

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Soliris 300 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Solução transparente, incolor, pH 7,0.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Soliris é indicado em adultos e crianças para o tratamento de doentes com

- Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN).
A evidência do benefício clínico é demonstrada em doentes com hemólise com sintoma(s) clínico(s) indicativos de elevada actividade de doença, independentemente da história de transfusões (ver secção 5.1).
- Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

Doentes Adultos:

Na Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN):

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

- Fase inicial: 600 mg de Soliris administrado por perfusão intravenosa com a duração de 25 – 45 minutos, uma vez por semana nas primeiras 4 semanas.
- Fase de manutenção: 900 mg de Soliris administrado por perfusão intravenosa com a duração de 25 – 45 minutos na quinta semana, seguida de 900 mg de Soliris administrado por perfusão intravenosa com a duração de 25 – 45 minutos, a cada 14 ± 2 dias (ver secção 5.1).

No Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SHUa):

O regime posológico no SHUa para doentes adultos (≥ 18 anos) consiste numa fase inicial de 4 semanas seguida de uma fase de manutenção:

- Fase inicial: 900 mg de Soliris administrado por perfusão intravenosa com duração de 25 – 45 minutos, uma vez por semana nas primeiras 4 semanas.
- Fase de manutenção: 1.200 mg de Soliris administrado por perfusão intravenosa com duração de 25 – 45 minutos na quinta semana, seguida de 1.200 mg de Soliris administrado por perfusão intravenosa com duração de 25 – 45 minutos, a cada 14 ± 2 dias (ver secção 5.1).

Doentes pediátricos:

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

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

Peso Corporal do Doente	Fase Inicial	Fase de Manutenção
30 a <40 kg	600 mg por semana 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 doentes com HPN com peso inferior a 40 kg. A posologia de Soliris em doentes com HPN com menos de 40 kg é baseada na posologia usada em doentes com SHUa e com peso inferior a 40 kg.

É necessária uma posologia suplementar de Soliris para doentes adultos e pediátricos com SHUa no contexto de terapêutica concomitante com SP/PP (plasmaferese, substituição do plasma ou perfusão de plasma fresco congelado):

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

		fresco congelado
--	--	------------------

Monitorização do tratamento

Os doentes com SHUa devem ser monitorizados relativamente aos sinais e sintomas de microangiopatia trombótica (MAT) (Ver secção 4.4 Monitorização laboratorial no SHUa).
Recomenda-se a continuação do tratamento com Soliris durante a vida do doente, a não ser que a descontinuação do Soliris seja clinicamente indicada (ver secção 4.4).

Idosos

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

Compromisso renal

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

Insuficiência hepática

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

Modo de administração

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

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

A solução diluída de Soliris deve ser administrada por perfusão intravenosa durante 25 – 45 minutos nos adultos e 1 - 4 horas em doentes pediátricos, por linha intravenosa, uma bomba tipo seringa ou uma bomba de perfusão. Não é necessário proteger a solução diluída de Soliris da luz durante a administração ao doente.

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

4.3 Contraindicações

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

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Infeção meningocócica

Devido ao seu mecanismo de ação, a utilização de Soliris aumenta a suscetibilidade dos doentes a infeção meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Estes doentes podem estar em risco de contrair a doença devida a serotipos pouco frequentes (tais como X), apesar de poder ocorrer doença meningocócica devida a qualquer um dos serotipos. No sentido de reduzir o risco de infeção, todos os doentes devem ser vacinados pelo menos 2 semanas antes de receber Soliris a menos que o risco de atrasar a terapêutica com Soliris ultrapasse os riscos de desenvolver uma infeção meningocócica. Os doentes que sejam tratados 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 serotipos A, C, Y, W135 e B onde disponível, na prevenção dos serotipos meningocócicos patogénicos mais comuns. Os doentes devem ser vacinados ou revacinados de acordo com as orientações nacionais de vacinação atuais.

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

Outras infeções sistémicas

Devido ao seu mecanismo de ação, o tratamento com Soliris deve ser administrado com precaução nos doentes com infeções sistémicas ativas. Os doentes podem ter suscetibilidade aumentada para infeções, especialmente por bactérias encapsuladas. Os doentes devem receber informação, através do Folheto Informativo, para uma maior sensibilização relativamente às infeções graves potenciais e aos seus sinais e sintomas.

Reações à perfusão

A administração de Soliris pode resultar em reações à perfusão ou em imunogenicidade suscetível de causar reações alérgicas ou de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia) ainda que, decorridas 48 horas da administração de Soliris, as perturbações do sistema imunitário não tenham diferido das observadas no grupo de placebo em estudos de doentes com HPN, SHUa e outros estudos realizados com Soliris. Nos ensaios clínicos, nenhum doente com HPN ou SHUa apresentou uma reação à perfusão que implicasse a interrupção do tratamento com Soliris. A administração de Soliris deve ser interrompida em todos os doentes que façam reações graves à perfusão e deverão receber tratamento médico adequado.

Imunogenicidade

Foram detetadas, raramente, respostas de anticorpos em doentes tratados com Soliris em todos os estudos clínicos. Nos estudos controlados com placebo foram notificadas respostas de baixo nível de anticorpos com uma frequência (3,4%) semelhante à do placebo (4,8%). Em doentes com SHUa tratados com Soliris, os anticorpos ao Soliris foram detetados em 3/100 (3%) pelo ensaio ECL com técnica de *bridging*.

1/100 (1%) dos doentes com aHUS tiveram valores positivos baixos para anticorpos neutralizadores. Não se observou qualquer correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou os acontecimentos adversos.

