

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Soliris 300 mg concentrado para solución para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Eculizumab es un anticuerpo IgG<sub>2/4κ</sub> 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 hemolisis, 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).

### 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 o neuromusculares.

## Posología

### Pacientes adultos

#### En hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)

La pauta posológica en la HPN para pacientes adultos ( $\geq 18$  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.
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana, se administrarán 900 mg de Soliris mediante una perfusión intravenosa de 25-45 minutos, seguida de una administración de 900 mg de Soliris mediante perfusión intravenosa de 25-45 minutos cada  $14 \pm 2$  días (ver sección 5.1).

#### En síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) y miastenia *gravis* generalizada (MGg) refractaria:

La pauta posológica en el SHUa y la MGg refractaria para pacientes adultos ( $\geq 18$  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.
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana se administrarán 1.200 mg de Soliris mediante una perfusión intravenosa de 25-45 minutos, seguida de una administración de 1.200 mg de Soliris mediante perfusión intravenosa de 25-45 minutos cada  $14 \pm 2$  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:

<b>Peso corporal del paciente</b>	<b>Fase inicial</b>	<b>Fase de mantenimiento</b>
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.

Para pacientes adultos con SHUa y MGg refractaria 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):

<b>Tipo de intervención plasmática</b>	<b>Última dosis de Soliris</b>	<b>Dosis adicional de Soliris por cada intervención de PF/RP/PPF</b>	<b>Pauta de la dosis adicional de Soliris</b>
Plasmaféresis o recambio plasmático	300 mg	300 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	Dentro de los 60 minutos después de

<b>Tipo de intervención plasmática</b>	<b>Última dosis de Soliris</b>	<b>Dosis adicional de Soliris por cada intervención de PF/RP/PPF</b>	<b>Pauta de la dosis adicional de Soliris</b>
	≥600 mg	600 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	cada 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 en adultos y durante 1-4 horas en pacientes pediátricos 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 adolescentes (de 12 a 18 años de edad) y cuatro horas en niños menores de 12 años de edad.

#### 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**

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, 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 y MGg refractaria, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN), MAT (SHUa) o exacerbación de la MG (MGg refractaria). 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). No obstante, en los estudios realizados sobre la HPN, el SHUa, la MGg refractaria y otras enfermedades, los trastornos del sistema inmunitario aparecidos durante las 48 horas después de la administración de Soliris no fueron distintos de los observados con placebo. En los ensayos clínicos, ningún paciente con

HPN, SHUa o MGg refractaria 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 respuestas de anticuerpos bajos, 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.

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 y MGg refractaria 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 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 y MGg refractaria, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN), MAT (SHUa) o exacerbación de la MG (MGg refractaria). 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

Los pacientes de los ensayos clínicos de MGg refractaria continuaron los tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa mientras recibían tratamiento con Soliris. No se evaluó la retirada de los tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa durante el tratamiento de la MGg refractaria con Soliris en los estudios controlados con placebo.

En el ensayo de extensión abierta (estudio ECU-MG-302), los médicos tenían la opción de ajustar los tratamientos inmunosupresores de fondo. En este escenario, se observó una disminución de la dosis diaria de al menos 1 inmunosupresor en el 47 % de los pacientes. El motivo más frecuente para cambiar el tratamiento inmunosupresor fue la mejoría en los síntomas de la MG mientras recibían tratamiento con eculizumab. 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.

### 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  $14 \pm 2$  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  $14 \pm 2$  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 infusión 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 interrumpan el tratamiento con Soliris para detectar signos y síntomas de deterioro de la enfermedad.

#### 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.

#### Excipientes

Este medicamento contiene 5 mmol de sodio por 1 vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones.

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. No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con eculizumab en pacientes tratados con IgIV.

### **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 29 estudios clínicos completados y uno en curso que incluyeron 1.407 pacientes expuestos a eculizumab en poblaciones de diez enfermedades, incluyendo HPN, SHUa y MGg refractaria. La reacción adversa más frecuente fue cefalea (tuvo lugar principalmente en la fase de inicio) 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 y MGg refractaria. Se enumeran, siguiendo el sistema de clasificación de órganos y el término preferido, 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 1.407 pacientes incluidos en los ensayos globales de eculizumab, que incluyen pacientes con HPN, SHUa y MGg refractaria y procedentes de la experiencia poscomercialización**

