

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epgsql 300 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de 30 ml contiene 300 mg de eculizumab (10 mg/ml).

Después de la dilución, la concentración final de la solución que se perfundirá es de 5 mg/ml.

Eculizumab es un anticuerpo IgG_{2/4κ} monoclonal humanizado, producido en la línea celular de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución con pH 7,0, transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). La evidencia de beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con hemólisis, con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones (ver sección 5.1).
- Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

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

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

Posología

Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) en adultos

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

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán 600 mg de Epysqli mediante una perfusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración (35 minutos \pm 10 minutos).
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana, se administrarán 900 mg de Epysqli mediante una perfusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos), seguida de una administración de 900 mg de Epysqli mediante perfusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) cada 14 ± 2 días (ver sección 5.1).

Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) en adultos

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

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán 900 mg de Epysqli mediante una perfusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración (35 minutos \pm 10 minutos).
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana se administrarán 1200 mg de Epysqli mediante una perfusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos), seguida de una administración de 1200 mg de Epysqli mediante perfusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) cada 14 ± 2 días (ver sección 5.1).

Pacientes pediátricos con HPN o SHUa

Los pacientes pediátricos con HPN o SHUa con un peso corporal ≥ 40 kg se tratan con las recomendaciones de dosis para adultos.

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

Tabla 1: Dosis de Epysqli en pacientes pediátricos

Peso corporal del paciente	Fase inicial	Fase de mantenimiento
30 a <40 kg	600 mg semanales durante las primeras 2 semanas	900 mg la 3 ^a semana; después 900 mg cada 2 semanas
20 a <30 kg	600 mg semanales durante las primeras 2 semanas	600 mg la 3 ^a semana; después 600 mg cada 2 semanas
10 a <20 kg	Dosis única de 600 mg en la semana 1	300 mg la 2 ^a semana; después 300 mg cada 2 semanas
5 a <10 kg	Dosis única de 300 mg en la semana 1	300 mg la 2 ^a semana; después 300 mg cada 3 semanas

Epysqli no se ha estudiado en pacientes con HPN con peso inferior a 40 kg. La pauta posológica de Epysqli que se debe utilizar en pacientes pediátricos con HPN que pesan menos de 40 kg es idéntica a la recomendación posológica basada en el peso facilitada para los pacientes pediátricos con SHUa. En función de los datos farmacocinéticos (FC)/farmacodinámicos (FD) disponibles en pacientes con SHUa o HPN tratados con eculizumab, se espera que esta pauta posológica basada en el peso para pacientes pediátricos dé lugar a un perfil de eficacia y seguridad similar al de los adultos.

Se requiere una dosis adicional de Ephysqli en caso de tratamiento concomitante con plasmaférésis (PF), recambio plasmático (RP) o perfusión de plasma fresco (PPF) congelado como se describe a continuación:

Tipo de intervención plasmática	Dosis de Ephysqli más reciente	Dosis adicional de Ephysqli por cada PF/RP/PPF	Momento de la dosis adicional de Ephysqli
Plasmaférésis o recambio plasmático	300 mg	300 mg por cada sesión de plasmaférésis o intercambio plasmático	Dentro de los 60 minutos después de cada plasmaférésis o intercambio plasmático
	≥600 mg	600 mg por cada sesión de plasmaférésis o intercambio plasmático	
Perfusión de plasma fresco congelado	≥300 mg	300 mg por cada perfusión de plasma fresco congelado	60 minutos antes de cada perfusión o unidad de plasma fresco congelado

Abreviaturas: PF/RP/PPF = plasmaférésis/recambio plasmático/perfusión de plasma fresco.

Se requiere una dosis adicional de Ephysqli en caso de tratamiento concomitante con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) como se describe a continuación (ver sección 4.5):

Dosis de Ephysqli más reciente	Dosis adicional de Ephysqli	Momento de la dosis adicional de Ephysqli
≥900 mg	600 mg por ciclo de IgIV	Lo antes posible después del ciclo de IgIV
≤600 mg	300 mg por ciclo de IgIV	

Abreviatura: IgIV = inmunoglobulina intravenosa.

Monitorización del tratamiento

Los pacientes con SHUa deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT). (ver sección 4.4. Controles de laboratorio en SHUa).

Se recomienda el tratamiento con Ephysqli de por vida, a menos que la interrupción de Ephysqli esté clínicamente indicada (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Edad avanzada

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

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.1).

Insuficiencia hepática

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

Forma de administración

Ephysqli no se debe administrar mediante inyección intravenosa directa en la vía ni mediante inyección en bolus. Ephysqli solo debe administrarse mediante perfusión intravenosa según se describe a continuación.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

La solución diluida de Ephysli debe ser administrada mediante perfusión intravenosa durante 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) en adultos y durante 1-4 horas en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad mediante goteo por gravedad, una bomba de tipo jeringa o una bomba de perfusión.

Los pacientes deben ser monitorizados durante una hora después de la perfusión. Si se produce un acontecimiento adverso durante la administración de Ephysli, se puede interrumpir la perfusión o reducir la velocidad, según el criterio del médico. Si se reduce la velocidad, la duración total de la perfusión no podrá superar las dos horas en adultos y cuatro horas en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

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

Las reacciones asociadas a la perfusión se describen en las secciones 4.4 y 4.8.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a los productos de células de CHO o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

El tratamiento con eculizumab no debe ser iniciado en pacientes (ver sección 4.4):

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

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

Infección meningocócica

Debido a su mecanismo de acción, el uso de eculizumab aumenta la sensibilidad del paciente a la infección meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Puede producirse una enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo. Para disminuir el riesgo de infección, debe vacunarse a todos los pacientes al menos 2 semanas antes de la administración de eculizumab, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con eculizumab sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que vayan a iniciar el tratamiento con eculizumab antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna meningocócica tetravalente deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas frente a todos los serogrupos disponibles, incluyendo A, C, Y, W 135 y B, para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes. Los pacientes se deben vacunar y revacunar de acuerdo con las recomendaciones nacionales vigentes de vacunación.

La vacunación puede activar el complemento y, como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluidas HPN y SHUa, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN) o MAT (SHUa). Por ello,

después de la vacunación recomendada, se debe controlar estrechamente a los pacientes para detectar síntomas de la enfermedad.

Puede que la vacunación no sea suficiente para prevenir una infección meningocócica. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. Se han notificado casos graves o mortales de infección meningocócica en pacientes tratados con eculizumab. La sepsis es una forma frecuente de presentación de las infecciones meningocócicas en pacientes tratados con eculizumab (ver sección 4.8). Todos los pacientes deben ser controlados para detectar signos tempranos de infección meningocócica; evaluados inmediatamente si se sospecha infección y tratados con antibióticos apropiados si es necesario. Debe informarse a los pacientes sobre estos signos y síntomas, y sobre la necesidad de buscar atención médica inmediata. Los médicos deben explicar al paciente los riesgos y beneficios del tratamiento con eculizumab y deben facilitarle una guía para el paciente y una tarjeta para el paciente (ver el prospecto para más información).

Otras infecciones sistémicas

Debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con eculizumab debe administrarse con precaución a pacientes con infecciones sistémicas activas. Los pacientes podrían incrementar su susceptibilidad a infecciones, especialmente a *Neisseria* y a bacterias encapsuladas. Se han notificado casos de infecciones graves con especies de *Neisseria* (diferentes de *Neisseria meningitidis*), incluidas las infecciones gonocócicas diseminadas. Se debe proporcionar a los pacientes la información del prospecto para que conozcan mejor las posibles infecciones graves y los signos y síntomas pertinentes. Los médicos informarán a los pacientes sobre la prevención de la gonorrea.

Reacciones asociadas a la perfusión

La administración de eculizumab puede causar reacciones asociadas a la perfusión o inmunogenicidad, que pueden producir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluida anafilaxia). En los ensayos clínicos del medicamento de referencia, 1 paciente (0,9 %) con miastenia *gravis* generalizada (MGg) refractaria experimentó una reacción debida a la perfusión que obligó a interrumpir la administración de eculizumab. Ningún paciente con HPN o con SHUa experimentó una reacción debida a la perfusión que obligara a interrumpir la administración de eculizumab. En todos los casos de pacientes que presenten una reacción grave debida a la perfusión debe interrumpirse la administración de eculizumab, y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado.

Inmunogenicidad

Durante el tratamiento con eculizumab se pueden desarrollar anticuerpos antieculizumab. No se ha observado ninguna correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los acontecimientos adversos.

Vacunación

Se recomienda que, antes de empezar el tratamiento con eculizumab, los pacientes se vacunen de acuerdo con las recomendaciones vigentes sobre vacunación. Además, debe vacunarse a todos los pacientes frente a infecciones meningocócicas al menos 2 semanas antes de la administración de eculizumab a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con eculizumab sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que inicien el tratamiento con eculizumab antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna antimeningocócica tetravalente deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas frente a todos los serogrupos disponibles, incluyendo A, C, Y, W 135 y B, para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes. Los pacientes se deben vacunar y revacunar de acuerdo con las recomendaciones nacionales vigentes de vacunación (ver infección meningocócica).

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

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

Tratamiento anticoagulante

El tratamiento con eculizumab no debe alterar el tratamiento con anticoagulantes.