Imunização

Antes do início da terapêutica com Soliris, recomenda-se que os doentes com HPN e com SHUa iniciem a imunização de acordo com as diretrizes de imunização em vigor. Adicionalmente, todos os doentes devem ser vacinados contra meningococos pelo menos 2 semanas antes do tratamento com Soliris, a menos que o risco de atrasar o tratamento com Soliris ultrapasse os riscos de desenvolver uma infeção meningocócica. Os doentes que sejam tratados 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 serotipos A, C, Y, W135 e B onde disponível, na prevenção dos serotipos meningocócicos patogénicos mais comuns (ver Infeção Meningocócica).

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

Terapia anticoagulante

O tratamento com Soliris não deverá alterar o tratamento anticoagulante.

Monitorização laboratorial na HPN

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

Monitorização laboratorial no SHUa

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

Descontinuação do tratamento na HPN

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

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

Descontinuação do tratamento no SHUa

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

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

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

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

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

Materiais educacionais

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

Excipientes

Este medicamento contém 5 mmol de sódio por frasco para injetáveis. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até 5 meses após o tratamento.

Gravidez

No que respeita ao Soliris, não existem dados clínicos sobre as gravidezes a ele expostas. Não foram realizados estudos de reprodução em animais com eculizumab (ver secção 5.3). Sabe-se que a IgG humana atravessa a barreira placentária humana, pelo que o eculizumab pode potencialmente causar uma inibição terminal do complemento na circulação fetal. Por esta razão, Soliris só deve ser administrado a uma mulher grávida se claramente necessário.

Amamentação

Desconhece-se se o eculizumab é excretado no leite humano. Em virtude de muitos medicamentos e imunoglobulinas serem secretados no leite humano, e dado o potencial de reações adversas graves em lactentes, a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento e até 5 meses após o tratamento.

Fertilidade

Não foram realizados estudos específicos na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequente foi cefaleias (ocorreram principalmente na fase inicial), e a reação adversa mais grave foi a sépsis meningocócica.

Lista tabelada das reações adversas

O Quadro 1 apresenta as reações adversas provenientes da notificação espontânea e dos ensaios clínicos em HPN e em SHUa. As reações adversas notificadas com muita frequência ($\geq 1/10$), com frequência ($\geq 1/100$ e $< 1/10$) ou com pouca frequência ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$) com eculizumab são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e termo preferido. Dentro de cada grupo de frequências, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Quadro 1: Reações adversas notificadas em 302 doentes incluídos em estudos em HPN e SHUa e em notificações após a comercialização

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Muito Frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pouco Frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Infeções e infestações		Sépsis meningocócica, Infecção por <i>Aspergillus</i> , Artrite bacteriana, Infecção do trato respiratório superior, Nasofaringite, Bronquite, Herpes Oral, Infecção do trato urinário, Infecção viral	Meningite meningocócica, Infecção por <i>Neisseria</i> , Sépsis, Choque séptico, Pneumonia, Infecção do trato respiratório inferior, Infecção fúngica, Infecção por <i>Haemophilus influenzae</i> , Abscesso, Celulite, Gripe, Infecção gastrointestinal, Cistite, Infecção gengival, Infecção, Sinusite, Infecção dentária, Impetigo
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)			Melanoma maligno, Síndrome mielodisplástico
Doenças do sangue e do sistema linfático		Trombocitopenia, Leucopenia, Hemólise*	Coagulopatia, Aglutinação de glóbulos vermelhos, Fator de coagulação anormal, Anemia, Linfopenia
Doenças do sistema imunitário		Reação anafilática	Hipersensibilidade
Doenças Endócrinas			Doença de Basedow
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diminuição do apetite	Anorexia
Perturbações do foro psiquiátrico			Depressão, Ansiedade, Insónia, Alterações do sono, Sonhos anormais, Mudanças bruscas de humor
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Tonturas, Disgeusia	Síncope, Tremor, Parestesia
Afeções oculares			Visão desfocada, Irritação da conjuntiva
Afeções do ouvido e do labirinto			Acufenos, Vertigens

Cardiopatias			Palpitações
Vasculopatias		Hipotensão	Hipertensão acelerada, Hipertensão, Hematoma, Afrontamentos, Perturbações venosas
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia, Tosse, Congestão nasal, Dor faringolaríngea, Rinorreia	Epistaxis, Irritação da garganta
Doenças gastrointestinais		Diarreia, Vômitos, Náuseas, Dor abdominal, Obstipação, Dispepsia	Peritonite, Refluxo gastroesofágico, Distensão abdominal, Dor gengival
Afeções hepatobiliares			Icterícia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea, Alopecia, Prurido	Urticária, Dermatite, Eritema, Petéquias, Despigmentação cutânea, Hiperidrose, Pele seca
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia, Mialgia, Espasmos musculares, Dor óssea, Dor de costas, Dor de pescoço, Dor nas extremidades	Trismo, Inchaço das articulações
Doenças renais e urinárias			Compromisso Renal, Hematúria, Disúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Ereção espontânea, Alterações menstruais
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Edema, Desconforto no peito, Pirexia, Arrepios, Fadiga, Astenia, Doença do tipo gripal	Dor no peito, Parestesia no local de perfusão, Dor no local da perfusão, Extravasamento, Sensação de calor
Exames complementares de diagnóstico		Teste de Coombs positivo*	Aumento da alanina aminotransferase, Aumento da aspartato aminotransferase, Aumento da gama-glutamilttransferase, Diminuição do hematócrito, Diminuição da hemoglobina
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			Reação relacionada com a perfusão

**Ver parágrafo Descrição de reações adversas selecionadas*

Descrição de reações adversas selecionadas

Em todos os estudos clínicos em HPN e SHUa, a reação adversa mais grave foi a septicemia meningocócica (ver secção 4.4). Foram detetados anticorpos ao Soliris em 2% dos doentes com HPN utilizando um ensaio ELISA e 3% dos doentes com SHUa utilizando o ensaio ECL com técnica de *bridging*. Tal como acontece com todas as proteínas, existe um potencial de imunogenicidade.

