

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Soliris 300 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Eculizumab es un anticuerpo IgG_{2/4κ} monoclonal humanizado, producido en la línea celular NS0 mediante tecnología de ADN recombinante.

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.

Excipientes con efectos conocidos: sodio (5 mmol por vial).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución con pH 7,0, límpida e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).
La evidencia de beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con 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).

Soliris está indicado en adultos para el tratamiento de:

- Miastenia *gravis* generalizada (MGg) refractaria en pacientes con anticuerpos positivos frente a receptores de la acetilcolina (AChR) (ver sección 5.1).
- Trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO) en pacientes con anticuerpos positivos frente a acuaporina-4 (AQP4) con curso recidivante de la enfermedad (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

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

Se puede considerar la administración de la 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

Pacientes adultos

En hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN):

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

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

En síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), miastenia *gravis* generalizada (MGg) refractaria y trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO):

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

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

Pacientes pediátricos con HPN y SHUa

Los pacientes pediátricos con HPN y SHUa con un peso corporal >40 kg se tratan con las recomendaciones de dosis para adultos, respectivamente.

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

| Peso corporal del paciente | Fase inicial | Fase de mantenimiento |
|-----------------------------------|----------------------|--|
| 30-<40 kg | 600 mg semanales x 2 | 900 mg la 3ª semana; después 900 mg cada 2 semanas |
| 20-<30 kg | 600 mg semanales x 2 | 600 mg la 3ª semana; después 600 mg cada 2 semanas |
| 10-<20 kg | 600 mg semanales x 1 | 300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 2 semanas |
| 5-<10 kg | 300 mg semanales x 1 | 300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 3 semanas |

Soliris no ha sido estudiado en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg. La pauta posológica en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg se basa en la pauta posológica utilizada en pacientes con SHUa con peso inferior a 40 kg.

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

Para pacientes adultos con SHUa, MGg refractaria y TENMO y para pacientes pediátricos con SHUa se requiere una dosis adicional de Soliris en caso de tratamiento concomitante con PF/RP/PPF (plasmaféresis o recambio plasmático, o perfusión de plasma fresco congelado):

| Tipo de intervención plasmática | Última dosis de Soliris | Dosis adicional de Soliris por cada intervención de PF/RP/PPF | Pauta de la dosis adicional de Soliris |
|--|--------------------------------|--|---|
| Plasmaféresis o recambio plasmático | 300 mg | 300 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático | Dentro de los 60 minutos después de cada plasmaféresis o intercambio plasmático |
| | ≥600 mg | 600 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático | |
| Perfusión de plasma fresco congelado | ≥300 mg | 300 mg por cada perfusión o unidad de plasma fresco | 60 minutos antes de cada perfusión o unidad de plasma fresco |

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 Soliris de por vida, a menos que la interrupción de Soliris esté clínicamente indicada (ver sección 4.4).

Población de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Forma de administración

No administrar mediante inyección intravenosa directa en la vía ni mediante inyección en bolus. Soliris 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 Soliris se administrará mediante perfusión intravenosa durante 25-45 minutos (35 minutos ± 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. No es necesario proteger de la luz la solución diluida de Soliris durante la administración al paciente. Los pacientes deben permanecer en observación durante una hora después de la perfusión. Si se produce un acontecimiento adverso durante la administración de Soliris, se interrumpirá la perfusión o se reducirá 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.

MGg refractaria

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente al cabo de 12 semanas de tratamiento con Soliris. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en aquellos pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico al cabo de 12 semanas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a eculizumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

El tratamiento con Soliris 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 Soliris afecte al componente aplásico de la anemia en pacientes con HPN.

Infección meningocócica

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

La vacunación puede activar el complemento. Como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluidos HPN, SHUa, MGg refractaria y TENMO, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN), MAT (SHUa), exacerbación de la MG (MGg refractaria) o recidiva (TENMO). Por ello, después de la vacunación recomendada los pacientes se deben controlar estrechamente para detectar síntomas de la enfermedad.

Puede que la vacunación no sea suficiente para prevenir una infección meningocócica. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. Se han notificado casos graves o mortales de infección meningocócica en pacientes tratados con Soliris. La sepsis se presenta con frecuencia en las infecciones meningocócicas de pacientes tratados con Soliris (ver sección 4.8). Todos los pacientes deben monitorizarse para detectar cualquier signo precoz de infección meningocócica; si se sospecha una infección, se hará una evaluación inmediata y se administrarán antibióticos adecuados en caso necesario. Debe informarse a los pacientes sobre estos signos y síntomas, y sobre la necesidad de buscar atención médica inmediata. Los médicos deben explicar al paciente los riesgos y beneficios del tratamiento con Soliris y deben facilitarle un manual con información para el paciente y la tarjeta de seguridad para el paciente. (Ver el prospecto para más información).

Otras infecciones sistémicas

Debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con Soliris debe administrarse con precaución a pacientes con infecciones sistémicas activas. Los pacientes podrían incrementar su susceptibilidad a infecciones, especialmente a *Neisseria* y a bacterias encapsuladas. Se han notificado casos de infecciones graves con especies de *Neisseria* (diferentes de *Neisseria meningitidis*), incluidas las infecciones gonocócicas diseminadas. Se debe proporcionar a los pacientes la información 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 Soliris puede causar reacciones asociadas a la perfusión o inmunogenicidad, con el riesgo consiguiente de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluida anafilaxia). En los ensayos clínicos, 1 paciente con MGg (0,9 %) experimentó una reacción debida a la perfusión que obligó a interrumpir la administración de Soliris. Ningún paciente con HPN, SHUa o TENMO experimentó una reacción debida a la perfusión que obligara a interrumpir la administración de Soliris. En todos los casos de pacientes que presenten una reacción grave debida a la perfusión debe interrumpirse la administración de Soliris, y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado.

Inmunogenicidad

En los diferentes ensayos clínicos se han detectado, de forma infrecuente, respuestas de anticuerpos en pacientes tratados con Soliris. En los ensayos de HPN controlados con placebo se han notificado pocas respuestas de anticuerpos, siendo esa frecuencia similar con eculizumab (3,4 %) y con placebo (4,8 %).

En pacientes con SHUa tratados con Soliris, se han detectado anticuerpos a Soliris en 3/100 (3 %) mediante un ensayo de puente por electroquimioluminiscencia (ECL). 1/100 (1 %) pacientes con SHUa han tenido niveles bajos positivos para anticuerpos neutralizantes.

En un ensayo de MGg refractaria controlado con placebo, ninguno (0/62) de los pacientes tratados con Soliris presentó una respuesta de anticuerpos frente al medicamento durante las 26 semanas de tratamiento activo, mientras que en un estudio de extensión de MGg refractaria, un total de 2,6 % en conjunto dieron positivo a anticuerpos frente al medicamento en cualquiera de las visitas posbasales. Los resultados positivos a anticuerpos frente al medicamento fueron pasajeros, ya que no se observaron títulos positivos en las visitas posteriores y no se produjeron hallazgos clínicos en estos pacientes indicativos de un efecto derivado de títulos positivos a anticuerpos frente al medicamento. En un estudio de TENMO controlado con placebo, 2/95 (2,1 %) de los pacientes tratados con Soliris presentaron una respuesta posbasal de anticuerpos frente al medicamento. Ambos pacientes dieron negativo a anticuerpos neutralizantes. Las muestras con resultados positivos a anticuerpos frente al medicamento mostraron títulos bajos, y estos resultados fueron transitorios. Por tanto no se ha observado ninguna correlación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los efectos adversos.

Vacunación

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

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

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

Tratamiento anticoagulante

El tratamiento con Soliris no debería alterar el tratamiento con anticoagulantes.

Tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa

MGg refractaria

Cuando se reducen o interrumpen los tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar signos de exacerbación de la enfermedad.

Trastorno del espectro de neuromielitis óptica

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

Monitorización de pruebas de laboratorio en HPN

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

Monitorización de pruebas de laboratorio en SHUa

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

Interrupción del tratamiento en la HPN

Se controlará estrechamente a los pacientes con HPN que interrumpan el tratamiento con Soliris para detectar posibles signos y síntomas de hemólisis intravascular grave. La hemólisis grave se detecta mediante una concentración sérica de LDH superior a la concentración basal previa al tratamiento, junto con cualquiera de las condiciones siguientes: una disminución absoluta del tamaño 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 Soliris durante un mínimo de 8 semanas para detectar una posible hemólisis grave y otras reacciones. Si tras la interrupción de Soliris se produce una hemólisis grave, deben considerarse los procedimientos/ tratamientos siguientes: transfusión sanguínea (concentrado de hematíes), o exanguinotransfusión si los eritrocitos HPN son >50 % de los eritrocitos totales por medición en citometría de flujo; anticoagulación; corticoesteroides; o reinstauración del tratamiento con Soliris. En los ensayos clínicos en HPN, 16 pacientes interrumpieron el tratamiento con Soliris. No se observó en ellos hemólisis grave.

