientes pediátricos con HPN (de edades comprendidas entre 11 a menores de 18 años de edad) y en los estudios C08-002, C08-003, C09-001r y C10-003 en pacientes pediátricos con SHUa (de 2 meses a menores de 18 años de edad) con pautas posológicas basadas en el peso corporal.

El peso fue una covariable significativa que se tradujo en una menor eliminación de eculizumab de 0,0105 l/h en los pacientes adolescentes con HPN.

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, renales, neuromusculares o neuroinflamatorios.

Se puede considerar la administración de la infusión en el domicilio en aquellos pacientes que hayan tolerado bien las infusiones en el hospital. La decisión de que un paciente reciba las infusiones en su domicilio se debe tomar después de la evaluación y recomendación del médico a cargo. Las infusiones en el domicilio deben ser administradas por un profesional sanitario calificado.

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 (35 minutos \pm 10 minutos).
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana, se administrarán 900 mg de **Soliris®** mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos), seguida de una administración de 900 mg de **Soliris®** mediante infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) cada 14 \pm 2 días.

Síndrome Urémico Hemolítico Atípico (SHUa), Miastenia Gravis generalizada (MGg) refractaria y trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO):

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

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán 900 mg de **Soliris®** mediante una infusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración (35 minutos \pm 10 minutos).
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana se administrarán 1.200 mg de **Soliris®** mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos), seguida de una administración de 1.200 mg de **Soliris®** mediante infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 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 a < 40 kg	600 mg semanales durante las 2 primeras semanas	900 mg la 3 ^a semana; después 900 mg cada 2 semanas
20 a < 30 kg	600 mg semanales durante las 2 primeras semanas	600 mg la 3 ^a semana; después 600 mg cada 2 semanas
10 a < 20 kg	Dosis única de 600 mg en la semana 1	300 mg la 2 ^a semana; después 300 mg cada 2 semanas
5 a < 10 kg	Dosis única de 300 mg en la semana 1	300 mg la 2 ^a 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.

Soliris[®] no se ha estudiado en pacientes pediátricos con MGg refractaria o TENMO.

Se requiere una dosis suplementaria de **Soliris**[®] en el contexto de plasmaféresis (PF), recambio plasmático (RP) o infusión de plasma fresco congelado (IPF) concomitantes, como se describe debajo.

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
	≥ 600 mg	600 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	
Infusión de plasma fresco congelado	≥ 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 (35 minutos \pm 10 minutos) en adultos y durante 1-4 horas en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad 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 cuatro horas en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

Existen datos limitados de seguridad que apoyen la infusión en el domicilio, se recomiendan precauciones adicionales para la infusión en el domicilio como la disponibilidad de tratamiento de emergencia para las reacciones asociadas a la infusión o anafilaxia. Las reacciones asociadas a la infusión se describen en Advertencias y reacciones adversas.

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.

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 Y PRECAUCIONES:

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

Infección meningocócica

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, MGg refractaria, y TENMO pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN), MAT (SHUa), exacerbación de la MG (MGg refractaria) o recidiva (TENMO). 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**[®]. La sepsis se presenta con frecuencia en las infecciones meningocócicas de 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 *Neisseria* y a bacterias encapsuladas. Se han notificado casos de infecciones graves con especies de *Neisseria* (diferentes de *Neisseria meningitidis*), incluidas las infecciones gonocócicas diseminadas. Se debe proporcionar a los pacientes la información para que conozcan mejor las posibles infecciones graves y los signos y síntomas pertinentes. Los médicos informarán a los pacientes sobre la prevención de la gonorrea.

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). En los ensayos clínicos, 1 paciente con MGg (0,9 %) experimentó una reacción debida a la infusión que obligó a interrumpir la administración de **Soliris**[®]. Ningún paciente con HPN, SHUa o TENMO experimentó una reacción debida a la infusión que obligara a interrumpir la 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, mientras que en un estudio de extensión de MGg refractaria, un total de 3/117 (2,6 %) en conjunto dieron positivo a anticuerpos frente al medicamento en cualquiera de las visitas posbasales. Los resultados positivos a anticuerpos frente al medicamento fueron pasajeros, ya que no se observaron títulos positivos en las visitas posteriores y no se produjeron hallazgos clínicos en estos pacientes indicativos de un efecto derivado de títulos positivos a anticuerpos frente al medicamento. En un estudio de TENMO controlado con placebo, 2/95 (2,1 %) de los pacientes tratados con **Soliris**[®] presentaron una respuesta posbasal de anticuerpos frente al medicamento. Ambos pacientes dieron negativo a anticuerpos neutralizantes. Las muestras con resultados positivos a anticuerpos frente al medicamento mostraron títulos bajos, y estos resultados fueron transitorios. 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, MGg refractaria y TENMO 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 tetravalente 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 (ver infección meningocócica).