Clasificación de órganos del sistema 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 $< 1/1.000$ )
<b>Infecciones e infestaciones</b>		Neumonía, infección del tracto respiratorio alto, nasofaringitis, infección del tracto urinario, herpes bucal	Infección meningocócica <sup>a</sup> , sepsis, shock séptico, peritonitis, infección del tracto respiratorio inferior, infección fúngica, infección vírica, bronquitis, absceso, celulitis, gripe, infección gastrointestinal, cistitis, infección, sinusitis, infección de los dientes	Infección por <i>Aspergillus</i> <sup>b</sup> , artritis bacteriana <sup>b</sup> , infección gonocócica del tracto genitourinario, infección por <i>Haemophilus influenzae</i> , impétigo, gingivitis
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>				Melanoma maligno, síndrome mielodisplásico
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		Leucopenia, anemia	Trombocitopenia, linfopenia	Hemólisis*, factor de coagulación anormal, aglutinación de eritrocitos, coagulopatía

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes (≥1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥1/1.000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raras (≥1/10.000 a &lt;1/1.000)</b>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Reacción anafiláctica, hipersensibilidad	
<b>Trastornos endocrinos</b>				Enfermedad de Graves-Basedow
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			Apetito disminuido	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Insomnio	Depresión, ansiedad, cambios de humor	Sueños anormales, alteraciones del sueño
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	Mareos, disgeusia, temblor	Parestesia	Síncope
<b>Trastornos oculares</b>			Visión borrosa	Irritación de la conjuntiva
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			Acúfenos, vértigo	
<b>Trastornos cardiacos</b>			Palpitaciones	
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipertensión	Hipertensión maligna, hipotensión, sofocos, trastorno venoso	Hematoma
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Tos, dolor bucofaríngeo	Disnea, epistaxis, irritación de la garganta, congestión nasal, rinorrea	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal	Estreñimiento, dispepsia, distensión abdominal	Reflujo gastroesofágico, dolor gingival
<b>Trastornos hepato biliares</b>				Ictericia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Exantema, prurito, alopecia	Urticaria, eritema, petequias, hiperhidrosis, sequedad de la piel	Dermatitis, despigmentación de la piel
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Artralgia, dolor muscular, dolor de las extremidades	Calambres musculares, dolor óseo, dolor de espalda, dolor en el cuello, hinchazón de las articulaciones	Trismus
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Insuficiencia renal, disuria	Hematuria
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>			Erección espontánea, trastornos menstruales	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>		Pirexia, escalofríos, fatiga, enfermedad pseudogripal	Edema, molestias torácicas, astenia, dolor torácico, dolor en el lugar de la perfusión	Extravasación, parestesia en el lugar de la perfusión, sensación de calor
<b>Exploraciones complementarias</b>			Incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato	Test de Coombs positivo <sup>b</sup>

Clasificación de órganos del sistema 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)
			aminotransferasa, incremento de la gamma-glutamilttransferasa, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina	
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>			Reacciones relacionadas con la perfusión	

\* Ver apartado Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

<sup>a</sup>=Infección meningocócica incluye el siguiente grupo de términos preferidos (PTs): sepsis meningocócica, meningitis meningocócica, infección por *Neisseria*; <sup>b</sup>= Reacciones adversas identificadas en los informes poscomercialización.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En todos los ensayos clínicos, incluidos ensayos clínicos de HPN y SHUa, 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 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.

El perfil de seguridad en los pacientes adolescentes con SHUa (pacientes de 12 años a menores de 18 años de edad) se corresponde al observado en los adultos. 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.

#### 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 13 estudios clínicos completados en los que 856 pacientes con otras enfermedades distintas de la HPN, SHUa o MGg refractaria 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 o MGg refractaria fueron similares a las que se notificaron en pacientes con HPN, SHUa o MGg refractaria (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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

## **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<sub>2/4κ</sub> 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 trombótica 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.

## 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 brazo (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  $7 \pm 2$  días durante 4 semanas; a continuación, 900 mg administrados  $7 \pm 2$  días y, después, 900 mg cada  $14 \pm 2$  días durante el resto del estudio. Soliris se administró mediante perfusión intravenosa durante 25-45 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/µl, 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**

<b>M07-001</b>	
<b>Parámetro</b>	<b>Soliris Sin transfusión</b>
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 ( $\geq 1$  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 abierto, 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  $7 \pm 2$  días durante 4 semanas, seguido de 1.200 mg  $7 \pm 2$  días después, y posteriormente 1.200 mg cada  $14 \pm 2$  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  $\geq 25$  % 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  $\geq 2$  mediciones consecutivas durante  $\geq 4$  semanas.