Interrupción del tratamiento en el SHUa

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

En estudios clínicos de SHUa, 61 pacientes (21 pacientes pediátricos) interrumpieron el tratamiento con Soliris con una mediana de periodo de seguimiento de 24 semanas. Se observaron quince microangiopatías trombóticas (MAT) graves en 12 pacientes tras la interrupción del tratamiento y ocurrieron 2 MAT graves en 2 pacientes adicionales que recibieron una dosis reducida de Soliris fuera del régimen de dosificación autorizado (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 Soliris tras la interrupción, un paciente progresó a insuficiencia renal terminal.

Si los pacientes con SHUa suspenden el tratamiento con Soliris deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de complicaciones graves por microangiopatía trombótica. Tras la interrupción de Soliris, la monitorización puede resultar insuficiente para predecir o prevenir complicaciones graves por microangiopatía trombótica en pacientes con SHUa. Tras la interrupción del tratamiento, pueden ser identificadas graves complicaciones por microangiopatía trombótica (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 Soliris, debe considerarse reanudar el tratamiento con Soliris, 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.

Interrupción del tratamiento en la MGg refractaria:

El uso de Soliris en el tratamiento de la MGg refractaria se ha estudiado exclusivamente en el ámbito de la administración crónica. Se debe controlar estrechamente a los pacientes que interrumpen el tratamiento con Soliris para detectar signos y síntomas de exacerbación de la enfermedad.

Interrupción del tratamiento en el TENMO:

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

Materiales educativos

Todo médico que tenga intención de prescribir Soliris debe asegurarse que está familiarizado con la guía para médicos para prescribir. El médico debe comentar con el paciente los beneficios y los riesgos de la terapia con Soliris y proveerle de un manual de información al paciente y de una tarjeta de seguridad. Los pacientes deben ser instruidos de manera que en caso de desarrollar fiebre, cefalea acompañada de fiebre y/o rigidez en el cuello o sensibilidad a la luz, deben buscar inmediatamente atención médica ya que estos signos pueden ser indicativos de infección meningocócica.

Contenido de sodio

Una vez diluido con cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable, este medicamento contiene 0,88 g de sodio por 240 ml a la dosis máxima, equivalente al 44% 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 (0,9 %) solución para inyección, este medicamento contiene 0,67 g de sodio por 240 ml a la dosis máxima, equivalente al 33,5% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

El tratamiento crónico con inmunoglobulina humana intravenosa (IgIV) puede interferir con el mecanismo de reciclaje endosomal del receptor Fc neonatal (FcRn) de los anticuerpos monoclonales tales como eculizumab y, por tanto, reducir las concentraciones séricas 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 controlados en mujeres embarazadas tratadas con eculizumab. 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 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, Soliris 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 efecto 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 para fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se obtuvieron datos de seguridad complementarios de 31 estudios clínicos completados que incluyeron 1503 pacientes expuestos a eculizumab en poblaciones con enfermedades mediadas por el complemento, incluyendo HPN, SHUa, MGg refractaria y TENMO. La reacción adversa más frecuente fue cefalea (tuvo lugar principalmente en la fase de inicio de la administración) y la reacción adversa más grave fue la sepsis meningocócica.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas observadas en la notificación espontánea y en los ensayos clínicos completados de eculizumab, incluidos estudios en HPN, SHUa, MGg refractaria y TENMO. Se enumeran, siguiendo 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 ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se ordenan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en 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 ($\geq 1/10$) | Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) | Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) | Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) |
|--|--------------------------------|---|---|---|
| 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 | Infección por <i>Aspergillus</i> ^c , artritis bacteriana ^c , infección gonocócica del tracto genitourinario, infección por <i>Haemophilus influenzae</i> , impétigo, gingivitis |
| 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-Basedow |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | Apetito disminuido | |
| Trastornos psiquiátricos | | Insomnio | Depresión, ansiedad, cambios de humor | Sueños anormales, alteraciones del sueño |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | Mareos, disgeusia | Parestesia, temblor | Síncope |
| Trastornos oculares | | | Visión borrosa | Irritación de la conjuntiva |

| Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA | Muy frecuentes (≥1/10) | Frecuentes (≥1/100 a <1/10) | Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100) | Raras (≥1/10.000 a <1/1.000) |
|---|-------------------------------|--|---|---|
| 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, dolor muscular | Calambres musculares, dolor óseo, dolor de espalda, dolor en el cuello, hinchazón de las articulaciones, dolor de las extremidades | Trismus |
| 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-glutamilttransferasa, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina | Test de Coombs positivo ^c |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | | | Reacciones relacionadas con la perfusión | |

Estudios incluidos: asma (C07-002), SHUa (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomiositis (C99-006), MGg (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302), trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO) (ECU-NMO-301), glomerulonefritis membranosa idiopática (GNMI) (C99-004, E99-004), HPN

(C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoriasis (C99-007), artritis reumatoide (AR) (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), SHU por *E. coli* productora de la toxina tipo Shiga (STEC-SHU) (C11-001), lupus eritematoso sistémico (LES) (C97-002). MedDRA versión 21.0.

*Ver 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 hepatoesplénico, absceso perirrectal, absceso rectal.

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

^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 se presenta con frecuencia en las infecciones meningocócicas de pacientes tratados con Soliris (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 sin especificar.

Se detectaron anticuerpos a Soliris en un 2 % de los pacientes con HPN utilizando un ensayo ELISA, y en un 3 % de los pacientes con SHUa y un 2 % de los pacientes con TENMO utilizando un ensayo de puente por ECL. En los estudios controlados con placebo de MGg refractaria no se observaron anticuerpos frente al medicamento. Como ocurre con todas las proteínas, existe un potencial de inmunogenicidad.

En los ensayos clínicos de HPN, los casos de hemólisis han sido notificados en el contexto de olvido o retraso de la administración de la dosis de Soliris (ver también sección 4.4).

En los ensayos clínicos de SHUa, los casos de complicaciones por microangiopatía trombótica han sido notificados en el contexto de la omisión o retraso de la dosis de Soliris (ver también sección 4.4).

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 con HPN. La reacción adversa reportada más frecuente en la población pediátrica fue dolor de cabeza.

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

No se ha estudiado Soliris en pacientes pediátricos con MGg refractaria o con TENMO.

Población de edad avanzada

No se notificaron diferencias globales de seguridad entre los pacientes con MGg refractaria de edad avanzada (≥ 65 años) y los más jóvenes (< 65 años) (ver sección 5.1).

Pacientes con otras enfermedades

Datos de seguridad obtenidos de otros ensayos clínicos

Se han obtenido datos de seguridad suplementarios de 12 estudios clínicos completados en los que 934 pacientes con otras enfermedades distintas de la HPN, SHUa, MGg refractaria o TENMO fueron expuestos a eculizumab. Un paciente no vacunado al que se diagnosticó glomerulonefropatía membranosa idiopática desarrolló meningitis meningocócica. Las reacciones adversas notificadas en pacientes con enfermedades distintas de la HPN, SHUa, MGg refractaria o TENMO fueron similares a las que se notificaron en pacientes con HPN, SHUa, MGg refractaria o TENMO (ver Tabla 1 arriba). No han aparecido reacciones adversas específicas de estos estudios clínicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA25

Soliris 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 de Soliris se compone de regiones constantes humanas y de regiones determinantes de complementariedad murinas injertadas en una estructura marco humana en los segmentos variables de las cadenas pesada y ligera. Soliris se compone de dos cadenas pesadas de 448 aminoácidos y dos cadenas ligeras de 214 aminoácidos, y tiene un peso molecular de aproximadamente 148 kDa.

Soliris se produce en un sistema de expresión de mieloma murino (estirpe celular NS0) y se purifica por cromatografía de intercambio iónico y de afinidad. El proceso de fabricación del principio activo a granel también incluye pasos de inactivación y eliminación de virus específicos.

Mecanismo de acción

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

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

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

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

En los pacientes con SHUa, la activación incontrolada del complemento terminal y como consecuencia, la microangiopatía trombótica mediada por complemento resultante están bloqueadas con el tratamiento con Soliris.

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

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

En los pacientes con MGg refractaria, la activación incontrolada del complemento terminal causa lisis dependiente del complejo de ataque a la membrana (MAC) e inflamación dependiente de C5a en la unión neuromuscular (NMJ) que da lugar a un fallo en la transmisión neuromuscular. La administración crónica de Soliris produce una inhibición inmediata, completa y sostenida de la actividad del complemento terminal (concentraciones séricas de eculizumab ≥ 116 microgramos/ml).

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

Eficacia clínica y seguridad

Hemoglobinuria paroxística nocturna

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

En el estudio C04-001 (TRIUMPH), pacientes con HPN que habían recibido al menos 4 transfusiones en los 12 meses anteriores, con confirmación mediante citometría de flujo de por lo menos un 10 % de células HPN y con un recuento de plaquetas de, como mínimo, $100\,000/\mu\text{l}$, se distribuyeron aleatoriamente al grupo de Soliris ($n=43$) o al grupo de placebo ($n=44$). Antes de la aleatorización, todos los pacientes se sometieron a un período de observación inicial para confirmar la necesidad de una transfusión de eritrocitos y para identificar la concentración de hemoglobina (el "nivel predefinido") que definiría los resultados de transfusión y estabilización de hemoglobina de cada paciente. El nivel predefinido de la hemoglobina fue inferior o igual a 9 g/dl en pacientes con síntomas e inferior o igual a 7 g/dl en pacientes sin síntomas. Las principales variables de eficacia fueron la estabilización de la hemoglobina (pacientes que mantuvieron una concentración de hemoglobina por encima del nivel predefinido y evitaron transfusiones de eritrocitos durante todo el período de 26 semanas) y la necesidad de transfusión sanguínea. La fatiga y la calidad de vida relacionada con la salud fueron variables secundarias relevantes. La hemólisis se monitorizó principalmente mediante la medición de la concentración sérica de LDH, y la proporción de eritrocitos HPN se controló mediante mediciones por citometría de flujo. Los pacientes que recibían anticoagulantes y corticoesteroides sistémicos antes de participar en el estudio, continuaron el tratamiento con estos medicamentos. Las características basales principales fueron homogéneas en ambos grupos (ver Tabla 2).