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, MGg refractaria y TENMO, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN), MAT (SHUa), exacerbación de la MG (MGg refractaria) o recidiva (TENMO). 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.

Tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa

MGg refractaria: 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.

Trastorno del espectro de neuromielitis óptica: Cuando se reduce o se interrumpe el tratamiento inmunosupresor, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de una posible recidiva del TENMO.

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 ± 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 ± 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.

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**[®].

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;
- 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,
 - 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 interrumpen el tratamiento con **Soliris**[®] para detectar signos y síntomas de deterioro de la enfermedad.

Interrupción del tratamiento en el TENMO

El uso de **Soliris**[®] en el tratamiento del TENMO se ha estudiado exclusivamente en el ámbito de la administración crónica y no se ha caracterizado el efecto de la interrupción de **Soliris**[®]. Se debe controlar estrechamente a los pacientes que interrumpen el tratamiento con **Soliris**[®] para detectar signos y síntomas de una posible recidiva del TENMO.

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 CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

No se han realizado estudios de interacciones. Dado el posible efecto inhibitor de ecilizumab sobre la citotoxicidad dependiente de complemento de rituximab, ecilizumab puede reducir los efectos farmacodinámicos esperados de rituximab.

Se ha demostrado que el recambio plasmático (RP), la plasmaféresis (PF), la perfusión de plasma fresco (PPF) congelado y la inmunoglobulina intravenosa (IgIV) reducen los niveles séricos de ecilizumab. En estos casos, se requiere una dosis adicional de ecilizumab. Consultar la sección POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN para obtener información orientativa en caso de tratamiento concomitante con RP, PF, PPF o IgIV.

El tratamiento crónico con inmunoglobulina humana intravenosa (IgIV) puede interferir con el mecanismo de reciclaje endosomal del receptor Fc neonatal (FcRn) de los anticuerpos monoclonales tales como ecilizumab y, por tanto, reducir las concentraciones séricas de ecilizumab.

El uso concomitante de ecilizumab con bloqueantes del receptor Fc neonatal (FcRn) puede disminuir las exposiciones sistémicas y reducir la eficacia de ecilizumab. Supervisar estrechamente por si se produce una reducción de la eficacia de ecilizumab.

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 ecilizumab.

No hay estudios controlados en mujeres embarazadas tratadas con ecilizumab. Datos limitados a un número de mujeres embarazadas expuestas a ecilizumab (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 mujeres embarazadas se recomienda realizar un análisis individual de los riesgos y beneficios antes y durante el tratamiento con ecilizumab. Si el tratamiento se considera necesario durante el embarazo, se recomienda un control materno y fetal estrecho de acuerdo con las guías de tratamiento locales.

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

Se sabe que las IgG humanas atraviesan la barrera placentaria humana, por lo que es posible que ecilizumab 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 ecilizumab 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 ecilizumab para la madre y cualquier potencial efecto adverso para el niño lactante debido a ecilizumab 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 33 estudios clínicos completados y uno en curso que incluyeron 1555 pacientes expuestos a eculizumab en poblaciones con enfermedades mediadas por el complemento, incluyendo HPN SHUa, MGg refractaria y TENMO. La reacción adversa más frecuente fue cefalea (tuvo lugar principalmente en la fase de inicio de la administración) y la reacción adversa más grave fue la infección 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, MGg refractaria y TENMO. 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, MGg refractaria y TENMO y procedentes de la experiencia poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Neumonía, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, nasofaringitis, infección del tracto urinario, herpes bucal
	Poco frecuentes	Infección meningocócica ^b , sepsis, shock séptico, peritonitis, infección del tracto respiratorio inferior, infección fúngica, infección viral, absceso ^a , celulitis, gripe, infección gastrointestinal, cistitis, infección, sinusitis, gingivitis
	Raras	Infección por <i>Aspergillus</i> ^c , artritis bacteriana ^c , infección gonocócica del tracto genitourinario, infección por <i>Haemophilus influenzae</i> , impétigo
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, alteración del sueño
	Raras	Sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareos
	Poco frecuentes	Parestesia, temblor, disgeusia, síncope
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Visión borrosa
	Raras	Irritación de la conjuntiva
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Acúfenos, vértigo
Trastornos cardíacos	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	Reflujo gastroesofágico, dolor gingival
Trastornos hepatobiliares	Raras	Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema, prurito, alopecia
	Poco frecuentes	Urticaria, eritema, petequias, hiperhidrosis, sequedad de la piel, dermatitis,
	Raras	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
	Raras	Trismus, hinchazón de las articulaciones
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Insuficiencia renal, disuria, hematuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Erección espontánea,
	Raras	Trastornos menstruales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar	Frecuentes	Pirexia, escalofríos, fatiga, enfermedad pseudogripal

de la administración	Poco frecuentes	Edema, molestias torácicas, astenia, dolor torácico, dolor en el lugar de la infusión, escalofríos
	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 ^c
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Reacciones relacionadas con la infusión

Estudios incluidos: asma (C07-002), SHUa (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomiositis (C99-006), MGg (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302), trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO) (ECU-NMO-301), glomerulonefritis membranosa idiopática (GNMI) (C99-004, E99-004), HPN (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoriasis (C99-007), artritis reumatoide (AR) (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), SHU por *E. coli* productora de la toxina tipo Shiga (STEC-SHU) (C11-001), lupus eritematoso sistémico (LES) (C97-002).

