



**BULA
DO PROFISSIONAL DE SAÚDE**

**SOLIRIS[®]
eculizumabe**

**Alexion Farmacêutica Brasil Importação e Distribuição de Produtos e
Serviços de Administração de Vendas Ltda**

Solução para Diluição para Infusão

**300 mg
(10 mg/mL)**

SOLIRIS[®]

eculizumabe

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÃO:

Soliris[®] (eculizumabe) 300 mg (10 mg/mL): embalagem com um frasco-ampola contendo 30 ml de solução estéril para diluição para infusão intravenosa.

Solução para Diluição para Infusão

Via Intravenosa

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição:

Cada 1 mL de Soliris[®] (eculizumabe) contém:

eculizumabe.....10 mg

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para injetáveis.

Infecção meningocócica

Devido ao seu mecanismo de ação, a utilização de Soliris[®] aumenta a suscetibilidade dos pacientes a infecção meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Estes pacientes podem estar em risco de contrair doença meningocócica devido a qualquer um dos sorotipos. No sentido de reduzir o risco de infecção, todos os pacientes devem ser vacinados pelo menos 2 semanas antes de receber Soliris[®], a menos que o risco de atrasar a terapia com Soliris[®] ultrapasse os riscos de desenvolver uma infecção meningocócica. Os pacientes que iniciaram o tratamento com Soliris[®] em menos de 2 semanas após receberem a vacina meningocócica devem receber tratamento com antibióticos profiláticos apropriados até 2 semanas após a vacinação. Recomenda-se a vacinação contra os sorotipos A, C, Y, W135 e B onde disponível, na prevenção dos sorotipos meningocócicos patogênicos mais comuns. Os pacientes devem receber a vacina de acordo com as diretrizes clínicas de vacinação atuais.

A vacinação pode ainda ativar o complemento. Como resultado, pacientes com doenças mediadas pelo complemento, incluindo HPN e SHUa, podem experimentar um aumento nos sinais e sintomas de suas doenças de base, tais quais hemólise (HPN) e MAT (SHUa). Desse modo, os pacientes devem ser monitorados rigorosamente para identificação de sintomas da doença após a vacinação recomendada.

A vacinação pode não ser suficiente para prevenir a infecção meningocócica. Devem ponderar-se as orientações oficiais sobre o uso adequado de agentes antibacterianos. Foram notificados casos graves ou fatais de infecção meningocócica em pacientes tratados com Soliris[®]. Sepsé é a apresentação comum das infecções meningocócicas em pacientes tratados com Soliris (vide seção 9 Reações Adversas). Todos os pacientes devem ser monitorizados para a detecção de sinais precoces de infecção meningocócica, examinados de imediato no caso de suspeita de infecção e, se necessário, tratados com antibióticos apropriados. Os pacientes devem ser informados sobre estes sinais e sintomas e as medidas a tomar para procurar cuidados médicos imediatos. Os médicos devem discutir os benefícios e os riscos da terapia com Soliris[®] com os pacientes e fornecer-lhes um cartão de segurança do paciente.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Soliris[®] (eculizumabe) é indicado em adultos e crianças para o tratamento de pacientes com:

- Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN).

A evidência do benefício clínico de Soliris[®] (eculizumabe) foi demonstrada no tratamento de pacientes com hemólise e sintoma(s) clínico(s) indicativo(s) de alta atividade da doença, independente do histórico de transfusões.

- Síndrome hemolítico urêmica atípica (SHUa).

Soliris não é indicado para pacientes com síndrome hemolítico urêmica relacionada a toxina Shiga de *Escherichia coli*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Ecuzumabe é um anticorpo (IgG_{2/4κ}) monoclonal humanizado, produzido numa linha celular de NS0 por tecnologia de DNA recombinante.

Eficácia e segurança clínicas

Hemoglobinúria Paroxística Noturna

A segurança e eficácia de Soliris[®] em pacientes hemolíticos com HPN foram avaliadas num estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo, com duração de 26 semanas (C04-001). Os pacientes com HPN também foram tratados com Soliris[®] num estudo com um braço único de 52 semanas (C04-002) e num estudo de extensão de longa duração (E05-001). Os pacientes receberam vacinação meningocócica antes de receberem Soliris[®]. Em todos os estudos, a dose de ecuzumabe foi de 600 mg a cada 7 ± 2 dias durante 4 semanas, a que se seguiram 900 mg 7 ± 2 dias mais tarde e, depois, 900 mg a cada 14 ± 2 dias até ao final do estudo. Soliris[®] foi administrado por infusão intravenosa com uma duração de aproximadamente 25 a 45 minutos. Iniciou-se também um registro observacional, não intervencional, em pacientes com HPN (M07-001), para caracterizar a história natural da

doença em pacientes não tratados e os resultados clínicos durante o tratamento com Soliris®.

No estudo C04-001 (TRIUMPH), foram incluídos pacientes com HPN que receberam pelo menos 4 transfusões nos 12 meses precedentes, com confirmação de pelo menos 10% de células HPN por citometria de fluxo e com contagens de plaquetas correspondentes a, pelo menos, 100.000/microlitro. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente pelo braço Soliris® (n = 43) ou placebo (n = 44). Antes da randomização, todos os pacientes foram sujeitos a um período inicial de observação para confirmar a necessidade de transfusão de eritrócitos e para identificar a concentração de hemoglobina (o “valor de referência”) que iria definir a estabilização dos valores de hemoglobina e os resultados de transfusões. O valor de referência de hemoglobina para indicação de transfusão era igual ou menor que 9 g/dl em pacientes sintomáticos e igual ou menor que 7 g/dl em pacientes assintomáticos. Os parâmetros primários de avaliação da eficácia foram a estabilização da hemoglobina (pacientes que mantiveram uma concentração de hemoglobina acima do valor de referência de hemoglobina para gatilho transfusional, evitando a necessidade de transfusão de eritrócitos durante o período total de 26 semanas) e a necessidade de transfusão de sangue. A fadiga e a qualidade de vida relacionada com aspectos de saúde foram parâmetros de avaliação secundários relevantes. A hemólise foi monitorizada principalmente pela medição de níveis séricos de desidrogenase láctica (DHL) e a proporção de eritrócitos HPN foi monitorizada por citometria de fluxo. Os pacientes que recebiam anticoagulantes e corticosteróides sistêmicos no início do tratamento continuaram estas medicações. As principais características no início do estudo eram equilibradas (ver Tabela 1).

No estudo não controlado C04-002 (SHEPHERD), pacientes com HPN que receberam pelo menos uma transfusão nos 24 meses precedentes e apresentando, pelo menos, 30.000 plaquetas/microlitro, receberam Soliris® durante um período de 52 semanas. Medicamentos concomitantes incluíram agentes antitrombóticos em 63% dos pacientes e corticosteróides sistêmicos em 40% dos pacientes. As características no início do estudo são apresentadas na Tabela 1

Tabela 1: Dados demográficos e características dos pacientes nos estudos C04-001 e C04-002

Parâmetro	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Soliris® N = 43	Soliris® N = 97
Média de idades (DP)	38.4 (13.4)	42,1 (15.5)	41,1 (14.4)
Sexo - Feminino (%)	29 (65.9)	23 (53.5)	49 (50.5)
Antecedentes de anemia aplásica ou síndrome mielodisplásica (SMD) (%)	12 (27.3)	8 (18.7)	29 (29.9)
Anticoagulantes concomitantes (%)	20 (45.5)	24 (55.8)	59 (61)
Tratamentos concomitantes com esteróides/imunossupressores (%)	16 (36.4)	14 (32.6)	46 (47.4)
Abandono do tratamento	10	2	1
Concentrados de eritrócitos nos 12 meses precedentes (mediana (Q1,Q3))	17,0 (13.5, 25.0)	18,0 (12.0 - 24.0)	8,0 (4.0 - 24.0)
Nível médio de hemoglobina (g/dl) no valor de referência (DP)	7.7 (0.75)	7,8 (0,79)	N/A
Níveis de DHL antes do tratamento (mediana, U/L)	2,234.5	2,032.0	2,051.0

	C04-001		C04-002
Parâmetro	Placebo N = 44	Soliris® N = 43	Soliris® N = 97
Hemoglobina livre no início do estudo (mediana, mg/dl)	46.2	40.5	34.9

No estudo TRIUMPH, os pacientes tratados com Soliris® apresentaram uma redução significativa da hemólise ($p < 0,001$), resultando em melhora da anemia, indicada por um aumento da estabilização da hemoglobina e pela redução da necessidade de transfusões de eritrócitos, em comparação com os pacientes tratados com placebo (ver Tabela 2). Estes efeitos foram observados nos pacientes de cada um dos três níveis de transfusão de eritrócitos antes do estudo (4 – 14 unidades; 15 – 25 unidades; > 25 unidades).

Após 3 semanas de tratamento com Soliris®, os pacientes referiram menor fadiga e melhora na qualidade de vida relacionada com aspectos de saúde. Devido ao tamanho da amostra e à duração do estudo, os efeitos de Soliris® sobre acontecimentos trombóticos não puderam ser avaliados. No estudo SHEPHERD, 96 dos 97 pacientes incluídos completaram o estudo (um paciente morreu após um evento trombótico). Durante o período do tratamento, manteve-se uma redução na hemólise intravascular, avaliada pelos níveis séricos de DHL, a qual resultou no aumento da capacidade de evitar transfusões, na redução da necessidade de transfusões de eritrócitos e na redução da fadiga. (ver Tabela 2).