La respuesta completa de la MAT se definió como la normalización hematológica y una reducción  $\geq 25$  % de la creatinina sérica de forma sostenida en  $\geq 2$  mediciones consecutivas durante  $\geq 4$  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 <sup>1</sup>	A las 26 semanas	A los 2 años <sup>1</sup>
Normalización del recuento plaquetario Todos los pacientes, n (%) (95 % IC) Pacientes con nivel basal anormal, n/n (%)	14 (82) (57-96) 13/15 (87)	15 (88) (64-99) 13/15 (87)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)
Estado libre de MAT, n (%) (95 % IC)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Tasa de intervención para la MAT Tasa diaria previa a eculizumab, mediana (mín, máx) Tasa diaria durante - eculizumab, mediana (mín, máx) Valor P	0,88 (0,04, 1,59) 0 (0; 0,31) P <0,0001	0,88 (0,04, 1,59) 0 (0; 0,31) P <0,0001	0,23 (0,05, 1,09) 0 P <0,0001	0,23 (0,05, 1,09) 0 P <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 <sup>2</sup> : mediana (rango)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
Mejoría de la TFG ≥15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , 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) <sup>2</sup>	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) <sup>3</sup>	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)

<sup>1</sup> A fecha de corte (20 abril 2012)

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

<sup>3</sup> 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 <sup>2</sup> ), 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) <sup>1</sup>	46 (10, 74)
Respuesta completa a la MAT, n (%)	23 (56)
Mediana de duración de la respuesta completa a la MAT, semanas (rango) <sup>1</sup>	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)

<sup>1</sup> 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  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 abierto de extensión (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  $\geq 6$  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  $7 \pm 2$  días durante 4 semanas, seguido de 1.200 mg en la semana  $5 \pm 2$  días y posteriormente 1.200 mg cada  $14 \pm 2$  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**

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

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

La variable principal de valoración 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)
<b>MG-ADL</b>	-4,2 (0,49)	-2,3 (0,48)	-1,9 (-3,3, -0,6)	0,0058
<b>QMG</b>	-4,6 (0,60)	-1,6 (0,59)	-3,0 (-4,6, -1,3)	0,0006
<b>MGC</b>	-8,1 (0,96)	-4,8 (0,94)	-3,4 (-6,0, -0,7)	0,0134
<b>MG-QoL-15</b>	-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 ( $p = 0,0229$ ).

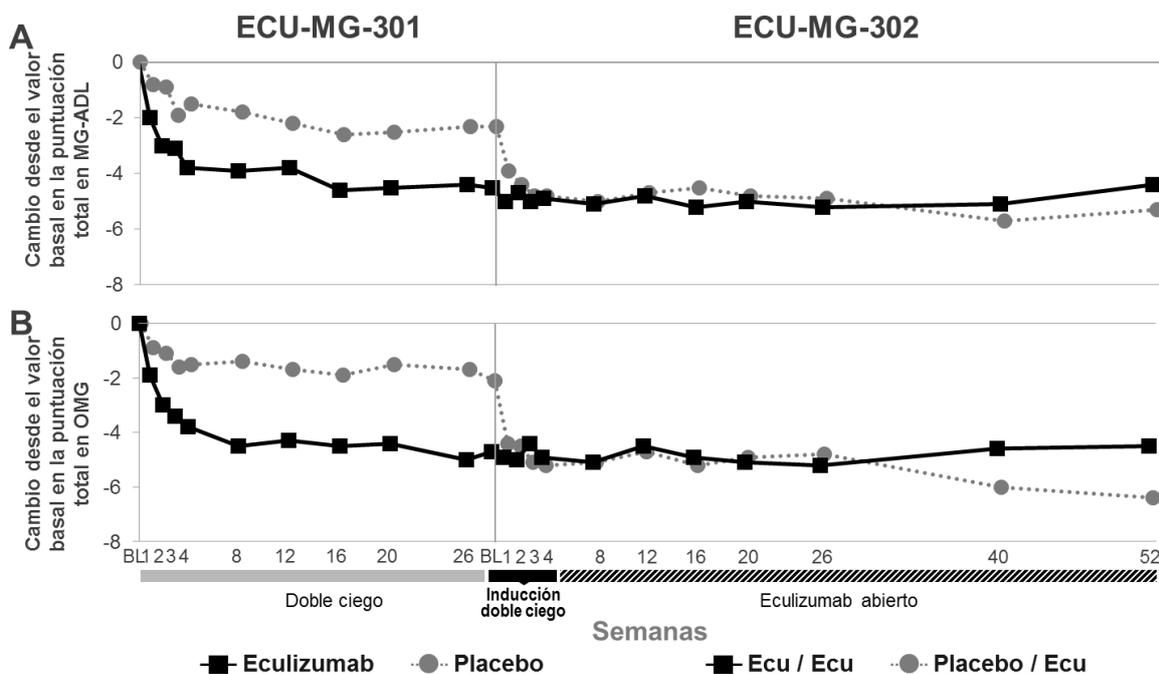
En el estudio ECU-MG-301, se definió respondedor clínico en la puntuación total de QMG como aquel que presentaba una mejoría de al menos 5 puntos. La proporción de respondedores clínicos en la semana 26 sin tratamiento de rescate fue del 45,2 % con Soliris frente al 19 % con placebo ( $p = 0,0018$ ).

