

SOLIRIS® (eculizumab) es un medicamento con receta aprobado por la FDA que se utiliza para tratar a adultos con trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) que son positivos para anticuerpos antiacuaporina-4 (AQP4). Se desconoce si SOLIRIS es seguro y eficaz en niños y niñas con NMOSD.

quiero ayudar a hacerlo así para que yo pueda posiblemente vivir con más confianza

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD SELECCIONADA

¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de SOLIRIS?

SOLIRIS es un medicamento que afecta a tu sistema inmunitario y puede reducir la capacidad de tu sistema inmunitario para combatir infecciones.

- SOLIRIS aumenta tus posibilidades de contraer infecciones meningocócicas graves y potencialmente mortales que pueden convertirse rápidamente en mortales y causar la muerte si no se reconocen y se tratan a tiempo.
1. Debes recibir vacunas antimeningocócicas al menos 2 semanas antes de tu primera dosis de SOLIRIS si no estás vacunado/a.
 2. Si tu médico decide que necesitas tratamiento urgente con SOLIRIS, debes recibir la vacuna antimeningocócica lo antes posible.
 3. Si no te vacunaste y debes iniciar el tratamiento con SOLIRIS inmediatamente, también debes recibir dos semanas de antibióticos con tus vacunas.
 4. Si recibiste una vacuna antimeningocócica en el pasado, es posible que necesites vacunas adicionales. Tu médico decidirá si necesitas vacunas adicionales.
 5. Las vacunas antimeningocócicas reducen, pero no previenen, todas las infecciones meningocócicas. Llama a tu médico o busca atención médica de urgencia de inmediato si presentas alguno de estos signos y síntomas de una infección meningocócica: dolor de cabeza con náuseas o vómitos, dolor de cabeza y fiebre, dolor de cabeza con rigidez de cuello o de espalda, fiebre, fiebre y erupción cutánea, confusión, dolores musculares con síntomas gripales y ojos sensibles a la luz.



Escanea
para
escuchar
estas
páginas

Consulta toda la Información de seguridad importante, la Información de prescripción completa adjunta y la Guía del medicamento de SOLIRIS, incluido el RECUADRO DE ADVERTENCIA relativo a las infecciones meningocócicas graves y potencialmente mortales.



Glenice,
QUE VIVE CON NMOSD,
RECIBE SOLIRIS ACTUALMENTE.

Hazlo así
con

SOLIRIS®
(eculizumab)
Injection for Intravenous Use
300 mg/30 mL vial

tu próxima recidiva podría **cambiarlo todo**

Cuando vives con NMOSD positivo para anticuerpos anti-AQP4, es posible que te sienta menos parecido a ti mismo/a y tengas miedo de lo que te depara el futuro.

El NMOSD es una enfermedad autoinmune poco frecuente del sistema nervioso central caracterizada por recidivas. Estas recidivas son la aparición de síntomas neurológicos nuevos o que empeoran y que duran más de 24 horas cuando has estado estable durante al menos 30 días. Se producen debido a un nuevo daño en los nervios ópticos, la médula espinal o el cerebro.

Las recidivas pueden parecer diferentes para cada persona. Sin embargo, todas pueden tener consecuencias que posiblemente cambien la vida.

Los posibles síntomas de una recidiva pueden ser:



Dolor agudo



Entumecimiento u hormigueo



Cambios en la visión

Los síntomas adicionales de una recidiva incluyen, entre otros, debilidad en las extremidades, pérdida del control intestinal o vesical, náuseas intensas y vómitos, o hipo.

Asegúrate de hablar con tu médico cada vez que veas síntomas de una recidiva.

No subestimes el posible impacto de una recidiva

Es importante que hagas todo lo posible para ayudar a reducir el riesgo de recidiva. Cada uno tiene el potencial de sufrir daños permanentes.



Escanea cada código QR con la cámara de tu teléfono o tableta para seguir y escuchar esa página o páginas leídas en voz alta.

nunca sabes cuándo **puede ocurrir tu próxima recidiva**

Para entender la posibilidad de recaer de nuevo con el NMOSD positivo para anticuerpos anti-AQP4, se puede pensar que es como tener que sacar una canica de una bolsa cada día.

Si sacas una canica blanca, no tendrás una recidiva ese día. Si sacas una canica gris, sufrirás una recidiva.

Hasta el 93 % de las personas con NMOSD positivo para anticuerpos anti-AQP4 han sufrido una recidiva.



Todas las personas que viven con NMOSD positivo para anticuerpos anti-AQP4 tienen su propio riesgo único de recidiva: su propia bolsa mixta de canicas. Esto representa la probabilidad de que tengan una recidiva.

Las recidivas pueden ser impredecibles

En otras palabras, es imposible saber cuándo puedes sacar una canica gris. Sigue leyendo para saber más acerca de una forma de ayudar a reducir este riesgo.



Escanea para escuchar estas páginas

hazlo así para tomar medidas para ayudar a reducir el riesgo de recidiva

Un ensayo clínico de 3 años llamado PREVENT estudió la seguridad y eficacia de SOLIRIS® (eculizumab) en comparación con un placebo. Se permitieron algunos tratamientos adicionales dirigidos al sistema inmunitario durante el ensayo, aunque algunas personas recibieron SOLIRIS por sí solo. El objetivo principal era medir el tiempo que tardaban los participantes en tener su primera recidiva adjudicada.

Recidiva adjudicada: Un comité independiente de expertos médicos confirmó que se produjo una recidiva.

¿Quiénes se incluyeron en el ensayo?

143 adultos con NMOSD positivo para anticuerpos anti-AQP4 que promediaron aproximadamente 2 recidivas al año en los 2 años anteriores al ensayo.

- 96 adultos recibieron SOLIRIS
- 47 adultos recibieron placebo

¿Cuáles son los efectos secundarios más frecuentes en las personas con NMOSD tratadas con SOLIRIS?

Resfriado común (infección de las vías respiratorias superiores), dolor o inflamación de la nariz o la garganta (nasofaringitis), diarrea, dolor de espalda, mareos, síntomas parecidos a los de la gripe (influenza), incluyendo fiebre, dolor de cabeza, cansancio, tos, dolor de garganta y dolores corporales, dolor en las articulaciones (artralgia), irritación de la garganta (faringitis) y hematomas (contusión).



¿Qué nos dijo el ensayo clínico?

- 1 El objetivo principal se alcanzó:** Las personas que recibieron SOLIRIS tardaron más tiempo en sufrir una recidiva en comparación con las que recibieron placebo.
- 2 El riesgo de sufrir una recidiva mientras se toma SOLIRIS se redujo en un 94 % en comparación con el placebo.**
Puedes verlo como que SOLIRIS reduce el riesgo de sacar una canica gris en un 94 %.
- 3** A casi 1 año (48 semanas), el 98 % de los participantes que recibieron SOLIRIS **no presentaron recidivas** comparado al 63 % tratado con placebo.



Escanea para escuchar estas páginas

"Para mí, Soliris ayudó. Podrías tener la esperanza de un futuro posible con menos recidivas".

Glenice,
QUE VIVE CON NMOSD,
RECIBE SOLIRIS ACTUALMENTE.

SOLIRIS puede ayudar a tratar tu NMOSD positivo para anticuerpos anti-AQP4, independientemente de cuántas recidivas hayas tenido o cuándo te diagnosticaron.

Hazlo así
con
SOLIRIS®
(eculizumab)
Inyección for Intravenous Use
300 mg/30 mL vial

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD SELECCIONADA

Tu médico te entregará una Tarjeta de seguridad del paciente en la que se describe el riesgo de contraer infecciones meningocócicas. Llévala siempre contigo durante el tratamiento y durante 3 meses después de tu última dosis de SOLIRIS. Es importante mostrar esta tarjeta a cualquier médico o personal de enfermería para ayudarles a diagnosticar y tratar rápidamente.

SOLIRIS solo se encuentra disponible a través del programa llamado REMS de SOLIRIS. Antes de que puedas recibir SOLIRIS, tu médico debe inscribirse en el programa REMS de SOLIRIS; asesorarte sobre el riesgo de infección meningocócica; proporcionarte información y una **Tarjeta de seguridad del paciente** sobre los síntomas y tu riesgo de infección meningocócica (como se ha comentado anteriormente); y asegurarte que estás vacunado con la vacuna antimeningocócica y, si es necesario, volver a vacunarte con la vacuna antimeningocócica. Pregunta a tu médico si no estás seguro/a de si necesitas volver a vacunarte.

Consulta toda la Información de seguridad importante, la Información de prescripción completa adjunta y la Guía del medicamento de SOLIRIS, incluido el RECUADRO DE ADVERTENCIA relativo a las infecciones meningocócicas graves y potencialmente mortales.

hazlo así para estar preparado para iniciar el tratamiento



Las vacunas antimeningocócicas son necesarias antes de iniciar el tratamiento debido a cómo funciona SOLIRIS. SOLIRIS disminuye la capacidad del sistema inmunitario para combatir infecciones.



El complemento forma parte de tu sistema inmunitario

El complemento forma parte de tu sistema inmunitario que normalmente ayuda a combatir las infecciones. También se cree que desempeña un papel en el NMOSD positivo para anticuerpos anti-AQP4.



SOLIRIS inhibe el complemento

SOLIRIS es el primer inhibidor del complemento aprobado por la FDA para el tratamiento de adultos con NMOSD positivo para anticuerpos anti-AQP4. Sin embargo, se desconoce la forma exacta en que SOLIRIS funciona como tratamiento para el NMOSD.



Mayor riesgo de infecciones

Dado que SOLIRIS inhibe el complemento, aumenta tus posibilidades de contraer infecciones meningocócicas. SOLIRIS también puede aumentar el riesgo de contraer otros tipos de infecciones graves.



La vacunación reduce el riesgo

Las vacunas antimeningocócicas reducen el riesgo de infecciones meningocócicas, pero no las previenen todas. Estas vacunas son necesarias antes de iniciar el tratamiento con SOLIRIS para asegurarse de que se utiliza de la forma más segura posible.

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD SELECCIONADA

SOLIRIS también puede aumentar el riesgo de contraer otros tipos de infecciones graves. Algunas personas pueden estar en riesgo de infecciones graves con gonorrea. Pueden producirse ciertas infecciones fúngicas (*Aspergillus*) si tomas SOLIRIS y tienes un sistema inmunitario débil o un recuento bajo de glóbulos blancos.

¿Quiénes no deben recibir SOLIRIS?

No recibas SOLIRIS si tienes una infección meningocócica o no te has vacunado contra la infección meningocócica, a menos que tu médico decida que es necesario un tratamiento urgente con SOLIRIS.

Antes de recibir SOLIRIS, informa a tu médico sobre todas tus afecciones médicas, incluido si: tienes una infección o fiebre, estás embarazada o planeas quedar embarazada, y estás en periodo de lactancia o planeas amamantar. Se desconoce si SOLIRIS dañará al feto o si se excreta en la leche materna.

Consulta toda la Información de seguridad importante, la Información de prescripción completa adjunta y la Guía del medicamento de SOLIRIS, incluido el RECUADRO DE ADVERTENCIA relativo a las infecciones meningocócicas graves y potencialmente mortales.

Tu médico te hará vacunar contra el meningococo al menos 2 semanas antes de la primera dosis de SOLIRIS® (eculizumab) si aún no te vacunaste.

Si tu recibiste vacunas antimeningocócicas en el pasado, es posible que necesites vacunas adicionales antes de empezar a tomar SOLIRIS. Habla con tu médico para asegurarte de que estás al día con tus vacunas.



hazlo así para que el tratamiento forme parte de tu rutina

Para adultos con NMOSD positivo para anticuerpos anti-AQP4



vacunas

Al menos 2 semanas después de tus vacunas antimeningocócicas, estás listo para comenzar tu primera dosis de SOLIRIS® (eculizumab).



infusión

SOLIRIS va directamente a tus venas mediante una infusión intravenosa (i.v.).



35 minutos

Puedes esperar que tu infusión dure unos 35 minutos, más 1 hora de monitorización de las reacciones relacionadas con la infusión por parte de un proveedor de atención médica.



cronograma de administración de la dosis

La administración de la dosis se produce en 2 fases:

1. Durante las primeras 5 semanas, recibirás SOLIRIS una vez a la semana.
2. A partir de entonces, solo tendrás que recibir una infusión una vez cada 2 semanas.

SOLIRIS se estudió como terapia en curso. Tu médico comentará contigo la cronología del tratamiento, ya que es importante seguir el cronograma prescrito. Si omites una infusión de SOLIRIS, llama a tu médico de inmediato.

Recibe tu tratamiento donde te sientas cómodo/a

Muchas personas van a un centro de infusión, pero algunas pueden recibir sus dosis en casa dependiendo del seguro y de la ubicación. Habla con tu médico sobre qué opción es la adecuada para ti.



Escanea para escuchar estas páginas

"Recibir tratamiento cada 2 semanas me ayuda a sentirme segura de que estoy al día de mi afección".

Ilona,
QUE VIVE CON NMOSD,
RECIBE SOLIRIS ACTUALMENTE.



Hazlo así
con SOLIRIS®
(eculizumab)
Inyección for Intravenous Use
300 mg/30 mL vial

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD SELECCIONADA

Informa a tu médico sobre todas las vacunas que recibes y los medicamentos que tomas, incluidos los medicamentos con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas que podrían afectar a tu tratamiento. Es importante que hayas recibido todas las vacunas recomendadas antes de comenzar con SOLIRIS, que recibas 2 semanas de antibióticos si comienzas inmediatamente con SOLIRIS y que te mantengas al día con todas las vacunas recomendadas durante el tratamiento con SOLIRIS.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de SOLIRIS?

SOLIRIS puede causar efectos secundarios graves, incluidas reacciones graves relacionadas con la infusión. Informa a tu médico o al personal de enfermería de inmediato si tienes alguno de estos síntomas durante tu infusión de SOLIRIS: dolor de pecho, dificultad para respirar o falta de aire, hinchazón del rostro, la lengua o la garganta, y si tienes sensación de desmayo o pierdes el conocimiento. Si tienes una reacción a SOLIRIS relacionada con la infusión, es posible que tu médico deba infundirte SOLIRIS más lentamente o suspenderlo.

Consulta toda la Información de seguridad importante, la Información de prescripción completa adjunta y la Guía del medicamento de SOLIRIS, incluido el RECUADRO DE ADVERTENCIA relativo a las infecciones meningocócicas graves y potencialmente mortales.



hazlo así para obtener respuestas a tus preguntas



"Mi persona de OneSource es maravillosa. Ella llama cada dos semanas para ver cómo fue la infusión y cómo me siento. Esto me ayuda a recordar que no estoy sola".

Glenice,
QUE VIVE CON NMOSD,
RECIBE SOLIRIS ACTUALMENTE.

OneSource™ es un programa de apoyo personalizado y gratuito ofrecido por Alexion. Una vez que te inscribas, tendrás un equipo dedicado de expertos para ayudarte en cada etapa de tu tratamiento.



☎ 1.888.765.4747

✉ OneSource@alexion.com

Alexion **OneSource™**
CoPay Program

El Programa OneSource CoPay de Alexion está diseñado para ayudar a reducir tus gastos de bolsillo relacionados con el medicamento y/o la infusión. Ponte en contacto con OneSource para ver si cumples los requisitos.

El Programa OneSource CoPay de Alexion (o "Programa") paga los costos de medicamentos e infusiones que son elegibles para gastos de bolsillo, cuando proceda, asociados a productos de Alexion que reúnan los requisitos, hasta \$15,000 USD por año calendario. Al participar en el Programa, los participantes reconocen que entienden y aceptan cumplir con los Términos y Condiciones completos, disponibles en AlexionOneSource.com/CoPay.

No estás solo/a

OneSource puede ayudarte con temas como la enfermedad, el seguro, las vacunas antimeningocócicas y las infusiones.