MedDRA versión 21.0.

* Ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

a = Absceso incluye el siguiente grupo de términos preferentes (PT): absceso en extremidad, absceso colónico, absceso renal, absceso subcutáneo, absceso dental, absceso hepatoesplénico, absceso perirrectal, absceso rectal.

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

c = Reacciones adversas identificadas en los informes poscomercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En todos los ensayos clínicos, la reacción adversa más grave fue la infección meningocócica. Las infecciones meningocócicas se han presentado como sepsis meningocócica en pacientes tratados con **Soliris**[®]. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la infección y la sepsis meningocócica y recomendarles que busquen atención médica de inmediato.

Se han notificado otros casos de especies de *Neisseria*, incluida la sepsis por *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava* y *Neisseria* spp sin especificar.

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 y un 2 % de los pacientes con TENMO 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**[®].

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 M07-005 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.

En pacientes pediátricos con SHUa (de 2 meses a menores de 18 años) incluidos en los estudios C08-002, C08-003, C09-001r y C10-003, 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 o TENMO.

Población de edad avanzada

No se notificaron diferencias globales de seguridad entre los pacientes con MGg refractaria de edad avanzada (≥ 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 12 estudios clínicos completados en los que 934 pacientes con otras enfermedades distintas de la HPN, SHUa, MGg refractaria o TENMO 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, MGg refractaria o TENMO fueron similares a las que se notificaron en pacientes con HPN SHUa, MGg refractaria o TENMO. 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.

“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”

SOBREDOSIS:

No se han notificado casos de sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”: (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional “Profesor Dr. Alejandro Posadas”: (011) 4654-6648/4658-7777

PRECAUCIONES ESPECIALES DE 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.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 1 vial.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS

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

Elaborado en: Alexion Pharma International Operations Limited (ALEXION ATHLONE MANUFACTURING FACILITY- AAMF), Monksland Industrial Estate, Monksland, Athlone, Roscommon, N37 DH79, Irlanda.

Patheon Italia S.p.A, Viale Gian Battista Stucchi, 110, 20900 Monza (MB), Italia.

Acondicionado secundario en: Alexion Pharma International Operations Limited (ALEXION DUBLIN MANUFACTURING FACILITY- ADMF), College Business & Technology Park Blanchardstown Road North, Dublin 15, D15 R925, Irlanda.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Avda Sargento Mayor Cayetano Beliera N° 3025, B1629, Pilar, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.253. Director Técnico: Juan Martín Sauné – Farmacéutico.

Soliris® es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión

Disposición ANMAT N°:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto SOLIRIS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 36 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.23 13:06:06 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.23 13:06:07 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Soliris®

Eculizumab 300 mg

Concentrado para solución para infusión
Vía intravenosa

1 caja conteniendo 1 vial de 30 ml

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN:

Cada vial de 30 ml contiene: Eculizumab 300 mg; Excipientes: Fosfato de sodio monobásico, Fosfato de sodio dibásico, Cloruro de sodio, Polisorbato 80 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.

Soliris® es un anticuerpo IgG_{2/4K} monoclonal humanizado, producido en la estirpe celular NS0 mediante tecnología de ADN recombinante.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en: Alexion Pharma International Operations Limited (ALEXION ATHLONE MANUFACTURING FACILITY- AAMF), Monksland Industrial Estate, Monksland, Athlone, Roscommon, N37 DH79 Irlanda
Patheon Italia S.p.A., Viale Gian Battista Stucchi, 110, 20900 Monza (MB), Italia.

Acondicionado secundario en: Alexion Pharma International Operations Limited (ALEXION DUBLIN MANUFACTURING FACILITY- ADMF), College Business & Technology Park Blanchardstown Road North, Dublin 15, D15 R925, Irlanda

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Avenida Sargento Mayor Cayetano Beliera 3025, B1629, Pilar, Pcia. Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.253
Director Técnico: Juan Martín Sauné – Farmacéutico.

Soliris® es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

VENCIMIENTO:

LOTE N°:





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulo SOLIRIS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.23 13:06:10 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.23 13:06:10 -03:00