Tabela 2: Resultados de eficácia C04-001 e C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Soliris® N = 43	Valor P	Soliris® N = 97	Valor P
Porcentagem de pacientes com níveis de hemoglobina estabilizados no final do estudo	0	49	< 0.001	N/A	
Concentrados de eritrócitos transfundidos durante o tratamento (mediana)	10	0	< 0.001	0	< 0.001
Nenhuma necessidade de transfusão durante o tratamento (%)	0	51	< 0.001	51	< 0.001
Níveis de DHL no final do estudo (mediana, U/L)	2,167	239	< 0.001	269	< 0.001
ASC** de DHL no final do estudo (mediana, U/L x Dia)	411,822	58,587	< 0.001	-632,264	< 0.001
Hemoglobina livre no final do estudo (mediana, mg/dl)	62	5	< 0.001	5	< 0.001
FACIT-Fadiga (dimensão do efeito)		1.12	< 0.001	1.14	< 0.001

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

**ASC: área sob a curva

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

O Registro HPN (M07-001) foi usado para avaliar a eficácia de Soliris[®] em pacientes com HPN sem história de transfusão de eritrócitos. Estes pacientes tinham alta atividade da doença, definida por hemólise elevada (DHL $\geq 1,5x$ LSN – Limite Superior da Normalidade) e a presença do(s) seguinte(s) sintoma(s) clínicos relacionado(s): fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, falta de ar (dispneia), anemia (hemoglobina $< 10,0$ g/dL), eventos adversos vasculares graves (incluindo trombose), disfagia ou disfunção erétil.

No Registro HPN, observou-se nos pacientes tratados com Soliris[®] uma redução na hemólise e sintomas associados. Aos 6 meses, os pacientes tratados com Soliris[®] sem história de transfusão de eritrócitos tiveram uma redução significativa ($p < 0.001$) dos níveis de DHL (mediana de DHL de 305 U/L; Tabela 3). Além disso, 74% dos pacientes sem histórico de transfusão e tratados com Soliris[®] tiveram efeitos clinicamente significativos na escala FACIT-Fadiga (i.e., aumento em 4 pontos ou mais) e 84% na escala EORTC de fadiga (i.e., diminuição em 10 pontos ou mais).

Tabela 3: Resultados de eficácia (níveis de DHL e FACIT-Fadiga) em pacientes com HPN sem história de transfusão de eritrócitos no M07-001

M07-001	
Parâmetro	Soliris[®] Sem transfusão
Nível de DHL de base (mediana, U/L)	N=43 1447
Nível de DHL aos 6 meses (mediana, U/L)	N=36 305
Escala FACIT-Fadiga de base (mediana)	N=25 32
Escala FACIT- Fadiga na última avaliação disponível (mediana)	N=31 44

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

Síndrome Hemolítico Urêmica Atípica

Foram usados os dados de cem pacientes em quatro estudos prospectivos controlados, três em pacientes adultos e adolescentes (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004) um em pacientes

pediátricos e adolescentes (C10-003) e trinta pacientes num estudo retrospectivo (C09-001r) para avaliar a eficácia de Soliris® no tratamento do SHUa.

O C08-002A/B foi um estudo prospectivo, controlado, aberto, realizado em pacientes na fase inicial da SHUa com evidência de manifestações clínicas de microangiopatia trombótica (MAT), com uma contagem de plaquetas $\leq 150 \times 10^9/L$ apesar da terapia com plasmaférese ou infusão de plasma, e com valores de DHL e de creatinina sérica acima dos limites superiores normais. O C08-003A/B foi um estudo prospectivo, controlado, aberto, que decorreu em pacientes numa fase mais tardia da SHUa, sem evidência aparente de manifestações clínicas de MAT e a receberem terapia crônica com plasmaférese ou infusão de plasma fresco congelado (≥ 1 tratamento de plasmaférese ou infusão de plasma fresco congelado a cada duas semanas e não mais que 3 tratamentos de plasmaférese ou infusão de plasma fresco congelado/semana durante pelo menos 8 semanas antes da primeira dose). Em ambos os estudos prospectivos os pacientes foram tratados com Soliris® durante 26 semanas e a maioria dos pacientes foram incluídos em um estudo de extensão de longa duração, aberto. Todos os pacientes incluídos em ambos os estudos prospectivos tinham um nível de ADAMTS-13 acima de 5%.

Os pacientes receberam vacinação meningocócica antes do tratamento com Soliris® ou receberam tratamento profilático com os antibióticos apropriados até 2 semanas após a vacinação. Em todos os estudos, a dose de Soliris® (eculizumabe) em pacientes adultos e adolescentes com SHUa foi de 900 mg a cada 7 ± 2 dias durante 4 semanas, em seguida de 1.200 mg 7 ± 2 dias mais tarde, e posteriormente 1.200 mg a cada 14 ± 2 dias durante a duração do estudo. Soliris® foi administrado por infusão intravenosa durante 35 minutos. O regime posológico nos pacientes pediátricos e nos adolescentes com peso inferior a 40 kg foi definido com base numa simulação farmacocinética (PK) que identificou a dose e o calendário recomendado com base no peso corporal (vide seção 8 “Posologia e Modo de Usar”).

Os parâmetros de avaliação primários incluíram a alteração da contagem de plaquetas relativamente ao valor no início do estudo no estudo C08-002A/B e o estado livre de eventos da MAT no estudo C08-003A/B. Os parâmetros de avaliação adicionais incluíram a taxa de intervenções associadas à MAT, normalização hematológica, resposta completa da MAT, alterações na DHL, função renal e qualidade de vida. O estado livre de eventos da MAT foi definido como a ausência durante pelo menos 12 semanas dos seguintes: diminuição na contagem de plaquetas $> 25\%$ comparada ao valor no início do estudo, plasmaférese ou infusão de plasma, e nova diálise. As intervenções associadas à MAT foram definidas como plasmaférese ou infusão de plasma ou nova diálise. A normalização hematológica foi definida como a normalização da contagem de plaquetas e dos níveis de DHL mantidos durante ≥ 2 avaliações consecutivas por ≥ 4 semanas. A resposta completa da MAT foi definida como a normalização hematológica e uma redução $\geq 25\%$ nos níveis séricos de creatinina mantidos durante ≥ 2 avaliações consecutivas por ≥ 4 semanas.

As características no início do estudo são apresentadas na Tabela 4

Tabela 4: Dados demográficos e características dos pacientes nos estudos C08-002A/B e C08-003A/B

Parâmetro	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris® N = 17	Soliris® N = 20
Tempo desde o primeiro diagnóstico até à fase de seleção em meses, mediana (min, máx)	10 (0.26, 236)	48 (0.66, 286)
Tempo desde a manifestação clínica atual da MAT até à fase de seleção em meses, mediana (min, máx)	< 1 (<1, 4)	9 (1, 45)
Número de sessões de plasmaférese ou infusão de plasma fresco congelado para a manifestação clínica atual da MAT, mediana (min, máx)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Número de sessões de plasmaférese ou infusão de plasma fresco congelado nos 7 dias anteriores à administração da primeira dose de eculizumabe, mediana (min, máx)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Contagem de plaquetas no início do estudo ($\times 10^9/l$), média (DP)	109 (32)	228 (78)
DHL no início do estudo (U/L), média (DP)	323 (138)	223 (70)
Pacientes sem mutação identificada, n (%)	4 (24)	6 (30)

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

Foram observados uma redução na atividade do complemento terminal e um aumento na contagem de plaquetas relativamente aos valores no início do estudo após o início de Soliris®. Observou-se uma redução na atividade do complemento terminal em todos os pacientes após o início de Soliris®. A Tabela 5 resume os resultados de eficácia do estudo em SHUa C08-002A/B. Todas as taxas dos parâmetros de eficácia melhoraram ou se mantiveram, durante 2 anos de tratamento. A resposta completa da MAT foi mantida por todos os respondedores. Quando o tratamento foi mantido por mais de 26 semanas, dois pacientes adicionais adquiriram e mantiveram a resposta completa da MAT devido à normalização do DHL (um paciente) e uma diminuição da creatinina sérica (dois pacientes).

A função renal, avaliada pela taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), melhorou e manteve-se durante a terapia com Soliris®. Quatro dos cinco pacientes que necessitaram de diálise quando da entrada no estudo, descontinuaram a diálise durante a duração do tratamento com Soliris®, e um paciente voltou a necessitar de nova diálise. Os pacientes notificaram melhora da qualidade de vida (QoL) relacionada com a saúde.

No estudo em SHUa C08-002A/B, as respostas ao Soliris® foram semelhantes nos pacientes

com e sem mutações identificadas nos genes que codificam as proteínas reguladoras do complemento.

Os pacientes no estudo em SHUa C08-003A/B receberam Soliris[®] por um período mínimo de 26 semanas. Após completarem o período inicial de tratamento de 26 semanas, a maioria dos pacientes continuou a receber Soliris[®] através da inclusão num estudo de extensão. No estudo em SHUa C08-003A/B, a duração mediana da terapia com Soliris[®] foi de aproximadamente 114 semanas (intervalo: 26 a 129 semanas). A Tabela 5 resume os resultados de eficácia do estudo em SHUa C08-003A/B.