Controles de laboratorio en la HPN

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

Controles de laboratorio en SHUa

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

Interrupción del tratamiento de la HPN

Se controlará estrechamente a los pacientes que interrumpan el tratamiento con eculizumab para detectar posibles signos y síntomas de hemólisis intravascular grave. La hemólisis grave se detecta mediante una concentración sérica de LDH superior a la concentración previa al tratamiento, junto con cualquiera de las condiciones siguientes: una disminución absoluta del tamaño de la clona HPN superior al 25 % (en ausencia de dilución debida a transfusión) en el plazo de una semana o inferior; niveles de hemoglobina <5 g/dl o una disminución >4 g/dl en el plazo de una semana o inferior; angina de pecho; cambio del estado mental; un aumento de la concentración sérica de creatinina del 50 %; o trombosis. Debe controlarse a cualquier paciente que interrumpa el tratamiento con eculizumab durante un mínimo de 8 semanas para detectar una posible hemólisis grave y otras reacciones. Si tras la interrupción de eculizumab se produce una hemólisis grave, deben considerarse los procedimientos/ tratamientos siguientes: transfusión sanguínea (concentrado de hematíes), o exanguinotransfusión si los eritrocitos HPN son >50 % de los eritrocitos totales por medición en citometría de flujo; anticoagulación; corticoesteroides; o reinstauración del tratamiento con eculizumab. En los ensayos clínicos en HPN, 16 pacientes interrumpieron el tratamiento con eculizumab. No se observó en ellos hemólisis grave.

Interrupción del tratamiento en el SHUa

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

En estudios clínicos de SHUa, 61 pacientes (21 pacientes pediátricos) interrumpieron el tratamiento con eculizumab con una mediana de periodo de seguimiento de 24 semanas. Se observaron quince complicaciones por microangiopatías trombóticas (MAT) graves en 12 pacientes tras la interrupción

del tratamiento y ocurrieron 2 complicaciones por MAT graves en 2 pacientes adicionales que recibieron una dosis reducida de eculizumab fuera del régimen de dosificación autorizado (ver sección 4.2). Las complicaciones por MAT graves ocurrieron en pacientes independientemente de si tenían una mutación genética identificada, polimorfismo de alto riesgo o auto-anticuerpos. En estos pacientes ocurrieron complicaciones graves adicionales que incluyeron grave empeoramiento de la función renal, hospitalización relacionada con la enfermedad y progresión a insuficiencia renal terminal requiriendo diálisis. A pesar del reinicio con eculizumab tras la interrupción, un paciente progresó a insuficiencia renal terminal.

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

Tras la interrupción del tratamiento, pueden ser identificadas graves complicaciones por microangiopatía trombótica (i) cualquiera de los 2 siguientes signos o bien por la medida repetida de uno de los dos: una disminución en el recuento plaquetario de 25 % o más en comparación con la línea basal o con el pico del recuento plaquetario durante el tratamiento con eculizumab; un aumento de la creatinina sérica de 25 % o más en comparación con el valor basal o con el punto más bajo durante el tratamiento con eculizumab, o bien, un aumento de la LDH sérica de 25 % o más en comparación con el valor inicial o punto más bajo durante el tratamiento con eculizumab, o (ii) por uno de los siguientes signos: un cambio en el estado mental o convulsiones, angina o disnea, o trombosis.

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

Materiales informativos

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

Excipientes con efecto conocido

Sodio

Una vez diluido con cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable, este medicamento contiene 0,47 g de sodio por 240 ml a la dosis máxima, equivalente al 23,4 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Una vez diluido con cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45 %) solución inyectable, este medicamento contiene 0,26 g de sodio por 240 ml a la dosis máxima, equivalente al 12,8 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Polisorbato 80

Este medicamento contiene 6,6 mg de polisorbato 80 en cada vial (vial de 30 ml) equivalente a 0,66 mg/kg o menos de la dosis máxima para pacientes adultos y pacientes pediátricos con peso corporal superior a 10 kg y equivalente a 1,32 mg/kg o menos de la dosis máxima para pacientes pediátricos con peso corporal de 5 a <10 kg. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Se ha demostrado que el recambio plasmático (RP), la plasmaférésis (PF), la perfusión de plasma fresco (PPF) congelado y la inmunoglobulina intravenosa (IgIV) reducen los niveles séricos de eculizumab. En estos casos, se requiere una dosis adicional de eculizumab. Ver la sección 4.2 para obtener información orientativa en caso de tratamiento concomitante con RP, PF, PPF o IgIV.

El uso concomitante de eculizumab con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) puede reducir la eficacia de eculizumab. Supervisar estrechamente por si se produce una reducción de la eficacia de eculizumab.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Embarazo

No hay estudios bien controlados en mujeres embarazadas tratadas con eculizumab. Los datos limitados a un número de mujeres embarazadas expuestas a eculizumab (datos en menos de 300 embarazos) indican que no hay un mayor riesgo de malformación fetal ni de toxicidad fetal/neonatal. Sin embargo, debido a la falta de estudios bien controlados, las incertidumbres permanecen. Por tanto, en mujeres embarazadas se recomienda realizar un análisis individual de los riesgos y beneficios antes y durante el tratamiento con eculizumab. Si el tratamiento se considera necesario durante el embarazo, se recomienda un control materno y fetal estrecho de acuerdo con las directrices locales.

No se han realizado estudios en animales para la reproducción con eculizumab (ver sección 5.3).

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

Lactancia

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

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos de eculizumab sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se obtuvieron datos de seguridad complementarios de 33 ensayos clínicos completados que incluyeron 1555 pacientes expuestos a eculizumab en poblaciones con enfermedades mediadas por el complemento, incluyendo HPN, SHUa, MGg y trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO). La reacción adversa más frecuente fue cefalea (tuvo lugar principalmente en la fase de inicio de la administración) y la reacción adversa más grave fue la infección meningocócica.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 2 se muestran las reacciones adversas observadas en la notificación espontánea y en los ensayos clínicos completados de eculizumab, incluidos estudios en HPN, SHUa, MGg refractaria y TENMO. Se enumeran, siguiendo la clasificación por órganos y sistemas y el término preferente, las reacciones adversas con eculizumab notificadas como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se ordenan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos de eculizumab, que incluyen pacientes con HPN, SHUa, MGg refractaria y TENMO, y procedentes de la experiencia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Neumonía, infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, nasofaringitis, infección del tracto urinario, herpes bucal	Infección meningocócica ^b , sepsis, shock séptico, peritonitis, infección del tracto respiratorio inferior, infección fúngica, infección vírica, absceso ^a , celulitis, gripe, infección gastrointestinal, cistitis, infección, sinusitis, gingivitis	Infección por <i>Aspergillus</i> ^c , artritis bacteriana ^c , infección gonocócica del tracto genitourinario, infección por <i>Haemophilus</i> , impétigo,
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)				Melanoma maligno, síndrome mielodisplásico
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, anemia	Trombocitopenia, linfopenia	Hemólisis*, factor de coagulación anormal, aglutinación de eritrocitos, coagulopatía
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica, hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos				Enfermedad de Graves

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Apetito disminuido	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Depresión, ansiedad, cambios de humor, trastorno del sueño	Sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos	Parestesia, temblor, disgeusia, síncope	
Trastornos oculares			Visión borrosa	Irritación de la conjuntiva
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos, vértigo	
Trastornos cardíacos			Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipertensión maligna, hipotensión, sofocos, trastorno venoso	Hematoma
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, dolor bucofaríngeo	Disnea, epistaxis, irritación de la garganta, congestión nasal, rinorrea	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal	Estreñimiento, dispepsia, distensión abdominal	Reflujo gastroesofágico, dolor gingival
Trastornos hepatobiliares				Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, prurito, alopecia	Urticaria, eritema, petequias, hiperhidrosis, sequedad de la piel, dermatitis	Despigmentación de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, mialgia, dolor en una extremidad	Espasmos musculares, dolor óseo, dolor de espalda, dolor en el cuello	Trismus, hinchazón articular
Trastornos renales y urinarios			Insuficiencia renal, disuria, hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Erección espontánea	Trastornos menstruales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Pirexia, fatiga, enfermedad pseudogripal	Edema, molestias torácicas, astenia, dolor torácico, dolor en el lugar de la perfusión, escalofríos	Extravasación, parestesia en el lugar de la perfusión, sensación de calor
Exploraciones complementarias			Incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la gamma-glutamiltransferasa, disminución del hematocrito,	Test de Coombs positivo ^c

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
			disminución de la hemoglobina	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Reacción relacionada con la perfusión		

Estudios incluidos: asma (C07-002), SHUa (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomiositis (C99-006), MGg refractaria (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), trastorno del espectro de neuromielitis óptica (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), glomerulonefritis membranosa idiopática (GNMI) (C99-004, E99-004), HPN (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoriasis (C99-007), artritis reumatoide (AR) (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), SHU por *E. coli* productora de la toxina tipo Shiga (STEC-SHU) (C11-001), lupus eritematoso sistémico (LES) (C97-002). MedDRA versión 26.1.

*Ver párrafo “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”.

^a Absceso incluye el siguiente grupo de términos preferentes (PT): absceso en extremidad, absceso colónico, absceso renal, absceso subcutáneo, absceso dental, absceso hepático, absceso perirectal, absceso rectal.

^b Infección meningocócica incluye el siguiente grupo de PT: infección meningocócica, sepsis meningocócica, meningitis meningocócica.