Como primer tratamiento de su clase aprobado por la FDA, SOLIRIS:

tiene >50,000 años-paciente de datos*

está aprobado para 4 indicaciones diferentes

se estudió en 51 ensayos clínicos para múltiples afecciones

cuenta con >13 años de experiencia poscomercialización†

*Los años-paciente son un método estadístico utilizado para comprender mejor el tiempo de exposición a un medicamento determinado.

†La experiencia poscomercialización de un medicamento se define como el tiempo transcurrido desde que fue aprobado por primera vez por la FDA para su indicación original.

Consulta toda la Información de seguridad importante, la Información de prescripción completa adjunta y la Guía del medicamento de SOLIRIS, incluido el RECUADRO DE ADVERTENCIA relativo a las infecciones meningocócicas graves y potencialmente mortales.



encuentra a otras personas como tú en la comunidad de NMOSD



Recursos de Alexion para adultos con NMOSD positivo para anticuerpos anti-AQP4



Asiste a un programa sobre NMOSD

Pregunta, escucha y aprende en un programa gratuito que tiene lugar este mes.

AlexionNMOSDEvents.com



Conéctate con alguien con quien puedas relacionarte

Habla individualmente por teléfono con otro adulto que tenga NMOSD positivo para anticuerpos anti-AQP4.

NMOSDPeerConnects.com



Encuentra un gerente de educación para pacientes (Patient Education Manager, PEM)

Un PEM puede proporcionar educación y conexión con la comunidad local.

Grupos de apoyo del paciente



SumairaFoundation.org



GuthyJacksonFoundation.org



WeAreSRNA.org

Consulta toda la Información de seguridad importante, la Información de prescripción completa adjunta y la Guía del medicamento de SOLIRIS, incluido el RECUADRO DE ADVERTENCIA relativo a las infecciones meningocócicas graves y potencialmente mortales.

Hazlo así con SOLIRIS® (eculizumab) Injection for Intravenous Use 300 mg/30 mL vial





ayuda a hacerlo así para que vivas con más confianza



¿Listo/a para dar los pasos hacia la posibilidad de tener menos recidivas?
Habla con tu médico para ver si SOLIRIS® (eculizumab) es adecuado para ti.

Visita [SOLIRISNMOSD.com](https://www.solirisnmosd.com) para obtener más detalles.

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD SELECCIONADA

Los efectos secundarios más frecuentes en las personas con NMOSD tratadas con SOLIRIS incluyen: resfriado común (infección de las vías respiratorias superiores), dolor o inflamación de la nariz o la garganta (nasofaringitis), diarrea, dolor de espalda, mareos, síntomas parecidos a los de la gripe (influenza), incluyendo fiebre, dolor de cabeza, cansancio, tos, dolor de garganta y dolores corporales, dolor en las articulaciones (artralgia), irritación de la garganta (faringitis) y hematomas (contusión). Informa a tu médico cualquier efecto secundario que te moleste o que no desaparezca. Estos no son todos los efectos secundarios posibles de SOLIRIS. Para obtener más información, consulta con tu médico o farmacéutico. Llama a tu médico para recibir asesoramiento acerca de los efectos secundarios. Te recomendamos que informes los efectos secundarios negativos de los fármacos de venta con receta a la FDA. Visita MedWatch o llama al 1-800-FDA-1088.

INDICACIÓN

¿Qué es SOLIRIS?

SOLIRIS es un medicamento con receta que se utiliza para tratar a adultos con una enfermedad conocida como trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) que son positivos para anticuerpos antiacuaporina-4 (AQP4). Se desconoce si SOLIRIS es seguro y eficaz en niños y niñas con NMOSD.

Consulta toda la Información de seguridad importante, la Información de prescripción completa adjunta y la Guía del medicamento de SOLIRIS, incluido el RECUADRO DE ADVERTENCIA relativo a las infecciones meningocócicas graves y potencialmente mortales.

Hazlo así
con

SOLIRIS[®]
(eculizumab)
Injection for Intravenous Use
300 mg/30 mL vial

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar SOLIRIS de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de SOLIRIS.

Inyección SOLIRIS® (eculizumab) para uso intravenoso
Aprobación inicial en EE. UU.: 2007

ADVERTENCIA: INFECCIONES MENINGOCÓCICAS GRAVES

Consulte la información de prescripción completa para conocer el recuadro de advertencias completo.

Se produjeron infecciones meningocócicas potencialmente mortales y mortales en pacientes tratados con Soliris y pueden volverse potencialmente mortales o mortales rápidamente si no se las reconoce y trata anticipadamente (5.1).

- Cumpla con las recomendaciones más actualizadas del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) acerca de la vacuna antimeningocócica en pacientes con deficiencias del complemento (5.1).
- Inmunice a los pacientes con vacunas antimeningocócicas al menos 2 semanas antes de administrar la primera dosis de Soliris, a menos que los riesgos de retrasar la terapia con Soliris superen los riesgos de desarrollar una infección meningocócica. (Consulte *Advertencias y precauciones* [5.1] para obtener orientación adicional sobre el control del riesgo de una infección meningocócica).
- La vacunación reduce, pero no elimina, el riesgo de infecciones meningocócicas. Monitoree a los pacientes para detectar signos tempranos de infecciones meningocócicas, y evalúe de inmediato si se sospecha la presencia de infección.

Soliris solamente está disponible mediante un programa restringido en virtud de la Estrategia de evaluación y mitigación del riesgo (REMS). En virtud de REMS de Soliris, las personas que extienden recetas deben inscribirse en el programa (5.1).

INDICACIONES Y USO

Soliris es un inhibidor del complemento indicado para lo siguiente:

- El tratamiento de pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) para reducir la hemólisis (1.1).
- El tratamiento de pacientes con síndrome urémico hemolítico atípico (atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS) para inhibir la microangiopatía trombótica mediada por el complemento (1.2).
Limitación de uso
SOLIRIS no está indicado para tratar a pacientes con síndrome urémico hemolítico relacionado con la toxina Shiga por E. Coli (STEC-HUS).
- El tratamiento de la miastenia grave generalizada (generalized myasthenia gravis, gMG) en pacientes adultos que son positivos para anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina (anti-acetylcholine receptor, AchR) (1.3).

- El tratamiento del trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD) en pacientes adultos que son positivos para anticuerpos contra la acuaporina-4 (AQP4) (1.4).

POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN

Para infusión intravenosa solamente

Régimen de administración de dosis para PNH: (2.2)

Régimen de administración de dosis para aHUS: (2.3)

Régimen de administración de dosis para gMG y NMOSD: (2.4)

FORMAS Y CONCENTRACIONES FARMACÉUTICAS

Inyección: 300 mg/30 ml (10 mg/ml) en un vial de dosis única (3).

CONTRAINDICACIONES

Soliris está contraindicado en los siguientes casos:

- Pacientes con infección por *Neisseria meningitidis*, grave no resuelta (4).
- Pacientes que actualmente no están vacunados contra *Neisseria meningitidis*, a menos que los riesgos de retrasar el tratamiento con Soliris superen los riesgos de desarrollar una infección meningocócica (5.1).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Interrumpa Soliris en pacientes que reciben tratamiento para infecciones meningocócicas graves (5.1).
- Tenga cuidado al administrar Soliris a pacientes con cualquier otra infección sistémica (5.2).
- Reacciones relacionadas con la infusión: monitoree a los pacientes durante la infusión, interrúmpala en caso de reacciones e implemente medidas de apoyo apropiadas (5.5).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en el ensayo aleatorizado sobre PNH ($\geq 10\%$ en general y más cantidad que con placebo) son dolor de cabeza, nasofaringitis, dolor de espalda y náuseas (6.1).

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en ensayos prospectivos de un grupo único sobre aHUS ($\geq 20\%$) son dolor de cabeza, diarrea, hipertensión, infección de las vías respiratorias superiores, dolor abdominal, vómitos, nasofaringitis, anemia, tos, edema periférico, náuseas, infecciones de las vías urinarias, pirexia (6.1).

La reacción adversa informada con más frecuencia en el ensayo clínico controlado con placebo sobre gMG ($\geq 10\%$) es dolor musculoesquelético (6.1).

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en el ensayo controlado con placebo sobre NMOSD ($\geq 10\%$) son infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, diarrea, dolor de espalda, mareos, gripe, artralgia, faringitis y contusión (6.1).

Para informar SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Alexion Pharmaceuticals, Inc. llamando al 1-844-259-6783 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

Consulte la sección 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisión: noviembre de 2020

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*	3	FORMAS Y CONCENTRACIONES FARMACÉUTICAS	11	DESCRIPCIÓN
ADVERTENCIA: INFECCIONES MENINGOCÓCICAS GRAVES	4	CONTRAINDICACIONES	12	FARMACOLOGÍA CLÍNICA
1 INDICACIONES Y USO	5	ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	13	12.1 Mecanismo de acción
1.1 Hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH)	5.1	5.1 Infecciones meningocócicas graves	12.2 Farmacodinámica	12.3 Farmacocinética
1.2 Síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS)	5.2	5.2 Otras infecciones	13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA	13.1 Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad
1.3 Miastenia grave generalizada (gMG)	5.3	5.3 Monitoreo de las manifestaciones de la enfermedad después de la discontinuación de Soliris	14 ESTUDIOS CLÍNICOS	14.1 Hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH)
1.4 Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD)	5.4	5.4 Prevención y control de la trombosis	14.2 Síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS)	14.3 Miastenia grave generalizada (gMG)
2 POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN	6	5.5 Reacciones relacionadas con la infusión	14.4 Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD)	16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
2.1 Profilaxis y vacunación recomendadas	6.1	6 REACCIONES ADVERSAS	17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE	
2.2 Régimen de administración de dosis recomendado – PNH	6.2	6.1 Experiencia en ensayos clínicos		
2.3 Régimen de administración de dosis recomendado – aHUS	6.3	6.2 Inmunogenicidad		
2.4 Régimen de administración de dosis recomendado – gMG y NMOSD	8	6.3 Experiencia posterior a la comercialización		
2.5 Ajuste de dosis en el caso de plasmaféresis, recambio de plasma o infusión de plasma fresco congelado	8.1	8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS		
2.6 Preparación	8.2	8.1 Embarazo		
2.7 Administración	8.4	8.2 Lactancia		
	8.4	8.4 Uso pediátrico		
	8.5	8.5 Uso geriátrico		

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: INFECCIONES MENINGOCÓCICAS GRAVES

Se produjeron infecciones meningocócicas potencialmente mortales y mortales en pacientes que recibieron tratamiento con Soliris. La infección meningocócica puede volverse potencialmente mortal o mortal rápidamente si no se la detecta y trata a tiempo (consulte *Advertencias y precauciones* [5.1]).

- Cumpla con las recomendaciones más actualizadas del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) acerca de la vacuna antimeningocócica en pacientes con deficiencias del complemento.
- Inmunice a los pacientes con vacunas antimeningocócicas al menos 2 semanas antes de administrar la primera dosis de Soliris, a menos que los riesgos de retrasar la terapia con Soliris superen el riesgo de desarrollar una infección meningocócica. (Consulte *Advertencias y precauciones* [5.1] para obtener orientación adicional sobre el control del riesgo de una infección meningocócica).
- La vacunación reduce, pero no elimina, el riesgo de infecciones meningocócicas. Monitoree a los pacientes para detectar signos tempranos de infecciones meningocócicas, y evalúe de inmediato si se sospecha la presencia de infección.

Soliris solamente está disponible mediante un programa restringido en virtud de la Estrategia de evaluación y mitigación del riesgo (REMS). En virtud de REMS de Soliris, las personas que extienden recetas deben inscribirse en el programa (consulte *Advertencias y precauciones* [5.1]). Encontrará la inscripción en el programa REMS de Soliris e información adicional llamando al número de teléfono: 1-888-SOLIRIS (1-888-765-4747) o escribiendo al sitio web www.solirisrems.com.

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH)

Soliris está indicado para el tratamiento de pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH) para reducir la hemólisis.

1.2 Síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS)

Soliris está indicado para el tratamiento de pacientes con síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS) para inhibir la microangiopatía trombótica mediada por el complemento.

Limitación de uso

SOLIRIS no está indicado para tratar a pacientes con síndrome urémico hemolítico relacionado con la toxina Shiga por E. Coli (STEC-HUS).

1.3 Miastenia grave generalizada (gMG)

Soliris está indicado para el tratamiento de la miastenia grave generalizada (gMG) en pacientes adultos que son positivos para anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina (AchR).

1.4 Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD)

Soliris está indicado para el tratamiento del trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) en pacientes adultos que son positivos para anticuerpos contra la acuaporina-4 (AQP4).

2 POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Profilaxis y vacunación recomendadas

Vacune a los pacientes conforme a las pautas del ACIP actuales para reducir el riesgo de infección grave (consulte *Advertencias y precauciones* [5.1 y 5.2]).

Proporcione dos semanas de profilaxis con fármacos antibacterianos a los pacientes si se debe iniciar Soliris de inmediato y las vacunas se administran menos de dos semanas antes de comenzar la terapia con Soliris.

Los profesionales de atención médica que extienden recetas de Soliris deben inscribirse en el REMS de Soliris (consulte *Advertencias y precauciones* [5.1]).

2.2 Régimen de administración de dosis recomendado – PNH

Para pacientes mayores de 18 años de edad, la terapia con Soliris consta de lo siguiente:

- 600 mg semanales durante las primeras 4 semanas, seguidos por
- 900 mg para la quinta dosis 1 semana después, luego
- 900 mg cada 2 semanas a partir de entonces.

Administre Soliris en los momentos del régimen de administración de dosis recomendado, o dentro de los dos días de esos momentos (*consulte Advertencias y precauciones [5.4]*).

2.3 Régimen de administración de dosis recomendado – aHUS

Para pacientes mayores de 18 años de edad, la terapia con Soliris consta de lo siguiente:

- 900 mg semanales durante las primeras 4 semanas, seguidos por
- 1200 mg para la quinta dosis 1 semana después, luego
- 1200 mg cada 2 semanas a partir de entonces.

Para los pacientes menores de 18 años de edad, administre Soliris según el peso corporal, conforme al siguiente cronograma (Tabla 1):

Tabla 1: Recomendaciones de administración de dosis en pacientes con aHUS menores de 18 años de edad

Peso corporal del paciente	Inducción	Mantenimiento
40 kg y más	900 mg semanalmente x 4 dosis	1200 mg en la semana 5, luego 1200 mg cada 2 semanas
entre 30 y menos de 40 kg	600 mg semanalmente x 2 dosis	900 mg en la semana 3, luego 900 mg cada 2 semanas
entre 20 y menos de 30 kg	600 mg semanalmente x 2 dosis	600 mg en la semana 3, luego 600 mg cada 2 semanas
entre 10 y menos de 20 kg	600 mg semanalmente x 1 dosis	300 mg en la semana 2, luego 300 mg cada 2 semanas
entre 5 y menos de 10 kg	300 mg semanalmente x 1 dosis	300 mg en la semana 2, luego 300 mg cada 3 semanas

Administre Soliris en los momentos del régimen de administración de dosis recomendado, o dentro de los dos días de esos momentos.

2.4 Régimen de administración de dosis recomendado – gMG y NMOSD

Para pacientes adultos con miastenia grave generalizada o trastorno del espectro de la neuromielitis óptica, la terapia con Soliris consta de lo siguiente:

- 900 mg semanales durante las primeras 4 semanas, seguidos por
- 1200 mg para la quinta dosis 1 semana después, luego
- 1200 mg cada 2 semanas a partir de entonces.

Administre Soliris en los momentos del régimen de administración de dosis recomendado, o dentro de los dos días de esos momentos.

2.5 Ajuste de dosis en el caso de plasmaféresis, recambio de plasma o infusión de plasma fresco congelado

Para pacientes adultos y pediátricos con aHUS y pacientes adultos con gMG o NMOSD, es necesaria una administración de dosis de Soliris complementaria en el entorno de plasmaféresis concomitante o recambio de plasma (plasma exchange, PE), o de infusión de plasma (plasma infusion, PI) fresco congelado (Tabla 2).