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/ μl recibieron Soliris durante un período de 52 semanas. Los tratamientos concomitantes fueron agentes antitrombóticos en un 63 % de los pacientes y corticoesteroides sistémicos en un 40 % de los pacientes. Las características basales se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Datos demográficos y características de los pacientes en C04-001 y C04-002

| Parámetro | C04-001 | | C04-002 |
|--|-------------------|-------------------|-----------------|
| | Placebo N=44 | Soliris N=43 | Soliris N=97 |
| Media de edad (DE) | 38,4 (13,4) | 42,1 (15,5) | 41,1 (14,4) |
| Sexo, mujeres (%) | 29 (65,9) | 23 (53,5) | 49 (50,5) |
| Antecedentes de anemia aplásica o SMD (%) | 12 (27,3) | 8 (18,7) | 29 (29,9) |
| Anticoagulantes concomitantes (%) | 20 (45,5) | 24 (55,8) | 59 (61) |
| Tratamiento concomitante con esteroides o inmunodepresores (%) | 16 (36,4) | 14 (32,6) | 46 (47,4) |
| Interrupción del tratamiento | 10 | 2 | 1 |
| Concentrado de eritrocitos en los 12 meses anteriores (mediana [trimestres 1 y 3]) | 17,0 (13,5, 25,0) | 18,0 (12,0, 24,0) | 8,0 (4,0, 24,0) |
| Hb media (g/dl) en el nivel predefinido (DE) | 7,7 (0,75) | 7,8 (0,79) | N/D |
| LDH antes del tratamiento (mediana, U/l) | 2.234,5 | 2.032,0 | 2.051,0 |
| Hemoglobina libre basal (antes de iniciar el estudio) (mediana, mg/dl) | 46,2 | 40,5 | 34,9 |

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

Tabla 3: Resultados de eficacia en C04-001 y C04-002

| | C04-001 | | | C04-002* | |
|---|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
| | Placebo N=44 | Soliris N=43 | Valor <i>p</i> | Soliris N=97 | Valor <i>p</i> |
| Porcentaje de pacientes con concentraciones de hemoglobina estabilizadas al final del estudio | 0 | 49 | <0,001 | N/D | |
| Concentrados de eritrocitos transfundidos durante el tratamiento (mediana) | 10 | 0 | <0,001 | 0 | <0,001 |
| Sin necesidad de transfusiones durante el tratamiento (%) | 0 | 51 | <0,001 | 51 | <0,001 |
| Concentración de LDH al final del estudio (mediana, U/l) | 2.167 | 239 | <0,001 | 269 | <0,001 |
| AUC del LDH al final del estudio (mediana, U/l por día) | 411 822 | 58 587 | <0,001 | -632 264 | <0,001 |
| Hemoglobina libre al final del estudio (mediana, mg/dl) | 62 | 5 | <0,001 | 5 | <0,001 |
| FACIT-Fatiga (magnitud del efecto) | | 1,12 | <0,001 | 1,14 | <0,001 |

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

De los 195 pacientes procedentes de los estudios C04-001, C04-002 y otros estudios iniciales, los pacientes con HPN tratados con Soliris se incluyeron en un estudio de extensión a largo plazo (E05-001). Todos los pacientes experimentaron una reducción de la hemólisis intravascular a lo largo de todo el tiempo de exposición a Soliris que duró de 10 a 54 meses. Se observaron menos episodios trombóticos con el tratamiento con Soliris que durante el mismo período de tiempo previo al tratamiento. Sin embargo, este hallazgo se observó en ensayos clínicos no controlados.

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

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

Tabla 4: Resultados de eficacia (concentraciones de LDH y FACIT- Fatiga) en pacientes con HPN sin antecedentes de transfusión en M07-001

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

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

Síndrome hemolítico urémico atípico

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

El ensayo C08-002A/B fue un estudio prospectivo, controlado y abierto, en el que se incluyeron pacientes en fase inicial del SHUa con evidencia de manifestaciones clínicas de microangiopatía trombótica, con recuento de plaquetas $\leq 150 \times 10^9 / l$ a pesar de estar con PF/RP/PPF y con LDH y creatinina sérica por encima de los límites superiores de normalidad. El ensayo C08-003A/B fue un estudio prospectivo, controlado y abierto, en el que se incluyeron los pacientes en fase más avanzada del SHUa sin evidencia aparente de las manifestaciones clínicas de microangiopatía trombótica y que recibían PF/RP/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 ensayos prospectivos fueron tratados con Soliris 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 ensayos prospectivos tenían un nivel de ADAMTS-13 por encima del 5 %.

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

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

Las características basales se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Datos demográficos y características de los pacientes en C08-002A/B y C08-003A/B

| Parámetro | C08-002A/B | C08-003A/B |
|--|-----------------|-----------------|
| | Soliris N=17 | Soliris N=20 |
| Tiempo desde el diagnóstico hasta el cribado en meses, mediana (mín, máx) | 10 (0,26, 236) | 48 (0,66, 286) |
| Tiempo desde la manifestación clínica actual de MAT hasta el cribado en meses, mediana (mín, máx) | <1 (<1, 4) | 9 (1, 45) |
| Número de sesiones de PF/RP/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 ensayo C08-002A/B recibieron Soliris durante un mínimo de 26 semanas. Tras completar el periodo de tratamiento inicial de 26 semanas, la mayoría de los pacientes se incluyeron en un estudio de extensión. En el ensayo C08-002A/B para SHUa, la duración mediana de tratamiento con Soliris fue de 100 semanas (rango de 2 semanas a 145 semanas).

Tras el inicio del tratamiento con Soliris, se observó una reducción de la actividad del complemento terminal y un incremento significativo en el recuento plaquetario respecto al valor basal. La reducción de la actividad del complemento terminal se observó en todos los pacientes tras el inicio del tratamiento con Soliris. La Tabla 6 resume los resultados de eficacia del ensayo C08-002A/B para SHUa. Todos los valores de las variables de eficacia mejoraron o se mantuvieron durante 2 años de tratamiento. Todos los que respondieron mantuvieron la respuesta completa a la MAT. Cuando se continuó el tratamiento durante más de 26 semanas, dos pacientes adicionales lograron y mantuvieron una respuesta completa a la MAT debido a la normalización del LDH (1 paciente) y a la disminución de la creatinina sérica (2 pacientes).

Durante el tratamiento con Soliris mejoró y se mantuvo la función renal, medida por la tasa de filtración glomerular estimada (TFG). Cuatro de los cinco pacientes en el ensayo C08-002A/B, que requerían de diálisis a la entrada en el ensayo, suspendieron la diálisis durante el tratamiento con Soliris, y un paciente desarrolló requerimientos para una nueva diálisis. Los pacientes reportaron una mejora de la salud relativa a la calidad de vida (CdV).

En el ensayo C08-002A/B, se observaron efectos similares en pacientes con SHUa en tratamiento con Soliris, con y sin identificación de mutaciones en genes codificadores para proteínas factores de la regulación del complemento.

En el ensayo de SHUa C08-003A/B, los pacientes recibieron Soliris durante un mínimo de 26 semanas. Tras completar el periodo de tratamiento inicial de 26 semanas, la mayoría de los pacientes se incluyeron en un estudio de extensión. En el ensayo C08-003A/B para SHUa, la duración media de tratamiento con Soliris fue de aproximadamente 114 semanas (rango de 26 semanas a 129 semanas). La Tabla 6 resume los resultados de eficacia del ensayo C08-003A/B para SHUa. En el ensayo C08-003A/B, se observaron efectos similares en pacientes con SHUa en tratamiento con Soliris, con y sin identificación de mutaciones en genes codificadores para proteínas factores reguladores del complemento. Todos los pacientes tratados con Soliris presentaron una reducción rápida y sostenida de la actividad del complemento terminal. Todos los valores de las variables de

eficacia mejoraron o se mantuvieron durante 2 años de tratamiento. Todos los que respondieron mantuvieron la respuesta completa a la MAT. Cuando se continuó el tratamiento durante más de 26 semanas, seis pacientes adicionales lograron y mantuvieron una respuesta completa a la MAT debido a una disminución de la creatinina sérica. Ningún paciente con Soliris requirió diálisis nuevamente. Durante el tratamiento con Soliris mejoró la función renal, medida por la tasa de filtración glomerular estimada (TFG).