^c Reacciones adversas al medicamento (RAM) identificadas en los informes poscomercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En todos los ensayos clínicos, la reacción adversa más grave fue la sepsis meningocócica que es una presentación común de infecciones meningocócicas se presenta con frecuencia en las infecciones meningocócicas de pacientes tratados con eculizumab (ver sección 4.4).

Se han notificado otros casos de especies de *Neisseria*, incluida la sepsis por *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava* y *Neisseria* spp. no especificada.

Se detectaron anticuerpos a eculizumab en los pacientes. Como ocurre con todas las proteínas, existe un potencial de inmunogenicidad.

Se han notificado casos de hemólisis en el contexto de dosis olvidadas o retrasadas de eculizumab en ensayos clínicos de HPN (ver también sección 4.4).

Se han notificado casos de complicación de microangiopatía trombótica en el contexto de dosis olvidadas o retrasadas de eculizumab en ensayos clínicos de SHUa.

Población pediátrica

En pacientes pediátricos y adolescentes con HPN (de 11 a menores de 18 años de edad) incluidos en el estudio M07-005 de población pediátrica con HPN, el perfil de seguridad fue similar al perfil observado en la población de pacientes adultos. La reacción adversa reportada más frecuente en la población pediátrica fue dolor de cabeza.

En pacientes pediátricos con SHUa (de 2 meses a menores de 18 años de edad) incluidos en los estudios C08-002, C08-003, C09-001r y C10-003, el perfil de seguridad pareció similar al observado en pacientes adultos con SHUa. El perfil de seguridad en los diferentes subgrupos de edad pediátrica resultó similar.

Otras poblaciones especiales

Edad avanzada

No se notificaron diferencias generales de seguridad entre los pacientes con MGg refractaria de edad avanzada (≥ 65 años) y los más jóvenes (< 65 años) en el estudio de eculizumab.

Pacientes con otras enfermedades

Datos de seguridad obtenidos de otros ensayos clínicos

Se han obtenido datos de seguridad suplementarios de 12 ensayos clínicos completados en los que 934 pacientes con otras enfermedades distintas de la HPN, SHUa, MGg refractaria o TENMO fueron expuestos a eculizumab. Un paciente no vacunado al que se diagnosticó glomerulonefropatía membranosa idiopática desarrolló meningitis meningocócica. Las reacciones adversas notificadas en pacientes con enfermedades distintas de la HPN, SHUa, MGg refractaria o TENMO fueron similares a las que se notificaron en pacientes con HPN, SHUa, MGg refractaria o TENMO (ver Tabla 2 arriba). No han aparecido reacciones adversas específicas de estos ensayos clínicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis en ninguno de los estudios clínicos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores del complemento, código ATC: L04AJ01

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

Ephysqli se produce en un sistema de expresión de línea celular de CHO y se purifica por cromatografía de intercambio iónico y de afinidad. El proceso de fabricación del principio activo a granel también incluye pasos de inactivación y eliminación de virus específicos.

Ephysqli es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Mecanismo de acción

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

En pacientes con HPN, la activación incontrolada del complemento terminal y la consecuente hemólisis intravascular mediada por el complemento quedan bloqueadas mediante el tratamiento con eculizumab.

En la mayoría de pacientes con HPN, son suficientes concentraciones séricas de eculizumab de aproximadamente 35 µg/ml para lograr una inhibición prácticamente completa de la hemólisis intravascular mediada por el complemento.

En la HPN, la administración crónica de eculizumab produjo una reducción rápida y sostenida de la actividad hemolítica mediada por el complemento.

En los pacientes con SHUa, la activación incontrolada del complemento terminal y la microangiopatía trombótica mediada por el complemento resultante quedan bloqueadas con el tratamiento con eculizumab.

Todos los pacientes a los que se les administró eculizumab siguiendo las recomendaciones demostraron una reducción rápida y sostenida de la actividad del complemento terminal. En todos los pacientes con SHUa, son suficientes concentraciones séricas de aproximadamente 50-100 µg/ml de eculizumab para lograr una inhibición prácticamente completa de la actividad del complemento terminal.

En SHUa, la administración crónica de eculizumab produjo una reducción rápida y sostenida de la microangiopatía trombótica mediada por el complemento.

Eficacia clínica y seguridad

Hemoglobinuria paroxística nocturna

La seguridad y la eficacia de eculizumab en pacientes con HPN con hemólisis se evaluaron en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 26 semanas de duración (C04-001). Los pacientes con HPN también fueron tratados con eculizumab en un estudio de 52 semanas de un único grupo (C04-002) y en un estudio de extensión a largo plazo (E05-001). Los pacientes recibieron vacunación meningocócica antes de la administración de eculizumab. En todos los estudios, la dosis de eculizumab fue de 600 mg cada 7 ± 2 días durante 4 semanas; a continuación, 900 mg administrados 7 ± 2 días y, después, 900 mg cada 14 ± 2 días durante el resto del estudio. Eculizumab se administró mediante perfusión intravenosa durante 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos). También se inició un registro observacional no intervencionista en pacientes con HPN (M07-001) para caracterizar la historia natural de la HPN en pacientes no tratados y los resultados clínicos durante el tratamiento con eculizumab.

En el estudio C04-001 (TRIUMPH), pacientes con HPN que habían recibido al menos 4 transfusiones en los 12 meses anteriores, con confirmación mediante citometría de flujo de por lo menos un 10 % de células HPN y con un recuento de plaquetas de, como mínimo, 100 000/ μ l, se distribuyeron aleatoriamente al grupo de eculizumab ($n = 43$) o al grupo de placebo ($n = 44$). Antes de la aleatorización, todos los pacientes se sometieron a un periodo de observación inicial para confirmar la necesidad de una transfusión de eritrocitos y para identificar la concentración de hemoglobina (el "nivel predefinido") que definiría los resultados de transfusión y estabilización de hemoglobina de cada paciente. El nivel predefinido de la hemoglobina fue inferior o igual a 9 g/dl en pacientes con síntomas e inferior o igual a 7 g/dl en pacientes sin síntomas. Las principales variables de eficacia fueron la estabilización de la hemoglobina (pacientes que mantuvieron una concentración de hemoglobina por encima del nivel predefinido y evitaron transfusiones de eritrocitos durante todo el periodo de 26 semanas) y la necesidad de transfusión sanguínea. La fatiga y la calidad de vida relacionada con la salud fueron variables secundarias relevantes.

La hemólisis se monitorizó principalmente mediante la medición de la concentración sérica de LDH, y la proporción de eritrocitos HPN se controló mediante mediciones por citometría de flujo. Los pacientes que recibían anticoagulantes y corticoesteroides sistémicos antes de participar en el estudio continuaron el tratamiento con estos medicamentos. Las características basales principales fueron homogéneas en ambos grupos (ver Tabla 3).

En el estudio no controlado C04-002 (SHEPHERD), los pacientes con HPN que habían recibido al menos una transfusión en los 24 meses anteriores y que tenían al menos unos valores mínimos de

30 000 plaquetas/ μ l recibieron eculizumab durante un periodo de 52 semanas. Los tratamientos concomitantes fueron agentes antitrombóticos en un 63 % de los pacientes y corticoesteroides sistémicos en un 40 % de los pacientes. Las características basales se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Datos demográficos y características de los pacientes en C04-001 y C04-002

Parámetro	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Eculizumab N = 43	Eculizumab N = 97
Media de edad (DE)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Sexo, mujeres (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Antecedentes de anemia aplásica o SMD (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Anticoagulantes concomitantes (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Tratamiento concomitante con esteroides o inmunodepresores (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Interrupción del tratamiento	10	2	1
Concentrado de eritrocitos en los 12 meses anteriores (mediana [trimestres 1 y 3])	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0)
Hb media (g/dl) en el nivel predefinido (DE)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/D
LDH antes del tratamiento (mediana, U/l)	2234,5	2032,0	2051,0
Hemoglobina libre basal (antes de iniciar el estudio) (mediana, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

En el estudio TRIUMPH, los pacientes tratados con eculizumab presentaron una hemólisis significativamente reducida ($p <0,001$) que dio lugar a mejoras en la anemia a juzgar por una mayor estabilización de la hemoglobina y por una menor necesidad de transfusiones de eritrocitos en comparación con los pacientes tratados con placebo (ver Tabla 4). Estos efectos se observaron entre pacientes de cada uno de los tres estratos de transfusión de eritrocitos previos al estudio (4-14 unidades; 15-25 unidades; >25 unidades). Después de 3 semanas de tratamiento con eculizumab, los pacientes notificaron menor fatiga y mayor calidad de vida relacionada con la salud. Debido al tamaño de la muestra y la duración del estudio, no pudieron determinarse los efectos de eculizumab sobre episodios trombóticos. En el estudio SHEPHERD, 96 de los 97 pacientes participantes completaron el estudio (un paciente murió tras un episodio trombótico). Una reducción en la hemólisis intravascular, medida por la concentración sérica de LDH, se mantuvo durante el periodo de tratamiento y dio lugar a un mayor tiempo sin transfusiones, así como una menor necesidad de transfusiones de eritrocitos y menor fatiga (ver Tabla 4).