No estudo em SHUa C08-003A/B, as respostas ao Soliris[®] foram semelhantes nos pacientes com e sem mutações identificadas nos genes que codificam as proteínas reguladoras do complemento. Observou-se uma redução na atividade do complemento terminal em todos os pacientes após o início de Soliris[®]. Todas as taxas dos parâmetros de eficácia melhoraram ou se mantiveram durante 2 anos de tratamento. A resposta completa da MAT foi mantida por todos os respondedores. Quando o tratamento foi mantido por mais de 26 semanas, seis pacientes adicionais adquiriram e mantiveram a resposta completa da MAT devido a uma diminuição da creatinina sérica. Nenhum paciente necessitou de nova diálise com Soliris[®]. A função renal, avaliada pela TFG_e, aumentou durante a terapia com Soliris[®].

Tabela 5: Resultados de eficácia nos estudos prospectivos em SHUa C08-002A/B e C08-003A/B

	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	Às 26 semanas	Aos 2 anos ¹	Às 26 semanas	Aos 2 anos ¹
Normalização da contagem de plaquetas Todos os pacientes, n (%) (IC 95%) Pacientes com valor anormal no início do estudo, n/n (%)	14 (82) (57-96)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Estado livre de eventos da MAT, n (%) (IC 95%)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Taxa de intervenções associadas à MAT Taxa diária pré-eculizumabe, mediana (min, máx) Taxa diária durante ecilizumabe, mediana (min, máx) Valor de <i>P</i>	0.88 (0.04, 1.59)	0.88 (0.04, 1.59)	0.23 (0.05, 1.09)	0.23 (0.05, 1.09)
Melhoria na doença renal crônica (DRC) de ≥ 1 estágio n (%) (IC 95%)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Alteração na TFG _e ml/min/1,73 m ² : mediana (intervalo)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
Melhoria na TFG _e ≥15 ml/min/1,73 m ² , n (%) (IC 95%)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Alteração na Hb > 20g/l, n (%) (IC 95%)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)

	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	Às 26 semanas	Aos 2 anos ¹	Às 26 semanas	Aos 2 anos ¹
Normalização hematológica, n (%) (IC 95%)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Resposta completa da MAT, n (%) (IC 95%)	11 (65) (38-86)	13 (76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11 (55) (32-77)

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

² Estudo C08-002: três pacientes receberam AEE que foi descontinuado após o início com eculizumabe

³ Estudo C08-003: oito pacientes receberam AEE que foi descontinuado em 3 deles durante o tratamento com eculizumabe.

O estudo C10-004 em SHUa incluiu quarenta e um pacientes que apresentaram sinais de MAT. Para estarem aptos para a inclusão no estudo, foi requerido que os pacientes tivessem uma contagem de plaquetas inferior ao limite mais baixo do intervalo normal (LLN), evidência de hemólise como um aumento do DHL sérico, e a creatinina sérica acima dos limites superiores do normal, sem necessidade de diálise crônica. A mediana da idade do paciente foi de 35 anos (intervalo: 18 a 80 anos). Todos os pacientes incluídos no estudo C10-004 em SHUa apresentaram um nível de ADAMTS-13 acima dos 5%. Cinquenta e um por cento dos pacientes tiveram uma mutação identificável das proteínas reguladoras do complemento ou autoanticorpo. Um total de trinta e cinco pacientes receberam plasmáfereze ou infusão de plasma fresco congelado antes do eculizumabe. A Tabela 6 resume as principais características clínicas iniciais e relacionadas com a doença dos pacientes incluídos no estudo C10-004 em SHUa.

Tabela 6: Características iniciais dos pacientes incluídos no Estudo C10-004 em SHUa

Parâmetro	Estudo C10-004 em SHUa N = 41
Tempo desde o diagnóstico de SHUa até a primeira dose (em meses), mediana (min, max)	0.79 (0.03, 311)
Tempo desde a manifestação clínica atual de MAT até a primeira dose do estudo (em meses), mediana (min, max)	0.52 (0.03, 19)
Contagem de plaquetas inicial ($\times 10^9/L$), mediana (min, max)	125 (16, 332)
DHL inicial (U/L), mediana (min, max)	375 (131, 3.318)
TFGe inicial (mL/min/1.73m ²), mediana (min, max)	10 (6, 53)

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

Após o início da terapia com Soliris[®], observou-se uma redução na atividade do complemento

terminal e um aumento na contagem das plaquetas em relação ao início do tratamento. Soliris® reduziu os sinais da atividade da MAT mediada pelo complemento, como demonstrado por um aumento na média da contagem de plaquetas desde o início do estudo até às 26 semanas.

No estudo C10-004 em SHUa, a média (\pm DP) da contagem de plaquetas aumentou de $119 \pm 66 \times 10^9/L$ no início do estudo para $200 \pm 84 \times 10^9/L$ ao fim de uma semana; este efeito foi mantido durante as 26 semanas (média (\pm DP) da contagem e plaquetas à semana 26: $252 \pm 70 \times 10^9/L$). A função renal, avaliada pela TFGe, melhorou durante a terapêutica com Soliris®. Vinte dos vinte e quatro pacientes que precisaram de diálise no início do estudo foram capazes de interromper a diálise durante o tratamento com Soliris®. A Tabela 7 resume os resultados de eficácia no estudo C10-004 em SHUa.

Tabela 7: Resultados de eficácia para o Estudo Prospectivo C10-004 em SHUa

Parâmetros de Eficácia	Estudo C10-004 em SHUa (N = 41) Em 26 semanas
Alteração na contagem de plaquetas na semana 26 ($10^9/L$)	111 (-122, 362)
Normalização Hematológica, n (%)	36 (88)
Duração mediana da normalização hematológica, semanas (intervalo)	46 (10, 74)
Resposta completa da MAT, n (%)	23 (56)
Duração mediana da resposta completa da MAT, semanas (intervalo) ¹	42 (6, 74)
Estado livre de eventos da MAT, n (%)	37 (90)
95% IC	77; 97
Taxa diária de intervenções associadas à MAT, mediana (intervalo)	0.63 (0, 1.38)
Antes do eculizumabe	0 (0, 0.58)
Em tratamento com eculizumabe	

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

O tratamento mais prolongado com Soliris® (mediana de 52 semanas, com intervalo de 15 a 126 semanas) foi associado a um aumento da taxa de melhora clinicamente significativa em pacientes adultos com SHUa. Quando o tratamento com Soliris® foi continuado por mais do que 26 semanas, três pacientes adicionais (63% dos pacientes no total) atingiram resposta completa da MAT e quatro pacientes adicionais (98% dos pacientes no total) atingiram a normalização hematológica. Na última avaliação, vinte e cinco dos quarenta e um pacientes (61%) atingiram uma melhora da TFGe $\geq 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ a partir do basal.

População pediátrica

Hemoglobinúria Paroxística Noturna

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

O tratamento com eculizumabe no regime posológico proposto na população pediátrica foi associado a uma redução da hemólise intravascular avaliada através dos níveis séricos de DHL. Também resultou numa diminuição marcada ou eliminação de transfusões sanguíneas, e uma tendência de melhora global nas funções gerais. A eficácia do tratamento com eculizumabe em pacientes pediátricos com HPN mostrou-se consistente com o observado em pacientes adultos com HPN incluídos nos estudos principais em HPN (C04-001 e C04-002) (Tabelas 2 e 8).

Tabela 8: Resultados de eficácia no estudo pediátrico em HPN M07-005

	Média (DP)	Valor P	
		Teste de Wilcoxon	Teste t para amostras emparelhadas
Alteração desde o início do estudo do Valor de DHL (U/L) às 12 semanas	-771 (914)	0.0156	0.0336
ASC* da DHL (U/L x Dia)	-60,634 (72,916)	0.0156	0.0350
Alteração desde o início do estudo da Hemoglobina Livre no Plasma (mg/dl) às 12 semanas	-10.3 (21.13)	0.2188	0.1232
Alteração desde o início do estudo no tamanho do clone de Glóbulos Vermelhos Tipo III (Percentagem de células aberrantes)	1.80 (358.1)		
Alteração desde o início do estudo na <i>PedsQL™ 4.0 Generic Core scale</i> (pacientes) às 12 semanas	10.5 (6.66)	0.1250	0.0256
Alteração desde o início do estudo na <i>PedsQL™ 4.0 Generic Core scale</i> (pais) às 12 semanas	11.3 (8.5)	0.2500	0.0737
Alteração desde o início do estudo da <i>PedsQL™ Multidimensional Fatigue</i> (pacientes) às 12 semanas	0.8 (21.39)	0.6250	0.4687
Alteração desde o início do estudo da <i>PedsQL™ Multidimensional Fatigue</i> (pais) às 12 semanas	5.5 (0.71)	0.5000	0.0289

*ASC: Área Sob a Curva

Síndrome Hemolítico Urémico Atípica

Um total de quinze pacientes pediátricos (com idades entre os 2 meses e os 12 anos) recebeu Soliris® (eculizumabe) no estudo em SHUa C009-001r. Quarenta e sete por cento dos pacientes tinham uma mutação identificada nas proteínas reguladoras do complemento ou anticorpo. O tempo mediano desde o diagnóstico de SHUa até à primeira dose de Soliris® foi de 14 meses (intervalo <1, 110 meses). O tempo mediano desde a manifestação atual de MAT até à primeira dose de Soliris® foi de 1 mês (intervalo <1 a 16 meses). A duração mediana da terapia com Soliris® foi de 16 semanas

(intervalo 4 a 70 semanas) para crianças com idade < 2 anos (n=5) e 31 semanas (intervalo 19 a 63 semanas) para crianças dos 2 a <12 anos de idade (n=10).