Tabla 6: Resultados de eficacia en los ensayos de SHUa prospectivos C08-002A/B y C08-003A/B

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

¹ A fecha de corte (20 abril 2012)

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

³ Ensayo C08-003: 8 pacientes que recibían agentes estimuladores de la eritropoyesis dejaron el tratamiento cuando iniciaron la terapia con Soliris

El estudio de SHUa C10-004 incluyó a 41 pacientes que mostraron signos de microangiopatía trombótica (MAT). Para poder ser incluidos, los pacientes debían tener un recuento de plaquetas < límite inferior del valor normal (LIN), evidencia de hemólisis, tal como un aumento del LDH sérico y de la creatinina sérica por encima de los límites superiores de normalidad, sin necesidad de diálisis crónica. La mediana de edad de los pacientes fue de 35 (rango de 18 a 80 años). Todos los pacientes incluidos en el estudio de SHUa C10-004 tenían un nivel de ADAMTS-13 superior a 5 %. El 51 % de los pacientes tenía una mutación identificada de un factor de regulación del complemento o de auto-anticuerpos. Un total de 35 pacientes recibió PF/RP/PPF antes de recibir eculizumab. La Tabla 7 resume las características clínicas basales principales y las relacionadas con las enfermedades de los pacientes incluidos en el estudio de SHUa C10-004.

Tabla 7: Características basales de los pacientes incluidos en el estudio SHUa C10-004

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

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

Tras el inicio de Soliris, se observó una reducción en la actividad del complemento terminal y un aumento en el recuento de plaquetas con respecto al nivel basal. Soliris redujo los signos de actividad de MAT mediada por complemento, como se muestra mediante un aumento del recuento de plaquetas medio del nivel basal a las 26 semanas. En el estudio SHUa C10-004, el recuento de plaquetas medio (\pm DE) aumentó de $119 \pm 66 \times 10^9/l$ a nivel basal a $200 \pm 84 \times 10^9/l$ en una semana; este efecto se mantuvo durante 26 semanas (recuento de plaquetas medio (\pm DE) a la semana 26: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). La función renal, medida mediante la TFG, mejoró durante el tratamiento con Soliris. Veinte de los 24 pacientes que requirieron diálisis a nivel basal, pudieron interrumpir la diálisis durante el tratamiento con Soliris. La Tabla 8 resume los resultados de eficacia del estudio SHUa C10-004.

Tabla 8: Resultados de eficacia del estudio prospectivo SHUa C10-004

| Parámetro de eficacia | Estudio SHUa C10-004 (N=41) A las 26 semanas |
|---|--|
| Cambio en el recuento de plaquetas hasta la semana 26 ($10^9/l$) | 111 (-122, 362) |
| Normalización hematológica, n (%) | 36 (88) |
| Mediana de duración de 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 | 0,63 (0, 1,38) |
| Durante el tratamiento con eculizumab | 0 (0, 0,58) |

¹ A través de los datos en el punto de corte (4 septiembre 2012), con una duración media de tratamiento con Soliris de 50 semanas (rango: 13 semanas a 86 semanas).

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

Miastenia gravis generalizada refractaria

Se utilizaron los datos de 139 pacientes de dos estudios prospectivos controlados (estudios C08-001 y ECU-MG-301) y de un ensayo de extensión abierto (estudio ECU-MG-302) para evaluar la eficacia de Soliris en el tratamiento de pacientes con MGg refractaria.

El estudio ECU-MG-301 (REGAIN) fue un estudio de fase III, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico y de 26 semanas de duración de Soliris en pacientes que no habían respondido a los tratamientos anteriores y seguían sintomáticos. Ciento dieciocho (118) de los 125 (94 %) pacientes completaron el periodo de tratamiento de 26 semanas y 117 (94 %) pacientes fueron incluidos posteriormente en el estudio ECU-MG-302, un estudio de extensión abierta, multicéntrico, de la seguridad y la eficacia a largo plazo, en el que todos los pacientes recibieron tratamiento con Soliris.

En el estudio ECU-MG-301, los pacientes con MGg con un resultado serológico positivo en la prueba de anticuerpos frente a los receptores de la acetilcolina (AChR), clase II a IV en la clasificación clínica de MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America [*Fundación Americana de la Miastenia Gravis*]) y una puntuación total en la escala MG-ADL ≥ 6 fueron aleatorizados a Soliris (n=62) o a placebo (n=63). Todos los pacientes incluidos en el ensayo tenían MGg refractaria y reunían los siguientes criterios predefinidos:

1) Fracaso terapéutico durante al menos un año con 2 tratamientos inmunosupresores o más (en combinación o en monoterapia); es decir, los pacientes seguían presentando un deterioro en las actividades de la vida cotidiana a pesar del tratamiento inmunosupresor.

O

2) Fracaso con al menos un tratamiento inmunosupresor y necesidad crónica de plasmaféresis o inmunoglobulina intravenosa para controlar los síntomas; es decir, los pacientes requirieron plasmaféresis o inmunoglobulina intravenosa de forma habitual para tratar la debilidad muscular al menos cada 3 meses en los 12 meses anteriores.

Los pacientes recibieron la vacuna meningocócica antes de iniciar el tratamiento con Soliris o recibieron tratamiento profiláctico con los antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. En los estudios ECU-MG-301 y ECU-MG-302, la posología de Soliris en los pacientes adultos con MGg refractaria fue de 900 mg cada 7 ± 2 días durante 4 semanas, seguido de 1200 mg en la semana 5 ± 2 días y posteriormente 1200 mg cada 14 ± 2 días durante el resto del estudio. Soliris se administró mediante perfusión intravenosa durante 35 minutos.

En la Tabla 9 se presentan las características basales de los pacientes con MGg refractaria incluidos en el estudio ECU-MG-301.

Tabla 9: Datos demográficos y características de los pacientes en el estudio ECU-MG-301

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

* Los inmunosupresores incluyeron corticoesteroides, azatioprina, micofenolato, metotrexato, ciclosporina, tacrolímús o ciclofosfámidá, entre otros.

La variable primaria del estudio ECU-MG-301 fue el cambio desde el valor basal en la puntuación total del perfil de actividades de la vida cotidiana de MG (MG-ADL, una variable de valoración notificada por los pacientes validada para la MGg) en la semana 26. El análisis principal de la escala MG-ADL fue un análisis de covarianza de peor rango con un rango medio de 56,6 para Soliris y de 68,3 para placebo que se basó en 125 pacientes del estudio (p=0,0698).

La variable secundaria clave de valoración fue el cambio desde el valor basal en la puntuación total de la escala cuantitativa de MG (QMG, una variable de valoración notificada por los médicos validada para la MGg) en la semana 26. El análisis principal de la escala QMG fue un análisis de covarianza de peor rango con un rango medio de 54,7 para Soliris y de 70,7 para placebo que se basó en 125 pacientes del estudio (p=0,0129).

Las variables de eficacia para los análisis de medidas repetidas previamente especificados de las variables principal y secundarias se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10: ECU-MG-301 Cambio desde el valor basal en las variables de eficacia en la semana 26

| VARIABLES DE EFICACIA: CAMBIO DESDE EL VALOR BASAL EN LA PUNTUACIÓN TOTAL EN LA SEMANA 26 | SOLIRIS (n=62) (EEM) | PLACEBO (n=63) (EEM) | CAMBIO CON SOLIRIS EN RELACIÓN CON EL PLACEBO: DIFERENCIA DE LA MEDIA DE LOS MÍNIMOS CUADRADOS (IC 95 %) | VALOR P (UTILIZANDO EL ANÁLISIS DE MEDIDAS REPETIDAS) |
|---|----------------------|----------------------|--|---|
| MG-ADL | -4,2 (0,49) | -2,3 (0,48) | -1,9 (-3,3, -0,6) | 0,0058 |
| QMG | -4,6 (0,60) | -1,6 (0,59) | -3,0 (-4,6, -1,3) | 0,0006 |
| MGC | -8,1 (0,96) | -4,8 (0,94) | -3,4 (-6,0, -0,7) | 0,0134 |
| MG-QoL-15 | -12,6 (1,52) | -5,4 (1,49) | -7,2 (-11,5, -3,0) | 0,0010 |

EEM = Error estándar de la media; IC = Intervalo de confianza; MGC = Escala combinada de MG; MG-QoL15 = Cuestionario de calidad de vida específico para la MG de 15 preguntas.

En el estudio ECU-MG-301, se definió respondedor clínico en la puntuación total en MG-ADL como aquel que presentaba una mejoría de al menos 3 puntos. La proporción de respondedores clínicos en la semana 26 sin tratamiento de rescate fue del 59,7 % con Soliris frente al 39,7 % con placebo ($p = 0,0229$).

En el estudio ECU-MG-301, se definió respondedor clínico en la puntuación total de QMG como aquel que presentaba una mejoría de al menos 5 puntos. La proporción de respondedores clínicos en la semana 26 sin tratamiento de rescate fue del 45,2 % con Soliris frente al 19 % con placebo ($p = 0,0018$).

En la Tabla 11 se presenta un resumen de los pacientes que notificaron un deterioro clínico y de los pacientes que requirieron tratamiento de rescate durante las 26 semanas.