Tabla 2: Dosis complementaria de Soliris después de PE/PI

Tipo de intervención con plasma	Dosis de Soliris más reciente	Dosis de Soliris complementaria con cada intervención con plasma	Momento en el que se realizó la dosis de Soliris complementaria
Plasmaféresis o recambio de plasma	300 mg	300 mg por cada sesión de plasmaféresis o recambio de plasma	Dentro de los 60 minutos después de cada sesión de plasmaféresis o recambio de plasma
	≥600 mg	600 mg por cada sesión de plasmaféresis o recambio de plasma	
Infusión de plasma fresco congelado	≥300 mg	300 mg por infusión de plasma fresco congelado	60 minutos antes de cada infusión de plasma fresco congelado

2.6 Preparación

Diluya Soliris en una concentración de aditivos final de 5 mg/ml siguiendo los pasos que aparecen a continuación:

- retire la cantidad necesaria de Soliris del vial con una jeringa esterilizada;
- transfiera la dosis recomendada a una bolsa de infusión;
- diluya Soliris hasta una concentración final de 5 mg/ml agregando la cantidad adecuada (mismo volumen de diluyente que el volumen de fármaco) de inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, Farmacopea de EE. UU. (United States Pharmacopeia, USP); inyección de cloruro de sodio al 0.45 %, USP; inyección de dextrosa en agua al 5 %, USP; o inyección de Ringer, USP a la bolsa de infusión.

El volumen final de la infusión mezclada de 5 mg/ml de Soliris es 60 ml para dosis 300 mg, 120 ml para dosis de 600 mg, 180 ml para dosis de 900 mg o 240 ml para dosis de 1200 mg (Tabla 3).

Tabla 3: Preparación y reconstitución de Soliris

Dosis de Soliris	Volumen de diluyente	Volumen final
300 mg	30 ml	60 ml
600 mg	60 ml	120 ml
900 mg	90 ml	180 ml
1200 mg	120 ml	240 ml

Invierta suavemente la bolsa de infusión que contiene la solución de Soliris diluida para asegurar que el producto y el diluyente se mezclen por completo. Deseche cualquier porción sin usar que haya quedado en el vial, ya que el producto no contiene conservantes.

Antes de su administración, deje que la mezcla se ajuste a la temperatura ambiente (18°-25° C, 64°-77° F). No caliente la mezcla en un microondas ni con ninguna fuente de calor que no sea la temperatura atmosférica ambiente. Los productos farmacéuticos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar partículas y alteración del color antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.

2.7 Administración

Administre solamente como infusión intravenosa.

No administre como inserción intravenosa o inyección en bolo.

Administre la mezcla de Soliris por infusión intravenosa durante 35 minutos en adultos y durante entre 1 y 4 horas en pacientes pediátricos mediante alimentación por gravedad, una bomba tipo jeringa o una bomba de infusión. Las soluciones mezcladas de Soliris son estables durante 24 horas a 2°-8° C (36°-46° F) y a temperatura ambiente.

Si se produce una reacción adversa durante la administración de Soliris, la infusión puede ralentizarse o detenerse según el criterio del médico. Si la infusión se ralentiza, el tiempo total de la infusión no debe exceder las dos horas en adultos. Monitoree al paciente durante, al menos, una hora después de haberse completado la infusión para detectar signos o síntomas de una reacción relacionada con la infusión.

3 FORMAS Y CONCENTRACIONES FARMACÉUTICAS

Inyección: 300 mg/30 ml (10 mg/ml) como solución incolora y transparente en un vial de dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

Soliris está contraindicado en los siguientes casos:

- Pacientes con infección por *Neisseria meningitidis* grave no resuelta (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).
- Pacientes que actualmente no están vacunados contra *Neisseria meningitidis*, a menos que los riesgos de retrasar el tratamiento con Soliris superen los riesgos de desarrollar una infección meningocócica (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Infecciones meningocócicas graves

Riesgo y prevención

Se produjeron infecciones meningocócicas potencialmente mortales en pacientes que recibieron tratamiento con Soliris. El uso de Soliris aumenta la susceptibilidad de un paciente de contraer infecciones meningocócicas graves (septicemia y/o meningitis). Soliris está asociado con un riesgo aproximadamente 2,000 veces mayor de contraer la enfermedad por meningococo en comparación con la tasa anual de la población general de EE. UU. (0.14 por cada población de 100,000 en el 2015).

Vacune contra la enfermedad por meningococo conforme a las recomendaciones más actualizadas del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) para pacientes con deficiencias del complemento. Vuelva a vacunar a los pacientes de conformidad con las recomendaciones del ACIP, teniendo en cuenta la duración de la terapia con Soliris.

Inmune a los pacientes sin antecedentes de vacuna antimeningocócica al menos 2 semanas antes de recibir la primera dosis de Soliris. Si se indica terapia con Soliris urgente en un paciente sin vacunar, administre al paciente la(s) vacuna(s) antimeningocócica(s) lo antes posible y administre profilaxis con fármacos antibacterianos durante dos semanas.

En estudios clínicos prospectivos, 75/100 pacientes con aHUS recibieron tratamiento con Soliris menos de 2 semanas después de haber recibido la vacuna antimeningocócica, y 64 de estos 75 pacientes recibieron antibióticos para la profilaxis de la infección meningocócica hasta, al menos, 2 semanas después de la vacuna antimeningocócica. Aún no se han establecido los riesgos y beneficios de la profilaxis con antibióticos para la prevención de infecciones meningocócicas en pacientes que reciben Soliris.

La vacunación reduce, pero no elimina, el riesgo de infecciones meningocócicas. En estudios clínicos, 2 de 196 pacientes con PNH desarrollaron infecciones meningocócicas graves mientras recibían tratamiento con Soliris; ambos se habían vacunado (*consulte Reacciones adversas [6.1]*). En estudios clínicos entre pacientes sin PNH, se produjo meningitis meningocócica en un paciente sin vacunar. Además, 3 de 130 pacientes con aHUS, que habían sido vacunados previamente, desarrollaron infecciones meningocócicas mientras recibían tratamiento con Soliris (*consulte Reacciones adversas [6.1]*).

Monitoree atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas tempranos de infección meningocócica y, si se sospecha la presencia de infección, evalúe a los pacientes de inmediato. Una infección meningocócica puede volverse potencialmente mortal rápidamente o causar la muerte si no se la detecta y trata a tiempo. Interrumpa Soliris en pacientes que están recibiendo tratamiento para infecciones meningocócicas graves.

REMS

Debido al riesgo de infecciones meningocócicas, Soliris solamente está disponible mediante un programa restringido en virtud de la Estrategia de evaluación y mitigación del riesgo (REMS). En virtud de REMS de Soliris, las personas que extienden recetas deben inscribirse en el programa.

Las personas que extienden recetas deben asesorar a los pacientes acerca del riesgo de infección meningocócica, proporcionar a los pacientes los materiales educativos sobre REMS, y asegurarse de que los pacientes estén vacunados con la(s) vacuna(s) antimeningocócica(s).

Encontrará la inscripción en el programa REMS de Soliris e información adicional llamando al número de teléfono: 1-888-SOLIRIS (1-888-765-4747) o escribiendo al sitio web www.solirisrems.com.

5.2 Otras infecciones

Se han informado infecciones graves con especies de *Neisseria* (además de *N. meningitidis*), incluidas infecciones gonocócicas diseminadas.

Soliris obstruye la activación del complemento terminal; por lo tanto, es posible que los pacientes tengan una mayor susceptibilidad a las infecciones, en especial con bacterias encapsuladas. Además, se produjeron infecciones por *Aspergillus* en pacientes neutropénicos y pacientes cuyo sistema inmunitario estaba comprometido. Los niños tratados con Soliris pueden tener un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves causadas por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). Administre vacunas para prevenir infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), conforme a las pautas del ACIP. Tenga cuidado al administrar Soliris a pacientes con cualquier otra infección sistémica (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

5.3 Monitoreo de las manifestaciones de la enfermedad después de la discontinuación de Soliris

Discontinuación del tratamiento para la PNH

Monitoree a los pacientes después de que interrumpan Soliris durante, al menos, 8 semanas para detectar hemólisis.

Discontinuación del tratamiento para el aHUS

Después de interrumpir Soliris, monitoree a los pacientes con aHUS durante, al menos, 12 semanas para detectar signos y síntomas de complicaciones de la microangiopatía trombótica (thrombotic microangiopathy, TMA). En ensayos clínicos sobre aHUS, 18 pacientes (5 en los estudios prospectivos) interrumpieron el tratamiento con Soliris. Se produjeron complicaciones de la TMA después de una dosis omitida en 5 pacientes, y 4 de esos 5 pacientes volvieron a recibir Soliris.

Entre los signos y síntomas clínicos de la TMA se incluyen cambios en el estado mental, convulsiones, angina, disnea o trombosis. Además, la aparición de dos, o la medición repetida de cualquiera de los siguientes cambios en los parámetros de laboratorio, pueden identificar una complicación de la TMA: disminución del recuento de plaquetas del 25 % o más en comparación con el inicio o el recuento de plaquetas máximo durante el tratamiento con Soliris; un aumento de los niveles de creatinina sérica del 25 % o más en comparación con el inicio o el punto más bajo durante el tratamiento con Soliris; o un aumento de los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) en suero del 25 % o más en comparación con el inicio o el punto más bajo durante el tratamiento con Soliris.

Si se producen las complicaciones de la TMA después de la discontinuación de Soliris, considere volver a implementar el tratamiento con Soliris, la terapia con plasma (plasmaféresis, recambio de plasma o infusión de plasma fresco congelado [PE/PI]) o medidas de apoyo adecuadas específicas para cada órgano.

5.4 Prevención y control de la trombosis

No se ha establecido el efecto de retirar la terapia anticoagulante durante el tratamiento con Soliris; por lo tanto, el tratamiento con Soliris no debe alterar la administración de anticoagulantes.

5.5 Reacciones relacionadas con la infusión

La administración de Soliris podría dar lugar a reacciones relacionadas con la infusión, incluidas anafilaxia u otras reacciones de hipersensibilidad. En los ensayos clínicos, ningún paciente tuvo una reacción relacionada con la infusión que provocara la discontinuación de Soliris. Interrumpa la infusión de Soliris e implemente medidas de apoyo adecuadas si se producen signos de inestabilidad cardiovascular o compromiso respiratorio.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se analizan con más detalles en otras secciones del prospecto:

- Infecciones meningocócicas graves (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*)
- Otras infecciones (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*)
- Monitoreo de las manifestaciones de la enfermedad después de la discontinuación de Soliris (*consulte Advertencias y precauciones [5.3]*)
- Prevención y control de la trombosis (*consulte Advertencias y precauciones [5.4]*)
- Reacciones relacionadas con la infusión (*consulte Advertencias y precauciones [5.5]*)

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco, y posiblemente no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Las infecciones meningocócicas son las reacciones adversas más importantes que presentan los pacientes que reciben Soliris. En estudios clínicos sobre PNH, dos pacientes tuvieron septicemia meningocócica. Ambos pacientes habían recibido previamente una vacuna antimeningocócica. En estudios clínicos entre pacientes sin PNH, se produjo meningitis meningocócica en un paciente sin vacunar. También ocurrió una septicemia meningocócica en un paciente previamente vacunado inscrito en el estudio retrospectivo sobre aHUS durante el período de seguimiento posterior al estudio (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

PNH

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Soliris en 196 pacientes adultos con PNH, de entre 18 y 85 años, de los cuales el 55 % era de sexo femenino. Todos tenían signos o síntomas de hemólisis intravascular. Soliris se estudió en un estudio clínico controlado con placebo (estudio 1 sobre PNH, en el que 43 pacientes recibieron Soliris y 44, placebo); un estudio clínico de grupo único (estudio 2 sobre PNH); y un estudio de extensión a largo plazo (E05-001). Se expuso a 182 pacientes durante más de un año. Todos los pacientes recibieron el régimen de administración de dosis de Soliris recomendado.

La Tabla 4 resume las reacciones adversas que se produjeron con un índice de ocurrencia numéricamente mayor en el grupo de Soliris que en el grupo de placebo, y a una tasa de 5 % o más entre los pacientes tratados con Soliris.

Tabla 4: Reacciones adversas informadas en el 5 % o más de los pacientes con PNH tratados con Soliris y más cantidad que con placebo en el estudio clínico controlado

Reacción	Soliris (N = 43) N (%)	Placebo (N = 44) N (%)
Dolor de cabeza	19 (44)	12 (27)
Nasofaringitis	10 (23)	8 (18)
Dolor de espalda	8 (19)	4 (9)
Náuseas	7 (16)	5 (11)
Fatiga	5 (12)	1 (2)
Tos	5 (12)	4 (9)
Infecciones por herpes simple	3 (7)	0
Sinusitis	3 (7)	0
Infección de las vías respiratorias	3 (7)	1 (2)
Estreñimiento	3 (7)	2 (5)
Mialgia	3 (7)	1 (2)
Dolor en las extremidades	3 (7)	1 (2)
Enfermedad similar a la gripe	2 (5)	1 (2)

En el estudio clínico controlado con placebo, se produjeron reacciones adversas graves en 4 (9 %) pacientes que recibían Soliris y 9 (21 %) pacientes que recibían placebo. Estas reacciones graves incluyeron infecciones y evolución de la PNH. No se produjeron muertes en el estudio y ningún paciente que recibía Soliris presentó un evento trombotico; se produjo un evento trombotico en un paciente que recibía placebo.

Entre los 193 pacientes con PNH tratados con Soliris en el grupo único, el estudio clínico o el estudio de seguimiento, las reacciones adversas fueron similares a las informadas en el estudio clínico controlado con placebo. Se produjeron eventos adversos graves entre el 16 % de los pacientes en estos estudios. Las reacciones adversas graves más frecuentes informadas fueron infección viral (2 %), dolor de cabeza (2 %), anemia (2 %) y pirexia (2 %).

aHUS

La seguridad de la terapia con Soliris en pacientes con aHUS se evaluó en cuatro estudios de un solo grupo, prospectivos: tres realizados en pacientes adultos y adolescentes (estudios C08-002A/B, C08-003A/B, y C10-004), uno realizado en pacientes pediátricos y adolescentes (estudio C10-003); y un estudio retrospectivo (estudio C09-001r).

Los datos que se describen a continuación derivaron de 78 pacientes adultos y adolescentes con aHUS en los estudios C08-002A/B, C08-003A/B y C10-004. Todos los pacientes recibieron la dosis de Soliris recomendada. La exposición mediana fue de 67 semanas (intervalo: 2-145 semanas). La Tabla 5 resume todos los eventos adversos informados en al menos el 10 % de los pacientes en los estudios C08-002A/B, C08-003A/B y C10-004 combinados.