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

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

População pediátrica

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

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

Doentes com outras patologias

Dados de Segurança de Outros Estudos Clínicos

Os dados em que se baseia a segurança foram obtidos em 11 estudos clínicos que incluíram 716 doentes expostos a eculizumab em seis populações de doentes afetadas por outras patologias que não a HPN e o SHUa. Um doente não vacinado diagnosticado com glomerulonefropatia membranosa idiopática contraiu meningite meningocócica. Quanto aos outros acontecimentos adversos e considerando todos os estudos com dupla ocultação controlados por placebo em doentes diagnosticados com outras doenças que não a HPN (N=526 doentes tratados com Soliris; N=221 doentes tratados com placebo), os acontecimentos adversos notificados com Soliris com uma frequência igual a 2% ou superior à notificada com placebo foram: infeção do trato respiratório superior, erupção cutânea e lesão.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 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 é purificado por afinidade e cromatografia de troca iónica. O processo de fabrico da substância ativa do medicamento inclui também inativação viral específica bem como procedimentos de remoção.

Mecanismo de ação

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

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

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

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

Em doentes com SHUa, a ativação não controlada do complemento terminal e a consequente microangiopatia trombótica mediada pelo complemento são bloqueadas com o tratamento com Soliris. Todos os doentes tratados com Soliris, quando administrado como recomendado, demonstraram uma redução rápida e sustentada na atividade do complemento terminal. Em todos os doentes com SHUa, concentrações séricas de eculizumab correspondentes a aproximadamente 50-100 microgramas/ml são suficientes para a inibição essencialmente completa da atividade do complemento terminal.

No SHUa, a administração crónica de Soliris resultou numa redução rápida e sustentada da microangiopatia trombótica mediada pelo complemento.

Eficácia e segurança clínicas

Hemoglobinúria Paroxística Noturna

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

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

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

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

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

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

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

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Valor P	Soliris N = 97	Valor P
Percentagem de doentes com níveis de hemoglobina estabilizados no final do estudo	0	49	< 0,001	N/A	
Concentrados de eritrócitos transfundidos durante o tratamento (mediana)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Nenhuma necessidade de transfusão durante o tratamento (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001

Níveis da LDH no final do estudo (mediana, U/L)	2.167	239	< 0,001	269	< 0,001
AUC da LDH no final do estudo (mediana, U/L x Dia)	411.822	58.587	< 0,001	-632.264	< 0,001
Hemoglobina livre no final do estudo (mediana, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Fadiga (dimensão do efeito)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

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

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

O registo HPN (M07-001) foi usado para avaliar a eficácia de Soliris em doentes com HPN sem história de transfusão de eritrócitos. Estes doentes tinham uma actividade de doença elevada, definida por hemólise elevada (LDH $\geq 1,5$ x ULN) e a presença do(s) sintoma(s) clínicos relacionado(s) seguinte(s): fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, falta de ar (dispneia), anemia (hemoglobina <100 g/L), eventos adversos vasculares graves (incluindo trombose), disfagia, ou disfunção eréctil. No Registo HPN, observou-se nos doentes tratados com Soliris uma redução na hemólise e sintomas associados. Aos 6 meses, os doentes tratados com Soliris sem história de transfusão de eritrócitos tiveram uma redução significativa ($p < 0,001$) dos níveis de LDH (mediana de LDH de 305 U/L; Quadro 4). Para além disso, 74% dos doentes tratados com Soliris tiveram efeitos clinicamente significativos na escala FACIT-Fadiga (i.e., aumento em 4 pontos ou mais) e 84% na escala EORTC de fadiga (i.e., diminuição em 10 pontos ou mais).

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

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

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

Síndrome Hemolítico Urémico Atípico

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

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

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

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

As características no início do estudo são apresentadas no Quadro 5.

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

Parâmetro	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N = 17	Soliris N = 20
Tempo desde o primeiro diagnóstico até à fase de seleção em meses, mediana (min, 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 SP/PP para a manifestação clínica atual da MAT, mediana (min, máx)	17 (2; 37)	62 (20; 230)
Número de sessões de SP/PP nos 7 dias anteriores à administração da primeira dose de eculizumab, mediana (min, máx)	6 (0; 7)	2 (1; 3)

Parâmetro	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N = 17	Soliris N = 20
Contagem de plaquetas no início do estudo ($\times 10^9/l$), média (DP)	109 (32)	228 (78)
LDH no início do estudo (U/L), média (DP)	323 (138)	223 (70)
Doentes sem mutação identificada, n (%)	4 (24)	6 (30)

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

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

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

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

Os doentes no estudo em SHUa C08-003A/B receberam Soliris por um período mínimo de 26 semanas. Após completarem o período inicial de tratamento, a maioria dos doentes continuou a receber Soliris através da inclusão num estudo de extensão. No estudo em SHUa C08-003A/B, a duração mediana da terapêutica com Soliris foi de aproximadamente 114 semanas (intervalo: 26 a 129 semanas). O quadro 6 resume os resultados de eficácia do estudo em SHUa C08-003A/B. No estudo em SHUa C08-003A/B, as respostas ao Soliris foram semelhantes nos doentes com e sem mutações identificadas nos genes que codificam fatores proteicos reguladores do complemento. Foi observada uma redução na atividade do complemento terminal em todos os doentes após o início de Soliris. Todas as taxas dos parâmetros de eficácia melhoraram ou se mantiveram durante 2 anos de tratamento. A resposta completa da MAT foi mantida por todos os respondedores. Quando o tratamento foi mantido por mais de 26 semanas, seis doentes adicionais adquiriram e mantiveram a resposta completa da MAT devido a uma diminuição da creatinina sérica. Nenhum doente necessitou de nova diálise com Soliris. A função renal, avaliada pela TFG_e, aumentou durante a terapêutica com Soliris.