Tabla 4: Resultados de eficacia en C04-001 y C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Eculizumab N = 43	Valor <i>p</i>	Eculizumab N = 97	Valor <i>p</i>
Porcentaje de pacientes con concentraciones de hemoglobina estabilizadas al final del estudio	0	49	<0,001	N/D	
Concentrados de eritrocitos transfundidos durante el tratamiento (mediana)	10	0	<0,001	0	<0,001
Sin necesidad de transfusiones durante el tratamiento (%)	0	51	<0,001	51	<0,001
Concentración de LDH al final del estudio (mediana, U/l)	2167	239	<0,001	269	<0,001
AUC de la LDH al final del estudio (mediana, U/l por día)	411 822	58 587	<0,001	-632 264	<0,001
Hemoglobina libre al final del estudio (mediana, mg/dl)	62	5	<0,001	5	<0,001
FACIT-Fatiga (magnitud del efecto)		1,12	<0,001	1,14	<0,001

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

De los 195 pacientes procedentes de los estudios C04-001, C04-002 y otros estudios iniciales, los pacientes con HPN tratados con eculizumab se incluyeron en un estudio de extensión a largo plazo (E05-001). Todos los pacientes experimentaron una reducción de la hemólisis intravascular a lo largo de todo el tiempo de exposición a eculizumab que duró de 10 a 54 meses. Se observaron menos episodios trombóticos con el tratamiento con eculizumab que durante el mismo periodo de tiempo previo al tratamiento.

Sin embargo, este hallazgo se observó en ensayos clínicos no controlados.

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

En el registro de HPN, se observó que los pacientes tratados con eculizumab tuvieron una reducción en la hemólisis y síntomas asociados. A los 6 meses, los pacientes tratados con eculizumab sin antecedentes de transfusiones de hematíes tuvieron una reducción significativa ($p <0,001$) de los niveles de LDH (mediana de LDH de 305 U/l; Tabla 5). Además, el 74 % de los pacientes sin antecedentes de transfusiones y tratados con eculizumab experimentó mejoras clínicamente significativas en la escala de FACIT-fatiga (por ejemplo, incremento de 4 puntos o más) y el 84 % en la escala de EORTC-fatiga (por ejemplo, disminución de 10 puntos o más).

Tabla 5: Resultados de eficacia (concentraciones de LDH y FACIT- Fatiga) en pacientes con HPN sin antecedentes de transfusión en M07-001

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

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

Síndrome hemolítico urémico atípico

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

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

Los pacientes recibieron la vacuna antimeningocócica antes de recibir eculizumab o recibieron tratamiento profiláctico con antibióticos apropiados hasta 2 semanas después de la vacunación. En todos los estudios, la dosis de eculizumab en pacientes adultos y adolescentes con SHUa fue de 900 mg cada 7 ± 2 días durante 4 semanas, seguido de 1200 mg 7 ± 2 días después, y posteriormente 1200 mg cada 14 ± 2 días durante todo el estudio. eculizumab fue administrado como una perfusión intravenosa durante 35 minutos. El régimen de dosificación en pacientes pediátricos y adolescentes que pesan menos de 40 kg se definió en base a una simulación farmacocinética (FC) que identificó la dosis recomendada y la pauta posológica en función del peso corporal (ver sección 4.2).

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

Las características basales se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Datos demográficos y características de los pacientes en C08-002A/B y C08-003A/B

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

Los pacientes con SHUa del estudio C08-002A/B recibieron eculizumab durante un mínimo de 26 semanas. Tras completar el periodo de tratamiento inicial de 26 semanas, la mayoría de los pacientes se incluyeron en un estudio de extensión. En el estudio C08-002A/B para SHUa, la mediana de duración del tratamiento con eculizumab fue de aproximadamente 100 semanas (rango de 2 semanas a 145 semanas).

Tras el inicio del tratamiento con eculizumab, se observó una reducción de la actividad del complemento terminal y un incremento en el recuento plaquetario respecto al valor basal. La reducción de la actividad del complemento terminal se observó en todos los pacientes tras el inicio del tratamiento con eculizumab. La Tabla 7 resume los resultados de eficacia del estudio C08-002A/B para SHUa. Todos los valores de las variables de eficacia mejoraron o se mantuvieron durante 2 años de tratamiento. Todos los que respondieron mantuvieron la respuesta completa a la MAT. Cuando se continuó el tratamiento durante más de 26 semanas, dos pacientes adicionales lograron y mantuvieron una respuesta completa a la MAT debido a la normalización del LDH (1 paciente) y a la disminución de la creatinina sérica (2 pacientes).

Durante el tratamiento con eculizumab mejoró y se mantuvo la función renal, medida por la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe). Cuatro de los cinco pacientes, que requerían de diálisis a la entrada en el estudio, suspendieron la diálisis durante el tratamiento con eculizumab, y un paciente desarrolló requerimientos para una nueva diálisis. Los pacientes reportaron una mejora de la salud relativa a la calidad de vida (CdV).

En el estudio de SHUa C08-002A/B, las respuesta a eculizumab fueron similares en pacientes, con y sin identificación de mutaciones en genes codificadores para proteínas del factor de regulación del complemento.

En el estudio de SHUa C08-003A/B, los pacientes recibieron eculizumab durante un mínimo de 26 semanas. Tras completar el periodo de tratamiento inicial de 26 semanas, la mayoría de los pacientes continuaron recibiendo eculizumab al inscribirse en un estudio de extensión. En el estudio C08-003A/B para SHUa, la mediana de duración del tratamiento con eculizumab fue de aproximadamente 114 semanas (rango de 26 semanas a 129 semanas). La Tabla 7 resume los resultados de eficacia del estudio C08-003A/B para SHUa.

En el estudio C08-003A/B para SHUa, las respuestas a eculizumab fueron similares en pacientes, con y sin identificación de mutaciones en genes codificadores para proteínas del factor de regulación del complemento. Todos los pacientes presentaron una reducción de la actividad del complemento terminal tras el inicio de eculizumab. Todos los valores de las variables de eficacia mejoraron o se mantuvieron durante 2 años de tratamiento. Todos los que respondieron mantuvieron la respuesta completa a la MAT. Cuando se continuó el tratamiento durante más de 26 semanas, seis pacientes adicionales lograron y mantuvieron una respuesta completa a la MAT debido a una disminución de la

creatinina sérica. Ningún paciente con eculizumab requirió diálisis nuevamente. Durante el tratamiento con eculizumab mejoró la función renal, medida por la mediana de la TFGe.

Tabla 7. Resultados de eficacia en los estudios de SHUa prospectivos C08-002A/B y C08-003A/B

	C08-002A/B N = 17	C08-003A/B N = 20		
	A las 26 semanas	A los 2 años ¹	A las 26 semanas	A los 2 años ¹
Normalización del recuento plaquetario				
Todos los pacientes, n (%) (95 % IC)	14 (82) (57-96)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Pacientes con nivel basal anormal, n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
Estado libre de MAT, n (%) (95 % IC)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Tasa de intervención para la MAT				
Tasa diaria previa a eculizumab, mediana (mín., máx.)	0,88 (0,04; 1,59)	0,88 (0,04; 1,59)	0,23 (0,05; 1,09)	0,23 (0,05; 1,09)
Tasa diaria durante eculizumab, mediana (mín., máx.)	0 (0; 0,31)	0 (0; 0,31)	0	0
Valor p	<i>P</i> <0,0001	<i>P</i> <0,0001	<i>P</i> <0,0001	<i>P</i> <0,0001
Mejoría de la ERC en ≥1 estadio n (%) (95 % IC)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Cambio en la TFGe ml/min/1,73 m ² : mediana (rango)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
Mejoría de la TFGe ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%) (95 % IC)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Cambio en la Hgb >20 g/l, n (%) (95 % IC)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)
Normalización hematológica, n (%) (95 % IC)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Respuesta completa a MAT, n (%) (95 % IC)	11 (65) (38-86)	13 (76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11 (55) (32-77)

¹A fecha de corte (20 abril 2012)

²Estudio C08-002: 3 pacientes recibían agentes estimuladores de la eritropoyesis que lo dejaron cuando iniciaron la terapia con eculizumab

³Estudio C08-003: 8 pacientes que recibían agentes estimuladores de la eritropoyesis, de los cuales 3 lo dejaron el tratamiento con eculizumab

El estudio de SHUa C10-004 incluyó a 41 pacientes que mostraron signos de microangiopatía trombótica (MAT). Para poder ser incluidos, los pacientes debían tener un recuento de plaquetas < límite inferior de la normalidad (LIN), evidencia de hemólisis, tal como un aumento del LDH sérica y de la creatinina sérica por encima de los límites superiores de normalidad, sin necesidad de diálisis crónica. La mediana de edad de los pacientes fue de 35 (rango de 18 a 80 años). Todos los pacientes incluidos en el estudio de SHUa C10-004 tenían un nivel de ADAMTS-13 superior a 5 %. El 51 % de los pacientes tenía una mutación identificada de un factor de regulación del complemento o de auto-anticuerpos. Un total de 35 pacientes recibió PF/RP/PPF antes de recibir eculizumab. La Tabla 8 resume las características clínicas basales principales y las relacionadas con las enfermedades de los pacientes incluidos en el estudio de SHUa C10-004.

Tabla 8. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio de SHUa C10-004

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

Los pacientes en el estudio de SHUa C10-004 recibieron eculizumab durante un mínimo de 26 semanas. Tras la finalización del periodo inicial de tratamiento de 26 semanas, la mayoría de los pacientes eligieron continuar en administración crónica.