Tabla 5: Incidencia por paciente de eventos adversos en el 10 % o más de los pacientes adolescentes y adultos inscritos en los estudios C08-002A/B, C08-003A/B y C10-004 por separado y en total

	Número (%) de pacientes			
	C08-002A/B (N = 17)	C08-003A/B (N = 20)	C10-004 (N = 41)	Total (N = 78)
Trastornos vasculares				
Hipertensión ^a	10 (59)	9 (45)	7 (17)	26 (33)
Hipotensión	2 (12)	4 (20)	7 (17)	13 (17)
Infecciones e infestaciones				
Bronquitis	3 (18)	2 (10)	4 (10)	9 (12)
Nasofaringitis	3 (18)	11 (55)	7 (17)	21 (27)
Gastroenteritis	3 (18)	4 (20)	2 (5)	9 (12)
Infección de las vías respiratorias superiores	5 (29)	8 (40)	2 (5)	15 (19)
Infección de las vías urinarias	6 (35)	3 (15)	8 (20)	17 (22)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	8 (47)	8 (40)	12 (32)	29 (37)
Vómitos	8 (47)	9 (45)	6 (15)	23 (30)
Náuseas	5 (29)	8 (40)	5 (12)	18 (23)
Dolor abdominal	3 (18)	6 (30)	6 (15)	15 (19)

	Número (%) de pacientes			
	C08-002A/B (N = 17)	C08-003A/B (N = 20)	C10-004 (N = 41)	Total (N = 78)
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	7 (41)	10 (50)	15 (37)	32 (41)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	6 (35)	7 (35)	7 (17)	20 (26)
Leucopenia	4 (24)	3 (15)	5 (12)	12 (15)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	4 (24)	2 (10)	5 (12)	11 (14)
Trastornos renales y urinarios				
Deterioro renal	5 (29)	3 (15)	6 (15)	14 (18)
Proteinuria	2 (12)	1 (5)	5 (12)	8 (10)
Trastornos mediastínicos, torácicos y respiratorios				
Tos	4 (24)	6 (30)	8 (20)	18 (23)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Fatiga	3 (18)	4 (20)	3 (7)	10 (13)
Edema periférico	5 (29)	4 (20)	9 (22)	18 (23)
Pirexia	4 (24)	5 (25)	7 (17)	16 (21)
Astenia	3 (18)	4 (20)	6 (15)	13 (17)
Trastorno de los ojos	5 (29)	2 (10)	8 (20)	15 (19)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipotasemia	3 (18)	2 (10)	4 (10)	9 (12)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)				
	1 (6)	6 (30)	1 (20)	8 (10)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción	2 (12)	3 (15)	6 (15)	11 (14)
Prurito	1 (6)	3 (15)	4 (10)	8 (10)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia	1 (6)	2 (10)	7 (17)	10 (13)
Dolor de espalda	3 (18)	3 (15)	2 (5)	8 (10)

^a Incluye los términos preferidos hipertensión, hipertensión acelerada e hipertensión maligna.

En los estudios C08-002A/B, C08-003A/B y C10-004 combinados, el 60 % (47/78) de los pacientes tuvieron un evento adverso grave (serious adverse event, SAE). Los SAE más frecuentemente informados fueron infecciones (24 %), hipertensión (5 %), insuficiencia renal crónica (5 %) y deterioro renal (5 %). Cinco pacientes interrumpieron la administración de Soliris debido a eventos adversos; tres debido al empeoramiento de la función renal, uno debido a un nuevo diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y uno debido a meningitis meningocócica.

El estudio C10-003 incluyó a 22 pacientes pediátricos y adolescentes, de los cuales 18 pacientes tenían menos de 12 años de edad. Todos los pacientes recibieron la dosis de Soliris recomendada. La exposición mediana fue de 44 semanas (intervalo: 1 dosis-87 semanas).

La Tabla 6 resume todos los eventos adversos informados en al menos el 10 % de los pacientes inscritos en el estudio C10-003.

Tabla 6: Incidencia por paciente de reacciones adversas en el 10 % o más de los pacientes inscritos en el estudio C10-003

	1 mes a <12 años (N = 18)	Total (N = 22)
Trastornos de los ojos		
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	6 (33)	7 (32)
Diarrea	5 (28)	7 (32)
Vómitos	4 (22)	6 (27)
Dispepsia	0	3 (14)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Pirexia	9 (50)	11 (50)
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías respiratorias superiores	5 (28)	7 (32)
Nasofaringitis	3 (17)	6 (27)
Rinitis	4 (22)	4 (18)
Infección de las vías urinarias	3 (17)	4 (18)
Infección del lugar del catéter	3 (17)	3 (14)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Espasmos musculares	2 (11)	3 (14)
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	3 (17)	4 (18)
Trastornos renales y urinarios		
	3 (17)	4 (18)
Trastornos mediastínicos, torácicos y respiratorios		
Tos	7 (39)	8 (36)
Dolor orofaríngeo	1 (6)	3 (14)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	4 (22)	4 (18)
Trastornos vasculares		
Hipertensión	4 (22)	4 (18)

En el estudio C10-003, el 59 % (13/22) de los pacientes tuvieron un evento adverso grave (SAE). Los SAE más frecuentemente informados fueron hipertensión (9 %), gastroenteritis viral (9 %), pirexia (9 %) e infección de las vías respiratorias superiores (9 %). Un paciente interrumpió la administración de Soliris debido a un evento adverso (agitación intensa).

El análisis de datos de eventos adversos recopilados de manera retrospectiva de pediátricos y adultos inscritos en el estudio C09-001r (N = 30) reveló un perfil de seguridad similar al que se observó en los dos estudios prospectivos. El estudio C09-001r incluyó 19 pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad. En términos generales, la seguridad de Soliris en los pacientes pediátricos con aHUS inscritos en el estudio C09-001r pareció similar a la observada en pacientes adultos. Los eventos adversos más frecuentes (≥15 %) que se presentaron en pacientes pediátricos se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Reacciones adversas que se presentaron en al menos el 15 % de los pacientes menores de 18 años de edad inscritos en el estudio C09-001r

	Número (%) de pacientes			
	<2 años (N = 5)	<12 años (N = 10)	12 a <18 años (N = 4)	Total (N = 19)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Pirexia	4 (80)	4 (40)	1 (25)	9 (47)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	1 (20)	4 (40)	1 (25)	6 (32)
Vómitos	2 (40)	1 (10)	1 (25)	4 (21)
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías respiratorias superiores ^a	2 (40)	3 (30)	1 (25)	6 (32)
Trastornos mediastínicos, torácicos y respiratorios				
Tos	3 (60)	2 (20)	0 (0)	5 (26)
Congestión nasal	2 (40)	2 (20)	0 (0)	4 (21)
Trastornos cardíacos				
Taquicardia	2 (40)	2 (20)	0 (0)	4 (21)

^a. Incluye los términos preferidos infección de las vías respiratorias superiores y nasofaringitis.

Miastenia grave generalizada (gMG)

En un ensayo controlado con placebo de 26 semanas que evaluaba el efecto de Soliris para el tratamiento de la gMG (estudio 1 sobre gMG), 62 pacientes recibieron Soliris en el régimen de administración de dosis recomendado y 63 pacientes recibieron placebo (*consulte Estudios clínicos [14.3]*). Los pacientes tenían entre 19 y 79 años de edad, y el 66 % era de sexo femenino. En la Tabla 8 se muestran las reacciones adversas más frecuentes del estudio 1 sobre gMG que se produjeron en el ≥5 % de los pacientes que recibieron tratamiento con Soliris y con más frecuencia que con placebo.

Tabla 8: Reacciones adversas informadas en el 5 % o más de los pacientes que recibieron tratamiento con Soliris en el estudio 1 sobre gMG y con más frecuencia que en los pacientes que recibieron placebo

	Soliris (N = 62) N (%)	Placebo (N = 63) N (%)
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	5 (8)	3 (5)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Edema periférico	5 (8)	3 (5)
Pirexia	4 (7)	2 (3)
Infecciones e infestaciones		
Infecciones por el virus del herpes simple	5 (8)	1 (2)
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento		
Contusión	5 (8)	2 (3)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor musculoesquelético	9 (15)	5 (8)

Las reacciones adversas más frecuentes (≥10 %) que ocurrieron en pacientes que recibieron tratamiento con Soliris en la extensión a largo plazo del estudio 1 sobre gMG, estudio ECU-MG-302, y que no se incluyen en la Tabla 8 fueron dolor de cabeza (26 %), nasofaringitis (24 %), diarrea (15 %), artralgia (12 %), infección de las vías respiratorias superiores (11 %) y náuseas (10 %).

Trastorno del espectro de la neuromiellitis óptica (NMOSD)

En un ensayo controlado con placebo que evaluaba el efecto de Soliris para el tratamiento del NMOSD (estudio 1 sobre NMOSD), 96 pacientes recibieron Soliris en el régimen de administración de dosis recomendado y 47 pacientes recibieron placebo (*consulte Estudios clínicos [14.4]*). Los pacientes tenían entre 19 y 75 años de edad (edad media: 44 años), y el 91 % era de sexo femenino. En la Tabla 9 se muestran las reacciones adversas más frecuentes del estudio 1 sobre NMOSD que se produjeron en el ≥5 % de los pacientes que recibieron tratamiento con Soliris y con más frecuencia que con placebo.

Tabla 9: Reacciones adversas informadas en el 5 % o más de los pacientes que recibieron tratamiento con Soliris en el estudio 1 sobre NMOSD y con más frecuencia que en los pacientes que recibieron placebo

	Soliris (N = 96) N (%)	Placebo (N = 47) N (%)
Eventos/pacientes		
	1295/88	617/45
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Leucopenia	5 (5)	1 (2)
Linfopenia	5 (5)	0 (0)
Trastornos de los ojos		
Catarata	6 (6)	2 (4)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	15 (16)	7 (15)
Estreñimiento	9 (9)	3 (6)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Astenia	5 (5)	1 (2)
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías respiratorias superiores	28 (29)	6 (13)
Nasofaringitis	20 (21)	9 (19)
Gripe	11 (11)	2 (4)
Faringitis	10 (10)	3 (6)
Bronquitis	9 (9)	3 (6)
Conjuntivitis	9 (9)	4 (9)
Cistitis	8 (8)	1 (2)
Orzuelo	7 (7)	0 (0)
Sinusitis	6 (6)	0 (0)
Celulitis	5 (5)	1 (2)
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento		
Contusión	10 (10)	2 (4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	5 (5)	1 (2)

Soliris
(N = 96)
N (%)

Placebo
(N = 47)
N (%)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Dolor de espalda	14 (15)	6 (13)
Artralgia	11 (11)	5 (11)
Dolor musculoesquelético	6 (6)	0 (0)
Espasmos musculares	5 (5)	2 (4)

Trastornos del sistema nervioso

Mareos	14 (15)	6 (13)
Parestesia	8 (8)	3 (6)

Trastornos mediastínicos, torácicos y respiratorios

Dolor orofaríngeo	7 (7)	2 (4)
-------------------	-------	-------

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Alopecia	5 (5)	2 (4)
----------	-------	-------

6.2 Inmunogenicidad

Como sucede con todas las proteínas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del análisis. Además, la incidencia observada en el resultado positivo de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un análisis puede verse afectada por varios factores que incluyen la metodología del análisis, la manipulación de las muestras, el momento de la obtención de muestras, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra eculizumab en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o contra otros productos puede llevar a conclusiones erradas.

La inmunogenicidad de Soliris se evaluó usando dos inmunoanálisis diferentes para la detección de anticuerpos contra eculizumab: un análisis por inmunoabsorción ligado a enzimas (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) directo, usando el fragmento de unión a los antígenos (fragment antigen-binding, Fab) de eculizumab como objetivo para la indicación por PNH; y un análisis de puente por electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence, ECL), usando la molécula entera de eculizumab como objetivo para las indicaciones de aHUS, gMG y NMOSD, y para otros pacientes con PNH. En la población de PNH, se detectaron anticuerpos contra Soliris en 3/196 (2 %) de los pacientes usando el análisis ELISA y en 5/161 (3 %) pacientes, usando en análisis ECL. En la población de aHUS, se detectaron anticuerpos contra Soliris en 3/100 (3 %) de los pacientes usando el análisis ECL. A ninguno de los 62 pacientes con gMG se le detectaron anticuerpos contra Soliris después del tratamiento activo de 26 semanas. A dos de los 96 (2 %) pacientes con NMOSD, que recibieron tratamiento con Soliris, se les detectaron anticuerpos contra Soliris durante todo el período de tratamiento.

Se llevó a cabo un análisis neutralizante basado en el ECL con una baja sensibilidad de 2 mcg/ml para detectar anticuerpos neutralizantes para los 5 pacientes con PNH, los 3 pacientes con aHUS y los 2 pacientes con NMOSD con muestras positivas de anticuerpos contra eculizumab, usando el análisis ECL. Dos de los 161 pacientes con PNH (1.2 %), 1 de los 100 pacientes con aHUS (1 %) y ninguno de los 96 pacientes con NMOSD tuvieron valores positivos bajos para los anticuerpos neutralizantes.

No se observó una correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica.

6.3 Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso de Soliris posterior a la aprobación. Debido a que una población de tamaño incierto informa estas reacciones de manera voluntaria, no siempre es posible calcular de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a Soliris.

Infecciones mortales o graves: *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp* no especificadas

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgo

Los datos limitados sobre los resultados de los embarazos que se produjeron después del uso de Soliris en mujeres embarazadas no identificaron ninguna inquietud por resultados adversos del desarrollo específicos (*consulte Datos*). Existen riesgos para la madre y el feto relacionados con la hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH) no tratada y el síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS) en el embarazo (*consulte Consideraciones clínicas*). Los estudios en animales que usaron un análogo de la molécula de Soliris de ratón (anticuerpo murino contra el C5) mostraron tasas más altas de anomalías del desarrollo y una tasa más alta de crías muertas o moribundas en dosis 2-8 veces la dosis humana (*consulte Datos*).

Se desconoce el riesgo de base calculado de defectos congénitos principales y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de base calculado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en los embarazos clínicamente reconocidos es del 2 %-4 % y del 15 %-20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgos maternal y/o fetal/neonatal asociados con la enfermedad

La PNH en el embarazo está asociada con resultados maternos adversos, incluido empeoramiento de citopenias, eventos tromboticos, infecciones, sangrado, abortos espontáneos y aumento de la mortalidad materna; y resultados fetales adversos, incluida muerte fetal y parto prematuro.

El aHUS en el embarazo está asociado con resultados maternos adversos, incluida preeclampsia y parto prematuro; y resultados fetales/neonatales adversos, incluida restricción del crecimiento intrauterino (intrauterine growth restriction, IUGR), muerte fetal y bajo peso al nacer.

Datos

Datos en seres humanos

Un análisis combinado de datos obtenidos de manera prospectiva (50.3 %) y retrospectiva (49.7 %) en más de 300 mujeres embarazadas que tuvieron nacimientos con vida después de la exposición a Soliris no han sugerido problemas de seguridad. Sin embargo, estos datos no pueden excluir definitivamente ningún riesgo relacionado con el fármaco durante el embarazo, debido al tamaño limitado de la muestra.

Datos en animales

Los estudios de reproducción animal se realizaron en ratones usando dosis de un anticuerpo murino contra el C5 que se aproximaba 2-4 veces (dosis baja) y 4-8 veces (dosis alta) a la dosis de Soliris para seres humanos recomendada, en función de una comparación de peso corporal. Cuando se produjo la exposición animal al anticuerpo en el período de tiempo desde antes del apareamiento hasta la gestación temprana, no se observó una disminución en la fertilidad o la capacidad reproductiva. Cuando se produjo la exposición materna al anticuerpo durante la organogénesis, se observaron dos casos de displasia de retina y un caso de hernia umbilical entre las 230 crías de madres expuestas a la dosis más alta del anticuerpo; sin embargo, la exposición no aumentó los casos de pérdida del feto o muerte neonatal. Cuando se produjo la exposición materna al anticuerpo en el mismo período de tiempo desde la implantación hasta el destete, un número más alto de crías macho estaba moribundo o murió (1/25 de los controles, 2/25 del grupo de dosis baja, 5/25 del grupo de dosis alta). Las crías que sobrevivieron tuvieron desarrollo y función reproductiva normal.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgo

Si bien los datos publicados limitados no informan niveles detectables de ecuzumab en la leche materna, se sabe que la inmunoglobulina G (IgG) materna está presente en la leche materna. La información disponible no es suficiente para informar el efecto de ecuzumab en el bebé lactante. No hay datos sobre los efectos de ecuzumab en la producción de leche. Se deben considerar los beneficios para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir Soliris y cualquier posible efecto adverso en el niño lactante causado por ecuzumab o por la afección subyacente de la madre.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de Soliris para el tratamiento de la PNH, la gMG o el NMOSD en pacientes pediátricos.

Se ha establecido la seguridad y la efectividad de Soliris para el tratamiento del aHUS en pacientes pediátricos. El uso de Soliris en pacientes pediátricos para esta indicación está respaldado por evidencia de cuatro estudios clínicos adecuados y bien controlados que evaluaban la seguridad y la efectividad de Soliris para el tratamiento del aHUS. Los estudios incluyeron un total de 47 pacientes pediátricos (de entre 2 meses y 17 años). La seguridad y la efectividad de Soliris para el tratamiento del aHUS parecen similares en los pacientes pediátricos y adultos (consulte *Reacciones adversas* [6.1] y *Estudios clínicos* [14.2]).