Tabla 11: Deterioro clínico y tratamiento de rescate en ECU-MG-301

| VARIABLE | ESTADÍSTICA | PLACEBO (N=63) | SOLIRIS (N=62) |
|--|-------------|----------------|----------------|
| Número total de pacientes que notificaron un deterioro clínico | n (%) | 15 (23,8) | 6 (9,7) |
| Número total de pacientes que requirieron tratamiento de rescate | n (%) | 12 (19,0) | 6 (9,7) |

De los 125 pacientes incluidos en el estudio ECU-MG-301, 117 pacientes incluidos posteriormente en un estudio de extensión a largo plazo (estudio ECU-MG-302) recibieron Soliris. Los pacientes previamente tratados con Soliris en el estudio ECU-MG-301 continuaron demostrando un efecto sostenido de Soliris en todas las medidas (MG-ADL, QMG, MGC y MG-QoL15) durante otras 130 semanas más de tratamiento con eculizumab en el estudio ECU-MG-302. En los pacientes tratados con placebo en el estudio ECU-MG-301 (grupo de placebo/eculizumab del estudio ECU-MG-302), la mejoría se produjo tras iniciar el tratamiento con eculizumab y se mantuvo durante más de 130 semanas en el estudio ECU-MG-302. En la Figura 1 se presenta el cambio desde el valor basal en MG-ADL (A) y en QMG (B) tras 26 semanas de tratamiento en el estudio ECU-MG-301 y tras 130 semanas de tratamiento ($n = 80$ pacientes) en el estudio ECU-MG-302.

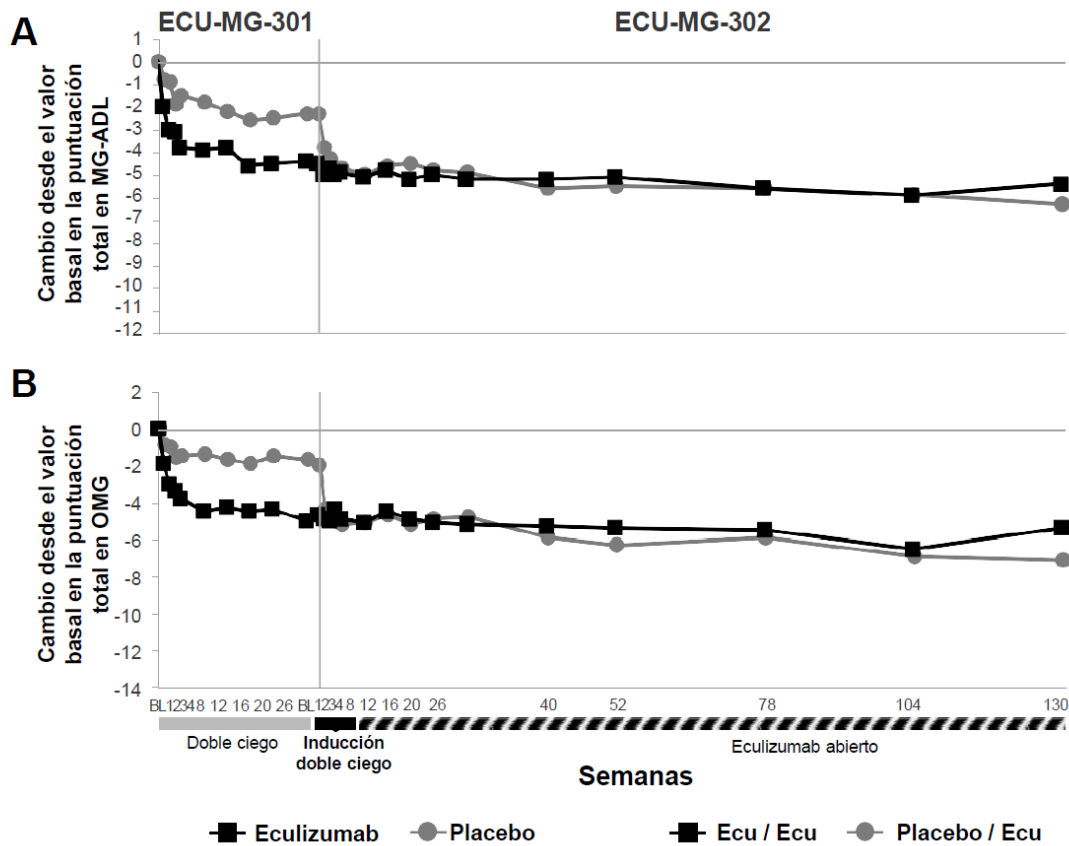


Figura 1: Cambio medio desde el valor basal en MG-ADL (1A) y en QMG (1B) en los estudios ECU-MG-301 y ECU-MG-302

En el estudio ECU-MG-302, los médicos tenían la opción de ajustar los tratamientos inmunosupresores de fondo. En este escenario, el 65,0 % de los pacientes disminuyeron su dosis diaria de al menos 1 inmunosupresor; el 43,6 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento que recibían con un inmunosupresor. El motivo más frecuente para cambiar el tratamiento inmunosupresor fue la mejoría en los síntomas de la MG.

Veintidós (22) (17,6 %) pacientes con MGg refractaria de edad avanzada (>65 años) recibieron Soliris en los ensayos clínicos. No se observaron diferencias de seguridad y eficacia importantes asociadas a la edad.

Trastorno del espectro de neuromielitis óptica

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

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

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

Los pacientes recibieron la vacuna meningocócica al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con Soliris o recibieron tratamiento profiláctico con antibióticos apropiados hasta 2 semanas después

de la vacunación. En el programa de desarrollo clínico de eculizumab en el TENMO, la dosis de Soliris en los pacientes adultos con TENMO fue de 900 mg cada 7 ± 2 días durante 4 semanas, seguido de 1200 mg en la semana 5 ± 2 días, y posteriormente 1200 mg cada 14 ± 2 días durante la duración del estudio. Se administró Soliris mediante perfusión intravenosa durante 35 minutos.

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

Tabla 12: Antecedentes de la enfermedad y características basales de los pacientes en el estudio ECU-NMO-301

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

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

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

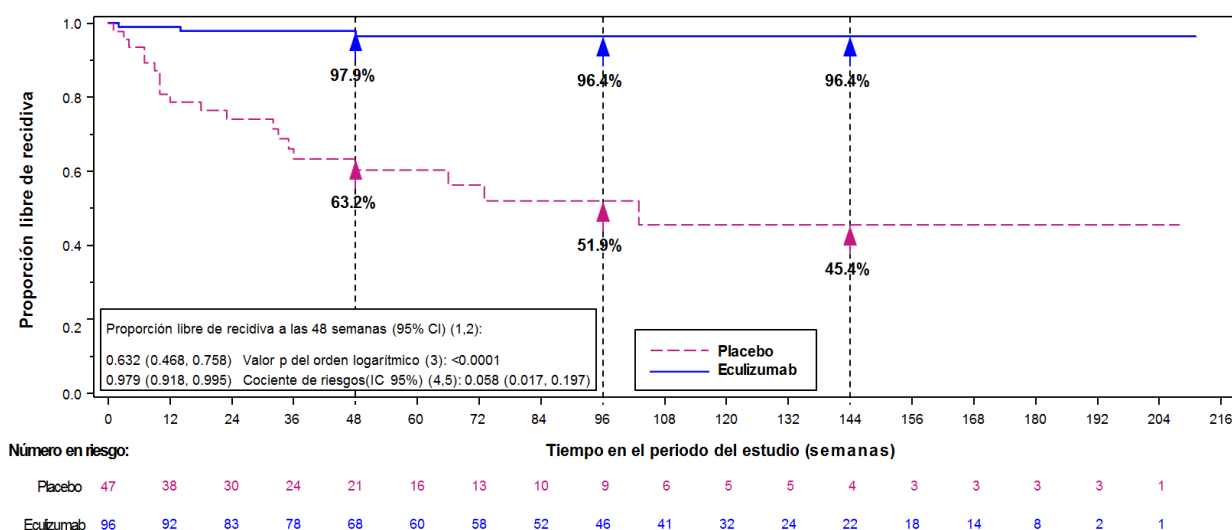


Figura 2: Estimaciones de supervivencia de Kaplan-Meier para el tiempo hasta la primera recidiva confirmada durante el ensayo en el estudio ECU-NMO-301: conjunto de análisis completo

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

Los análisis estratificados se basan en cuatro estratos de aleatorización:

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

1 Basado en el método del límite de producto de Kaplan-Meier.

2 Basado en la transformación logarítmica en los dos ejes complementaria.

3 Basado en una prueba del orden logarítmico estratificada.

4 Basado en un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

5 Intervalo de confianza de Wald.

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

La proporción de la tasa anualizada de recidivas (TAR) confirmadas durante el ensayo (IC del 95 %) para eculizumab, en comparación con el placebo, fue de 0,045 (0,013, 0,151), lo que representa una reducción relativa del 95,5 % en la tasa anualizada de recidivas confirmadas durante el ensayo para los pacientes tratados con eculizumab en comparación con el placebo ($p < 0,0001$) (Tabla 13).