Tras el inicio de eculizumab, se observó una reducción en la actividad del complemento terminal y un aumento en el recuento de plaquetas con respecto al nivel basal. Eculizumab redujo los signos de actividad de MAT mediada por el complemento, como se muestra mediante un aumento del recuento de plaquetas medio respecto del nivel basal a las 26 semanas. En el estudio de SHUa C10-004, el recuento de plaquetas medio ($\pm DE$) aumentó de $119 \pm 66 \times 10^9/l$ a nivel basal a $200 \pm 84 \times 10^9/l$ en una semana; este efecto se mantuvo durante 26 semanas (recuento de plaquetas medio [$\pm DE$] a la semana 26: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). La función renal, medida mediante la TFG, mejoró durante el tratamiento con eculizumab. Veinte de los 24 pacientes que requirieron diálisis a nivel basal, pudieron interrumpir la diálisis durante el tratamiento con eculizumab. La Tabla 9 resume los resultados de eficacia del estudio de SHUa C10-004.

Tabla 9. Resultados de eficacia del estudio prospectivo de SHUa C10-004

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

¹ Hasta el corte de los datos (4 septiembre 2012), con una media de duración del tratamiento con eculizumab de 50 semanas (rango: 13 semanas a 86 semanas).

El tratamiento a largo plazo con eculizumab (mediana de 52 semanas con un rango de 15 semanas a 126 semanas) se asoció con un aumento de la tasa de mejoras clínicamente significativas en pacientes adultos con SHUa. Cuando se continuó el tratamiento con eculizumab durante más de 26 semanas, tres pacientes adicionales (63 % de los pacientes en total) alcanzaron respuesta completa a la MAT y cuatro pacientes adicionales (98 % de los pacientes en total) alcanzaron normalización hematológica. En la última evaluación, 25 de 41 pacientes (61 %) lograron mejoría en la TFG de ≥ 15 ml/min/1,73 m² respecto del nivel basal.

Población pediátrica

Hemoglobinuria paroxística nocturna

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

El tratamiento con eculizumab en el régimen de dosificación propuesto en la población pediátrica fue asociado a una reducción de la hemólisis intravascular, medida por la reducción de los niveles séricos de LDH. También se encontró dio lugar a una marcada reducción o eliminación de las transfusiones sanguíneas y a una tendencia a la mejora del estado general. La eficacia del tratamiento con eculizumab en pacientes pediátricos con HPN pareció ser consistente con la observada en los pacientes con HPN adultos incluidos en los estudios pivotales de HPN (C04-001 y C04-002) (Tablas 4 y 10).

Tabla 10: Resultados de eficacia en la población pediátrica con HPN en el estudio M07-005

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

Síndrome hemolítico urémico atípico

En el estudio de SHUa C09-001r un total de 15 pacientes pediátricos (de 2 meses de edad a 12 años de edad) fueron tratados con eculizumab. El 47 % de los pacientes tenían identificada una mutación del factor de regulación del complemento o auto-anticuerpo. La mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de SHUa hasta recibir la primera dosis de eculizumab fue de 14 meses (rango de <1, 110 meses). La mediana de tiempo transcurrido desde la manifestación del episodio actual de microangiopatía trombótica hasta recibir la primera dosis de eculizumab fue de 1 mes (rango <1 mes a 16 meses). La mediana de la duración de la terapia con eculizumab fue de 16 semanas (rango de 4 a 70 semanas) en el grupo de menos de 2 años de edad (n = 5) y 31 semanas (rango 19 a 63 semanas) en el grupo de 2 a menos de 12 años de edad (n = 10).

En conjunto, los resultados de eficacia fueron consistentes con lo observado en las poblaciones de adultos y adolescentes en los estudios pivotales de SHUa C08-002 y C08-003 (Tabla 7). Ninguno de los pacientes pediátricos requirió diálisis nuevamente durante el tratamiento con eculizumab.

Tabla 11. Resultados de eficacia en pacientes pediátricos participantes en el estudio de SHUa C09-001-r

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

Los pacientes pediátricos con manifestaciones actuales de microangiopatía trombótica graves de menor duración previas al tratamiento con eculizumab, presentaron un control de MAT y una mejora de la función renal con el tratamiento con eculizumab (Tabla 11).

Los pacientes pediátricos con manifestaciones actuales de microangiopatía trombótica graves de mayor duración previas al tratamiento con eculizumab, presentaron un control de MAT con el tratamiento con eculizumab. Sin embargo, la función renal no cambió debido a un daño renal irreversible previo (Tabla 12).

Tabla 12. Resultados de eficacia en pacientes pediátricos en el estudio C09-001r en relación con la duración de las manifestaciones actuales de microangiopatía trombótica (MAT) graves

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

*Un paciente consiguió una mejoría de la TFGe tras el trasplante renal

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

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

Tabla 13. Características basales de los pacientes pediátricos y adolescentes incluidos en el estudio de SHUa C10-003

Parámetro	1 mes a <12 años (N = 18)	Todos los pacientes (N = 22)
Tiempo desde el diagnóstico de SHUa hasta la primera dosis de estudio (meses), mediana (mín., máx.)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)

Tiempo desde la manifestación clínica actual de MAT hasta la primera dosis de estudio (meses), mediana (mín., máx.)	0,23 (0,03; 4)	0,2 (0,03; 4)
Recuento de plaquetas basal ($\times 10^9/l$), mediana (mín., máx.)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
LDH basal (U/l), mediana (mín., máx.)	1510 (282; 7164)	1244 (282; 7164)
TFGe basal (ml/min/1,73 m ²), mediana (mín., máx.)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

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

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

La Tabla 14 resume los resultados de eficacia para el estudio de SHUa C10-003.

Tabla 14. Resultados de eficacia para el estudio prospectivo de SHUa C10-003

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

Parámetro de eficacia	1 mes a <12 años (N = 18) A las 26 semanas	Todos los pacientes (N = 22) A las 26 semanas
Estado libre de eventos de PF/RP/IPF, n (%) Estado libre de evento de diálisis nueva, n (%) IC 95 %	16 (89) 18 (100) NA	20 (91) 22 (100) 85; 100

¹Hasta el corte de los datos (12 de octubre de 2012), con una mediana de duración del tratamiento con eculizumab de 44 semanas (rango: 1 dosis a 88 semanas).

El tratamiento a largo plazo con eculizumab (mediana de 55 semanas con un rango de 1 día a 107 semanas) se asoció con un aumento de la tasa de mejorías clínicamente significativas en pacientes pediátricos y adolescentes con SHUa. Cuando se continuó el tratamiento con eculizumab durante más de 26 semanas, un paciente adicional (68 % de los pacientes en total) alcanzó respuesta completa a la MAT y dos pacientes adicionales (91 % de los pacientes en total) alcanzaron normalización hematológica. En la última evaluación, 19 de 22 pacientes (86 %) lograron mejoría en la TFG de ≥ 15 ml/min/1,73 m² respecto del nivel basal. Ningún paciente requirió diálisis de nuevo con eculizumab.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética y metabolismo del principio activo

Biotransformación

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

Eliminación

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

Parámetros farmacocinéticos

Se ha utilizado un modelo monocompartimental para estimar los parámetros farmacocinéticos tras múltiples dosis en 40 pacientes con HPN. El aclaramiento medio fue de $0,31 \pm 0,12$ ml/h/kg, el volumen medio de distribución fue de $110,3 \pm 17,9$ ml/kg, y la semivida media de eliminación fue de $11,3 \pm 3,4$ días. El estado estacionario se alcanza en 4 semanas con la pauta de administración para HPN en adultos.

En pacientes con HPN la actividad farmacodinámica presenta correlación directa con las concentraciones séricas de eculizumab, y el mantenimiento de las concentraciones mínimas por encima de ≥ 35 µg/ml provoca un bloqueo prácticamente completo de la actividad hemolítica en la mayoría de los pacientes con HPN.

Un segundo análisis farmacocinético de la población con un modelo estándar monocompartimental se llevó a cabo en los datos farmacocinéticos de dosis múltiples de 37 pacientes con SHUa que habían recibido el régimen recomendado de eculizumab en los estudios C08-002A / B y C08-003A / B. En este modelo, el aclaramiento de eculizumab para un paciente típico SHUa de 70 kg de peso fue

0,0139 l/h y el volumen de distribución fue de 5,6 l. La vida media de eliminación fue de 297 h (aproximadamente 12,4 días).

El segundo modelo farmacocinético (FC) de la población se aplicó a los datos FC de dosis múltiple a partir de 22 pacientes pediátricos con SHUa que recibían la pauta recomendada de eculizumab en el estudio SHUa C10-003. El aclaramiento y el volumen de distribución de eculizumab dependen del peso, que constituye la base en los pacientes pediátricos del régimen de dosificación basado en el peso (ver sección 4.2). Los valores de aclaramiento de eculizumab en pacientes pediátricos con de SHUa fueron 10,4; 5,3 y 2,2 ml/h con peso corporal de 70, 30 y 10 kg, respectivamente; y los volúmenes de distribución correspondientes fueron 5,23; 2,76 y 1,21 l, respectivamente. La correspondiente vida media de eliminación permaneció casi sin variar con un rango de 349 a 378 h (aproximadamente 14,5 a 15,98 días).

El aclaramiento y la vida media de eculizumab también fueron evaluados durante las intervenciones de intercambio plasmático. El intercambio de plasma dio lugar a una disminución de aproximadamente el 50 % de las concentraciones de eculizumab después de una intervención de 1 hora y la vida media de eliminación de eculizumab se redujo a 52,4 horas. Se recomienda una dosis adicional de eculizumab cuando se administra a pacientes con SHUa que reciben una perfusión de plasma o intercambio plasmático (ver sección 4.2).