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

	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	Às 26 semanas	Aos 2 anos ¹	Às 26 semanas	Aos 2 anos ¹

	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	Às 26 semanas	Aos 2 anos ¹	Às 26 semanas	Aos 2 anos ¹
Normalização da contagem de plaquetas Todos os doentes, n (%) (IC 95%) Doentes com valor anormal no início do estudo, n/n (%)	14 (82) (57-96)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
<i>Status</i> 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-eculizumab, mediana (min, máx) Taxa diária durante ecilizumab, mediana (min, máx) Valor de <i>P</i>	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31) <i>P</i> <0,0001	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31) <i>P</i> <0,0001	0,23 (0,05; 1,09) 0 <i>P</i> <0,0001	0,23 (0,05; 1,09) 0 <i>P</i> <0,0001
Melhoria na DRC de ≥ 1 estadio n (%) (IC 95%)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Alteração na TFGe ml/min/1,73 m ² : mediana (intervalo) nas 26 semanas	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
Melhoria na TFGe ≥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)
Normalização hematológica, n (%) (IC 95%)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Resposta completa da MAT, n (%) (IC 95%)	11 (65) (38-86)	13 (76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11 (55) (32-77)

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

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

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

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

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

Parâmetro	Estudo C10-004 em SHUa N = 41
Tempo desde o diagnóstico de SHUa até à primeira dose (em meses), mediana (min, max)	0,79 (0,03 – 311)
Tempo desde a manifestação clínica atual de MAT até à primeira dose do estudo (em meses), mediana (min, max)	0,52 (0,03-19)
Contagem de plaquetas inicial ($\times 10^9/L$), mediana (min, max)	125 (16 – 332)
LDH inicial (U/L), mediana (min, max)	375 (131 – 3318)
TFGe inicial (mL/min/1.73m ²), mediana (min, max)	10 (6, 53)

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

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

Quadro 8: Resultados de eficácia para o Estudo Prospetivo C10-004 em SHUa

Parâmetros de Eficácia	Estudo C10-004 em SHUa (N = 41)
	Às 26 semanas
Alteração na contagem de plaquetas na semana 26 ($10^9/L$)	111 (-122, 362)
Normalização Hematológica, n (%)	36 (88)
Duração mediana da normalização hematológica, semanas (intervalo)	46 (10, 74)
Resposta completa da MAT, n (%)	23 (56)
Duração mediana da resposta completa da MAT, semanas (intervalo) ¹	42 (6, 74)
Status 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 eculizumab	0 (0; 0,58)
Em tratamento com eculizumab	

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

O tratamento mais prolongado com Soliris (mediana de 52 semanas, com intervalo de 15 a 126 semanas) foi associado a um aumento da taxa de melhorias clinicamente significativas em doentes adultos com SHUa. Quando o tratamento com Soliris foi continuado por mais do que 26 semanas, três doentes adicionais (63% dos doentes no total) atingiram resposta completa da MAT e quatro doentes adicionais (98% dos doentes no total) atingiram a normalização hematológica. Na última avaliação, 25 dos 41 doentes (61%) atingiram uma melhoria da TFGe ≥ 15 mL/min/1.73 m² a partir da linha de base.

População pediátrica

Hemoglobinúria Paroxística Noturna

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

O tratamento com eculizumab no regime posológico proposto na população pediátrica foi associado a uma redução da hemólise intravascular medida através dos níveis séricos de LDH. Também resultou numa diminuição marcada ou eliminação de transfusões sanguíneas, e uma tendência no sentido de uma melhoria global na função geral. A eficácia do tratamento com eculizumab em doentes pediátricos com HPN mostrou-se consistente com o observado em doentes adultos com HPN incluídos nos estudos pivô em HPN (C04-001 e C04-002) (Quadros 3 e 9).

Quadro 9: Resultados de eficácia no estudo pediátrico em HPN M07-005

	Média (DP)	Valor P	
		<i>Wilcoxon Signed Rank</i>	Teste t para amostras

			emparelhadas
Alteração desde o início do estudo do Valor de LDH (U/L) às 12 semanas	-771 (914)	0,0156	0,0336
AUC da LDH (U/L x Dia)	-60.634 (72.916)	0,0156	0,0350
Alteração desde o início do estudo da Hemoglobina Livre no Plasma (mg/dl) às 12 semanas	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Alteração desde o início do estudo no tamanho do clone de Glóbulos Vermelhos Tipo III (Percentagem de células aberrantes)	1,80 (358,1)		
Alteração desde o início do estudo na <i>PedsQL™ 4.0 Generic Core scale</i> (doentes) 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> (doentes) 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

Síndrome Hemolítico Urémico Atípico

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

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

Quadro 10: Resultados de eficácia nos doentes pediátricos incluídos no estudo em SHUa C09-001r

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

TFGe ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)
--	--------	--------	--------

Em doentes pediátricos com uma duração mais curta da atual manifestação clínica grave da microangiopatia trombótica (MAT) antes do eculizumab, existiu um controlo da MAT e melhoria da função renal com o tratamento com eculizumab (Quadro 10).

Em doentes pediátricos com uma duração mais prolongada da atual manifestação clínica grave da MAT antes do eculizumab, existiu um controlo da MAT com o tratamento com eculizumab. No entanto, a função renal não se alterou devido a dano renal irreversível prévio (Quadro 11).