Administre vacunas para prevenir infecciones por *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), conforme a las pautas del ACIP (consulte *Advertencias y precauciones* [5.1, 5.2]).

8.5 Uso geriátrico

Cincuenta y un pacientes de 65 años de edad o mayores (15 con PNH, 4 con aHUS, 26 con gMG y 6 con NMOSD) recibieron tratamiento con Soliris en ensayos clínicos para las indicaciones aprobadas. Si bien no se observaron diferencias aparentes relacionadas con la edad en estos estudios, la cantidad de pacientes mayores de 65 años no es suficiente para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

11 DESCRIPCIÓN

Ecuzumab, un inhibidor del complemento, es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante IgG2/4, producido por cultivo murino de células de mieloma y purificado por tecnología de bioprocesos estándar. Ecuzumab contiene regiones constantes humanas de secuencias IgG2 humanas y secuencias IgG4 humanas, y regiones murinas determinantes de la complementariedad injertadas en las regiones variables de la cadena ligera y pesada de la estructura humana. Ecuzumab está compuesto de dos cadenas pesadas de 448 aminoácidos y dos cadenas ligeras de 214 aminoácidos y tiene un peso molecular de aproximadamente 148 kDa.

La inyección de Soliris (ecuzumab) es una solución de 10 mg/ml esterilizada, transparente, incolora, sin conservantes para infusión intravenosa y se proporciona en viales de dosis única de 30 ml. El producto está formulado en pH 7 y cada vial de 30 ml contiene 300 mg de ecuzumab, polisorbato 80 (6.6 mg) (origen vegetal), cloruro de sodio (263.1 mg), fosfato sódico dibásico (53.4 mg), fosfato sódico monobásico (13.8 mg) y agua para inyección, USP.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Ecuzumab, el ingrediente activo en Soliris, es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a la proteína C5 del complemento con gran afinidad, inhibiendo así su clivaje a C5a y C5b e impidiendo la generación del complejo C5b-9 del complemento terminal.

Soliris inhibe la hemólisis intravascular terminal mediada por el complemento en pacientes con PNH y la microangiopatía trombótica (TMA) mediada por el complemento en pacientes con aHUS.

Se desconoce el mecanismo preciso mediante el cual ecuzumab ejerce su efecto terapéutico en pacientes con gMG, pero se presume que implica la reducción de la deposición del complejo C5b-9 del complemento terminal en la unión neuromuscular.

Se desconoce el mecanismo preciso mediante el cual ecuzumab ejerce su efecto terapéutico en el NMOSD, pero se presume que implica la inhibición de la deposición del complejo C5b-9 del complemento terminal inducida por anticuerpos contra la acuparina-4.

12.2 Farmacodinámica

En el estudio clínico controlado con placebo (estudio 1 sobre PNH), cuando se administró Soliris según lo recomendado disminuyeron los niveles de LDH en suero de 2200 ± 1034 u/l (media \pm [standard deviation, SD]) en el inicio a 700 ± 388 u/l para la semana uno y se mantuvo el efecto hasta el final del estudio en la semana 26 (327 ± 433 u/l) en pacientes con PNH. En el estudio clínico de un solo grupo (estudio 2 sobre PNH), se mantuvo el efecto hasta la semana 52 (consulte *Estudios clínicos* [14]).

En pacientes con PNH, aHUS, gMG y NMOSD, las concentraciones libres de C5 de <0.5 mcg/ml se correlacionaron con un bloqueo completo de la actividad del complemento terminal.

12.3 Farmacocinética

Después de las dosis de mantenimiento por vía intravenosa de 900 mg una vez cada 2 semanas en pacientes con PNH, la concentración máxima de ecuzumab en suero media \pm SD observada la semana 26 (C_{max}) era 194 ± 76 mcg/ml y la concentración mínima (C_{min}) fue de 97 ± 60 mcg/ml. Después de las dosis de mantenimiento por vía intravenosa de 1200 mg una vez cada 2 semanas en pacientes con aHUS, la C_{min} media \pm SD observada la semana 26 fue de 242 ± 101 mcg/ml. Después de las dosis de mantenimiento por vía intravenosa de 1200 mg una vez cada 2 semanas en pacientes con gMG, la C_{max} media \pm SD observada la semana 26 fue 783 ± 288 mcg/ml y la C_{min} fue 341 ± 172 mcg/ml. Después de las dosis de mantenimiento por vía intravenosa de 1200 mg una vez cada 2 semanas en pacientes con NMOSD, en la semana 24, la C_{max} media \pm SD observada fue de 877 ± 331 mcg/ml y la C_{min} fue de 429 ± 188 mcg/ml.

Se logró un equilibrio estacionario 4 semanas después de comenzar el tratamiento con ecuzumab, con una relación de acumulación de aproximadamente 2 veces en todas las indicaciones estudiadas. La población de los análisis de farmacocinética demostró que la farmacocinética de ecuzumab era lineal a la dosis e independiente del tiempo sobre el intervalo de dosis de 600 mg a 1200 mg, con variabilidad interindividual del 21 % al 38 %.

Distribución

El volumen de distribución de ecuzumab para un paciente típico de 70 kg fue de 5 l a 8 l.

Eliminación

La vida media de ecuzumab fue de aproximadamente 270 h a 414 h.

El recambio o la infusión de plasma aumentaron la depuración de ecuzumab aproximadamente 250 veces y redujeron la vida media a 1.26 h. Se recomienda la administración de dosis complementarias al administrar Soliris a pacientes que reciben infusiones o recambios de plasma (consulte *Posología y administración* [2.5]).

Poblaciones específicas

Edad, sexo y raza:

La farmacocinética de ecuzumab no se vio afectada por la edad (2 meses a 85 años), el sexo o la raza.

Deterioro Renal:

La función renal no afectó la farmacocinética de ecuzumab en pacientes con PNH (depuración de creatinina de 8 ml/min a 396 ml/min calculada usando la fórmula Cockcroft-Gault), en pacientes con aHUS (tasa de filtración glomerular [estimated glomerular filtration rate, eGFR] de 5 ml/min/1.73 m² a 105 ml/min/1.73 m² usando la fórmula de la modificación de la dieta en la enfermedad renal [Modification of Diet in Renal Disease, MDRD]) o en pacientes con gMG (eGFR de 44 ml/min/1.73 m² a 168 ml/min/1.73 m² usando la fórmula MDRD).

Interacciones farmacológicas

El tratamiento de inmunoglobulina por vía intravenosa (IVIg) puede interferir con el mecanismo de reciclaje del receptor neonatal para el Fc (neonatal Fc receptor, FcRn) de los anticuerpos monoclonales como ecuzumab y, por lo tanto, disminuir las concentraciones de ecuzumab en suero. No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con ecuzumab en pacientes tratados con IVIg.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo de ecuzumab en animales.

No se han hecho estudios de genotoxicidad con ecuzumab.

No se han estudiado los efectos de ecuzumab en la fertilidad en animales. Las inyecciones por vía intravenosa en ratones machos y hembras con un anticuerpo murino contra el C5 con hasta 4-8 veces el equivalente de la dosis clínica de Soliris no causaron efectos adversos en el apareamiento o la fertilidad.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH)

Se evaluó la seguridad y la eficacia de Soliris en pacientes con PNH con hemólisis en un estudio de 26 semanas aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (estudio 1 sobre PNH, NCT00122330); los pacientes con PNH también recibieron tratamiento con Soliris en un estudio de 52 semanas de un solo grupo (estudio 2 sobre PNH, NCT00122304) y en un estudio de extensión a largo plazo (E05-001, NCT00122317). Los pacientes recibieron la vacuna antimeningocócica antes de recibir Soliris. En todos los estudios, la dosis de Soliris fue 600 mg de fármaco del estudio cada 7 \pm 2 días durante 4 semanas, seguida de 900 mg 7 \pm 2 días después, luego 900 mg cada 14 \pm 2 días por la duración del estudio. Soliris se administró como infusión intravenosa durante 25-45 minutos.

Estudio 1 sobre PNH:

Se aleatorizó a los pacientes con PNH que habían recibido al menos cuatro transfusiones en los 12 meses anteriores, con confirmación de citometría de flujo de, al menos, 10 % de las células de PNH y recuentos de plaquetas de 100,000/microlitro, como mínimo, para que recibieran Soliris (n = 43) o placebo (n = 44). Antes de la aleatorización, todos los pacientes se sometieron a un período de observación inicial para confirmar la necesidad de una transfusión de glóbulos rojos y para identificar la concentración de hemoglobina (el "valor de referencia") que definiría los resultados de la transfusión y la estabilización de hemoglobina de cada paciente. El valor de referencia de la hemoglobina fue de 9 g/dl, o menos, en pacientes con síntomas y de 7 g/dl, o menos, en pacientes que no tenían síntomas. Los criterios de valoración relacionados con la hemólisis incluyeron el número de pacientes que lograron estabilización de la hemoglobina, la cantidad de unidades de glóbulos rojos transfundidas, la fatiga y la calidad de vida relacionada con la salud. Para lograr la designación de estabilización de hemoglobina, un paciente debía mantener una concentración de hemoglobina por encima del valor de referencia de hemoglobina y evitar cualquier transfusión de glóbulos rojos durante todo el período de 26 semanas. La hemólisis se controló principalmente por la medición de los niveles de LDH en suero, y la proporción de glóbulos rojos con PNH se monitoreó mediante citometría de flujo. Los pacientes que recibían anticoagulantes y corticosteroides sistémicos en el inicio continuaron usando estos medicamentos.

Las características iniciales principales estaban equilibradas (consulte la Tabla 10).

Tabla 10: Características iniciales de los pacientes del estudio 1 sobre PNH

Parámetro	Estudio 1	
	Placebo (N = 44)	Soliris (N = 43)
Edad media (SD)	38 (13)	42 (16)
Sexo - femenino (%)	29 (66)	23 (54)
Antecedentes de anemia aplásica o síndrome mielodisplásico (%)	12 (27)	8 (19)
Pacientes con antecedentes de trombosis (eventos)	8 (11)	9 (16)
Anticoagulantes concomitantes (%)	20 (46)	24 (56)
Tratamientos inmunosupresores/corticosteroides concomitantes (%)	16 (36)	14 (33)
Unidades de glóbulos rojos concentrados transfundidos por paciente en los 12 meses anteriores (mediana, [T1, T3])	17 (14, 25)	18 (12, 24)
Nivel de Hgb medio (g/dl) en el valor de referencia (SD)	8 (1)	8 (1)
Niveles de LDH anteriores al tratamiento (mediana, u/l)	2,234	2,032
Hemoglobina libre en el inicio (mediana, mg/dl)	46	41

Los pacientes que recibieron tratamiento con Soliris tuvieron niveles de hemólisis significativamente reducidos (p < 0.001) que provocaron mejoras en la anemia, según lo indicado por el aumento de estabilización de la hemoglobina y la disminución de transfusiones de glóbulos rojos en comparación con los pacientes que recibieron placebo (consulte la Tabla 11). Estos efectos se observaron entre pacientes dentro de cada uno de los tres estratos de transfusión de glóbulos rojos (4-14 unidades; 15-25 unidades; >25 unidades) previos al estudio. Después de 3 semanas de tratamiento con Soliris, los pacientes informaron menos fatiga y una mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud. Debido al tamaño de la muestra y la duración del estudio, no se pudieron determinar los efectos de Soliris en los eventos trombóticos.

Tabla 11: Resultados del estudio 1 sobre PNH

	Placebo (N = 44)	Soliris (N = 43)
Porcentaje de pacientes con niveles de hemoglobina estabilizados	0	49
Unidades de glóbulos rojos concentrados transfundidos por paciente (mediana) (intervalo)	10 (2 - 21)	0 (0 - 16)
Transfusiones evitadas (%)	0	51
Niveles de LDH al finalizar el estudio (mediana, u/l)	2,167	239
Hemoglobina libre al finalizar el estudio (mediana, mg/dl)	62	5

Estudio 2 sobre PNH y estudio de extensión:

Los pacientes con PNH con, al menos, una transfusión en los 24 meses anteriores y, al menos, 30,000 plaquetas/microlitro recibieron Soliris durante un período de 52 semanas. Los medicamentos concomitantes incluyeron agentes antitrombóticos en el 63 % de los pacientes y corticosteroides sistémicos en el 40 % de los pacientes. En términos generales, 96 de los 97 pacientes inscritos completaron el estudio (un paciente murió después de un evento trombótico). Durante el período de tratamiento se sostuvo una reducción de la hemólisis intravascular, según las mediciones de LDH en suero, lo que ocasionó una menor necesidad de transfusiones de glóbulos rojos y menos fatiga. 187 pacientes con PNH que recibían tratamiento con Soliris se inscribieron en un estudio de extensión a largo plazo. Todos los pacientes sostuvieron una reducción de la hemólisis intravascular durante un tiempo de exposición total a Soliris que fue de los 10 a los 54 meses. Hubo menos eventos trombóticos con el tratamiento de Soliris que durante el mismo período de tiempo antes del tratamiento. Sin embargo, la mayoría de los pacientes recibió anticoagulantes concomitantes; no se estudiaron los efectos de retirar los anticoagulantes durante la terapia con Soliris (consulte *Advertencias y precauciones* [5.4]).

14.2 Síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS)

Cinco estudios de un solo grupo (cuatro prospectivos: C08-002A/B [NCT00844545 y NCT00844844], C08-003A/B [NCT00838513 y NCT00844428], C10-003 [NCT01193348], y C10-004 [NCT01194973]; y uno retrospectivo:

C09-001r [NCT01770951]) evaluaron la seguridad y la eficacia de Soliris para el tratamiento del aHUS. Los pacientes con aHUS recibieron la vacuna antimeningocócica antes de recibir Soliris o recibieron tratamiento profiláctico con antibióticos hasta 2 semanas después de la vacunación. En todos los estudios, la dosis de Soliris en pacientes adultos y adolescentes fue de 900 mg cada 7 ± 2 días durante 4 semanas, seguidos de 1200 mg 7 ± 2 días después, y luego 1200 mg cada 14 ± 2 días de ahí en más. El régimen de administración de dosis para pacientes pediátricos que pesaban menos de 40 kg, inscritos en el estudio C09-001r y el estudio C10-003 se basó en el peso corporal (*consulte Posología y administración [2.3]*). Las evaluaciones de eficacia se basaron en los criterios de valoración para la microangiopatía trombótica (TMA).

Los criterios de valoración relacionados con la TMA incluyeron lo siguiente:

- Cambio del recuento de plaquetas desde el inicio.
- Normalización hematológica (*mantenimiento de los recuentos de plaquetas normales y niveles de LDH durante al menos cuatro semanas*).
- Respuesta completa de la TMA (*normalización hematológica más, al menos, una reducción de 25 % de la creatinina sérica durante un mínimo de cuatro semanas*).
- Estado libre de eventos de TMA (*ausencia durante, al menos, 12 semanas o una disminución del recuento de plaquetas >25 % desde el inicio, recambio de plasma o infusión de plasma, y necesidad de una nueva diálisis*).
- Tasa de intervenciones diarias por TMA (*que se define como la cantidad de intervenciones de recambios de plasma o infusión de plasma y la cantidad de nuevas diálisis requeridas por paciente por día*).

aHUS resistente a PE/PI (estudio C08-002A/B)

En el estudio C08-002A/B se inscribió a pacientes que mostraban signos de microangiopatía trombótica (TMA) a pesar de haber recibido, al menos, cuatro tratamientos de PE/PI la semana antes de la selección. Un paciente no se realizó PE/PI la semana antes de la selección por motivos de intolerancia a PE/PI. Para reunir los requisitos para la inscripción, los pacientes debían tener un recuento de plaquetas $\leq 150 \times 10^9/l$; evidencia de hemólisis, como una elevación de la LDH en suero; y creatinina sérica por encima de los límites superiores de lo normal, sin la necesidad de diálisis crónica. La edad mediana de los pacientes fue de 28 (intervalo: 17 a 68 años). Los pacientes inscritos en el estudio C08-002A/B tenían que tener un nivel de actividad de ADAMTS13 por encima del 5%; el intervalo observado de valores en el ensayo fue 70 %-121 %. El setenta y seis por ciento de los pacientes tenía un autoanticuerpo o una mutación del factor regulador del complemento identificados. La Tabla 12 resume las características clínicas iniciales clave y relacionadas con la enfermedad de los pacientes inscritos en el estudio C08-002A/B.