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

Los parámetros farmacocinéticos son coherentes entre las poblaciones de pacientes con HPN y SHUa. La actividad farmacodinámica medida utilizando concentraciones de C5 libre de <0,5 ug/ml se correlaciona con un bloqueo esencialmente completo de la actividad del complemento terminal en los pacientes con HPN y SHUa.

Poblaciones especiales

No se han realizado ensayos específicos para evaluar la farmacocinética de eculizumab en poblaciones especiales de pacientes identificadas por el sexo, la raza, la edad (edad avanzada) o la presencia de insuficiencia renal o hepática.

Un análisis farmacocinético de la población (PopPK) con los datos obtenidos de los estudios en pacientes con HPN y SHUa mostró que el sexo, la raza, la edad (ancianos) o la presencia de insuficiencia renal o hepática no afectan a la FC de eculizumab.

Población pediátrica

La farmacocinética de eculizumab fue evaluada en el estudio M07-005 en pacientes pediátricos con HPN (de edades comprendidas entre 11 y menores de 18 años) y en los estudios C08-002, C08-003, C09-001r y C10-003 en pacientes pediátricos con SHUa (de 2 meses a menores de 18 años). El análisis farmacocinético de la población mostró que para HPN y SHUa, el peso corporal era una covariable significativa que requería una dosificación basada en el peso corporal para los pacientes pediátricos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La especificidad de eculizumab por C5 en el suero humano se evaluó en dos estudios *in vitro*.

La reactividad cruzada tisular de eculizumab se evaluó determinando la unión a una serie de 38 tejidos humanos. Los resultados de la expresión de C5 en la serie de tejidos humanos examinada en este estudio coinciden con los datos publicados de expresión de C5, ya que se ha notificado la expresión de

C5 en el músculo liso, el músculo estriado y el epitelio del túbulo proximal renal. No se observó reactividad tisular cruzada inesperada.

No se han realizado estudios de reproducción en animales con eculizumab debido a la ausencia de actividad farmacológica en animales.

En un estudio de toxicidad de 26 semanas realizado en ratones que tenían un anticuerpo sustitutivo dirigido contra el C5 murino, el tratamiento no afectó a ninguno de los parámetros de toxicidad examinados. Durante el estudio se observó un bloqueo eficaz de la actividad hemolítica tanto en ratones hembra como en machos.

No se han observado acontecimientos ni efectos adversos relacionados de forma clara con el tratamiento en los estudios de toxicidad para la reproducción realizados en ratones utilizando un anticuerpo subrogado, inhibidor del complemento terminal, que es usado para evaluar la seguridad del bloqueo C5 en la reproducción. Estos estudios incluyeron una evaluación de la fertilidad, del desarrollo embrionario en las primeras fases la toxicidad para el desarrollo y el desarrollo prenatal y posnatal.

Cuando la exposición materna al anticuerpo se produjo durante la organogénesis, se observaron dos casos de displasia retiniana y un caso de hernia umbilical entre 230 crías de madres expuestas a la dosis más alta de anticuerpo (unas 4 veces la dosis máxima de eculizumab recomendada en humanos, sobre la base de una comparación del peso corporal). Sin embargo, la exposición no aumentó la pérdida fetal o la muerte neonatal.

No se han realizado estudios en animales para evaluar el potencial carcinogénico y la genotoxicidad de eculizumab.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato
Hidrogenofosfato de disodio heptahidrato
Trehalosa dihidrato
Polisorbato 80 (E 433)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Antes de la dilución

3 años a entre 2 °C y 8 °C.

Ephysli se puede conservar a una temperatura máxima de 30 °C durante un periodo único de hasta 2 meses, sin superar la fecha de caducidad original. Al final de este periodo, el producto se puede volver a guardar en la nevera.

Tras la dilución

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución diluida en uso con cada diluyente tal y como sigue:

- Cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable, cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45 %) solución inyectable como diluyente: 3 meses a entre 2 °C y 8 °C seguidos de hasta 72 horas a temperatura ambiente (hasta 30 °C).
- Solución glucosada al 5 % en agua como diluyente: 24 horas a entre 2 °C y 8 °C y a temperatura ambiente (hasta 30 °C) una vez sacada de la nevera.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución para perfusión se debe administrar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación durante su uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben superar 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación hasta 30 °C antes de la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

30 ml de concentrado en un vial (vidrio de tipo I) con un tapón (goma de butilo clorado y recubierto) y un precinto (aluminio) con tapa levadiza (polipropileno).

Tamaño de envase de un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de la administración, hay que inspeccionar visualmente la solución de Ephysqli para comprobar que no presente partículas o cambios de color. No utilizar si hay evidencia de partículas o cambio de color.

Instrucciones:

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

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

Transfiera la dosis recomendada a una bolsa de perfusión.

Diluya Ephysqli hasta alcanzar una concentración final de 5 mg/ml mediante la adición a la bolsa de perfusión utilizando como diluyente cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable, cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45 %) solución inyectable o solución glucosada al 5 % en agua.

El volumen final de una solución diluida de 5 mg/ml es de 60 ml para las dosis de 300 mg, 120 ml para las dosis de 600 mg, 180 ml para las dosis de 900 mg y 240 ml para las dosis de 1200 mg. La solución debe ser transparente e incolora.

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

Se debe dejar que la solución diluida se caliente a temperatura ambiente (hasta 30 °C) antes de administrarla, mediante exposición al aire ambiente.

Deseche cualquier porción no utilizada que quede en el vial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Países Bajos

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1735/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26/mayo/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y
FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS
LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA
UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Pathon Biologics Australia Pty Ltd
37 Kent Street,
Woolloongabba QLD 4102,
Australia

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPSSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) deberá acordar con las autoridades nacionales competentes un material informativo, incluyendo una tarjeta para el paciente, e implementar dicho programa a nivel nacional para garantizar que:

Todo profesional sanitario con capacidad para prescribir eculizumab reciba el material informativo apropiado.

Todo paciente que vaya a ser tratado con eculizumab reciba la tarjeta para el paciente.

Se envíen recordatorios de vacunación a todos los médicos prescriptores o farmacéuticos que puedan prescribir/dispensar Ephysli.

El material informativo debe ser acordado con la autoridad nacional competente y debe contener los siguientes puntos:

- Ficha Técnica
- Prospecto
- Guía para profesionales sanitarios
- Guía para pacientes/padres/cuidadores
- Tarjeta para el paciente
- Se enviarán recordatorios de vacunación a médicos prescriptores o farmacéuticos que puedan prescribir/dispensar Ephysli

El material informativo para profesionales sanitarios debe contener:

- Ficha técnica
- Guía para profesionales sanitarios

La guía para profesionales sanitarios debe contener los siguientes mensajes clave:

- El tratamiento con eculizumab incrementa el riesgo de infección grave y sepsis, especialmente por *Neisseria meningitidis* y otras especies de *Neisseria*, incluida la gonorrea diseminada.
- Deben monitorizarse a todos los pacientes para detectar signos de infección meningocócica.
- La necesidad de vacunar a todos los pacientes contra *Neisseria meningitidis* dos semanas antes de iniciar el tratamiento con eculizumab y/o de recibir tratamiento antibiótico profiláctico. Los pacientes deben vacunarse y revacunarse de acuerdo con las recomendaciones nacionales de vacunación vigentes.
- La necesidad de explicar y asegurarse que pacientes/padres/cuidadores han entendido:
 - los riesgos del tratamiento con eculizumab
 - los signos y síntomas de sepsis e infección grave y qué medidas deben tomarse
 - las guías para pacientes/padres/cuidadores y su contenido
 - la necesidad de llevar consigo la tarjeta para el paciente y de informar al profesional sanitario de que está siendo tratado con eculizumab
 - la necesidad de recibir vacunación y profilaxis antibiótica y revacunarse de acuerdo con las recomendaciones nacionales de vacunación vigentes

El material informativo para pacientes/padres/cuidadores debe contener:

- Prospecto
- Guía para pacientes/padres/cuidadores
- Tarjeta para el paciente

La guía para pacientes/padres/cuidadores debe contener los siguientes mensajes clave:

- El tratamiento con eculizumab aumenta el riesgo de infección grave, especialmente *Neisseria meningitidis* y otras especies de *Neisseria*, incluida la gonorrea diseminada.
- Signos y síntomas de infección grave y la necesidad de obtener atención médica urgentemente.
- La necesidad de llevar siempre consigo la tarjeta para el paciente y de decirle a todo profesional sanitario que están siendo tratados con eculizumab.
- La importancia de la vacunación antimeningocócica antes del tratamiento con eculizumab y/o de recibir la profilaxis antibiótica.
- El paciente debe vacunarse y revacunarse de acuerdo con las recomendaciones nacionales de vacunación vigentes.
- La necesidad de que los niños sean vacunados contra el Neumococo y el *Haemophilus influenzae* antes del tratamiento con eculizumab.
- Riesgo de complicaciones graves por microangiopatía trombótica tras la interrupción/aplazamiento del tratamiento con eculizumab, de sus signos y síntomas y la

recomendación de consultar al médico antes de interrumpir/posponer la administración de eculizumab (solo para SHUa).