Quadro 11: Resultados de eficácia em doentes pediátricos no estudo C09-001r de acordo com a duração da atual manifestação clínica grave da microangiopatia trombótica (MAT)

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

*Um doente atingiu melhoria da TFGe após transplante renal

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

No estudo C10-003, foi requerido que os doentes tivessem uma contagem de plaquetas inferior ao limite mais baixo do intervalo normal (LLN), evidência de hemólise como um aumento do LDH sérico acima dos limites superiores do normal, nível de creatinina sérica \geq percentil 97 da idade, sem necessidade de diálise crónica. A mediana da idade do doente foi de 6,5 anos (intervalo: 5 meses aos 17 anos). Os doentes incluídos no estudo C10-003 em SHUa apresentaram um nível de ADAMTS-13 acima dos 5%. Cinquenta por cento dos doentes tiveram uma mutação identificável do fator regulador do complemento ou autoanticorpo. Um total de 10 doentes receberam SP/PP antes do eculizumab. O quadro 12 resume as principais características clínicas e relacionadas com a doença iniciais dos doentes incluídos no estudo C10-003 em SHUa.

Quadro 12: Características iniciais de doentes pediátricos e adolescentes incluídos no Estudo C10-003 em SHUa

Parâmetro	1 mês a <12 anos (N = 18)	Todos os doentes (N = 22)
Tempo desde o diagnóstico de SHUa até à primeira dose do estudo (em meses), mediana (min, max)	0,51 (0,03, 58)	0,56 (0,03, 191)
Tempo desde a manifestação clínica atual de MAT até à primeira dose do estudo (em meses), mediana (min, max)	0,23 (0,03, 4)	0,20 (0,03, 4)
Contagem de plaquetas inicial ($\times 10^9/L$), mediana (min, max)	110 (19, 146)	91 (19, 146)
LDH inicial (U/L), mediana (min, max)	1510 (282, 7164)	1244 (282, 7164)
TFGe inicial (mL/min/1.73 m ²), mediana (min, max)	22 (10, 105)	22 (10, 105)

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

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

O Quadro 13 resume os resultados de eficácia no estudo C10-003 em SHUa.

Quadro 13: Resultados de eficácia para o Estudo Prospetivo C10-003 em SHUa

Parâmetro de Eficácia	1 mês a <12 anos (N = 18) Às 26 semanas	Todos os doentes (N = 22) Às 26 semanas
Normalização Hematológica, n (%)	14 (78)	18 (82)
Duração mediana da normalização hematológica, semanas (intervalo) ¹	35 (13, 78)	35 (13, 78)
Resposta completa da MAT, n (%)	11 (61)	14 (64)
Duração mediana da submissão da resposta completa da MAT, semanas (intervalo) ¹	40 (13, 78)	37 (13, 78)
<i>Status</i> livre de eventos da MAT, n (%)	17 (94)	21 (96)
95% IC	NA	77; 99
Taxa diária de intervenções associadas à MAT, mediana (intervalo)		
Antes do eculizumab	NA	0.4 (0; 1,7)
Em tratamento com eculizumab	NA	0 (0; 1,01)
Melhoria na TFG _e ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%) (IC 95%)	16 (89)	19 (86)
Alteração na TFG _e (≥ 15 ml/min/1,73 m ²) nas 26 semanas, mediana (intervalo)	64 (0,146)	58 (0, 146)
Melhoria na DRC de ≥ 1 estadio n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
<i>Status</i> livre de eventos de SP/PP, n (%)	16 (89)	20 (91)
<i>Status</i> livre de eventos de nova diálise, n (%)	18 (100)	22 (100)
95% IC	NA	85;100

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

O tratamento mais prolongado com Soliris (mediana de 55 semanas, com intervalo de 1 dia a 126 semanas) foi associado a um aumento da taxa de melhorias clinicamente significativas em doentes pediátricos e adolescentes com SHUa. Quando o tratamento com Soliris foi continuado por mais do que 26 semanas, um doente adicional (68% dos doentes no total) atingiu resposta completa da MAT e dois doentes adicionais (91% dos doentes no total) atingiram a normalização hematológica. Na última avaliação, 19 dos 22 doentes (86%) atingiram uma melhoria da TFG_e ≥ 15 mL/min/1.73 m² a partir da linha de base. Nenhum doente precisou de nova diálise com Soliris.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Farmacocinética e metabolismo farmacológico

Biotransformação

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

Eliminação

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

Parâmetros farmacocinéticos

Em 40 doentes com HPN, utilizou-se um modelo de um compartimento para estimar os parâmetros farmacocinéticos após doses múltiplas. A depuração média foi de $0,31 \pm 0,12$ ml/hr/kg, o volume de distribuição médio foi de $110,3 \pm 17,9$ ml/kg, e a média da semivida de eliminação plasmática foi de $11,3 \pm 3,4$ dias. Com base nestes dados, prevê-se o estabelecimento de um estado estacionário em aproximadamente 49 – 56 dias.

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

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

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

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

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

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

Populações especiais

HPN

Não foram efetuados estudos formais para avaliar a farmacocinética da administração de Soliris em populações especiais de doentes com HPN com base no sexo, raça, idade (geriátricos) ou compromisso renal ou hepático.

Doentes pediátricos

A farmacocinética do eculizumab foi avaliada no Estudo M07-005 incluindo 7 doentes pediátricos com HPN (idade entre os 11 e os 18 anos).

O peso foi uma covariável significativa resultando numa menor depuração do eculizumab de 0,0105 l/h nos doentes adolescentes. A posologia para doentes pediátricos com peso < 40 kg é baseada nos doentes pediátricos com SHUa.