Tabla 13: Tasa anualizada de recidivas confirmadas durante el ensayo en el estudio ECU-NMO-301: conjunto de análisis completo

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

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

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

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

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

El análisis final del estudio ECU-NMO-302 demuestra una reducción significativa y clínicamente importante en la tasa anualizada de recaídas durante el ensayo (determinada por el médico a cargo) con el tratamiento con eculizumab, según la mediana (mín., máx.) del cambio (-1,825 [-6,38, 1,02], p <0,0001) desde la tasa anualizada histórica de recaídas (los 24 meses anteriores a la selección en el estudio ECU-NMO-301).

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

No se ha estudiado Soliris (eculizumab) para el tratamiento de las recaídas agudas en pacientes con TENMO.

Población pediátrica

Hemoglobinuria paroxística nocturna

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

El tratamiento con eculizumab en el régimen de dosificación propuesto en la población pediátrica fue asociado a una reducción de la hemólisis intravascular, medida por la reducción de los niveles séricos de LDH. En los resultados también se encontró una marcada reducción de las transfusiones sanguíneas y una tendencia a la mejora del estado general. La eficacia del tratamiento con eculizumab en pacientes pediátricos con HPN pareció ser consistente con la observada en los pacientes con HPN adultos incluidos en los estudios pivotaes de HPN (C04-001 y C04-002) (Tablas 3 y 14).

Tabla 14: Resultados de eficacia en la población pediátrica con HPN en el estudio M07-005

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

Síndrome hemolítico urémico atípico

En el estudio C09-001r un total de 15 pacientes pediátricos (de 2 meses de edad a menores de 12 años de edad) fueron tratados con Soliris.

El 47 % de los pacientes tenían identificada una mutación del factor regulador del complemento o auto-anticuerpo.

La mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de SHUa hasta recibir la primera dosis de Soliris fue de 14 meses (rango de <1, 110 meses). La mediana de tiempo transcurrido desde la manifestación del episodio actual de microangiopatía trombótica hasta recibir la primera dosis de Soliris fue de 1 mes (rango <1 mes a 16 meses). La mediana de la duración de la terapia con Soliris fue de 16 semanas (rango de 4 a 70 semanas) en el grupo de menos de 2 años de edad (n=5) y 31 semanas (rango 19 a 63 semanas) en el grupo de 2 a menos de 12 años de edad (n=10).

En conjunto, los resultados de eficacia fueron consistentes con lo observado en las poblaciones de adultos y adolescentes en los ensayos pivotaes C08-002 y C08-003 (Tabla 6). Ninguno de los pacientes pediátricos requirió diálisis nuevamente durante el tratamiento con Soliris.

Tabla 15: Resultados de eficacia en pacientes pediátricos participantes en el ensayo C09-001-r

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

En los pacientes pediátricos con manifestaciones actuales de microangiopatía trombótica graves de menor duración previamente al tratamiento con eculizumab, presentaron un control de MAT y una mejora de la función renal con el tratamiento con eculizumab (Tabla 15).

En los pacientes pediátricos con manifestaciones actuales de microangiopatía trombótica graves de mayor duración previamente al tratamiento con eculizumab, presentaron un control de MAT con el tratamiento con eculizumab. Sin embargo, la función renal no cambió debido a un daño renal irreversible previo (Tabla 16).

Tabla 16: Resultados de eficacia en pacientes pediátricos en el estudio C09-001r en relación a la duración de las manifestaciones actuales de microangiopatía trombótica (MAT) graves.

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

*Un paciente consiguió una mejora de la TFG tras trasplante renal

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

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

Tabla 17: Características basales de los pacientes pediátricos y adolescentes incluidos en el estudio SHUa C10-003

| Parámetro | 1 mes a <12 años (N=18) | Todos los pacientes (N=22) |
|---|----------------------------|-------------------------------|
| Tiempo desde el diagnóstico de SHUa hasta la primera dosis de estudio (meses), mediana (mín, máx) | 0,51 (0,03, 58) | 0,56 (0,03, 191) |
| Tiempo desde la manifestación clínica actual de MAT hasta la primera dosis de estudio (meses), mediana (mín, máx) | 0,23 (0,03, 4) | 0,2 (0,03, 4) |
| Recuento de plaquetas basal ($\times 10^9/l$), mediana (mín, máx) | 110 (19, 146) | 91 (19, 146) |
| LDH basal (U/l), mediana (mín, máx) | 1510 (282, 7164) | 1244 (282, 7164) |
| TFG basal (ml/min/1,73 m ²), mediana (mín, máx) | 22 (10, 105) | 22 (10, 105) |

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

Se observó una reducción de la actividad del complemento terminal en todos los pacientes después del inicio con Soliris. Soliris redujo los signos de actividad de la MAT mediada por complemento, tal y como se muestra mediante un aumento en el recuento medio de plaquetas desde el nivel basal a las 26 semanas. El recuento medio (\pm DE) de plaquetas aumentó de $88 \pm 42 \times 10^9/l$ a nivel basal a $281 \pm 123 \times 10^9/l$ en una semana; este efecto se mantuvo durante 26 semanas (recuento medio de plaquetas a la semana 26: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). La función renal, medida mediante la TFG mejoró durante el tratamiento con Soliris. Nueve de los 11 pacientes que requirieron diálisis a nivel basal ya no requirieron diálisis tras el día 15 del estudio del tratamiento con eculizumab. Las respuestas fueron similares en todas las edades desde 5 meses hasta 17 años de edad. En el estudio SHUa C10-003, las respuestas a Soliris fueron similares en los pacientes con y sin mutaciones identificadas en los genes que codifican las proteínas del factor de regulación del complemento o auto-anticuerpos al factor H. La Tabla 18 resume los resultados de eficacia para el estudio SHUa C10-003.

Tabla 18: Resultados de eficacia para el estudio prospectivo SHUa C10-003

| Parámetro de eficacia | 1 mes a <12 años (N=18) A las 26 semanas | Todos los pacientes (N=22) A las 26 semanas |
|---|--|--|
| Normalización hematológica completa, n (%) | 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 (%) | 17 (94) | 21 (96) |
| IC 95 % | NA | 77; 99 |
| Tasa de intervención de MAT diaria, mediana (rango) | | |
| Tratamiento antes de eculizumab, mediana | NA | 0,4 (0, 1,7) |
| En tratamiento con eculizumab, mediana | NA | 0 (0, 1,01) |
| Mejora TFG ≥ 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 IRC mediante \geq estadio 1, n (%) | 14/16 (88) | 17/20 (85) |
| Estado libre de eventos de PF/RP/IPF, n (%) | 16 (89) | 20 (91) |
| Estado libre de evento de diálisis nueva, n (%) | 18 (100) | 22 (100) |
| IC 95 % | NA | 85; 100 |

¹ A través de los datos en el punto de corte (12 de octubre de 2012), con una duración media de tratamiento con Soliris de 44 semanas (rango: 1 dosis a 88 semanas).

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

Miastenia gravis generalizada refractaria

No se ha evaluado Soliris en pacientes pediátricos con MGg refractaria.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Soliris en uno o más grupos de la población pediátrica en la MGg refractaria (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Trastorno del espectro de neuromielitis óptica

No se ha evaluado Soliris en pacientes pediátricos con TENMO.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Soliris en uno o más grupos de la población pediátrica en TENMO (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética y metabolismo de los medicamentos

Biotransformación

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

Eliminación

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

Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)

Se ha utilizado un modelo monocompartmental 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 de equilibrio se alcanza en 4 semanas con la pauta de administración para HPN en adultos.

En pacientes con HPN la actividad farmacodinámica presenta correlación directa con las concentraciones séricas de eculizumab, y el mantenimiento de las concentraciones mínimas por encima de $35 \mu\text{g/ml}$ provoca un bloqueo prácticamente completo de la actividad hemolítica en la mayoría de los pacientes con HPN.

Un análisis farmacocinético de la población con un modelo estándar monocompartmental se llevó a cabo en los datos farmacocinéticos de dosis múltiples de 37 pacientes con SHUa que habían recibido el régimen recomendado de Soliris en los ensayos C08-002A / B y C08-003A / B. En este modelo, el aclaramiento de Soliris para un paciente típico SHUa de 70 kg de peso fue $0,0139$ l/h y el volumen de distribución fue de $5,6$ l. La vida media de eliminación fue de 297 h (aproximadamente 12,4 días).

El segundo modelo farmacocinético (PK) de población se aplicó a los datos PK de dosis múltiple a partir de 22 pacientes pediátricos con SHUa que recibían la pauta recomendada de Soliris en el estudio SHUa C10-003. El aclaramiento y el volumen de distribución de Soliris 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 Soliris en pacientes pediátricos con SHUa fueron $10,4$; $5,3$ y $2,2$ ml/h con peso corporal de 70 , 30 y 10 kg respectivamente; y los volúmenes de distribución correspondientes fueron $5,23$; $2,76$ y $1,21$ l respectivamente. La correspondiente vida media de eliminación permaneció casi sin variar con un rango de 349 a 378 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 1,3 horas. Se recomienda una dosis adicional de Soliris cuando se administra a pacientes con SHUa que reciben una perfusión de plasma o de intercambio plasmático (ver sección 4.2).