Tabla 12: Características iniciales de los pacientes inscritos en el estudio C08-002A/B

Parámetro	C08-002A/B (N = 17)
Tiempo desde el diagnóstico del aHUS hasta la selección en meses, mediana (mín., máx.)	10 (0.26, 236)
Tiempo desde la manifestación de la TMA clínica actual hasta la selección en meses, mediana (mín., máx.)	<1 (<1, 4)
Recuento de plaquetas en el inicio ($\times 10^9/l$), mediana (intervalo)	118 (62, 161)
LDH en el inicio (u/l), mediana (intervalo)	269 (134, 634)

Los pacientes en el estudio C08-002A/B recibieron Soliris durante 26 semanas como mínimo. En el estudio C08-002A/B, la duración mediana de la terapia con Soliris fue de aproximadamente 100 semanas (intervalo: de 2 a 145 semanas).

La función renal, medida por la eGFR, mejoró y se mantuvo durante la terapia con Soliris. La eGFR media (\pm SD) aumentó de 23 ± 15 ml/min/1.73 m² en el inicio a 56 ± 40 ml/min/1.73 m² a las 26 semanas; este efecto se mantuvo durante 2 años (56 ± 30 ml/min/1.73 m²). Cuatro de los cinco pacientes que necesitaban diálisis en el inicio pudieron interrumpir la diálisis.

Después del inicio de Soliris, se observaron una reducción en la actividad del complemento terminal y un aumento en el recuento de plaquetas en relación con el inicio. Soliris redujo los signos de la actividad de la microangiopatía trombótica (TMA) mediada por el complemento, como fue demostrado por un aumento de los niveles de recuentos medios de plaquetas desde el inicio hasta las 26 semanas. En el estudio C08-002A/B, el recuento medio de plaquetas (\pm SD) aumentó de $109 \pm 32 \times 10^9/l$ en el inicio a $169 \pm 72 \times 10^9/l$ después de una semana; este efecto se mantuvo durante 26 semanas ($210 \pm 68 \times 10^9/l$) y 2 años ($205 \pm 46 \times 10^9/l$). Cuando el tratamiento se continuó durante más de 26 semanas, dos pacientes adicionales lograron la normalización hematológica y una respuesta completa de la TMA. Todos los sujetos con respuesta mantuvieron la normalización hematológica y la respuesta completa de la TMA. En el estudio C08-002A/B, las respuestas a Soliris fueron similares en pacientes con y sin mutaciones identificadas en las proteínas del factor regulador del complemento de codificación genética.

La Tabla 13 resume los resultados de eficacia del estudio C08-002A/B.

Tabla 13: Resultados de eficacia del estudio C08-002A/B

Parámetro de eficacia	Estudio C08-002A/B a las 26 sem ¹ (N = 17)	Estudio C08-002A/B a los 2 años ² (N = 17)
Respuesta completa de la TMA, n (%)	11 (65)	13 (77)
Duración mediana de la respuesta completa de la TMA, semanas (intervalo)	38 (25, 56)	99 (25, 139)
Mejoría de la eGFR ≥ 15 ml/min/1.73 m ² , n (%)	9 (53)	10 (59)
Duración mediana de la mejoría de la eGFR, días (intervalo)	251 (70, 392)	ND
Normalización hematológica, n (%)	13 (76)	15 (88)
Duración mediana de la normalización hematológica, semanas (intervalo)	37 (25, 62)	99 (25, 145)
Estado libre de eventos de TMA, n (%)	15 (88)	15 (88)
Tasa de intervenciones diarias por TMA, mediana (intervalo)		
Antes de eculizumab	0.82 (0.04, 1.52)	0.82 (0.04, 1.52)
Durante el tratamiento con eculizumab	0 (0, 0.31)	0 (0, 0.36)

¹ A la fecha de corte de los datos (8 de septiembre de 2010).

² A la fecha de corte de los datos (20 de abril de 2012).

aHUS sensible a PE/PI (estudio C08-003A/B)

En el estudio C08-003A/B se inscribió a pacientes sometidos a PE/PI crónicos que, generalmente, no mostraban signos hematológicos de microangiopatía trombótica (TMA) en curso. Todos los pacientes habían recibido PT al menos una vez cada dos semanas, pero no más de tres veces por semana, durante ocho semanas, como mínimo, antes de la primera dosis de Soliris. A los pacientes que recibían diálisis crónica se les permitió inscribirse en el estudio C08-003A/B. La mediana de la edad de los pacientes fue de 28 años (intervalo: 13 a 63 años). Los pacientes inscritos en el estudio C08-003A/B tenían que tener un nivel de actividad de ADAMTS13 por encima del 5%; el intervalo observado de valores en el ensayo fue 37 %-118 %. El setenta por ciento de los pacientes tenía un autoanticuerpo o una mutación del factor regulador del complemento identificados. La Tabla 14 resume las características clínicas iniciales clave y relacionadas con la enfermedad de los pacientes inscritos en el estudio C08-003A/B.

Tabla 14: Características iniciales de los pacientes inscritos en el estudio C08-003A/B

Parámetro	Estudio C08-003A/B (N = 20)
Tiempo desde el diagnóstico del aHUS hasta la selección en meses, mediana (mín., máx.)	48 (0.66, 286)
Tiempo desde la manifestación de la TMA clínica actual hasta la selección en meses, mediana (mín., máx.)	9 (1, 45)
Recuento de plaquetas en el inicio ($\times 10^9/l$), mediana (intervalo)	218 (105, 421)
LDH en el inicio (u/l), mediana (intervalo)	200 (151, 391)

Los pacientes en el estudio C08-003A/B recibieron Soliris durante 26 semanas como mínimo. En el estudio C08-003A/B, la duración mediana de la terapia con Soliris fue de aproximadamente 114 semanas (intervalo: de 26 a 129 semanas).

La función renal, medida por la eGFR, se mantuvo durante la terapia con Soliris. La eGFR media (\pm SD) fue de 31 ± 19 ml/min/1.73 m² en el inicio, y se mantuvo durante las 26 semanas (37 ± 21 ml/min/1.73 m²) y los 2 años (40 ± 18 ml/min/1.73 m²). Ningún paciente necesitó una nueva diálisis con Soliris.

Se observó reducción en la actividad del complemento terminal en todos los pacientes después del inicio de Soliris. Soliris redujo los signos de la actividad de la microangiopatía trombótica (TMA) mediada por el complemento, como fue demostrado por un aumento de los niveles de recuentos medios de plaquetas desde el inicio hasta las 26 semanas. Los recuentos de plaquetas se mantuvieron en niveles normales a pesar de la eliminación de PE/PI. El recuento medio de plaquetas (\pm SD) fue de $228 \pm 78 \times 10^9/l$ en el inicio, $233 \pm 69 \times 10^9/l$ la semana 26, y $224 \pm 52 \times 10^9/l$ a los 2 años. Cuando el tratamiento se continuó por más de 26 semanas, seis pacientes adicionales lograron una respuesta completa de la TMA. Todos los sujetos con respuesta mantuvieron la normalización hematológica y la respuesta completa de la TMA. En el estudio C08-003A/B, las respuestas a Soliris fueron similares en pacientes con y sin mutaciones identificadas en las proteínas del factor regulador del complemento de codificación genética.

La Tabla 15 resume los resultados de eficacia del estudio C08-003A/B.

Tabla 15: Resultados de eficacia del estudio C08-003A/B

Parámetro de eficacia	Estudio C08-003A/B a las 26 sem ¹ (N = 20)	Estudio C08-003A/B a los 2 años ² (N = 20)
Respuesta completa de la TMA, n (%)	5 (25)	11 (55)
Duración mediana de la respuesta completa de la TMA, semanas (intervalo)	32 (12, 38)	68 (38, 109)
Mejoría de la eGFR ≥ 15 ml/min/1.73 m ² , n (%)	1 (5)	8 (40)
Estado libre de eventos de TMA, n (%)	16 (80)	19 (95)
Tasa de intervenciones diarias por TMA, mediana (intervalo)		
Antes de eculizumab	0.23 (0.05, 1.07)	0.23 (0.05, 1.07)
Durante el tratamiento con eculizumab	0	0 (0, 0.01)
Normalización hematológica ⁴ , n (%)	18 (90)	18 (90)
Duración mediana de la normalización hematológica, semanas (intervalo) ³	38 (22, 52)	114 (33, 125)

¹ A la fecha de corte de los datos (8 de septiembre de 2010).

² A la fecha de corte de los datos (20 de abril de 2012).

³ Calculado en cada día de medición posterior a la dosis (sin incluir los días 1 a 4) usando un modelo de análisis de varianza (analysis of variance, ANOVA) de mediciones repetidas.

⁴ En el estudio C08-003A/B, el 85 % de los pacientes tuvo recuentos de plaquetas normales y el 80% de los pacientes tuvo niveles de LDH en suero normales en el inicio, por lo que la normalización hematológica en esta población refleja el mantenimiento de parámetros normales ante la ausencia de PE/PI.

Estudio retrospectivo en pacientes con aHUS (C09-001r)

Los resultados de eficacia del estudio retrospectivo para el aHUS (estudio C09-001r) coincidieron, en términos generales, con los resultados de los dos estudios prospectivos. Soliris redujo los signos de la actividad de la TMA mediada por el complemento, como fue demostrado por un aumento de los recuentos medios de plaquetas desde el inicio. El recuento medio de plaquetas (\pm SD) aumentó de $171 \pm 83 \times 10^9/l$ en el inicio a $233 \pm 109 \times 10^9/l$ después de una semana de terapia; este efecto se mantuvo durante 26 semanas (recuento medio de plaquetas \pm SD) en la semana 26: $254 \pm 79 \times 10^9/l$).

Un total de 19 pacientes pediátricos (de entre 2 meses y 17 años de edad) recibieron Soliris en el estudio C09-001r. La duración mediana de la terapia con Soliris fue de 16 semanas (intervalo de 4 a 70 semanas) para los niños <2 años de edad (n = 5), 31 semanas (intervalo de 19 a 63 semanas) para los niños de 2 a <12 años de edad (n = 10) y de 38 semanas (intervalo de 1 a 69 semanas) para los pacientes de 12 a <18 años de edad (n = 4). El cincuenta y tres por ciento de los pacientes pediátricos tenía un autoanticuerpo o una mutación del factor regulador del complemento identificados.

En términos generales, los resultados de eficacia para estos pacientes pediátricos parecieron coincidir con lo que se observó en los pacientes inscritos en los estudios C08-002A/B y C08-003A/B (Tabla 16). Ningún paciente pediátrico necesitó una nueva diálisis durante el tratamiento con Soliris.

Tabla 16: Resultados de eficacia en los pacientes pediátricos inscritos en el estudio C09-001r

Parámetro de eficacia	<2 años (N = 5)	2 a <12 años (N = 10)	12 a <18 años (N = 4)	Total (N = 19)
Respuesta completa de la TMA, n (%)	2 (40)	5 (50)	1 (25)	8 (42)
Pacientes con mejoría de la eGFR ≥ 15 ml/min/1.73 m ² , n (%) ²	2 (40)	6 (60)	1 (25)	9 (47)
Normalización del recuento de plaquetas, n (%) ¹	4 (80)	10 (100)	3 (75)	17 (89)
Normalización hematológica, n (%)	2 (40)	5 (50)	1 (25)	8 (42)
Tasa de intervenciones diarias por TMA, mediana (intervalo)				
Antes de eculizumab	1 (0, 2)	<1 (0.07, 1.46)	<1 (0, 1)	0.31 (0.00, 2.38)
Durante el tratamiento con eculizumab	<1 (0, <1)	0 (0, <1)	0 (0, <1)	0.00 (0.00, 0.08)

¹ La normalización del recuento de plaquetas se definió como un recuento de plaquetas de, al menos, $150,000 \times 10^9/l$ en, al menos, dos mediciones consecutivas que abarquen un período de 4 semanas como mínimo.

² De los 9 pacientes que tuvieron una mejoría de la eGFR de, al menos, 15 ml/min/1.73 m², uno recibió diálisis durante todo el periodo del estudio y otro recibió Soliris como profilaxis después de un trasplante de aloinjerto renal.

Pacientes adultos con aHUS (estudio C10-004)

En el estudio C10-004 se inscribió a pacientes que presentaban signos de microangiopatía trombótica (TMA). Para reunir los requisitos para la inscripción, los pacientes debían tener un recuento de plaquetas < rango del límite inferior del intervalo normal (lower limit of normal, LLN), evidencia de hemólisis como una elevación de la LDH en suero, y creatinina sérica por encima de los límites superiores de lo normal, sin la necesidad de diálisis crónica. La edad mediana de los pacientes fue de 35 (intervalo: 18 a 80 años). Todos los pacientes inscritos en el estudio C10-004 tenían que tener un nivel de actividad de ADAMTS13 por encima del 5%; el intervalo observado de valores en el ensayo fue 28 %-116 %. El cincuenta y uno por ciento de los pacientes tenía un autoanticuerpo o una mutación del factor regulador del complemento identificados. Un total de 35 pacientes recibieron PE/PI antes de eculizumab. La Tabla 17 resume las características clínicas iniciales clave y relacionadas con la enfermedad de los pacientes inscritos en el estudio C10-004.

Tabla 17: Características iniciales de los pacientes inscritos en el estudio C10-004

Parámetro	Estudio C10-004 (N = 41)
Tiempo desde el diagnóstico del aHUS hasta el comienzo del fármaco del estudio en meses, mediana (intervalo)	0.79 (0.03-311)
Tiempo desde la manifestación de la TMA clínica actual hasta la primera dosis del estudio en meses, mediana (intervalo)	0.52 (0.03-19)
Recuento de plaquetas en el inicio ($\times 10^9/l$), mediana (intervalo)	125 (16-332)
LDH en el inicio (u/l), mediana (intervalo)	375 (131-3318)

Los pacientes en el estudio C10-004 recibieron Soliris durante 26 semanas como mínimo. En el estudio C10-004, la duración mediana de la terapia con Soliris fue de aproximadamente 50 semanas (intervalo: de 13 semanas a 86 semanas).

La función renal, medida por la eGFR, mejoró durante la terapia con Soliris. La eGFR media (\pm SD) aumentó de 17 ± 12 ml/min/1.73 m² en el inicio a 47 ± 24 ml/min/1.73 m² a las 26 semanas. Veinte de los 24 pacientes que necesitaban diálisis al inicio del estudio pudieron interrumpir la diálisis durante el tratamiento con Soliris.

Después del inicio de Soliris, se observaron una reducción en la actividad del complemento terminal y un aumento en el recuento de plaquetas en relación con el inicio. Soliris redujo los signos de la actividad de la microangiopatía trombótica (TMA) mediada por el complemento, como fue demostrado por un aumento de los niveles de recuentos medios de plaquetas desde el inicio hasta las 26 semanas. El recuento medio de plaquetas (\pm SD) del estudio C10-004 aumentó de $119 \pm 66 \times 10^9/l$ en el inicio a $200 \pm 84 \times 10^9/l$ después de una semana; este efecto se mantuvo durante las 26 semanas (recuento medio de plaquetas [\pm SD] en la semana 26: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). En el estudio C10-004, las respuestas a Soliris fueron similares en pacientes con y sin mutaciones identificadas en las proteínas del factor regulador del complemento de codificación genética o autoanticuerpos al factor H.

La Tabla 18 resume los resultados de eficacia del estudio C10-004.