SHUa

A farmacocinética de Soliris foi estudada em doentes com SHUa com diferentes graus de compromisso renal e idades. Não se observaram diferenças nos parâmetros farmacocinéticos nestas subpopulações de doentes com SHUa.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

Não foram efetuados estudos de reprodução com eculizumab em animais. Não se observaram quaisquer efeitos claramente relacionados com o tratamento nem quaisquer efeitos adversos nos estudos de toxicologia reprodutiva em ratinhos com um anticorpo de substituição inibidor do complemento terminal. Na exposição materna ao anticorpo durante a organogénese, foram observados dois casos de displasia retinal e um caso de hérnia umbilical entre as 230 crias nascidas de fêmeas expostas às doses mais elevadas de anticorpo (aproximadamente 4 vezes a dose máxima de Soliris recomendada em seres humanos com base numa comparação de peso corporal). No entanto, a exposição não aumentou a perda fetal nem a morte neonatal.

Não foram efetuados estudos em animais para avaliar o potencial genotóxico e carcinogénico de eculizumab ou o seu efeito na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

30 meses.

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

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

Apresentação de um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

Instruções:

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

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

Transfira a dose recomendada para um saco de perfusão.

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

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

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

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

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Alexion Europe SAS
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
FRANÇA

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

EU/1/07/393/001

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

Data da primeira autorização: 20 junho 2007

Data da última renovação: 20 junho 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

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

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

Lonza Biologics, plc.
228 Bath Road
Slough
Berkshire SL1 4DX
Reino Unido

Alexion Rhode Island Manufacturing Facility (ARIMF)
100 Technology Way
Smithfield, Rhode Island 02917
E.U.A.

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

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

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

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

Alexion Pharma International Trading
College Business and Technology Park
Blanchardstown
Dublin 15
Irlanda

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

Relatórios Periódicos de Segurança

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

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

Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

Medidas adicionais de minimização do risco

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

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

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

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

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

- O tratamento com eculizumab aumenta o risco de infeção grave e sépsis, especialmente de *Neisseria meningitidis*.
- Todos os doentes devem ser monitorizados para sinais de meningite.
- A necessidade dos doentes de serem vacinados contra a *Neisseria meningitidis* duas semanas antes de receberem eculizumab e/ou de receberem profilaxia com antibióticos.

- O requisito de vacinar crianças contra pneumococcus e *Haemophilus influenzae* antes do tratamento com eculizumab.
- Existe um risco significativo de infecção por *Aspergillus* em doentes tratados com eculizumab. Deve ser recomendado aos profissionais de saúde que procurem fatores de risco e sinais e sintomas de infecção por *Aspergillus*. Devem ser incluídos conselhos práticos para mitigar este risco.
- O risco de reações à perfusão, incluindo anafilaxia e aconselhamento para monitorização pós-perfusão.
- Não existem dados clínicos disponíveis sobre gravidezes expostas. O eculizumab só deverá ser administrado a uma mulher grávida se claramente necessário. A necessidade de métodos contraceptivos eficazes em mulheres com potencial para engravidar durante e até 5 meses após o tratamento. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento e até 5 meses após o tratamento.
- O risco de desenvolver anticorpos ao eculizumab.
- As preocupações de segurança nas crianças.
- O risco de hemólise grave na sequência de interrupção e adiamento da administração de eculizumab, seus critérios, a monitorização pós-tratamento e gestão proposta (apenas em HPN).
- Risco de complicações graves da microangiopatia trombótica na sequência de interrupção e adiamento da administração de eculizumab, seus sinais, sintomas, monitorização e gestão (apenas SHUa).
- A necessidade de explicar e assegurar o entendimento por parte dos doentes/cuidadores:
 - dos riscos do tratamento com eculizumab
 - dos sinais e sintomas de sépsis/infecção grave e as ações a tomar
 - dos guias dos doentes/cuidadores e seus conteúdos
 - da necessidade de trazer consigo o cartão de segurança do doente e de dizer ao profissional de saúde que ele/ela está a receber o tratamento com eculizumab
 - do requisito de vacinação pré-tratamento/profilaxia com antibiótico
 - do recrutamento para os registos
- Detalhes dos registos em HPN e SHUa e como incluir os doentes.

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

- O tratamento com eculizumab aumenta o risco de infecção grave, especialmente de *Neisseria meningitidis*.
- Sinais e sintomas de infecção grave e a necessidade de receber tratamento médico urgente.
- O cartão de segurança do doente e a necessidade de o trazer consigo e de dizer a qualquer profissional de saúde que o esteja a seguir que está a ser tratado eculizumab.
- A importância da vacinação meningocócica antes do tratamento com eculizumab e/ou de receber profilaxia com antibióticos.
- A necessidade de vacinar as crianças contra pneumococcus e *Haemophilus influenzae* antes do tratamento com eculizumab.
- O risco de reações à perfusão com eculizumab, incluindo anafilaxia e a necessidade de monitorização clínica pós-perfusão.
- Que o eculizumab pode ser teratogénico e a necessidade de métodos contraceptivos eficazes em mulheres com potencial para engravidar durante e até 5 meses após o tratamento e que a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento e até 5 meses após o tratamento.
- Risco de complicações graves da microangiopatia trombótica (em SHUa) na sequência de interrupção/adiamento das administrações de eculizumab, seus sinais e sintomas, e a recomendação para consultar o prescriptor antes da interrupção/adiamento das administrações de eculizumab.
- Risco de hemólise grave (em HPN) na sequência de interrupção/adiamento das administrações de eculizumab, seus sinais e sintomas, e a recomendação para consultar o prescriptor antes da interrupção/adiamento das administrações de eculizumab.
- Recrutamento para os registos em HPN e SHUa.
- As preocupações de segurança nas crianças.