Em geral, os resultados de eficácia para estes pacientes pediátricos pareceram consistentes com o que foi observado nos pacientes incluídos nos estudos principais em SHUa C08-002 e C08-003 (Tabela 5). Nenhum paciente pediátrico necessitou de nova diálise durante o tratamento com Soliris®.

Tabela 9: Resultados de eficácia em pacientes pediátricos incluídos no estudo em SHUa C09-001r

Parâmetro de Eficácia	< 2 anos (n=5)	2 a < 12 anos (n=10)	< 12 anos (n=15)
Pacientes com normalização da contagem de plaquetas, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Resposta completa da MAT, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Taxa diária de intervenções associadas à MAT, mediana (intervalo) Antes do eculizumabe Depois do eculizumabe	1 (0, 2) <1 (0, <1)	<1 (0.07, 1.46) 0 (0, <1)	<1 (0, 2) 0 (0, <1)
Pacientes com melhoria na TFG _e ≥15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Em pacientes pediátricos com uma duração mais curta da atual manifestação clínica grave da MAT antes do eculizumabe, houve controle da MAT e melhoria da função renal com o tratamento com eculizumabe (Tabela 9).

Em pacientes pediátricos com uma duração mais prolongada da atual manifestação clínica grave da MAT antes do eculizumabe, houve controle da MAT com o tratamento com eculizumabe. No entanto, a função renal não se alterou devido a dano renal irreversível prévio (Tabela 10).

Tabela 10: Resultados de eficácia em pacientes pediátricos no estudo C09-001r de acordo com a duração da atual manifestação clínica grave da microangiopatia trombótica (MAT)

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

*Um paciente atingiu melhoria da TFG_e após transplante renal

Um total de vinte e dois pacientes pediátricos e adolescentes (com idades entre 5 meses e 17 anos) receberam Soliris® no Estudo C10-003 em SHUa.

No estudo C10-003, os pacientes deveriam apresentar contagem de plaquetas inferior ao limite mais baixo do intervalo normal (LLN), evidência de hemólise como um aumento da

DHL sérica acima dos limites superiores do normal, nível de creatinina sérica \geq percentil 97 da idade, sem necessidade de diálise crônica. A mediana da idade do paciente foi de 6,5 anos (intervalo: 5 meses a 17 anos). Os pacientes incluídos no estudo C10-003 em SHUa apresentaram um nível de ADAMTS-13 acima dos 5%. Cinquenta por cento dos pacientes tiveram uma mutação identificável nas proteínas reguladoras do complemento ou autoanticorpo. Um total de dez pacientes receberam plasmaférese ou infusão de plasma fresco congelado antes do eculizumabe. A Tabela 11 resume as principais características clínicas e relacionadas com a doença inicial dos pacientes incluídos no estudo C10-003 em SHUa.

Tabela 11: Características iniciais de pacientes pediátricos e adolescentes incluídos no Estudo C10-003 em SHUa

Parâmetro	1 mês a <12 anos (N = 18)	Todos os pacientes (N = 22)
Tempo desde o diagnóstico de SHUa até a primeira dose do estudo (em meses), mediana (min, max)	0.51 (0.03, 58)	0.56 (0.03, 191)
Tempo desde a manifestação clínica atual de MAT até a primeira dose do estudo (em meses), mediana (min, max)	0.23 (0.03, 4)	0.20 (0.03, 4)
Contagem de plaquetas inicial ($\times 10^9/L$), mediana (min, max)	110 (19, 146)	91 (19, 146)
DHL inicial (U/L), mediana (min, max)	1510 (282, 7164)	1244 (282, 7164)
TFGe inicial (mL/min/1.73 m ²), mediana (min, max)	22 (10, 105)	22 (10, 105)

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

Após o início da terapia com Soliris[®], observou-se em todos os pacientes uma redução na atividade do complemento terminal. Soliris[®] reduziu os sinais da atividade MAT mediada pelo complemento, como demonstrado por um aumento na média da contagem de plaquetas desde o início do estudo até às 26 semanas. A média (\pm DP) da contagem de plaquetas aumentou de $88 \pm 42 \times 10^9/L$ no início do estudo para $281 \pm 123 \times 10^9/L$ ao fim de uma semana; este efeito foi mantido durante as 26 semanas (média (\pm DP) da contagem e plaquetas à semana 26: $293 \pm 106 \times 10^9/L$). A função renal, avaliada pela TFGe, melhorou durante a terapia com Soliris[®]. Nove dos onze pacientes em diálise no início do estudo não precisaram mais de diálise após 15 dias de tratamento com eculizumabe. As respostas foram similares em todas as idades desde os 5 meses aos 17 anos de idade. No estudo C10-003 em SHUa, as respostas ao Soliris[®] foram similares em pacientes com e sem mutações identificadas nos genes que codificam as proteínas reguladoras do complemento ou autoanticorpos anti-fator H.

A Tabela 12 resume os resultados de eficácia no estudo C10-003 em SHUa.

Tabela 12: Resultados de eficácia para o Estudo Prospectivo C10-003 em SHUa

Parâmetro de Eficácia	1 mês a <12 anos (N = 18) Em 26 semanas	Todos os pacientes (N = 22) Em 26 semanas
Normalização Hematológica, n (%) Duração mediana da normalização hematológica, semanas (intervalo) ¹	14 (78) 35 (13, 78)	18 (82) 35 (13, 78)
Resposta completa da MAT, n (%) Duração mediana da submissão da resposta completa da MAT, semanas (intervalo) ¹	11 (61) 40 (13, 78)	14 (64) 37 (13, 78)
Estado livre de eventos da MAT, n (%) 95% IC	17 (94) NA	21 (96) 77; 99
Taxa diária de intervenções associadas à MAT, mediana (intervalo) Antes do eculizumabe, mediana Em tratamento com eculizumabe, mediana	NA NA	0.4 (0,1.7) 0 (0, 1.01)
Melhoria na TFG _e ≥15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
Alteração na TFG _e (≥15 ml/min/1,73 m ²) nas 26 semanas, mediana (intervalo)	64 (0,146)	58 (0, 146)
Melhoria na DRC de ≥ 1 estágio n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Estado livre de eventos de plasmáfereze ou infusão de plasma, n (%) Estado livre de eventos de nova diálise, n (%) 95% IC	16 (89) 18 (100) NA	20 (91) 22 (100) 85;100

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

O tratamento mais prolongado com Soliris® (mediana de 55 semanas, com intervalo de 1 dia a 107 semanas) foi associado a um aumento da taxa de melhora clinicamente significativa em pacientes pediátricos e adolescentes com SHUa. Quando o tratamento com Soliris® foi continuado por mais do que 26 semanas, um paciente adicional (68% dos pacientes no total) atingiu resposta completa da MAT e dois pacientes adicionais (91% dos pacientes no total) atingiram a normalização hematológica.

Na última avaliação, dezenove dos vinte e dois pacientes (86%) atingiram uma melhoria da TFG_e ≥ 15 mL/min/1.73 m² a partir da linha de base. Nenhum paciente precisou de nova diálise com Soliris®.

Referências:

Hemoglobinúria Paroxística Noturna

ALMEIDA, Antonio M. et al. Clinical benefit of eculizumab in patients with no transfusion history in the

International Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Registry. **Intern Med J.** 47(9):1026-1034, 2017

BRODSKY, Robert A. et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Blood**, v. 111, n. 4, p. 1840-1847, 2008.

HILL, Anita et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Blood**, v. 106, n. 7, p. 2559-2565, 2005.

HILL, Anita; ROTHER, Russell P.; HILLMEN, Peter. Improvement in the symptoms of smooth muscle dystonia during eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Haematologica**, v. 90, n. 12 Suppl, p. ECR40-ECR40, 2005.

HILL, Anita et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. **British journal of haematology**, v. 149, n. 3, p. 414-425, 2010.

HILLMEN, Peter et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 6, p. 552-559, 2004.

HILLMEN, Peter et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 12, p. 1233-1243, 2006.

HILLMEN, Peter et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Blood**, v. 110, n. 12, p. 4123-4128, 2007.

HILLMEN, Peter et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **American journal of hematology**, v. 85, n. 8, p. 553-559, 2010.

HILLMEN, Peter et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. **British journal of haematology**, v. 162, n. 1, p. 62-73, 2013.

KELLY, Richard J. et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. **Blood**, v. 117, n. 25, p. 6786-6792, 2011.

KELLY, Richard J. Et al. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. **N Engl J Med.** 10;373(11):1032-9. 2015

REISS, Ulrike M. et al. Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Pediatric blood & cancer**, v. 61, n. 9, p. 1544-1550, 2014.

RICHARDS, Stephen J. et al. The Effect of Eculizumab Therapy on Red Cell Response Kinetics in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. **Blood**, v. 106, n. 11, p. 1047-1047, 2005.