La tarjeta para el paciente debe contener:

- Signos y síntomas de infección y sepsis.
- Necesidad de buscar atención médica inmediata si tienen alguno de los síntomas descritos.
- Declaración de que el paciente está recibiendo eculizumab.
- Declaración de que el paciente debe vacunarse y revacunarse de acuerdo con las recomendaciones nacionales de vacunación vigentes.
- Las fechas de vacunación y revacunación deben registrarse en la tarjeta para el paciente.
- Información de contacto donde un profesional sanitario pueden recibir más información.

*El TAC enviará anualmente a los médicos prescriptores o farmacéuticos que hayan recetado o dispensado eculizumab, un recordatorio para que el médico prescriptor/farmacéutico compruebe si la (re) vacunación contra *Neisseria meningitidis* es necesaria para sus pacientes con eculizumab.*

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ephysli 300 mg concentrado para solución para perfusión
eculizumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Un vial de 30 ml contiene 300 mg de eculizumab (10 mg/ml).
Tras la dilución, la concentración final de la solución que se perfundirá es de 5 mg/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de disodio heptahidrato, trehalosa dihidrato, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 vial de 30 ml (10 mg/ml)

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras la dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

Leer el prospecto para conocer la caducidad del medicamento diluido.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Países Bajos

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1735/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Ephysli 300 mg concentrado para solución para perfusión

eculizumab

Vía intravenosa tras la dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

30 ml (10 mg/ml)

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Epysqli 300 mg concentrado para solución para perfusión eculizumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Epysqli y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Epysqli
3. Cómo usar Epysqli
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Epysqli
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Epysqli y para qué se utiliza

Qué es Epysqli

El principio activo de Epysqli es eculizumab y pertenece a un grupo de medicamentos denominado anticuerpos monoclonales. Eculizumab se une a una proteína específica del organismo que causa inflamación y la inhibe, de modo que los sistemas del organismo no puedan atacar y destruir las células sanguíneas vulnerables, los riñones, los músculos o los nervios de los ojos y la médula espinal.

Para qué se utiliza Epysqli

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Epysqli se utiliza en el tratamiento de los pacientes adultos y niños con un tipo específico de enfermedad que afecta al sistema sanguíneo denominada hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). En los pacientes con HPN, los glóbulos rojos pueden ser destruidos, lo que puede provocar una reducción del número de glóbulos rojos (anemia), cansancio, dificultad funcional, dolor, oscurecimiento de la orina, dificultad para respirar y coágulos en la sangre. Eculizumab puede bloquear la respuesta inflamatoria del organismo y su capacidad para atacar y destruir sus propias células sanguíneas HPN vulnerables.

Síndrome hemolítico urémico atípico

Epysqli también se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos y niños con cierto tipo de enfermedad que afecta al sistema sanguíneo y al riñón llamada síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa). En los pacientes con SHUa, sus riñones y las células sanguíneas, incluidas las plaquetas, pueden estar dañados, lo que puede llevar a tener recuentos sanguíneos bajos (trombocitopenia y anemia), disminución o pérdida de la función renal, coágulos en la sangre, cansancio y dificultad en el funcionamiento normal. Eculizumab puede bloquear la respuesta inflamatoria del cuerpo, y su capacidad para atacar y destruir sus propias células sanguíneas y renales.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ephysli

No use Ephysli

- Si es alérgico a eculizumab, a las proteínas derivadas de productos de ratón, a otros anticuerpos monoclonales o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si no ha sido vacunado contra la infección meningocócica, a menos que tome tratamiento antibiótico para reducir el riesgo de infección hasta 2 semanas después de haber sido vacunado.
- Si tiene una infección meningocócica.

Advertencias y precauciones

Alerta de infección meningocócica y otras infecciones por *Neisseria*

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

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

Si corre riesgo de presentar gonorrea, solicite información a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar este medicamento.

Síntomas de la infección meningocócica

Dada la importancia de la identificación rápida y el tratamiento de ciertas infecciones en los pacientes en tratamiento con Ephysli, se le entregará una tarjeta con una lista de los síntomas específicos de las infecciones para que la lleve siempre consigo. Se denomina “Tarjeta para el paciente”.

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

- dolor de cabeza acompañado de náuseas o vómitos
- dolor de cabeza acompañado de rigidez del cuello o la espalda
- fiebre
- erupción
- confusión
- dolor muscular intenso combinado con síntomas de tipo gripal
- sensibilidad a la luz

Tratamiento de la infección meningocócica durante los viajes

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

Infecciones

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

Reacciones alérgicas

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

Niños y adolescentes

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

Personas de edad avanzada

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

Otros medicamentos y Epysqlí

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

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

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo/lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

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

Epysqlí contiene sodio

Una vez diluido con cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable, este medicamento contiene 0,47 g de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en 240 ml a la dosis máxima. Esto equivale al 23,4 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto. Debe tenerlo en cuenta si está siguiendo una dieta baja en sodio.

Una vez diluido con cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45 %) solución inyectable, este medicamento contiene 0,26 g de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en 240 ml a la dosis máxima. Esto equivale al 12,8 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto. Debe tenerlo en cuenta si está siguiendo una dieta baja en sodio.

Epysqlí contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 6,6 mg de polisorbato 80 en cada vial (vial de 30 ml) equivalente a 0,66 mg/kg o menos de la dosis máxima para pacientes adultos y pacientes pediátricos con peso corporal superior a 10 kg y equivalente a 1,32 mg/kg o menos de la dosis máxima para pacientes pediátricos con peso corporal de 5 a <10 kg. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene/su hijo tiene cualquier alergia conocida.

3. Cómo usar Epysqlí

Al menos 2 semanas antes de empezar el tratamiento con Epysqlí su médico le administrará una vacuna contra la infección meningocócica si no se ha vacunado anteriormente o si la vacuna que le administraron hubiese caducado. Si su hijo es menor de la edad requerida para la vacunación o si usted no ha sido vacunado al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con Epysqlí, su médico le recetará antibióticos para reducir el riesgo de infección hasta 2 semanas después de haber sido vacunado.

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

Instrucciones para la utilización adecuada

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

Si usted utiliza este medicamento para tratar la HPN

Para adultos:

- **Fase inicial:**

Durante las primeras cuatro semanas, su médico le administrará una perfusión intravenosa de Ephysqli diluido cada semana. Cada una de las perfusiones consistirá en una dosis de 600 mg (2 viales de 30 ml) y durará de 25 a 45 minutos (35 minutos ± 10 minutos).

- **Fase de mantenimiento:**

- En la quinta semana, su médico le administrará una perfusión intravenosa de Ephysqli diluido correspondiente a una dosis de 900 mg (3 viales de 30 ml) durante unos 25-45 minutos (35 minutos ± 10 minutos).
- Después de la quinta semana, su médico le administrará 900 mg de Ephysqli diluido cada dos semanas como tratamiento a largo plazo.

Si usted utiliza este medicamento para tratar el SHUa

Para adultos:

- **Fase inicial:**

Durante las primeras cuatro semanas, su médico le administrará una perfusión intravenosa de Ephysqli diluido cada semana. Cada administración consistirá en una dosis de 900 mg (3 viales de 30 ml) y durará de 25 a 45 minutos (35 minutos ± 10 minutos).

- **Fase de mantenimiento:**

- En la quinta semana, su médico le administrará una perfusión intravenosa de Ephysqli diluido correspondiente a una dosis de 1200 mg (4 viales de 30 ml) durante unos 25-45 minutos (35 minutos ± 10 minutos).
- Después de la quinta semana, su médico le administrará 1200 mg de Ephysqli diluidos cada dos semanas como tratamiento a largo plazo.

Para niños y adolescentes

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

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

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

Peso corporal	Fase inicial	Fase de mantenimiento
30 a <40 kg	600 mg semanales durante las primeras 2 semanas	900 mg la 3. ^a semana; después 900 mg cada 2 semanas
20 a <30 kg	600 mg semanales durante las primeras 2 semanas	600 mg la 3. ^a semana; después 600 mg cada 2 semanas

Peso corporal	Fase inicial	Fase de mantenimiento
10 a <20 kg	Dosis única de 600 mg en la semana 1	300 mg la 2.ª semana; después 300 mg cada 2 semanas
5 a <10 kg	Dosis única de 300 mg en la semana 1	300 mg la 2.ª semana; después 300 mg cada 3 semanas

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

Si ha recibido más Epysqlí del que debe

Si sospecha que accidentalmente le han administrado una dosis de Epysqlí mayor de la recetada, consulte con su médico.

Si olvida acudir a una cita para recibir Epysqlí

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

Si interrumpe el tratamiento con Epysqlí en HPN

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

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

- un descenso notable del número de glóbulos rojos (anemia);
- confusión o falta de atención;
- dolor en el pecho o angina de pecho;
- aumento de la concentración sérica de creatinina (problemas con los riñones); o
- trombosis (coágulos en la sangre).

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

Si interrumpe el tratamiento con Epysqlí en SHUa

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

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

- un descenso notable del número de plaquetas (trombocitopenia);
- un aumento significativo en la destrucción de sus glóbulos rojos;
- disminución de la micción (problemas con sus riñones);
- aumento de la concentración sérica de creatinina (problemas con los riñones);
- confusión o falta de atención;
- dolor en el pecho o angina de pecho;
- falta de aliento; o
- trombosis (coágulos en la sangre).

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

4. Posibles efectos adversos

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

El efecto adverso más grave fue sepsis meningocócica (frecuencia no conocida [no puede estimarse a partir de los datos disponibles]).