Tabla 18: Resultados de eficacia del estudio C10-004

Parámetro de eficacia	Estudio C10-004 (N = 41)
Respuesta completa de la TMA, n (%), CI del 95 %	23 (56) 40,72
Duración mediana de la respuesta completa de la TMA, semanas (intervalo)	42 (6, 75)
Pacientes con mejoría de la eGFR ≥ 15 ml/min/1.73 m ² , n (%)	22 (54)
Normalización hematológica, n (%)	36 (88)
Duración mediana de la normalización hematológica, semanas (intervalo)	46 (10, 75)
Estado libre de eventos de TMA, n (%)	37 (90)
Tasa de intervenciones diarias por TMA, mediana (intervalo)	
Antes de eculizumab	0.63 (0, 1.38)
Durante el tratamiento con eculizumab	0 (0, 0.58)

Pacientes pediátricos y adolescentes con aHUS (estudio C10-003)

En el estudio C10-003 se inscribió a pacientes que debían tener un recuento de plaquetas < rango del límite inferior del intervalo normal (LLN), evidencia de hemólisis como una elevación de la LDH en suero por encima de los límites superiores de lo normal, y nivel de creatinina sérica ≥ 97 del percentil por edad, sin la necesidad de diálisis crónica. La edad mediana de los pacientes fue de 6.5 (intervalo: 5 meses a 17 años). Los pacientes inscritos en el estudio C10-003 tenían que tener un nivel de actividad de ADAMTS13 por encima del 5%; el intervalo observado de valores en el ensayo fue 38 %-121 %. El cincuenta por ciento de los pacientes tenía un autoanticuerpo o una mutación del factor regulador del complemento identificados. Un total de 10 pacientes recibieron PE/PI antes de eculizumab. La Tabla 19 resume las características clínicas iniciales clave y relacionadas con la enfermedad de los pacientes inscritos en el estudio C10-003.

Tabla 19: Características iniciales de los pacientes inscritos en el estudio C10-003

Parámetro	Pacientes 1 mes a <12 años (N = 18)	Todos los pacientes (N = 22)
Tiempo desde el diagnóstico del aHUS hasta el comienzo del fármaco del estudio en meses, mediana (intervalo)	0.51 (0.03-58)	0.56 (0.03-191)
Tiempo desde la manifestación de la TMA clínica actual hasta la primera dosis del estudio en meses, mediana (intervalo)	0.23 (0.03-4)	0.2 (0.03-4)
Recuento de plaquetas en el inicio ($\times 10^9/l$), mediana (intervalo)	110 (19-146)	91 (19-146)
LDH en el inicio (u/l) mediana (intervalo)	1510 (282-7164)	1244 (282-7164)

Los pacientes en el estudio C10-003 recibieron Soliris durante 26 semanas como mínimo. En el estudio C10-003, la duración mediana de la terapia con Soliris fue de aproximadamente 44 semanas (intervalo: de 1 dosis a 88 semanas).

La función renal, medida por la eGFR, mejoró durante la terapia con Soliris. La eGFR media (\pm SD) aumentó de 33 ± 30 ml/min/1.73 m² en el inicio a 98 ± 44 ml/min/1.73 m² a las 26 semanas. Entre los 20 pacientes con nefropatía crónica (chronic kidney disease, CKD) en estadio ≥ 2 en el inicio, 17 (85 %) lograron una mejoría de la CKD en estadio ≥ 1 . Entre los 16 pacientes de entre 1 mes y <12 años con CKD en estadio ≥ 2 en el inicio, 14 (88 %) lograron una mejoría de la CKD en estadio ≥ 1 . Nueve de los 11 pacientes que necesitaban diálisis al inicio del estudio pudieron interrumpir la diálisis durante el tratamiento con Soliris. Las respuestas se observaron en todas las edades desde los 5 meses hasta los 17 años de edad.

Se observó reducción en la actividad del complemento terminal en todos los pacientes después del inicio de Soliris. Soliris redujo los signos de la actividad de la microangiopatía trombótica (TMA) mediada por el complemento, como fue demostrado por un aumento de los niveles de recuentos medios de plaquetas desde

el inicio hasta las 26 semanas. El recuento medio de plaquetas (\pm SD) aumentó de $88 \pm 42 \times 10^9/l$ en el inicio a $281 \pm 123 \times 10^9/l$ después de una semana; este efecto se mantuvo durante las 26 semanas (recuento medio de plaquetas [\pm SD] en la semana 26: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). En el estudio C10-003, las respuestas a Soliris fueron similares en pacientes con y sin mutaciones identificadas en las proteínas del factor regulador del complemento de codificación genética o autoanticuerpos al factor H.

La Tabla 20 resume los resultados de eficacia del estudio C10-003.

Tabla 20: Resultados de eficacia del estudio C10-003

Parámetro de eficacia	Pacientes 1 mes a <12 años (N = 18)	Todos los pacientes (N = 22)
Respuesta completa de la TMA, n (%), CI del 95 %	11 (61) 36, 83	14 (64) 41, 83
Duración mediana de la respuesta completa de la TMA, semanas (intervalo) ¹	40 (14, 77)	37 (14, 77)
Mejoría de la eGFR ≥ 15 ml/min/1.73 m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
Normalización hematológica completa, n (%)	14 (78)	18 (82)
Duración mediana de la normalización hematológica completa, semanas (intervalo)	38 (14, 77)	38 (14, 77)
Estado libre de eventos de TMA, n (%)	17 (94)	21 (95)
Tasa de intervenciones diarias por TMA, mediana (intervalo)		
Antes del tratamiento con eculizumab	0.2 (0, 1.7)	0.4 (0, 1.7)
Durante el tratamiento con eculizumab	0 (0, 0.01)	0 (0, 0.01)

¹ Hasta la fecha de corte de los datos (12 de octubre de 2012).

14.3 Miastenia grave generalizada (gMG)

La eficacia de Soliris para el tratamiento de la gMG se estableció en el estudio 1 sobre gMG (NCT01997229), un ensayo multicéntrico de 26 semanas, aleatorizado, doble ciego, en grupos paralelos, controlado con placebo, que inscribió a pacientes que reunían los siguientes criterios en la selección:

1. Resultado positivo en un análisis serológico de detección de anticuerpos contra el AchR.
2. Clasificación clínica de clase II a IV de la Fundación de Miastenia Grave de Estados Unidos (Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA).
3. Puntaje total en la Escala de actividades de la vida diaria con miastenia grave actividades (MG-Activities of Daily Living, MG-ADL) de ≥ 6 .
4. Fracaso del tratamiento durante 1 año o más con 2 o más terapias inmunosupresoras (immunosuppressive therapies, IST) ya sea en combinación o como monoterapia, o fracaso de 1 IST, como mínimo, y necesidad de plasmaféresis crónica, intercambio de plasma (PE) o inmunoglobulina por vía intravenosa (intravenous immunoglobulin, IVIg).

En total, 62 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con Soliris y 63 fueron aleatorizados para recibir placebo. Las características iniciales fueron similares entre los grupos de tratamiento, incluidas la edad en el momento del diagnóstico (38 años en cada grupo), sexo (66 % de sexo femenino [eculizumab] en comparación con 65 % de sexo femenino [placebo]), y duración de la gMG (9.9 [eculizumab] en comparación con 9.2 [placebo] años). Más del 95 % de los pacientes en cada grupo estaban recibiendo inhibidores de acetilcolinesterasa (acetilcholinesterase, AchE), y el 98 % estaba recibiendo terapias inmunosupresoras (IST). Aproximadamente el 50 % de cada grupo había sido tratado previamente con 3 IST, como mínimo.

Soliris se administró conforme al régimen de administración de dosis recomendado (*consulte Posología y administración* [2.4]).

El criterio de valoración de eficacia primario para el estudio 1 sobre gMG fue una comparación entre los grupos de tratamiento del cambio del puntaje total en la Escala de actividades de la vida diaria con miastenia grave (MG-ADL) desde el inicio en la semana 26. La MG-ADL es una escala categórica que evalúa el impacto en las funciones diarias de 8 signos o síntomas que generalmente se ven afectados en la gMG. Cada concepto se evalúa en una escala de 4 puntos en la que un puntaje de 0 representa una función normal y un puntaje de 3 representa la pérdida de la capacidad para realizar esa función (puntaje total 0-24). Se observó una diferencia estadísticamente significativa que favorecía a Soliris en el cambio medio desde el inicio hasta la semana 26 en los puntajes totales de MG-ADL (-4.2 puntos en el grupo que recibió tratamiento con Soliris en comparación con -2.3 puntos en el grupo tratado con placebo [$p = 0.006$]).

Un criterio de valoración secundario clave en el estudio 1 sobre gMG fue el cambio desde el inicio en el puntaje total de la prueba cuantitativa de miastenia grave (Quantitative Myasthenia Gravis, QMG) en la semana 26. La QMG es una escala categórica de 13 puntos que evalúa la debilidad muscular. Cada concepto es evaluado en una escala de 4 puntos en la que un puntaje de 0 representa ausencia de debilidad y un puntaje de 3 representa debilidad grave (puntaje total 0-39). Se observó una diferencia estadísticamente significativa que favorecía a Soliris en el cambio medio desde el inicio hasta la semana 26 en los puntajes totales de QMG (-4.6 puntos en el grupo que recibió tratamiento con Soliris en comparación con -1.6 puntos en el grupo tratado con placebo [$p = 0.001$]).

Los resultados del análisis de MG-ADL y QMG del estudio 1 sobre gMG aparecen en la Tabla 21.

Tabla 21: Análisis del cambio desde el inicio hasta la semana 26 en los puntajes totales de MG-ADL y QMG en el estudio 1 sobre gMG

Criterios de valoración de la eficacia	Soliris-media LS (N = 62) (SEM)	Placebo-media LS (N = 63) (SEM)	Cambio de Soliris en relación con el placebo - Diferencia-media LS (CI del 95 %)	valores de p
MG-ADL	-4.2 (0.49)	-2.3 (0.48)	-1.9 (-3.3, -0.6)	(0.006 ^a ; 0.014 ^b)
QMG	-4.6 (0.60)	-1.6 (0.59)	-3.0 (-4.6, -1.3)	(0.001 ^a ; 0.005 ^b)

SEM (Standard Error of the Mean) = error estándar de la media;

Soliris-media LS = media de mínimos cuadrados para el grupo de tratamiento;

Placebo-media LS = media de mínimos cuadrados para el grupo de placebo;

Diferencia-media LS (CI del 95 %) = diferencia en la media de mínimos cuadrados con un intervalo de confianza del 95 %; valores de p (análisis de hipótesis nula de que no hay diferencia entre los dos grupos de tratamiento a: en las medias de mínimos cuadrados en la semana 26 usando un análisis de medición repetida; b: en los rangos en la semana 26 usando un análisis de peor rango).

En el estudio 1 sobre gMG, se definió una respuesta clínica en el puntaje total de MG-ADL como una mejoría de, al menos, 3 puntos y en el puntaje total de QMG como una mejoría de, al menos, 5 puntos. La proporción de sujetos con respuesta clínica en la semana 26 sin terapia de rescate fue significativamente más alta desde el punto de vista estadístico para Soliris en comparación con el placebo para ambas mediciones. Para ambos criterios de valoración, y también en umbrales de respuesta más altos (mejoría de ≥ 4 , 5, 6, 7 u 8 puntos en MG-ADL, y mejoría de ≥ 6 , 7, 8, 9 o 10 puntos en QMG), la proporción de sujetos con respuesta clínica fue sistemáticamente

más alta para Soliris en comparación con el placebo. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra a las 12 semanas del tratamiento con Soliris.

14.4 Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD)

La eficacia de Soliris para el tratamiento del NMOSD se estableció en el estudio 1 sobre NMOSD (NCT01892345), un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se inscribieron 143 pacientes con NMOSD que eran positivos para anticuerpos contra AQP4 y reunían los siguientes criterios en la selección:

1. Antecedentes de, al menos, 2 recaídas en los últimos 12 meses o 3 recaídas en los últimos 24 meses con, al menos, 1 recaída en los 12 meses anteriores a la selección,
2. Puntaje de la Escala expandida del estado de discapacidad (Expanded Disability Status Scale, EDSS) ≤ 7 (coincidente con la presencia de, al menos, deambulación limitada con asistencia),
3. Si recibían una terapia inmunosupresora (IST), el régimen de administración de dosis debía ser estable,
4. El uso de corticosteroides concurrentes se limitó a 20 mg por día o menos,
5. Se excluyó a aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con rituximab o mitoxantrona dentro de los 3 meses o con IVIg dentro de las 3 semanas anteriores a la selección.

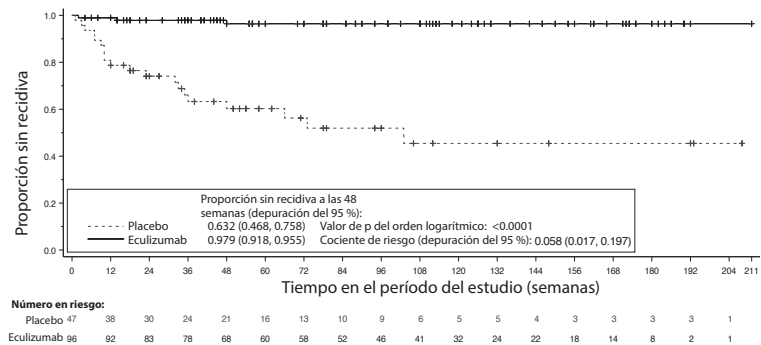
En total, 96 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con Soliris y 47 fueron aleatorizados para recibir placebo.

Las características iniciales demográficas y de la enfermedad se equilibraron entre los grupos de tratamiento. Durante la fase de tratamiento del ensayo, el 76 % de los pacientes recibieron IST concomitantes, incluidos corticosteroides crónicos; el 24 % de los pacientes no recibieron IST concomitante ni corticosteroides crónicos durante la fase de tratamiento del ensayo.

Soliris se administró conforme al régimen de administración de dosis recomendado (*consulte Posología y administración* [2.4]).

El criterio de valoración primario para el estudio 1 sobre NMOSD fue el tiempo hasta la primera recaída adjudicada durante el ensayo. El tiempo hasta la primera recaída adjudicada durante el ensayo fue significativamente más prolongado en los pacientes que recibieron tratamiento con Soliris en comparación con los pacientes tratados con placebo (reducción del riesgo relativo del 94 %; cociente de riesgo 0.058; $p < 0.0001$) (Figura 1).

Figura 1: Estimaciones de supervivencia de Kaplan-Meier para el tiempo hasta la primera recaída adjudicada en el ensayo; conjunto de análisis completo



Nota: Los pacientes que no experimentaron una recaída adjudicada durante el ensayo fueron censurados al final del período del estudio.

Abreviaturas: CI = intervalo de confianza

Los pacientes que recibieron tratamiento con Soliris tuvieron mejorías similares en el tiempo hasta la primera recaída adjudicada durante el ensayo con o sin tratamiento concomitante. Los pacientes que recibieron tratamiento con Soliris tuvieron una reducción relativa del 96 % en la tasa anualizada de recaídas (annualized relapse rate, ARR) adjudicadas durante el ensayo en comparación con los pacientes que recibieron placebo, como se muestra en la Tabla 22.

Tabla 22: Tasa anualizada de recaídas adjudicadas durante el ensayo; conjunto de análisis completo

Variable	Estadística	Placebo (N = 47)	Soliris (N = 96)
Cantidad total de recaídas	Suma	21	3
ARR adjudicada ajustada ^a	Tasa	0.350	0.016
Efecto del tratamiento ^a	Cociente de tasas (eculizumab/placebo)	...	0.045
	Valor de p	...	<0.0001

^a En función de una ARR histórica y ajustada por estratos de aleatorización mediante regresión de Poisson en los 24 meses anteriores a la selección.