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

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

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

Poblaciones especiales

No se han realizado ensayos específicos para evaluar la farmacocinética de Soliris en poblaciones especiales de pacientes identificadas por el sexo, la raza, la edad (edad avanzada) o la presencia de insuficiencia renal o hepática. Un análisis farmacocinético de la población con los datos obtenidos de los estudios en pacientes con HPN, SHUa, MGg y TENMO mostró que el sexo, la raza, la edad (ancianos) o la presencia de insuficiencia renal o hepática no afectan a la FC de eculizumab. El peso corporal fue una covariable significativa que se tradujo en una menor eliminación de eculizumab en los pacientes pediátricos que requerían una dosificación basada en el peso corporal para los pacientes pediátricos.

Población pediátrica

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

El peso fue una covariable significativa que se tradujo en una menor eliminación de eculizumab de 0,0105 l/h en los pacientes adolescentes con HPN. La dosificación para pacientes pediátricos <40 kg se basa en los pacientes pediátricos con SHUa.

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, 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 y de la toxicidad para 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 Soliris 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

Fosfato sódico, monobásico
Fosfato sódico, dibásico
Cloruro sódico
Polisorbato 80
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

30 meses.

Tras la dilución, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado su estabilidad química y física durante 24 horas a 2-8 °C.

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.

Los viales de Soliris pueden mantenerse en el envase original fuera de la nevera **durante un único periodo de tiempo de hasta 3 días**.

Al final de este periodo, el producto se puede volver a guardar en la nevera.

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 (butilo siliconizado) 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 Soliris para comprobar que no presente partículas o cambios 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 Soliris utilizando una jeringa estéril.

Transfiera la dosis recomendada a una bolsa de perfusión.

Diluya Soliris 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 para inyección, cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45 %) solución para inyección o solución glucosada al 5 %, en agua como diluyente.

El volumen final de una solución diluida de 5 mg/ml es de 60 ml para las dosis de 300 mg, 120 ml para las dosis de 600 mg, 180 ml para las dosis de 900 mg y 240 ml para las dosis de 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 disolvente quedan bien mezclados.

Deje que la solución diluida se atempere antes de administrarla, dejándola a temperatura ambiente.

Deseche el medicamento que haya quedado en el vial, ya que no contiene conservantes.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
FRANCIA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/393/001

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

Fecha de la primera autorización: 20/junio/2007

Fecha de la última renovación: 18/junio/2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Fecha:

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. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES 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. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

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

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

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company
College Business and Technology Park
Blanchardstown, Dublin 15
Irlanda

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

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

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company
College Business and Technology Park
Blanchardstown
Dublin 15
Irlanda

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

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 (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs 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 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, los detalles de un sistema controlado de distribución del fármaco y un material educacional, incluyendo una tarjeta de seguridad del paciente, e implementar dicho programa a nivel nacional para garantizar que:

1. Todo profesional médico con capacidad para prescribir eculizumab reciba el material educacional apropiado.
2. Todo paciente que vaya a ser tratado con eculizumab reciba la tarjeta de seguridad del paciente.
3. El medicamento solo pueda distribuirse después de comprobar que el paciente haya recibido o recibirá una vacuna meningocócica y/o profilaxis antibiótica con una confirmación por escrito.
4. Se envíe recordatorio de vacunación a todos los médicos prescriptores.

El material educacional debe ser acordado con la Autoridad Nacional Competente y debe contener los siguientes puntos:

- Ficha Técnica
- Guía informativa para el médico prescriptor
- Prospecto
- Material informativo para pacientes y padres
- Tarjeta de seguridad para el paciente

Debe haber una guía específica para cada indicación y deben 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.
- El requisito de vacunar a los niños contra Neumococo y *Haemophilus influenzae* antes de iniciar el tratamiento con eculizumab.
- Existe un riesgo importante de infección por *Aspergillus* en los pacientes en tratamiento con eculizumab. Debería informarse a los profesionales sanitarios que busquen factores de riesgo y signos y síntomas de la infección por *Aspergillus*. Deberían incluirse consejos prácticos para disminuir el riesgo.
- El riesgo de reacciones durante la perfusión incluyendo anafilaxis y consejos de monitorización post-perfusión.

- El riesgo de desarrollar anticuerpos contra eculizumab.
- Riesgo de hemólisis graves tras la interrupción del tratamiento con eculizumab y criterios de aplazamiento de la administración, con los controles previstos en postratamiento y propuesta de su manejo (solo para HPN).
- Riesgo de complicaciones graves por microangiopatía trombótica tras la interrupción del tratamiento con eculizumab y criterios de aplazamiento de la administración, con los controles previstos en post-tratamiento y propuesta de su manejo (solo para SHUa).
- Riesgo de exacerbación o recidiva importante de la enfermedad tras la interrupción del tratamiento con eculizumab (para MGg refractaria).
- La necesidad de explicar y asegurarse que pacientes y sus cuidadores han entendido:
 - Los riesgos de tratamiento con eculizumab
 - Los signos y síntomas de sepsis e infección grave y qué medidas deben tomarse
 - Guías de Información a pacientes y cuidadores y sus contenidos
 - La necesidad de llevar consigo la tarjeta de seguridad del paciente y de informar al profesional sanitario de que está siendo tratado con eculizumab
 - La necesidad de recibir vacunación y/o profilaxis antibiótica
 - Ser incluido en registro de pacientes
- Detalles de los registros de pacientes HPN y SHUa y de cómo incluir pacientes.

Las guías de información a pacientes y padres deben ser específicas para cada indicación y 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 de la seguridad del paciente y de decirle a todo médico profesional que están siendo tratados con eculizumab.
- La importancia de la vacunación antimeningocócica antes del tratamiento con eculizumab y/o de recibir la profilaxis antibiótica.
- La necesidad de que los niños sean vacunados contra el Neumococo y el *Haemophilus influenzae* antes del tratamiento con eculizumab.
- El riesgo de reacciones a la perfusión con eculizumab, incluyendo anafilaxis, y la necesidad de seguimiento clínico después de la perfusión.
- 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).
- Riesgo de hemólisis grave 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 HPN).
- Riesgo de exacerbación o recidiva importante de la enfermedad tras la interrupción/aplazamiento del tratamiento con eculizumab y la recomendación de consultar al médico antes de interrumpir/posponer la administración de eculizumab (para MGg refractaria).
- Incluir los pacientes en los registros de HPN y SHUa.

La tarjeta de la seguridad del 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.
- Información de contacto donde un profesional de la salud 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

Etiqueta de la caja

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Soliris 300 mg concentrado para solución para perfusión
eculizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

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

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro sódico, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico, 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(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.

Diluir antes de usar.

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

CAD

Tras la dilución, el medicamento debe utilizarse inmediatamente en un plazo de 24 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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.

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

Titular de la Autorización de Comercialización:

Alexion Europe SAS

103-105 rue Anatole France

92300 Levallois-Perret

Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/393/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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 de vidrio de tipo I de un solo uso

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Soliris 300 mg concentrado para solución para perfusión
Eculizumab
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Diluir antes de usar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

30 ml (10 mg/ml)

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Soliris 300 mg concentrado para solución para perfusión eculizumab

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Soliris y para qué se utiliza

Qué es Soliris

El principio activo de Soliris es eculizumab y pertenece a un grupo de medicamentos denominado anticuerpos monoclonales. Eculizumab se une a una proteína específica del organismo que causa inflamación y la inhibe, 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 Soliris

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Soliris se utiliza en el tratamiento de los pacientes adultos y niños con un tipo específico de enfermedad que afecta al sistema sanguíneo denominada hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). En los pacientes con HPN, los glóbulos rojos pueden ser destruidos, lo que provoca 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

Soliris también se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos y niños con cierto tipo de enfermedad que afecta al sistema circulatorio y renal llamada síndrome 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 vulnerables sanguíneas y renales.

Miastenia *gravis* generalizada refractaria

Soliris se utiliza también para tratar a pacientes adultos con un cierto tipo de enfermedad que afecta a los músculos que se llama miastenia *gravis* generalizada (MGg). En los pacientes con MGg, el sistema inmunológico puede atacar y dañar a los músculos, lo que puede producir debilidad muscular significativa, deterioro de la movilidad, falta de aliento, fatiga extrema, riesgo de aspiración y deterioro notable de las actividades de la vida cotidiana. Soliris puede bloquear la respuesta inflamatoria del organismo y su capacidad para atacar y destruir los propios músculos para mejorar la

contracción muscular, reduciendo así los síntomas de la enfermedad y el impacto de la enfermedad en las actividades de la vida cotidiana. Soliris está específicamente indicado en pacientes que siguen estando sintomáticos a pesar de recibir otros tratamientos existentes para la MG.

Trastorno del espectro de neuromielitis óptica

Soliris se utiliza también para tratar a pacientes adultos con un cierto tipo de enfermedad que afecta predominantemente a los nervios de los ojos y a la médula espinal que se llama trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO). En los pacientes con TENMO, el sistema inmunitario ataca y daña los nervios de los ojos y la médula espinal, lo que puede producir ceguera en un ojo o en ambos, debilidad o parálisis en las piernas o los brazos, espasmos dolorosos o pérdida de sensibilidad, y afectar notablemente a las actividades de la vida cotidiana. Soliris puede bloquear la respuesta inflamatoria del organismo y su capacidad para atacar y destruir los propios nervios de los ojos y la médula espinal, reduciendo así los síntomas de la enfermedad y el impacto de la enfermedad en las actividades de la vida cotidiana.