Si experimenta cualquiera de los síntomas de una infección meningocócica (ver sección 2 “Alerta de infección meningocócica y otras infecciones por *Neisseria*”), informe inmediatamente a su médico.

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

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

- dolor de cabeza.

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

- infección pulmonar (neumonía), resfriado (nasofaringitis), infección del aparato urinario (infección urinaria);
- número bajo de glóbulos blancos (leucopenia), reducción de glóbulos rojos que puede dar palidez y causar debilidad o falta de aliento;
- incapacidad para dormir;
- vértigo, tensión arterial alta;
- infección las de vías respiratorias altas, tos, dolor de garganta (dolor orofaríngeo), bronquitis, calenturas (herpes simple);
- diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, erupción, pérdida de cabello (alopecia), picor (prurito);
- dolor de las articulaciones (brazos y piernas), dolor en las extremidades (brazos y piernas);
- fiebre (pirexia), sensación de cansancio (fatiga), enfermedad de tipo gripal;
- reacción relacionada con la perfusión.

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

- infección grave (infección meningocócica), sepsis, shock séptico, infección vírica, infección de las vías respiratorias bajas, gripe estomacal (infección gastrointestinal), cistitis;
- infecciones, infección por hongos, acumulación de pus (abscesos), infección de la piel (celulitis), gripe, sinusitis, infección dental (absceso), infección de las encías;
- número de plaquetas relativamente bajo (trombocitopenia), nivel bajo de linfocitos (un tipo específico de glóbulos blancos) (linfopenia), sensación de palpitaciones;
- reacciones alérgicas graves causantes de dificultad para respirar o mareos (reacción anafiláctica), hipersensibilidad;
- pérdida de apetito;
- depresión, ansiedad, cambios de humor, trastorno del sueño;
- sensación de hormigueo en una parte del cuerpo (parestesia), temblor, trastorno del gusto (disgeusia), desfallecimiento;
- visión borrosa;
- zumbido en los oídos, vértigo;
- desarrollo repentino y rápido de tensión extremadamente alta, tensión arterial baja, sofocos, trastornos venosos;
- disnea (dificultad para respirar), sangrado nasal, nariz tapada (congestión nasal), irritación de la garganta, secreción nasal (rinorrea);
- inflamación del peritoneo (tejido que recubre la mayoría de los órganos del abdomen), estreñimiento, molestias estomacales tras las comidas (dispepsia), distensión abdominal;
- urticaria, enrojecimiento de la piel, sequedad de la piel, puntos rojos o morados en la piel, aumento de la sudoración, inflamación de la piel;
- calambre muscular, dolor muscular, dolor de espalda y de nuca, dolor óseo;

- trastornos renales, dificultades o dolor al orinar (disuria), sangre en orina;
- erección espontánea;
- hinchazón (edema), molestias en el pecho, sensación de debilidad (astenia), dolor de pecho, dolor en el lugar de la perfusión, escalofríos;
- aumento de enzimas hepáticas, disminución en la proporción del volumen sanguíneo que ocupan los glóbulos rojos, disminución en la proteína que transporta el oxígeno en los glóbulos rojos.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes):

- infección por hongos (infección por *Aspergillus*), infección de las articulaciones (artritis bacteriana), infección por *Haemophilus*, impétigo, enfermedad bacteriana de transmisión sexual (gonorrea);
- tumor de la piel (melanoma), trastorno de la médula ósea;
- destrucción de glóbulos rojos (hemólisis), agregación celular, factor de coagulación anormal, coagulación anormal;
- enfermedad con hiperactividad tiroidea (enfermedad de Graves);
- sueños anormales;
- irritación de los ojos;
- moratones;
- reflujo gástrico inusual de los alimentos, dolor de encías;
- coloración amarillenta de la piel y/o los ojos (ictericia);
- trastornos del color de la piel;
- espasmos de la musculatura de la boca, hinchazón de las articulaciones;
- trastorno menstrual;
- salida anormal del medicamento de la perfundido vena, sensación anormal en el lugar de la perfusión, sensación de calor.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Epgsql

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y la etiqueta del vial después de “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Los viales de Epgsql pueden mantenerse en el envase original fuera de la nevera **durante un único periodo de tiempo de hasta 2 meses** a temperatura ambiente (hasta 30 °C), sin superar la fecha de caducidad original. Al final de este periodo, el producto se puede volver a guardar en la nevera.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Tras la dilución, el medicamento debe utilizarse en un plazo de 24 horas a entre 2 °C y 8 °C o a temperatura ambiente (hasta 30 °C). Sin embargo, si la solución se prepara en condiciones asepticas (estéril), puede conservarse en la nevera a entre 2 °C y 8 °C hasta 3 meses y durante 72 horas más a temperatura ambiente (hasta 30 °C) cuando se diluye con cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable, cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45 %) solución inyectable.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Epysqli

- El principio activo es eculizumab (300 mg/30 ml en un vial correspondiente a 10 mg/ml).
 - Los demás componentes son:
 - dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (ver sección 2 “Epysqli contiene sodio”)
 - hidrogenofosfato de disodio heptahidrato (ver sección 2 “Epysqli contiene sodio”)
 - trehalosa dihidrato
 - polisorbato 80
- Disolvente: agua para preparaciones inyectables
- Epysqli contiene sodio y polisorbato 80. Ver sección 2.

Aspecto del producto y contenido del envase

Epysqli se presenta en forma de concentrado para solución para perfusión (30 ml en un vial – tamaño de envase de 1 vial).

Epysqli es una solución transparente e incolora.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Países Bajos

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>). También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Instrucciones de uso para profesionales sanitarios

Manipulación de Epgsqlí

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios.

1- ¿Cómo se suministra Epgsqlí?

Cada vial de Epgsqlí contiene 300 mg de principio activo en 30 ml de solución de producto.

2- Antes de administrar el medicamento

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

Epgsqlí debe prepararse usando una técnica aséptica para su posterior administración por un profesional sanitario cualificado.

- Inspeccione visualmente la solución de Epgsqlí para comprobar que no presenta partículas o cambios de color.
- Extraiga del vial o los viales la cantidad necesaria de Epgsqlí utilizando una jeringa estéril.
- Transfiera la dosis recomendada a una bolsa para perfusión.
- Diluya Epgsqlí hasta alcanzar una concentración final de 5 mg/ml (concentración inicial dividida por 2) añadiendo la cantidad adecuada de diluyente a la bolsa de perfusión. Para preparar una dosis de 300 mg, utilice 30 ml de Epgsqlí (10 mg/ml) y añada 30 ml de disolvente. Para una dosis de 600 mg, utilice 60 ml de Epgsqlí y añada 60 ml de diluyente. Para una dosis de 900 mg, utilice 90 ml de Epgsqlí y añada 90 ml de diluyente. Para una dosis de 1200 mg utilice 120 ml de Epgsqlí y añada 120 ml de diluyente. El volumen final de una solución diluida de Epgsqlí de 5 mg/ml es de 60 ml para las dosis de 300 mg, de 120 ml para las dosis de 600 mg, 180 ml para las dosis de 900 mg o de 240 ml para las dosis de 1200 mg.
- Los diluyentes que pueden utilizarse son cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable, cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45 %) solución inyectable o solución glucosada al 5 % en agua.
- Agite suavemente la bolsa de perfusión con la solución diluida de Epgsqlí para asegurarse de que el medicamento y el diluyente quedan bien mezclados.
- Se debe dejar que la solución diluida se caliente a temperatura ambiente (hasta 30 °C) antes de administrarla, mediante exposición al aire ambiente.
- La solución diluida no debe calentarse en el microondas ni en otra fuente de calor que no sea la temperatura ambiente.
- Deseche el medicamento que haya quedado en el vial.
- La solución diluida de Epgsqlí puede conservarse entre 2 °C y -8 °C o a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 24 horas una vez sacada de la nevera. Sin embargo, si la solución se prepara en condiciones asépticas (estéril), puede conservarse en la nevera a entre 2 °C y 8 °C hasta 3 meses y durante 72 horas más a temperatura ambiente (hasta 30 °C) cuando se diluye con cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable, cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45 %) solución inyectable.

3- Administración

- No administre Epgsqlí mediante inyección intravenosa directamente en la vía ni mediante inyección en bolus.
- Epgsqlí solo debe administrarse mediante perfusión intravenosa.
- La solución diluida de Epgsqlí se debe administrar por perfusión intravenosa durante 25 a 45 minutos (35 minutos ± 10 minutos) en adultos y 1-4 horas en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad mediante goteo por gravedad, una bomba de tipo jeringa o una bomba de perfusión. No es necesario proteger de la luz la solución de Epgsqlí diluida durante su administración al paciente.

El paciente debe permanecer en observación durante una hora después de la perfusión. Si se produce un efecto adverso durante la administración de Epgsqlí, puede interrumpirse la perfusión o reducir la velocidad de la misma, según el criterio del médico. Si se reduce la velocidad, la duración total de la perfusión no puede superar las dos horas en adultos y no más de 4 horas en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

4- Condiciones especiales de conservación y manipulación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Los viales de Epysqli pueden mantenerse en el envase original fuera de la nevera durante un periodo único de tiempo de hasta 2 meses a temperatura ambiente (hasta 30 °C), sin superar la fecha de caducidad original. Al final de este periodo, el producto se puede volver a guardar en la nevera.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del vial después de “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.