Síndrome Hemolítico Urémico Atípica

FAKHOURI, Fadi et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: a single-Arm, Open-Label Trial. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 68, n. 1, p. 84-93, 2016.

GREENBAUM, Larry et al. Eculizumab inhibits thrombotic microangiopathy and improves renal function in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. In: **ASN Kidney Week 2013**. American Society of Nephrology (ASN), 2013.

GREENBAUM, Larry A. et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. **Kidney international**, v. 89, n. 3, p. 701-711, 2016.

KEATING, Gillian M. Eculizumab: a review of its use in atypical haemolytic uraemic syndrome. **Drugs**, v. 73, n. 18, p. 2053-2066, 2013.

LEGENDTRE, Christophe M. et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic–uremic syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 23, p. 2169-2181, 2013.

LICHT, Christoph et al. Hematologic and renal improvements in atypical hemolytic uremic syndrome patients with long disease duration and chronic kidney disease in response to eculizumab. In: **PEDIATRIC NEPHROLOGY**. 233 SPRING ST, NEW YORK, NY 10013 USA: SPRINGER, 2013. p. 1565-1566.

LICHT, Christoph et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. **Kidney international**, v. 87, n. 5, p. 1061-1073, 2015.

WALLE, Johan Vande et al. Improved renal recovery in patients with atypical hemolytic uremic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment. **Journal of nephrology**, p. 1-8, 2016.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressor seletivo, código ATC: L04AA25

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

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

Mecanismo de ação

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

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

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

Na HPN, a administração crônica de Soliris[®] resultou em redução rápida e sustentada da atividade hemolítica mediada pelo complemento.

Em pacientes com SHUa, a ativação não controlada do complemento terminal e a consequente MAT mediada pelo complemento são bloqueadas com o tratamento com Soliris[®].

Todos os pacientes tratados com Soliris[®], quando administrado como recomendado, demonstraram uma redução rápida e sustentada na atividade do complemento terminal. Em todos os pacientes com SHUa, concentrações séricas de eculizumabe, correspondentes a aproximadamente 50-100 microgramas/mL são suficientes para a inibição completa da atividade do complemento terminal.

Na SHUa, a administração crônica de Soliris[®] resultou numa redução rápida e sustentada da MAT mediada pelo complemento.

3.2 Propriedades farmacocinéticas

Farmacocinética e metabolismo farmacológico

Biotransformação

Os anticorpos humanos são sujeitos à digestão endocítica nas células do sistema reticuloendotelial. O eculizumabe contém apenas aminoácidos de ocorrência natural e não possui metabólitos ativos conhecidos. Os anticorpos humanos são predominantemente catabolizados por enzimas lisossomais em aminoácidos e peptídeos pequenos.

Eliminação

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

Parâmetros farmacocinéticos

Em quarenta pacientes com HPN, utilizou-se um modelo de um compartimento para estimar os parâmetros farmacocinéticos após doses múltiplas. A depuração média foi de $0,31 \pm 0,12$ mL/hr/kg, o volume de distribuição médio foi de $110,3 \pm 17,9$ mL/kg, e a média da meia-vida de eliminação plasmática foi de $11,3 \pm 3,4$ dias. Com base nestes dados, prevê-se o estabelecimento de um estado de equilíbrio em aproximadamente 49 a 56 dias.

Em pacientes com HPN, a atividade farmacodinâmica está diretamente relacionada com as concentrações séricas de eculizumabe e a manutenção de níveis mínimos superiores a ≥ 35 microgramas/mL resulta num bloqueio completo da atividade hemolítica na maior parte dos pacientes com HPN.

Conduziu-se uma segunda análise PK na população com um modelo padrão de um compartimento, utilizando os dados PK de doses múltiplas de 37 pacientes com SHUa, que receberam o regime recomendado de Soliris[®] nos estudos C08-002A/B e C08-003A/B. Neste modelo, a depuração do Soliris[®] num paciente típico com SHUa com um peso de 70 kg foi de 0,0139 L/hr e o volume de distribuição foi 5,6 L. A meia-vida de eliminação foi de 297 h (aproximadamente 12,4 dias).

O segundo modelo PK na população foi aplicado à informação de PK de dose múltipla de 22 pacientes pediátricos com SHUa, recebendo o regime recomendado de Soliris[®] no estudo C10-003 em SHUa. A depuração e o volume de distribuição do Soliris[®] são dependentes do peso, o que constitui a base para um regime de doses categorizado pelo peso em pacientes pediátricos (vide seção 8 “Posologia e Modo de Usar”). Os valores de depuração de Soliris[®] em pacientes pediátricos com SHUa foram 10,4; 5,3 e 2,2 mL/h com peso corporal de 70, 30 e 10 Kg, respectivamente, e os valores correspondentes do volume de distribuição foram 5,23; 2,76 e 1,21 L, respectivamente. A meia-vida de eliminação correspondente permaneceu quase inalterada entre o intervalo de 349 a 378 h

(aproximadamente 14,5 a 15,8 dias).

A depuração e a meia-vida do eculizumabe também foram avaliadas durante as intervenções de plasmáfereze. A plasmáfereze resultou numa diminuição de aproximadamente 50% nas concentrações de eculizumabe após uma intervenção de 1 hora e a meia-vida de eliminação do eculizumabe foi reduzida para 1,3 horas.

É recomendada uma posologia suplementar quando o Soliris[®] é administrado a pacientes com SHUa que estão em terapia de plasmáfereze ou infusão de plasma (vide seção 8 “Posologia e Modo de Usar”).

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

Populações especiais

HPN

Não foram efetuados estudos dedicados para avaliar a farmacocinética da administração de Soliris[®] em populações especiais de pacientes com HPN identificados pelo sexo, raça, idade (geriátricos) ou na presença do comprometimento renal ou hepático.

População pediátrica

A farmacocinética do eculizumabe foi avaliada no Estudo M07-005 incluindo sete pacientes pediátricos com HPN (idade entre os 11 e os 18 anos).

O peso foi uma covariável significativa, resultando em menor depuração do eculizumabe de 0,0105 L/h nos pacientes adolescentes. A posologia para pacientes pediátricos com peso < 40 kg é baseada nos pacientes pediátricos com SHUa.

SHUa

A farmacocinética de Soliris[®] foi estudada em pacientes com SHUa com diferentes graus de comprometimento renal e faixa etária. Não se observaram diferenças nos parâmetros farmacocinéticos nestas subpopulações de pacientes com SHUa.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao eculizumabe, às proteínas murinas ou a qualquer um dos excipientes da fórmula.

A terapêutica com Soliris[®] não deve ser iniciada em pacientes:

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Não se prevê que Soliris® afete o componente aplásico da anemia em pacientes com HPN associada à anemia aplásica.

Infecção meningocócica

Devido ao seu mecanismo de ação, a utilização de Soliris® aumenta a suscetibilidade dos pacientes a infecção meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Pode ocorrer doença meningocócica devido a qualquer um dos sorotipos. No sentido de reduzir o risco de infecção, todos os pacientes devem ser vacinados pelo menos 2 semanas antes de receber Soliris®, a menos que o risco de atrasar a terapia com Soliris® ultrapasse os riscos de desenvolver uma infecção meningocócica. Os pacientes que iniciaram o tratamento com Soliris® em menos de 2 semanas após receberem a vacina meningocócica devem receber tratamento com antibióticos profiláticos apropriados até 2 semanas após a vacinação. Recomenda-se a vacinação contra os sorotipos A, C, Y, W135 e B onde disponível, na prevenção dos sorotipos meningocócicos patogênicos mais comuns. Os pacientes devem ser vacinados de acordo com as diretrizes clínicas de vacinação atuais.

A vacinação pode ainda ativar o complemento. Como resultado, pacientes com doenças mediadas pelo complemento, incluindo HPN e SHUa, podem experimentar um aumento nos sinais e sintomas de suas doenças de base, tais quais hemólise (HPN) e MAT (SHUa). Desse modo, os pacientes devem ser monitorados rigorosamente para identificação de sintomas da doença após a vacinação recomendada.

A vacinação pode não ser suficiente para prevenir a infecção meningocócica. Devem ponderar-se as orientações oficiais sobre o uso adequado de agentes antibacterianos. Foram notificados casos graves ou fatais de infecção meningocócica em pacientes tratados com Soliris®. Sepsé é a apresentação comum das infecções meningocócicas em pacientes tratados com Soliris (vide seção 9 Reações Adversas). Todos os pacientes devem ser monitorizados para a detecção de sinais precoces de infecção meningocócica, examinados de imediato no caso de suspeita de infecção e, se necessário, tratados com antibióticos apropriados. Os pacientes devem ser informados sobre estes sinais e sintomas e as medidas a tomar para procurar cuidados médicos imediatos. Os médicos devem discutir os benefícios e os riscos da terapia com Soliris® com os pacientes e fornecer-lhes um cartão de segurança do paciente.

Outras infecções sistêmicas

Devido ao seu mecanismo de ação, o tratamento com Soliris® deve ser administrado com precaução nos pacientes com infecções sistêmicas ativas. Os pacientes podem ter suscetibilidade aumentada para infecções, especialmente por *Neisseria* e bactérias encapsuladas. Foram reportadas infecções sérias com espécies de *Neisseria* (outro que não seja *Neisseria meningitidis*), incluindo infecções gonocócicas disseminadas. Os pacientes devem receber informação, através da bula do paciente, para uma maior sensibilização referente às infecções graves potenciais e aos seus sinais e sintomas. Os médicos devem informar os pacientes sobre a prevenção de gonorreia.