ARR = tasa anualizada de recaídas

En comparación con los pacientes tratados con placebo, los pacientes que recibieron tratamiento con Soliris tuvieron una reducción en las tasas anualizadas de hospitalizaciones (0.04 para Soliris en comparación con 0.31 para el placebo), de administraciones de corticosteroides para el tratamiento de recaídas agudas (0.07 para Soliris en comparación con 0.42 para el placebo) y de tratamientos de recambio plasmático (0.02 para Soliris en comparación con 0.19 para el placebo).

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

La inyección de Soliris (eculizumab) es una solución incolora, transparente, sin conservantes, esterilizada que se suministra como un vial de dosis única de 300 mg/30 ml (10 mg/ml) por caja (NDC 25682-001-01).

Almacene los viales de Soliris refrigerados a 2°-8° C (36°-46° F) en la caja original para protegerlos de la luz hasta el momento de usarlos. Los viales de Soliris se pueden almacenar en la caja original a temperatura ambiente controlada (no más de 25° C/77° F) solo por un único período de hasta 3 días. No los use después de la fecha de vencimiento que aparece impresa en la caja. Consulte *Posología y administración* (2) para obtener información sobre la estabilidad y el almacenamiento de las soluciones diluidas de Soliris.

NO CONGELAR. NO AGITAR.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea el prospecto para pacientes aprobado por la FDA (*Guía del medicamento*).

Infección meningocócica

Antes del tratamiento, los pacientes deben comprender completamente los riesgos y los beneficios de Soliris, en particular el riesgo de infección meningocócica. Asegúrese de que los pacientes reciban la Guía del medicamento. Informe a los pacientes que deben recibir la vacuna antimeningocócica al menos 2 semanas antes de recibir la

primera dosis de Soliris, si no se vacunaron anteriormente. Los pacientes deben volver a vacunarse conforme a las pautas médicas actuales para el uso de vacunas antimeningocócicas durante la terapia con Soliris. Informe a los pacientes que es posible que la vacunación no impida la infección meningocócica (*consulte Advertencias y precauciones* [5.1]).

Signos y síntomas de la infección meningocócica

Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de la infección meningocócica, y aconseje enfáticamente a los pacientes que busquen atención médica de inmediato si se producen estos signos o síntomas.

Estos signos y síntomas son los siguientes:

- Dolor de cabeza con náuseas o vómitos
- Dolor de cabeza y fiebre
- Dolor de cabeza con rigidez en el cuello o la espalda
- Fiebre
- Fiebre y sarpullido
- Confusión
- Dolores musculares con síntomas similares a los de la gripe
- Sensibilidad ocular a la luz

Informe a los pacientes que se les entregará una Tarjeta de información sobre la seguridad para el paciente de Soliris, que deberán llevar con ellos en todo momento. Esta tarjeta describe los síntomas que, si se presentan, deben indicarle al paciente que debe buscar evaluación médica de inmediato.

Otras infecciones

Se debe asesorar a los pacientes sobre la prevención de la gonorrea y aconsejar a los pacientes que estén en riesgo que se realicen análisis periódicos.

Informe a los pacientes que es posible que tengan un mayor riesgo de contraer otros tipos de infecciones, en particular las que son causadas por bacterias encapsuladas.

Se produjeron infecciones por *Aspergillus* en pacientes neutropénicos y pacientes cuyo sistema inmunitario estaba comprometido.

Informe a los padres o cuidadores de los niños que reciben Soliris para el tratamiento del aHUS que sus hijos deben recibir las vacunas contra *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), conforme a las pautas médicas actuales.

Reacciones relacionadas con la infusión

Advierta a los pacientes que la administración de SOLIRIS puede provocar reacciones relacionadas con la infusión.

Discontinuación

Informe a los pacientes con PNH que es posible que desarrollen hemólisis causada por la PNH al discontinuar la administración de Soliris y que sus profesionales de atención médica los monitorearán durante, al menos, 8 semanas después de la discontinuación de Soliris.

Informe a los pacientes con aHUS que es posible que se produzcan complicaciones de la TMA causadas por el aHUS al discontinuar la administración de Soliris, y que sus profesionales de atención médica los monitorearán durante, al menos, 12 semanas después de la discontinuación de Soliris. Informe a los pacientes que discontinúen Soliris que deben conservar la Tarjeta de información sobre la seguridad para el paciente de Soliris durante tres meses después de la última dosis de Soliris, ya que el mayor riesgo de infección meningocócica persiste durante varias semanas después de la discontinuación de Soliris.

Fabricado por:

Alexion Pharmaceuticals, Inc.
121 Seaport Boulevard
Boston, MA 02210 EE. UU.

Número de licencia en EE. UU. 1743

Este producto, o su uso, pueden estar protegidos por una o más patentes de EE. UU., incluida la patente n.º 6,355,245, la patente n.º 9,732,149 y la patente n.º 9,718,880, además de otras patentes pendientes incluidas.

GUÍA DEL MEDICAMENTO SOLIRIS® (so-li-ris) (eculizumab)

Inyección para uso intravenoso

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre SOLIRIS?

SOLIRIS es un medicamento que afecta el sistema inmunitario. SOLIRIS puede disminuir la capacidad de su sistema inmunitario para combatir infecciones.

- **SOLIRIS aumenta su probabilidad de contraer infecciones meningocócicas graves y potencialmente mortales. Las infecciones meningocócicas pueden volverse potencialmente mortales rápidamente y causar la muerte si no se detectan y tratan a tiempo.**

1. Usted debe recibir la vacuna antimeningocócica al menos 2 semanas antes de su primera dosis de SOLIRIS, a menos que ya haya recibido esta vacuna.
2. Si su médico decide que necesita tratamiento urgente con SOLIRIS, debe recibir la vacuna antimeningocócica lo antes posible.
3. Si no se ha vacunado y debe comenzar la terapia con SOLIRIS de inmediato, también deberá recibir antibióticos durante dos semanas con sus vacunas.
4. Si usted recibió una vacuna antimeningocócica en el pasado, podría necesitar una dosis adicional de la vacuna antes de comenzar su tratamiento con SOLIRIS. Su médico decidirá si necesita una dosis adicional de la vacuna antimeningocócica.
5. Las vacunas antimeningocócicas reducen el riesgo de infección meningocócica pero no previenen todas las infecciones de este tipo. Llame a su médico o solicite atención médica de emergencia de inmediato si presenta alguno de estos signos o síntomas de infección meningocócica:
 - Dolor de cabeza con náuseas o vómitos
 - Dolor de cabeza con rigidez en el cuello o la espalda
 - Fiebre y sarpullido
 - Dolores musculares con síntomas similares a los de la gripe
 - Dolor de cabeza y fiebre
 - Fiebre
 - Confusión
 - Sensibilidad ocular a la luz

Su médico le entregará una tarjeta de seguridad para el paciente en la que se describe el riesgo de contraer una infección meningocócica. Llévela con usted en todo momento durante el tratamiento y hasta 3 meses después de su última dosis de SOLIRIS. Su riesgo de contraer una infección meningocócica puede continuar durante varias semanas después de su última dosis de SOLIRIS. Es importante que muestre esta tarjeta a todos los médicos o enfermeros que le brinden atención médica. Esto lo ayudará a brindarle un diagnóstico y tratamiento con rapidez.

SOLIRIS solo se encuentra disponible a través del programa denominado Estrategia de evaluación y mitigación del riesgo (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS) de SOLIRIS. Antes de que usted pueda recibir SOLIRIS, su médico debe hacer lo siguiente:

- Inscribirse en el programa REMS de SOLIRIS.
- Asesorarlo acerca del riesgo de contraer una infección meningocócica.
- Brindarle información acerca de los síntomas de la infección meningocócica.
- Entregarle una **tarjeta de seguridad para el paciente** en la que se describe el riesgo de contraer una infección meningocócica, según lo detallado anteriormente.
- Asegurarse de que usted haya recibido la vacuna antimeningocócica y, si es necesario, volver a administrarle la vacuna antimeningocócica. Pregunte a su médico si no está seguro de si debe volver a vacunarse.

SOLIRIS también puede aumentar el riesgo de otros tipos de infecciones graves. Si a su hijo se lo trata con SOLIRIS, asegúrese de que reciba las vacunas contra *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). Ciertas personas pueden estar en riesgo de contraer infecciones graves con gonorrea. Hable con su médico acerca de si usted está en riesgo de tener infección por gonorrea, sobre la prevención de la gonorrea y las pruebas habituales. También pueden ocurrir ciertas infecciones fúngicas (*Aspergillus*) si recibe SOLIRIS y tiene un sistema inmunitario debilitado o un recuento bajo de glóbulos blancos.

¿Qué es SOLIRIS?

SOLIRIS es un medicamento de venta con receta llamado anticuerpo monoclonal. SOLIRIS se usa para tratar lo siguiente:

- Pacientes con una enfermedad denominada hemoglobinuria paroxística nocturna (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH).
- Adultos y niños con una enfermedad llamada síndrome urémico hemolítico atípico (atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS). SOLIRIS no debe usarse para tratar a personas con síndrome urémico hemolítico relacionado con la toxina Shiga por *E. coli* (Shiga toxin *E. coli* related hemolytic uremic syndrome, STEC-HUS).
- Adultos con una enfermedad llamada miastenia grave generalizada (generalized myasthenia gravis, gMG) que son positivos para anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina (anti-acetylcholine receptor, AchR).
- Adultos con una enfermedad llamada trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD) que son positivos para anticuerpos contra la acuaporina-4 (AQP4).

Se desconoce si SOLIRIS es seguro y eficaz en niños con PNH, gMG o NMOSD.

¿Quién no debe recibir SOLIRIS?

Usted no debe recibir SOLIRIS en los siguientes casos:

- Tiene una infección meningocócica.
- No se ha vacunado contra la infección por meningitis, salvo que su médico decida que necesita un tratamiento urgente con SOLIRIS. Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre SOLIRIS?”

Antes de recibir SOLIRIS, informe a su médico acerca de todas sus afecciones médicas, incluso si usted:

- Tiene una infección o fiebre.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si SOLIRIS le puede causar daño al bebé en gestación.
- Está amamantando o tiene pensado hacerlo. Se desconoce si SOLIRIS pasa a la leche materna.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los recetados y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. SOLIRIS y otros medicamentos pueden interactuar entre sí y causar efectos secundarios.

Es importante que usted:

- Tenga todas las vacunas recomendadas antes de comenzar a usar SOLIRIS.
 - Reciba antibióticos durante 2 semanas si comienza el tratamiento con SOLIRIS de inmediato.
 - Se mantenga al día con todas las vacunas recomendadas durante el tratamiento con SOLIRIS.
- Conozca los medicamentos que toma y las vacunas que recibe. Lleve una lista de ellos para mostrar a su médico o farmacéutico cada vez que compre un medicamento nuevo.

¿Cómo debo recibir SOLIRIS?

- SOLIRIS se administra a través de una vena (infusión intravenosa o i.v.) generalmente durante 35 minutos en adultos y de 1 a 4 horas en pacientes pediátricos. Si tiene una reacción relacionada con la infusión durante la infusión de SOLIRIS, su médico puede decidir administrarle SOLIRIS más lentamente o interrumpir la infusión.
- Si usted es un adulto, generalmente su médico le administrará la infusión de SOLIRIS de la siguiente manera:
 - semanalmente durante cinco semanas, luego
 - cada 2 semanas.
- **Si usted tiene menos de 18 años de edad,** su médico decidirá con qué frecuencia usted recibirá SOLIRIS dependiendo de su edad y peso corporal.
- Después de cada infusión, usted debe ser monitoreado durante una hora para detectar reacciones relacionadas con la infusión. Consulte “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de SOLIRIS?”
- Si omite una infusión de SOLIRIS, llame a su médico de inmediato.
- **Si tiene PNH, su médico deberá monitorearlo atentamente durante, al menos, 8 semanas después de interrumpir SOLIRIS. Interrumpir el tratamiento con SOLIRIS puede causar la descomposición de los glóbulos rojos debido a la PNH.**

Los síntomas o problemas que pueden producirse como consecuencia de la descomposición de glóbulos rojos incluyen los siguientes:

- Disminución en el recuento de glóbulos rojos
 - Disminución en los recuentos de plaquetas
 - Confusión
 - Problemas renales
 - Dificultad para respirar
 - Coágulos de sangre
 - Dolor en el pecho
- **Si tiene aHUS, su médico deberá monitorearlo cuidadosamente durante, al menos, 12 semanas después de interrumpir el tratamiento para detectar signos de empeoramiento de los síntomas del aHUS o problemas relacionados con una coagulación anormal (microangiopatía trombótica).**

Los síntomas o problemas que pueden producirse con la coagulación anormal pueden incluir los siguientes:

- Accidente cerebrovascular
- Dificultad para respirar
- Confusión
- Problemas renales
- Convulsiones
- Hinchazón de los brazos o las piernas
- Dolor en el pecho (angina)
- Disminución en el recuento de plaquetas

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de SOLIRIS?

SOLIRIS puede causar efectos secundarios graves, que incluyen:

- Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre SOLIRIS?”
- **Reacciones relacionadas con la infusión graves.** Pueden ocurrir reacciones relacionadas con la infusión graves durante la infusión de SOLIRIS. Informe a su médico o enfermero de inmediato si presenta alguno de estos síntomas durante su infusión de SOLIRIS:
 - Dolor en el pecho
 - Dificultad para respirar o falta de aire
 - Hinchazón de la cara, la lengua o la garganta
 - Sensación de desmayo o desmayo

Si usted tiene una reacción relacionada con la infusión a SOLIRIS, es posible que su médico deba infundir el medicamento más lentamente o interrumpir la administración de SOLIRIS. Consulte la sección “¿Cómo recibiré SOLIRIS?”

Los efectos secundarios más frecuentes en las personas con PNH tratadas con SOLIRIS incluyen los siguientes:

- Dolor de cabeza
- Dolor de hinchazón de la nariz o la garganta (nasofaringitis)
- Dolor de espalda
- Náuseas

Los efectos secundarios más frecuentes en las personas con aHUS tratadas con SOLIRIS incluyen los siguientes:

- Dolor de cabeza
- Diarrea
- Infecciones de las vías urinarias
- Hinchazón de las piernas o los pies (edema periférico)
- Dolor en la zona del estómago (dolor abdominal)
- Vómitos
- Fiebre
- Recuento bajo de glóbulos rojos (anemia)
- Tos
- Resfrío común (infección de las vías respiratorias superiores)
- Náuseas
- Presión arterial alta (hipertensión)
- Dolor o hinchazón de la nariz o la garganta (nasofaringitis)

Los efectos secundarios más frecuentes en las personas con gMG tratadas con SOLIRIS incluyen los siguientes:

- Dolor muscular y articular (musculoesquelético)

Los efectos secundarios más frecuentes en las personas con NMOSD tratadas con SOLIRIS incluyen los siguientes:

- Resfrío común (infección de las vías respiratorias superiores)
- Dolor o hinchazón de la nariz o la garganta (nasofaringitis)
- Diarrea
- Mareos
- Irritación de la garganta (faringitis)
- Síntomas similares a los de la gripe (influenza), lo que incluyen fiebre, dolor de cabeza, cansancio, tos, dolor de garganta y dolores en el cuerpo
- Dolor articular (artralgia)
- Dolor de espalda
- Moretones (contusión)

Informe a su médico sobre cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de SOLIRIS. Para obtener más información, consulte a su médico o farmacéutico.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al 1-800-FDA-1088.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de SOLIRIS.

Los medicamentos algunas veces son recetados para propósitos distintos de los mencionados en la Guía del medicamento. No use SOLIRIS para una afección para la cual no se ha recetado. No comparta SOLIRIS con otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Esto puede dañarlos. Puede pedir a su médico o farmacéutico la información sobre SOLIRIS que está redactada para los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de SOLIRIS?

Ingrediente activo: eculizumab

Excipientes: polisorbato 80 (origen vegetal), cloruro de sodio, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico y agua para inyección

Fabricado por Alexion Pharmaceuticals, Inc., 121 Seaport Boulevard, Boston, MA 02210 EE. UU. Número de licencia en EE. UU. 1743

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Revisión: noviembre de 2020