O cartão de segurança do doente deve conter:

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

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem de cartão

1. NOME DO MEDICAMENTO

Soliris 300 mg concentrado para solução para perfusão
Eculizumab

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

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

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

Consultar o Folheto Informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.

Diluir antes da utilização.

Consultar o Folheto Informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

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

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

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

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

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:
Alexion Europe SAS
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
França

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

EU/1/07/393/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

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

Frasco para injetáveis de vidro de Tipo I de uso único

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

Soliris 300 mg concentrado para solução para perfusão
Eculizumab
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

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

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

30 ml (10 mg/ml)

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Soliris 300 mg concentrado para solução para perfusão Eculizumab

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Soliris e para que é utilizado

O que é Soliris

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

Para que é Soliris utilizado

Hemoglobinúria Paroxística Noturna

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

Síndrome Hemolítico Urémico Atípico

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

2. O que precisa de saber antes de utilizar Soliris

Não utilize Soliris

- Se tem alergia ao eculizumab, a proteínas murinas, outros anticorpos monoclonais ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

- Se não foi vacinado contra a infeção meningocócica (a menos que tome antibióticos para reduzir o risco de infeção até 2 semanas após ter sido vacinado).
- Se tem meningite.

Advertências e precauções

Advertência relativa à meningite

O tratamento com Soliris pode reduzir a resistência natural a infeções, sobretudo contra determinados organismos causadores de meningite (infeção no revestimento do cérebro).

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

Sintomas da meningite

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

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

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

Tratamento para a meningite em viagem

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

Infeções

Informe o seu médico antes de tomar Soliris se sofrer de quaisquer infeções.

Reações alérgicas

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

Crianças e adolescentes

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

Idosos

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

Outros medicamentos e Soliris

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

Gravidez e amamentação

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

Mulheres em idade fértil

As mulheres que possam engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante e até 5 meses depois do tratamento.

Gravidez

Antes de iniciar o tratamento com Soliris, informe o seu médico se estiver grávida ou se planejar engravidar. Soliris não é recomendado durante a gravidez.

Aleitamento

Soliris pode passar através do leite materno para o bebé. Por esse motivo, não deve amamentar enquanto estiver a utilizar Soliris.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Soliris contém sódio

Este medicamento contém 115 mg de sódio por frasco para injetáveis. Deve ter esta informação em consideração se estiver com ingestão controlada de sódio.

3. Como utilizar Soliris

Pelo menos 14 dias antes de iniciar o tratamento com Soliris, o seu médico administrará uma vacina contra a meningite, se esta não lhe tiver sido previamente administrada ou se o prazo da sua vacinação tiver sido ultrapassado. Se o seu filho estiver abaixo da idade de vacinação ou se você não tiver sido vacinado pelo menos 14 dias antes de iniciar o tratamento com Soliris, o seu médico irá prescrever-lhe antibióticos para reduzir o risco de infeção até 14 dias depois de ter sido vacinado.

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

Instruções para uso adequado

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

Se utilizar este medicamento para tratar a HPN

Para adultos:

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

Se utilizar este medicamento para tratar o SHUa

Para adultos:

- **Fase inicial:**
Todas as semanas, ao longo das quatro primeiras semanas, o seu médico administrará uma perfusão intravenosa de Soliris diluído. Cada perfusão consistirá numa dose de 900 mg (3 frascos de 30 ml) e demorará 25 – 45 minutos.
- **Fase de manutenção:**
 - Na quinta semana, o seu médico administrará uma perfusão intravenosa de Soliris diluído numa dose de 1.200 mg (4 frascos de 30 ml) ao longo de um período de 25 – 45 minutos.
 - Após a quinta semana, o seu médico administrará 1.200 mg de Soliris diluído, de duas em duas semanas, sob a forma de um tratamento a longo prazo.

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

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

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

Peso Corporal	Fase Inicial	Fase de Manutenção
30 a <40 kg	600 mg por semana 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

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

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

Se receber mais Soliris do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de uma consulta para receber Soliris

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

Se parar de utilizar Soliris para a HPN

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

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

- Uma diminuição significativa das contagens de glóbulos vermelhos (anemia),
- Confusão ou letargia,
- Dor torácica ou angina do peito,
- Um aumento do nível de creatinina sérica (problemas com os rins), ou
- Trombose (coagulação sanguínea).

Caso apresente quaisquer destes sintomas, contacte o seu médico.

Se parar de utilizar Soliris para o SHUa

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

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

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

Se tiver algum destes sintomas contacte o seu médico.

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

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. O seu médico discutirá consigo os efeitos secundários possíveis e explicará os riscos e benefícios de Soliris antes do tratamento.

O efeito secundário mais grave foi infeção meningocócica.

Se apresentar algum dos sintomas de meningite (ver secção 2 Advertência relativa à meningite), deve informar imediatamente o seu médico.

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

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

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas:

- infeção grave (sépsis meningocócica), bronquite, infeção por fungos (infeção por *Aspergillus*), infeção nas articulações (artrite bacteriana), constipação (nasofaringite), feridas frias (herpes simplex), infeção do sistema urinário (infeção do trato urinário), infeção viral
- número relativamente pequeno de plaquetas no sangue (trombocitopenia), contagem de glóbulos brancos baixa (leucopenia), destruição dos glóbulos vermelhos (hemólise), tensão arterial baixa
- reação alérgica grave que causa dificuldade em respirar ou tonturas (reação anafilática)
- perda de apetite
- tonturas, alterações do paladar (disgeusia)
- infeção do trato respiratório superior, tosse, nariz entupido (congestão nasal), irritação ou dor na garganta (dor faringolaríngea), corrimento nasal (rinorreia), dispneia (dificuldade em respirar)
- diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal, prisão de ventre, desconforto no estômago após as refeições (dispepsia)
- erupção na pele, perda de cabelo (alopecia), pele com comichão (prurido)
- dor nos membros ou articulações (braços e pernas), dores musculares, câibras musculares, dor de costas e de pescoço
- inchaço (edema), desconforto no peito, febre (pirexia), arrepios, sensação de cansaço (fadiga), sensação de fraqueza (astenia), sintomas do tipo gripal.