Reações à infusão

A administração de Soliris® pode resultar em reações à infusão ou em imunogenicidade, que pode causar reações alérgicas ou de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia); embora, as alterações do sistema imune ocorridas dentro de 48 horas da administração de Soliris® não diferiram das observadas no grupo placebo em estudos de pacientes com HPN, SHUa e outros estudos realizados com Soliris®. Nos ensaios clínicos, nenhum paciente com HPN ou SHUa apresentou uma reação à infusão que implicasse a interrupção do tratamento

com Soliris[®] (eculizumabe). A administração de Soliris[®] deve ser interrompida em todos os pacientes que apresentem reações graves à infusão e estes deverão receber tratamento médico adequado.

Imunogenicidade

Desenvolvimento de anticorpos em pacientes tratados com Soliris[®] foram raramente detectadas em todos os estudos clínicos. Nos estudos controlados de HPN com placebo foram notificadas respostas de baixo nível de anticorpos com uma frequência (3,4%) semelhante à do placebo (4,8%). Em pacientes com SHUa tratados com Soliris[®] (eculizumabe), os anticorpos ao Soliris[®] foram detectados em 3/100 (3%) pelo ensaio ECL com técnica de *bridging*.

1/100 (1%) dos pacientes com SHUa tiveram valores positivos baixos para anticorpos neutralizantes.

Não se observou qualquer correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou eventos adversos.

Imunização

Antes do início da terapia com Soliris[®], recomenda-se que os pacientes com HPN e com SHUa iniciem a imunização de acordo com as diretrizes de imunização em vigor. Adicionalmente, todos os pacientes devem ser vacinados contra infecções meningocócicas pelo menos 2 semanas antes do tratamento com Soliris[®] (eculizumabe) a menos que o risco de atrasar a terapia com Soliris[®] ultrapasse o risco de desenvolver uma infecção meningocócica. Os pacientes que iniciaram o tratamento com Soliris[®] em menos de 2 semanas após receberem a vacina meningocócica devem receber tratamento com antibióticos profiláticos apropriados até 2 semanas após a vacinação. Recomenda-se a utilização de vacinas contra os sorotipos A, C, Y, W 135 e B onde disponível, na prevenção dos sorotipos meningocócicos patogênicos mais comuns (ver Infecção Meningocócica).

Os pacientes com idade inferior a 18 anos devem ser vacinados contra o *Haemophilus influenzae* e infecções pneumocócicas, e necessitam seguir rigorosamente as recomendações nacionais de vacinação para cada faixa etária.

A vacinação pode ainda ativar o complemento. Como resultado, pacientes com doenças mediadas pelo complemento, incluindo HPN e SHUa, podem experimentar um aumento nos sinais e sintomas de suas doenças de base, tais quais hemólise (HPN) e MAT (SHUa). Desse modo, os pacientes devem ser monitorados rigorosamente para a identificação de sintomas da doença após a vacinação recomendada.

Terapia anticoagulante

O tratamento com Soliris[®] não deverá alterar o tratamento anticoagulante.

Monitorização laboratorial na HPN

Os pacientes com HPN devem ser monitorizados para a detecção de sinais e sintomas de hemólise intravascular, incluindo os níveis séricos da lactato desidrogenase (DHL). Os pacientes com HPN a serem tratados com Soliris[®] devem ser monitorizados de forma semelhante para a detecção de hemólise intravascular através da medição dos níveis da DHL, podendo ser necessário um ajuste de dose dentro do calendário posológico recomendado de 14±2 dias durante a fase de manutenção (até cada 12 dias).

Monitorização laboratorial na SHUa

Os pacientes com SHUa tratados com Soliris® devem ser monitorizados para a detecção de MAT através da contagem de plaquetas, níveis séricos da DHL e creatinina sérica, podendo ser necessário um ajuste de dose dentro do calendário posológico recomendado de 14 ± 2 dias durante a fase de manutenção (até cada 12 dias).

Descontinuação do tratamento na HPN

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

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

Descontinuação do tratamento na SHUa

Foram observadas complicações graves da MAT desde 4 e até 127 semanas após a descontinuação do tratamento com Soliris® em alguns pacientes. A descontinuação do tratamento apenas deverá ser considerada se houver justificativa médica.

Em estudos clínicos em pacientes com SHUa, sessenta e um pacientes (vinte e um pacientes pediátricos) descontinuaram o tratamento com uma mediana de período de acompanhamento de 24 semanas. Foram observadas quinze complicações graves da MAT em doze pacientes após a descontinuação do tratamento, e ocorreram duas complicações graves da MAT e outros dois pacientes que receberam um regime posológico reduzido de Soliris®, fora do regime posológico aprovado. Ocorreram complicações graves da MAT em pacientes independente de apresentarem uma mutação genética identificada, polimorfismo de alto risco ou auto-anticorpo. Complicações médicas graves adicionais que ocorreram nesses pacientes, incluindo agravamento significativo da função renal, hospitalização relacionada com a doença e progressão para doença renal terminal com necessidade de diálise. Apesar da retomada da terapia com Soliris® após descontinuação, a progressão para doença renal terminal (DRT) ocorreu em um paciente.

Caso os pacientes com SHUa abandonem o tratamento com Soliris® devem ser monitorizados rigorosamente para a detecção de sinais e sintomas de complicações graves da MAT. A monitorização pode ser insuficiente para prever ou prevenir complicações graves da MAT em pacientes com SHUa após o abandono do tratamento com Soliris®.

As complicações graves da MAT após a descontinuação do tratamento podem ser identificadas por (i) quaisquer duas avaliações, ou avaliação repetida, de qualquer um dos seguintes: uma diminuição da contagem de plaquetas em 25% ou mais relativamente ao valor no início do tratamento, ou ao valor mais elevado da contagem de plaquetas durante o

tratamento com Soliris[®]; um aumento de 25% ou mais nos níveis da creatinina sérica relativamente ao valor no início do tratamento, ou ao valor mais baixo durante o tratamento com Soliris[®]; ou, um aumento nos níveis séricos da DHL em 25% ou mais relativamente ao valor no início do tratamento, ou ao valor mais baixo durante o tratamento com Soliris[®]; ou (ii) qualquer um dos seguintes: alteração da função mental ou convulsões; angina ou dispneia; ou trombose.

Caso ocorram complicações graves da MAT após a interrupção de Soliris[®], deve considerar-se a restituição do tratamento com Soliris[®], medidas de suporte com plasmaférese ou infusão de plasma, ou medidas de suporte apropriadas específicas para cada órgão, incluindo suporte renal com diálise, suporte respiratório com ventilação mecânica ou anticoagulação.

Materiais educativos

Todos os médicos que pretendam prescrever Soliris[®] devem garantir que estão familiarizados com a bula do profissional de saúde. Os médicos devem discutir os benefícios e os riscos da terapia com Soliris[®] com os pacientes e fornecer-lhes informações apropriadas. Os pacientes devem ser instruídos para procurar cuidados médicos de imediato caso apresentem febre, cefaleia acompanhada de febre e/ou rigidez no pescoço ou sensibilidade à luz, uma vez que estes sinais poderão ser indicativos de infecção meningocócica.

Excipientes

Este medicamento contém 5 mmol de sódio por frasco. Esta informação deve ser conhecida no caso de pacientes com ingestão controlada de sódio.

Mulheres em idade fértil

O uso de um método contraceptivo eficaz para prevenir a gravidez durante e até 5 meses após a última dose do tratamento com eculizumabe devem ser considerados para mulheres em idade fértil.

Gravidez

Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas tratadas com eculizumabe. Dados limitados ao número de gestações expostas ao eculizumabe (menos de 300 resultados de gravidez) indicam que não há aumento do risco de malformação fetal ou toxicidade fetal-neonatal. Entretanto, devido à falta de estudos bem controlados, a incerteza permanece. Assim sendo, a análise do risco-benefício individual é recomendada antes do início e durante o tratamento com eculizumabe em mulheres grávidas. Caso tal tratamento seja necessário durante a gravidez, recomenda-se um monitoramento materno e fetal de acordo com as diretrizes locais.

Estudos de reprodução animal não foram conduzidos com eculizumabe.

Sabe-se que a IgG humana atravessa a barreira placentária humana, e que o eculizumabe potencialmente pode causar inibição terminal do complemento na circulação fetal. Soliris deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

Amamentação

Não foram previstos efeitos na amamentação de recém nascidos e lactentes, visto que os dados disponíveis sugerem que o eculizumabe não é excretado no leite humano. Entretanto, devido às limitações de dados disponíveis, o desenvolvimento e os benefícios de amamentação devem ser considerados em conjunto com a necessidade clínica de eculizumabe pela mãe e qualquer potencial de reações adversas de eculizumabe na amamentação ou da condição materna.

Fertilidade

Não foram realizados estudos específicos de eculizumabe na fertilidade.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A influência de Soliris® na capacidade de conduzir e utilizar máquinas é inexistente ou insignificante.