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 fueron incluidos posteriormente en un estudio de extensión a largo plazo (estudio ECU-MG-302), en el que todos los pacientes reciben 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 52 semanas más de tratamiento con Soliris. 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 52 semanas de tratamiento 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**

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.

#### 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 12).

**Tabla 12: 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™4.0 Escala genérica (pacientes)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Cambio del valor basal a las 12 semanas del PedsQL™4.0 Escala genérica (pacientes)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Cambio del valor basal a las 12 semanas del PedsQL™ Fatiga multidimensional (pacientes)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Cambio del valor basal a las 12 semanas del PedsQL™ Fatiga multidimensional (pacientes)	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 13: 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 $\geq 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , 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 13).

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 14).

**Tabla 14: 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 $\geq 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	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 15 resume las características clínicas basales principales y las relacionadas con las enfermedades de los pacientes incluidos en el estudio SHUa C10-003.

**Tabla 15: 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 <sup>2</sup> ), 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 16 resume los resultados de eficacia para el estudio SHUa C10-003.

**Tabla 16: Resultados de eficacia para el estudio prospectivo SHUa C10-003**

<b>Parámetro de eficacia</b>	<b>1 mes a &lt;12 años (N=18) A las 26 semanas</b>	<b>Todos los pacientes (N=22) A las 26 semanas</b>
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) <sup>1</sup>	40 (13, 78)	37 (13, 78)
Estado libre de eventos de MAT, n (%) IC 95 %	17 (94) NA	21 (96) 77; 99
Tasa de intervención de MAT diaria, mediana (rango)		
Tratamiento antes de eculizumab, mediana	NA	0,4 (0, 1,7)
En tratamiento con eculizumab, mediana	NA	0 (0, 1,01)
Mejora TFG $\geq 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	16 (89)	19 (86)
Cambio en la TFG ( $\geq 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) 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

<sup>1</sup> 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  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> del nivel basal. Ningún paciente requirió diálisis de nuevo con Soliris.

#### *Myastenia 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).

## 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.

#### Parámetros farmacocinéticos

Se ha utilizado un modelo monocompartimental para estimar los parámetros farmacocinéticos tras múltiples dosis en 40 pacientes con HPN. El aclaramiento medio fue de  $0,31 \pm 0,12$  ml/h/kg, el volumen medio de distribución fue de  $110,3 \pm 17,9$  ml/kg, y la semivida media de eliminación fue de  $11,3 \pm 3,4$  días. Basándose en estos valores, el inicio del estado de equilibrio se prevé que se produzca aproximadamente a los 49-56 días.

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 monocompartimental 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 infusión 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 observados en la población con MGg refractaria son coherentes con los observados en las poblaciones con HPN y SHUa.

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 y MGg refractaria.

### Poblaciones especiales

#### HPN y MGg refractaria

No se han realizado ensayos específicos para evaluar la farmacocinética de Soliris en poblaciones especiales de pacientes con HPN o MGg refractaria identificadas por el sexo, el origen étnico, la edad (ancianos) o la presencia de insuficiencia renal o hepática.

#### Población pediátrica

La farmacocinética de eculizumab fue evaluada en el estudio M07-005 incluyendo 7 pacientes con HPN pediátricos (de edades comprendidas entre 11 a menores de 18 años de edad).

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

#### SHUa

La farmacocinética de Soliris se ha estudiado en pacientes con SHUa con un rango de insuficiencia renal y edad. No se han observado diferencias en los parámetros farmacocinéticos en estas subpoblaciones de pacientes 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 en animales para la reproducción 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 1.200 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**

06/2019

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/>).