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas:

- sépsis, choque séptico, infecção nas meninges (meningite meningocócica), infecção nos pulmões (pneumonia), gastroenterite (infecção gastrointestinal), cistite, infecção do trato respiratório inferior
- infecção, infecção fúngica, acumulação de pus (abscesso), tipo de infecção da pele (celulite), gripe, infecção das gengivas, sinusite, infecção nos dentes, impetigo
- tumor de pele (melanoma), alterações da medula óssea
- coagulação anormal do sangue, aglutinação de células, fator de coagulação anormal, redução nos glóbulos vermelhos o que faz a pele ficar pálida e causa fraqueza e falta de ar, valor baixo de linfócitos, um tipo de glóbulos brancos (linfopenia), sentir os batimentos do coração (palpitações)
- hipersensibilidade
- doença relacionada com a hiperatividade da tiroide (Doença de Basedow)
- apetite reduzido
- depressão, ansiedade, incapacidade de dormir, alterações do sono, sonhos invulgares, alterações bruscas de humor
- desmaio, tremores, formiguelo em parte do corpo (parestesia)
- visão desfocada, irritação dos olhos
- zumbido nos ouvidos, vertigens
- tensão arterial elevada, desenvolvimento súbito e rápido de tensão arterial extremamente elevada, nódoas negras, afrontamentos, alterações nas veias
- hemorragia nasal
- inflamação no peritoneu (o tecido que reveste a maioria dos órgãos no abdómen), refluxo involgar dos alimentos do estômago, dor nas gengivas, distensão abdominal
- pele e/ou olhos amarelados (icterícia)
- urticária, inflamação da pele, vermelhidão da pele, pele seca, pontos vermelhos ou púrpura sob a pele, alterações da cor da pele, transpiração aumentada
- espasmo do músculo da boca, inchaço das articulações
- alterações renais, sangue na urina, dificuldade ou dor ao urinar (disúria)
- alterações menstruais, ereção espontânea
- dor no peito, dor no local da perfusão, saída anormal do medicamento administrado para fora da veia, sensação de calor
- aumento das enzimas do fígado, diminuição da proporção do volume do sangue que é ocupado pelos glóbulos vermelhos, diminuição na proteína dos glóbulos vermelhos que transporta o oxigénio
- reação relacionada com a perfusão

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico ou enfermeiro.

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Soliris

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após “VAL.”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

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

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
Após a diluição, o produto deve ser utilizado nas 24 horas subsequentes.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Soliris

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

Qual o aspeto de Soliris e conteúdo da embalagem

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

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Alexion Europe SAS
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
Tel: +33 (0) 1 47 32 36 03
França

Fabricante

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

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

Alexion Pharma International Trading
College Business and Technology Park
Blanchardstown
Dublin 15
Irlanda

Este folheto foi revisto pela última vez em.

Outras fontes de informação

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

Instruções de utilização para profissionais de saúde Manuseamento de Soliris

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

1- Como é apresentado Soliris?

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

2- Antes da administração

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

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

- Inspeção visualmente a solução de Soliris para a deteção de partículas e descoloração.
- Retire a quantidade necessária de Soliris do(s) frasco(s) utilizando uma seringa estéril.
- Transfira a dose recomendada para um saco de perfusão.
- Dilua Soliris para uma concentração final de 5 mg/ml (concentração inicial dividida por 2) adicionando a quantidade adequada de diluente ao saco de perfusão. Para doses de 300 mg, use 30 ml de Soliris (10 mg/ml) e adicione 30 ml de diluente. Para doses de 600 mg, use 60 ml de Soliris e adicione 60 ml de diluente. Para doses de 900 mg, use 90 ml de Soliris e adicione 90 ml de diluente. Para doses de 1.200 mg, use 120 ml de Soliris e adicione 120 ml de diluente. O volume final de uma solução diluída de Soliris 5 mg/ml é de 60 ml para doses de 300 mg, 120 ml para doses de 600 mg, 180 ml para doses de 900 mg ou 240 ml para doses de 1.200 mg.
- Os diluentes são solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), solução injetável de cloreto de sódio 4,5 mg/ml (0,45%) ou dextrose a 5% em água.
- Agite suavemente o saco de perfusão contendo a solução diluída de Soliris de modo a garantir uma mistura completa do medicamento e do diluente.
- Deixe a solução diluída aquecer até à temperatura ambiente [18°C – 25°C] antes da administração, por exposição ao ar ambiente.
- A solução diluída não deve ser aquecida no micro-ondas nem utilizando qualquer outra fonte de calor, excetuando a temperatura do ar ambiente.
- Elimine qualquer porção não utilizada deixada no frasco para injetáveis, na medida em que o medicamento não contém conservantes.
- A solução diluída de Soliris pode ser conservada a 2°C – 8°C por um período máximo de 24 horas antes da administração.

3- Administração

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

O doente deve ficar sob observação durante uma hora após a perfusão. No caso da ocorrência de um acontecimento adverso durante a administração de Soliris, a perfusão pode ser abrandada ou interrompida segundo o critério do médico. No caso de diminuição da velocidade da perfusão, o tempo total de administração não pode exceder duas horas em adultos e adolescentes e quatro horas em crianças com menos de 12 anos.

4- Instruções especiais de manuseamento e conservação

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após “VAL.”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.