Dados de segurança pré-clínica

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

A reatividade tecidual cruzada do eculizumabe foi determinada por avaliação da ligação a um painel de 38 tecidos humanos. A expressão de C5 no painel de tecidos humanos analisado neste estudo é compatível com relatórios publicados sobre a expressão de C5, na medida em que este foi referido como presente nos músculos lisos, músculos estriados e epitélio tubular proximal renal. Não se observou qualquer reatividade tecidual cruzada inesperada. Estudos de reprodução animal não foram conduzidos com eculizumabe devido à falta de atividade farmacológica em espécies não humanas.

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

Não se observaram qualquer efeito relacionado com o tratamento nem qualquer evento adverso nos estudos de toxicologia reprodutiva em ratos com um anticorpo de substituição inibidor do complemento terminal, o qual foi utilizado para avaliar a segurança reprodutiva do bloqueio de C5. Os estudos incluem avaliação da fertilidade e o desenvolvimento embrionário precoce, desenvolvimento da toxicidade, e desenvolvimento pré e pós-natal.

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

Não se realizou estudos em animais para avaliar o potencial genotóxico e carcinogênico de eculizumabe.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa.

O tratamento crônico intravenoso com imunoglobulina humana (IVIg) pode interferir com o mecanismo de reciclagem dos receptores monoclonais endossomal neonato Fc (FcRn), tal como o eculizumabe, dessa forma diminuindo assim as concentrações séricas de eculizumabe. Os estudos de interação medicamentosa não foram realizados com eculizumabe em pacientes tratados com IVIg.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha Soliris[®] em sua embalagem original, sob refrigeração (2°C – 8°C) e protegido da luz. Não congelar.

Validade do medicamento: 30 meses a partir da data de fabricação, desde que observados os cuidados de conservação do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Soliris[®] pode ser mantido fora de refrigeração por um período único de até 3 dias. Após esse período, o produto deve ser armazenamento novamente sob refrigeração.

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

Soliris[®] é uma solução transparente e incolor.

Após a reconstituição e/ou diluição, a solução para infusão deve ter aparência transparente e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Soliris[®] deve ser administrado por um profissional de saúde e sob supervisão de um médico com experiência no tratamento de pacientes com doenças hematológicas e/ou renais.

A infusão domiciliar pode ser considerada para pacientes que toleraram bem as infusões em clínicas e hospitais. A decisão do paciente de receber infusões domiciliar deve ser tomada após avaliação e recomendação do médico. As infusões domiciliares devem ser realizadas por um profissional de saúde qualificado.

Um frasco para injetáveis de 30 ml contém 300 mg de eculizumabe (10 mg/ml). Após diluição, a concentração final da solução para infusão é de 5 mg/ml.

Pacientes Adultos:

Na Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN):

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

- Fase inicial: 600 mg de Soliris[®] administrado por infusão intravenosa com a duração de 25 a 45 minutos, uma vez por semana nas primeiras 4 semanas.
- Fase de manutenção: 900 mg de Soliris[®] administrado por infusão intravenosa com a duração de 25 a 45 minutos na quinta semana, seguida de 900 mg de Soliris[®] administrado por infusão intravenosa com a duração de 25 a 45 minutos, a cada 14 ± 2 dias.

Na Síndrome Hemolítico Urêmica Atípica (SHUa):

O regime posológico na SHUa para pacientes adultos (≥ 18 anos) consiste numa fase inicial de 4 semanas seguida de uma fase de manutenção:

- Fase inicial: 900 mg de Soliris[®] administrado por infusão intravenosa com duração de 25 a 45 minutos, uma vez por semana nas primeiras 4 semanas.
- Fase de manutenção: 1.200 mg de Soliris[®] administrado por infusão intravenosa com duração de 25 a 45 minutos na quinta semana, seguida de 1.200 mg de Soliris[®] administrado por infusão intravenosa com duração de 25 a 45 minutos, a cada 14 ± 2 dias.

Pacientes pediátricos:

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

Nos pacientes pediátricos com HPN ou SHUa com peso corporal inferior a 40 kg, o regime posológico do Soliris[®] consiste em:

Peso Corporal do Paciente	Fase Inicial	Fase de Manutenção
30 a <40 kg	600 mg por semana x 2	900 mg na semana 3; seguidos de 900 mg a cada 2 semanas
20 a <30 kg	600 mg por semana x 2	600 mg na semana 3; seguidos de 600 mg a cada 2 semanas
10 a <20 kg	600 mg por semana x 1	300 mg na semana 2; seguidos de 300 mg a cada 2 semanas
5 a <10 kg	300 mg por semana x 1	300 mg na semana 2; seguidos de 300 mg a cada 3 semanas

Soliris[®] não foi estudado em pacientes com HPN com peso inferior a 40 kg. A posologia de Soliris[®] em pacientes com HPN com menos de 40 kg é baseada na posologia usada em pacientes com SHUa e com peso inferior a 40 kg.

É necessária uma posologia suplementar de Soliris® para pacientes adultos e pediátricos com SHUa em terapia concomitante com plasmaférese ou infusão de plasma:

Tipo de Intervenção com Plasma	Dose de Soliris® (eculizumabe) Mais Recente	Dose Suplementar de Soliris® (eculizumabe) Com Cada Intervenção com Plasma	Momento da Administração da Dose Suplementar de Soliris® (eculizumabe)
Troca ou infusão de plasma	300 mg	300 mg por cada plasmaférese ou sessão de substituição do plasma	No espaço de 60 minutos após cada plasmaférese ou substituição do plasma
	≥600 mg	600 mg por cada plasmaférese ou sessão de substituição do plasma	
Infusão de plasma fresco congelado	≥300 mg	300 mg por infusão de plasma fresco congelado	60 minutos antes de cada infusão de plasma fresco congelado

Monitorização do tratamento

Os pacientes com SHUa devem ser monitorizados relativamente aos sinais e sintomas de MAT. Recomenda-se a continuação do tratamento com Soliris® durante a vida do paciente, a não ser que a descontinuação do Soliris® (eculizumabe) seja clinicamente indicada.

Idosos

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

Pacientes com comprometimento renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal.

Pacientes com insuficiência hepática

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

Modo de administração

Antes da administração, a solução de Soliris® deve ser inspecionada visualmente para detecção de partículas e descoloração.

Instruções:

A reconstituição e a diluição devem ser realizadas de acordo com as boas práticas de assepsia. Retire a quantidade total de Soliris® do(s) frasco(s) para injetáveis utilizando uma seringa estéril. Transfira a dose recomendada para um saco de infusão.

Dilua o Soliris® para uma concentração final de 5 mg/ml, por adição no saco de infusão de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), ou solução injetável de cloreto de sódio



4,5 mg/ml (0,45%), ou dextrose a 5% em água, como diluente.

O volume final de uma solução diluída de 5 mg/ml é de 60 ml para doses de 300 mg, 120 ml para doses de 600 mg ou 180 ml para doses de 900 mg e 240 ml para doses de 1.200 mg. A solução deve ser transparente e incolor.

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

Deixe a solução diluída atingir a temperatura ambiente antes da administração, por exposição ao ar ambiente.

Qualquer porção não utilizada remanescente num frasco deve ser eliminada, uma vez que o produto não contém conservantes.

Não administrar por injeção intravenosa rápida ou em *bolus*. Soliris® (eculizumabe) deve ser administrado apenas por infusão intravenosa, como descrito a baixo.

A solução diluída de Soliris® deve ser administrada por infusão intravenosa durante 25 a 45 minutos nos adultos e 1 a 4 horas em pacientes pediátricos, por meio de gotejamento, em bomba tipo seringa ou bomba de infusão. Não é necessário proteger a solução diluída de Soliris® da luz durante a administração ao paciente.

Os pacientes devem ficar sob observação durante uma hora após a infusão. No caso da ocorrência de um evento adverso durante a administração de Soliris®, a infusão pode ser mais lenta ou interrompida, segundo o critério do médico. No caso de diminuição da velocidade da infusão, o tempo total de administração não pode exceder duas horas nos adultos e adolescentes (idade entre os 12 e os 18 anos) e quatro horas nas crianças com idade inferior a 12 anos.

Existem dados limitados de segurança que suportam infusão domiciliar. Assim, são recomendadas precauções adicionais em ambientes domésticos, como disponibilidade de tratamento de emergência de reações à infusão ou anafilaxia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Sumário do perfil de segurança

Dados suportes de segurança foram obtidos de vinte e nove estudos clínicos completados e um estudo em andamento que incluem 1407 pacientes expostos ao eculizumabe em dez populações doentes, incluindo HPN, SHUa e Miastenia Gravis generalizada (MGg) refratária.

A reação adversa mais frequente foi cefaleia (principalmente na fase inicial), e a reação adversa mais grave foi a sepse meningocócica.