2. Qué necesita saber antes de usar Soliris

No use Soliris

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

Advertencias y precauciones

Alerta de infección meningocócica y otras infecciones por *Neisseria*

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

Consulte a su médico antes de utilizar Soliris para asegurarse de que le vacunen contra *Neisseria meningitidis*, uno de los microorganismos que produce 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 impide las infecciones de este tipo. De acuerdo con las recomendaciones nacionales, el médico puede considerar necesario aplicar medidas complementarias para evitar la infección.

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

Síntomas de la infección meningocócica

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

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

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

- sensibilidad a la luz

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 Soliris, informe a su médico si padece alguna infección.

Reacciones alérgicas

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

Niños y adolescentes

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

Personas de edad avanzada

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

Otros medicamentos y Soliris

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 Soliris sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Soliris contiene sodio

Una vez diluido con cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) solución para inyección, este medicamento contiene 0,88 g de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en 240 ml a la dosis máxima. Esto equivale al 44% 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 para inyección, este medicamento contiene 0,67 g de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en 240 ml a la dosis máxima. Esto equivale al 33,5% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto. Debe tenerlo en cuenta si está siguiendo una dieta baja en sodio.

3. Cómo usar Soliris

Al menos 2 semanas antes de empezar el tratamiento con Soliris 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 Soliris, su médico le recetará antibióticos para reducir el riesgo de infección hasta 2 semanas después de haber sido vacunado.

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

Instrucciones para la utilización adecuada

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

Si usted utiliza este medicamento para tratar la HPN

Para adultos:

- Fase inicial:
Durante las primeras cuatro semanas, su médico le administrará una perfusión intravenosa de Soliris diluido todas las semanas. Cada administración consistirá en una dosis de 600 mg (2 viales de 30 ml) y durará de 25 a 45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos).
- Fase de mantenimiento:
 - En la quinta semana, su médico le administrará una perfusión intravenosa de Soliris diluido correspondiente a una dosis de 900 mg (3 viales de 30 ml) durante unos 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos).
 - Después de la quinta semana, su médico le administrará 900 mg de Soliris diluido cada dos semanas como tratamiento a largo plazo.

Si usted utiliza este medicamento para tratar el SHUa, la MGg refractaria o el TENMO:

Para adultos:

- Fase inicial:
Durante las primeras cuatro semanas, su médico le administrará una perfusión intravenosa de Soliris diluido todas las semanas. Cada administración consistirá en una dosis de hasta 900 mg (3 viales de 30 ml) y durará de 25 a 45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos).
- Fase de mantenimiento:
 - En la quinta semana, su médico le administrará una perfusión intravenosa de Soliris diluido correspondiente a una dosis de hasta 1200 mg (4 viales de 30 ml) durante unos 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos).
 - Después de la quinta semana, su médico le administrará una dosis de hasta 1200 mg cada dos semanas como tratamiento a largo plazo.

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

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

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

| Peso corporal del paciente | Fase inicial | Fase de mantenimiento |
|-----------------------------------|----------------------|--|
| 30-<40 kg | 600 mg semanales x 2 | 900 mg la 3ª semana; después 900 mg cada 2 semanas |
| 20-<30 kg | 600 mg semanales x 2 | 600 mg la 3ª semana; después 600 mg cada 2 semanas |
| 10-<20 kg | 600 mg semanales x 1 | 300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 2 semanas |
| 5-<10 kg | 300 mg semanales x 1 | 300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 3 semanas |

Los pacientes que estén siguiendo recambio plasmático pueden recibir dosis adicionales de Soliris.

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 Soliris del que debe

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

Si olvida acudir a una cita para recibir Soliris

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

Si interrumpe el tratamiento con Soliris en HPN

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

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

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

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

Si interrumpe el tratamiento con Soliris en SHUa

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

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

- un descenso notable del número 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.

Si interrumpe el tratamiento con Soliris para la MGg refractaria

Si interrumpe o deja el tratamiento con Soliris, puede que los síntomas de la MGg reaparezcan. Hable con su médico antes de interrumpir el tratamiento con Soliris. Su médico le comentará los posibles efectos adversos y riesgos. Además, le realizará un seguimiento estricto.

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

Si interrumpe el tratamiento con Soliris para el TENMO

Si interrumpe o deja el tratamiento con Soliris, puede que el TENMO empeore y se produzca una recidiva. Hable con su médico antes de interrumpir el tratamiento con Soliris. Su médico le comentará los posibles efectos adversos y riesgos. Además, le realizará un seguimiento estricto.

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

4. Posibles efectos adversos

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

El efecto adverso más grave fue sepsis meningocócica.

Si experimenta cualquiera de los síntomas de una infección meningocócica (ver 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, alteración del gusto (disgeusia), tensión arterial alta;
- infección 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);
- fiebre (pirexia), escalofríos, sensación de cansancio (fatiga), enfermedad de tipo gripal.

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

- infección grave (infección meningocócica), infección, 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);
- 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;
- sensación de hormigueo en una parte del cuerpo (parestesia), temblor;
- 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 o ronchas, sequedad de la piel, puntos rojos o morados en la piel, aumento de la sudoración;
- calambre muscular, dolor muscular, dolor de espalda y dolor de nuca, dolor óseo, hinchazón de las articulaciones, dolor de las extremidades (brazos y piernas);
- 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;
- reacción relacionada con la perfusión.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- infección por hongos (infección por *Aspergillus*), infección de las articulaciones (artritis bacteriana), infección por *Haemophilus influenzae*, infección de las encías, 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 Basedow);
- trastornos del sueño, sueños anormales;
- desmayos;
- irritación de los ojos;
- morados;
- reflujo gástrico inusual de los alimentos, dolor de encías;
- coloración amarillenta de la piel y/o los ojos (ictericia);
- inflamación de la piel, trastornos del color de la piel;
- espasmos de la musculatura de la boca;
- trastorno menstrual;
- salida anormal del medicamento de la 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 Soliris

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 el envase después de “CAD”. 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 Soliris pueden mantenerse en el envase original fuera de la nevera **durante un único periodo de tiempo de hasta 3 días**.

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.

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 Soliris

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

Aspecto del producto y contenido del envase

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

Soliris es una solución transparente e incolora.

Titular de la autorización de comercialización

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Francia

Responsable de la fabricación

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

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

Alexion Pharma International
Operations Unlimited Company
College Business and Technology Park
Blanchardstown
Dublín 15
Irlanda

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 del sector sanitario

Manipulación de Soliris

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario.

1- ¿Cómo se suministra Soliris?

Cada vial de Soliris 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.

Soliris debe prepararse usando una técnica aseptica para su posterior administración por un profesional sanitario cualificado.

- Inspeccione visualmente la solución de Soliris para comprobar que no presenta partículas o cambios de color.
- Extraiga del vial o los viales la cantidad necesaria de Soliris utilizando una jeringa estéril.
- Transfiera la dosis recomendada a una bolsa para perfusión.
- Diluya Soliris hasta alcanzar una concentración final de 5 mg/ml (concentración inicial dividida por 2) añadiendo la cantidad adecuada de disolvente a la bolsa de perfusión. Para preparar una dosis de 300 mg, utilice 30 ml de Soliris (10 mg/ml) y añada 30 ml de disolvente. Para dosis de 600 mg, utilice 60 ml de Soliris y añada el mismo volumen de disolvente. Para una dosis de 900 mg, utilice 90 ml de Soliris y añada 90 ml de disolvente. Para 1200 mg utilice 120 ml de Soliris y añada 120 ml de disolvente. El volumen final de una solución diluida de Soliris de 5 mg/ml es de 60 ml para las dosis de 300 mg, 120 ml para las dosis de 600 mg, de 180 ml para las dosis de 900 mg o de 240 ml para las dosis de 1200 mg.

Los disolventes que pueden utilizarse son cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) solución para inyección, cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45 %) solución para inyección o solución glucosada al 5 %, en agua.

- Agite suavemente la bolsa de perfusión con la solución diluida de Soliris para asegurarse de que el medicamento y el disolvente quedan bien mezclados.
- Deje que la solución diluida se atempere (entre 18°C-25°C) antes de administrarla, dejándola a temperatura 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, ya que no contiene conservantes.
- La solución diluida de Soliris puede conservarse entre 2°C-8°C durante 24 horas como máximo antes de administrarla.

3- Administración

- No administre Soliris mediante inyección intravenosa directamente en la vía ni mediante inyección en bolus.
- Soliris solo puede administrarse mediante perfusión intravenosa.
- La solución diluida de Soliris se administrará por perfusión intravenosa durante 25 a 45 minutos (35 minutos \pm 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 la solución de Soliris diluida de la luz durante su administración al paciente.

El paciente permanecerá en observación durante una hora después de la perfusión. Si se produce un efecto adverso durante la administración de Soliris, debe 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 Soliris pueden mantenerse en el envase original fuera de la nevera **durante un periodo único de tiempo de hasta 3 días**. Al final de este periodo, el producto se puede volver a guardar en la nevera.

No utilice Soliris después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.