Lista tabelada das reações adversas

A Tabela 13 apresenta as reações adversas provenientes da notificação espontânea e dos ensaios clínicos completos de eculizumabe, incluindo os estudos em HPN, SHUa e MGg. As reações adversas notificadas com muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$) com pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$) ou raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$) com eculizumabe são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e termo preferido. Dentro de cada grupo de frequências, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 13: Reações adversas notificadas em 1407 pacientes incluídos em estudos no geral de eculizumabe, incluindo pacientes HPN, SHUa e MGg assim como notificações após a comercialização

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Muito Frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100, <1/10)	Pouco Frequentes (≥1/1.000, <1/100)	Raras (≥1/10,000 to <1/1,000)
Infecções e infestações		Pneumonia, Infecção do trato respiratório superior, Nasofaringite, Infecção do trato urinário, Herpes Oral	Infecção meningocócica ^a , Sepsé, Choque séptico, Peritonite, Infecção do trato respiratório inferior, Infecção fúngica, Infecção viral, Bronquite, Abscesso, Celulite, Gripe, Infecção gastrointestinal, Cistite, Infecção, Sinusite, Infecção dentária	Infecção por <i>Aspergillus</i> ^b , Artrite bacteriana ^b , Infecção de trato genitourinário por gonococco, infecção por <i>Haemophilus influenzae</i> , Impetigo, Gengivite
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)				Melanoma, Síndrome Mielodisplásica
Doenças do sangue e do sistema linfático		Leucopenia, Anemia	Trombocitopenia, Linfopenia	Hemólise*, Fator de coagulação anormal, Aglutinação dos glóbulos vermelhos, Coagulopatia
Doenças do sistema imunológico			Reação Anafilática, Hipersensibilidade	
Doenças Endócrinas				Doença de Basedow
Doenças do metabolismo e da nutrição			Diminuição do apetite	
Perturbações do foro psiquiátrico		Insônia	Depressão, Ansiedade, Mudanças bruscas de humor	Sonhos anormais, Distúrbios do sono
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Tonturas, Disgeusia, Tremor	Parestesia	Síncope
Afecções oculares			Visão desfocada	Irritação da conjuntiva
Afecções do ouvido e do labirinto			Acufenos, Vertigens	
Cardiopatias			Palpitações	
Vasculopatias		Hipertensão	Hipertensão acelerada, Hipotensão, Fogachos, Perturbações venosas	Hematoma
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse, Dor orofaríngea	Dispneia, Epistaxis, Irritação da garganta, Congestão Nasal, Rinorreia	

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Muito Frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100, <1/10)	Pouco Frequentes (≥1/1.000, <1/100)	Raras (≥1/10.000 to <1/1.000)
Doenças gastrointestinais		Diarreia, Vômitos, Náuseas, Dor abdominal	Constipação, Dispepsia, Distensão abdominal	Refluxo gastroesofágico, Dor gengival
Afecções hepatobiliares				Icterícia
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea, Prurido, Alopecia	Urticária, Eritema, Petéquias, Hiperidrose, Pele seca	Dermatite, Despigmentação cutânea
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia, Mialgia, Dor nas extremidades	Espasmos musculares, Dor óssea, Dor de costas, Dor de pescoço, Inchaço das articulações	Trismo
Doenças renais e urinárias			Comprometimento Renal, Disúria	Hematúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Ereção espontânea, Alterações menstruais	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Pirexia, Arrepios, Fadiga, Doença do tipo gripal	Edema, Desconforto no peito, Astenia, Dor no peito, Dor no local da infusão	Extravasamento, Parestesia no local de infusão, Sensação de calor
Exames complementares de diagnóstico			Aumento da alanina aminotransferase, Aumento da aspartato aminotransferase, Aumento da gama-glutamilttransferase, Diminuição do hematócrito, Diminuição da hemoglobina	Teste de Coombs positivo* ^a
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			Reação relacionada com a infusão	

*Ver parágrafo Descrição de reações adversas selecionadas

^a = Infecção Meningocócica incluem os seguintes grupos PTs: Sepses Meningocócica, Meningite Meningocócica, Infecção por *Neisseria*;

^b = Eventos adversos identificados nos relatos pós comercializaçã.

Descrição de reações adversas selecionadas

Em todos os estudos clínicos, incluindo ensaios clínicos em HPN e SHUa, a reação adversa mais grave foi sepsis sendo a apresentação comum de infecções meningocócicas em pacientes tratados com Soliris® (vide seção 5 “Advertências e Precauções”). Outros casos de espécies de *Neisseria* foram reportados incluindo sepsis com *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp não especificada*.

Foram detectados anticorpos anti-droga em 2% dos pacientes com HPN utilizando um ensaio



ELISA e 3% dos pacientes com SHUa utilizando o ensaio ECL com técnica de *bridging*. Nos estudos placebo-controlados de MGg, nenhum anticorpo anti-droga foi observado. Tal como acontece com todas as proteínas, existe um potencial de imunogenicidade.

Foram notificados casos de hemólise no contexto de falha ou atraso na administração de Soliris® em ensaios clínicos em HPN.

Foram notificados casos de complicações de MAT no contexto de falha ou atraso na administração de Soliris® em ensaios clínicos em SHUa.

População pediátrica

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

Em pacientes com SHUa, o perfil de segurança em adolescentes (pacientes com idade entre os 12 e os 18 anos) é consistente com o observado nos adultos. Em pacientes pediátricos com SHUa (com idades entre os 2 meses e 18 anos) incluídos nos estudos em SHUa, C08-002, C08-003, C09-001r e C10-003, o perfil de segurança mostrou-se similar ao observado em pacientes adultos com SHUa. O perfil de segurança nos diferentes subgrupos etários pediátricos mostra-se semelhante.

Soliris® não foi estudado em pacientes pediátricos com MGg refratária.

Pacientes com outras patologias

Dados de Segurança de outros Estudos Clínicos

Os dados de segurança foram obtidos em 13 estudos clínicos que incluíram 856 pacientes expostos a eculizumabe, em outras populações de pacientes afetadas por outras patologias que não a HPN, SHUa ou MGg. Um paciente não vacinado diagnosticado com glomerulonefropatia membranosa idiopática contraiu meningite meningocócica. Reações adversas reportadas em pacientes com outras doenças que não HPN, SHUa e MGg foram similares a aquelas reportadas em pacientes com HPN, SHUa e MGg (ver tabela 13 acima). Nenhuma reação adversa surgiu dos estudos clínicos.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não foram descritos casos de sobredosagem.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

11. DIZERES LEGAIS

Registro MS: 1.9811.0001



Farm. Resp.: Luciana Maciel Zuicker Maziero, CRF-SP nº 24212

Fabricado por:

Alexion Pharma Internacional Operations Unlimited Company, Athlone, Irlanda

Lonza Biologics Tuas, Tuas, Singapura

Lonza Biologics Porriño, Porriño, Espanha

Patheon Manufacturing Services LLC., Greenville, Estados Unidos

Patheon Italia S.P.A., Monza, Itália

Patheon Italia S.P.A., Ferentino, Itália

Embalado por (embalagem secundária):

Almac Pharma Services Ltd, Craigavon, Reino Unido

Patheon Italia S.P.A., Monza, Itália

Alexion Pharma International Trading, Dublin, Irlanda

Registrado por:

Alexion Farmacêutica Brasil Importação e Distribuição de Produtos e Serviços de Administração de Vendas Ltda

Av. Portugal, 400 - Galpão 3A parte E sala G4 – Bairro de Itaquí

CEP 06.696-060 - Itapevi - SP

CNPJ 10.284.284/0001-49

Serviço de Atendimento ao Cliente: 0800 7725007

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 19/08/2020.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações ²³ relacionadas
16/03/17	0416912173	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/04/2015	0288241/15-8	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	13/03/2017	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
16/03/17	0427176179	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/04/2015	0288241/15-8	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	13/03/2017	Não aplicável	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT 1 FA VD INC X 30 ML
10/05/17	0854730/17-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/04/2015	0288241/15-8	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	13/03/2017	<ul style="list-style-type: none"> • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • REAÇÕES ADVERSAS • DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT 1 FA VD INC X 30 ML
13/09/17	1950698/17-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/06/2017	1224071/17-1	1688 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Secundária	19/06/2017	<ul style="list-style-type: none"> • DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT 1 FA VD INC X 30 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações ²³ relacionadas
12/01/18	0058201/18-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	<ul style="list-style-type: none"> • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • REAÇÕES ADVERSAS • DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT 1 FA VD INC X 30 ML
20/03/18	0212873180	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	<ul style="list-style-type: none"> • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • REAÇÕES ADVERSAS • DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT 1 FA VD INC X 30 ML
03/05/2018	0349939181	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/02/2018	0153433/18-5	1513- PRODUTO BIOLOGICO- Alteração dos cuidados de conservação	23/04/2018	<ul style="list-style-type: none"> • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT 1 FA VD INC X 30 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações ²³ relacionadas
22/10/2018	1017283181	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	<ul style="list-style-type: none"> • BLACK BOX - ALERTA DE INFECÇÃO MENINGOCÓCICA • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES <ul style="list-style-type: none"> • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • REAÇÕES ADVERSAS 	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT 1 FA VD INC X 30 ML
12/11/2018	1078243185	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/10/2018	1040384/18-1	10400 - PRODUTO BIOLÓGICO - Exclusão do local de fabricação do princípio ativo	29/10/2018	<ul style="list-style-type: none"> • DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT 1 FA VD INC X 30 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações ²³ relacionadas
05/02/2019	0107209199	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/08/2018	0859746/18-4	10373 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRINCÍPIO ATIVO	21/01/2019	• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT 1 FA VD INC X 30 ML
			20/09/2018	0929349/18-3	1923 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO EM SUA EMBALAGEM PRIMÁRIA				
20/02/2020	0533041206	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT 1 FA VD INC X 30 ML
Não aplicável	Não aplicável	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	24/07/2020	2455520/20-7	11343 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos	19/08/2020	• POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT 1 FA VD INC X 30 ML