

▼ BEKEMV[®] (eculizumab)

Información dirigida a los profesionales sanitarios

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Mayo 2024

Disponible en la web de la AEMPS www.aemps.gob.es

CONTENIDO

PÁGINA

1. INFORMACIÓN SOBRE EL RIESGO DE INFECCIÓN	3 .-
2. INICIO DEL TRATAMIENTO.....	6 .-
3. PERFIL DE SEGURIDAD.....	7 .-
4. INTERRUPCIÓN DE ECULIZUMAB EN LA HPN.....	8 .-
5. INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO EN EL SHUα	9 .-
6. REFERENCIAS	9 .-
7. NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS	10 .-
8. INFORMACIÓN IMPORTANTE – CERTIFICADO DE VACUNACIÓN/PROFILAXIS ANTIBIÓTICA	10 .-

El objetivo de esta guía es informar y recordar a los profesionales sanitarios involucrados en este tratamiento, las medidas de prevención, detección, seguimiento cuidadoso y la gestión adecuada de los posibles riesgos asociados con eculizumab.

Para más información sobre este medicamento biosimilar y las indicaciones para las que está aprobado, consulte su Ficha técnica, disponible en:

:: CIMA :: Centro de información de medicamentos (<https://cima.aemps.es/>)

1. | INFORMACIÓN SOBRE EL RIESGO DE INFECCIÓN¹

Riesgo de infección meningocócica grave y sepsis

Debido a su mecanismo de acción, el uso de eculizumab aumenta el riesgo de infección grave y sepsis, especialmente de infección meningocócica (*Neisseria meningitidis*), para el paciente. Se han notificado casos de infecciones meningocócicas graves o mortales en pacientes tratados con eculizumab.

Deberán tomarse las siguientes medidas para minimizar el riesgo de infección y el riesgo de resultados desfavorables tras la infección:

- **Vacunar a todos los pacientes con una vacuna contra *Neisseria meningitidis* al menos 2 semanas antes de recibir la primera dosis de eculizumab, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con eculizumab sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica.**
- **Se recomiendan las vacunas frente a los serogrupos A, C, Y, W135 para prevenir los serogrupos meningocócicos patogénicos más comunes. También se recomienda la vacuna contra el serogrupo B, cuando esté disponible.**
- **Los pacientes que vayan a iniciar el tratamiento con eculizumab antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna meningocócica tetravalente deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.**
- **La vacunación se debe repetir acorde con las guías nacionales de vacunación para los pacientes tratados con inhibidores del complemento.**
- **Monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar síntomas de la enfermedad tras la vacunación recomendada. La vacunación o revacunación puede activar el complemento. Como resultado de ello, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluida la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) y el Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa), pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (en el caso de HPN) o la microangiopatía trombótica (en el caso de SHUa). Por ello, después de la vacunación recomendada se deben monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar síntomas de la enfermedad.**

- **Puede que la vacunación no sea suficiente para prevenir una infección meningocócica. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. Se han notificado casos graves o mortales de infección meningocócica en pacientes tratados con eculizumab. La sepsis se presenta con frecuencia en las infecciones meningocócicas de pacientes tratados con eculizumab.**
- **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 eculizumab y deben facilitarle la Guía para el paciente así como y la tarjeta de información para el paciente.**
- **Tratar con antibióticos profilácticos durante todo el período de tratamiento o hasta 2 semanas tras haber recibido la vacuna antimeningocócica a aquellos pacientes pediátricos para los que la vacunación no está recomendada o disponible, a los pacientes para los que está contraindicada la vacuna y a aquellos pacientes tratados con eculizumab antes de 2 semanas tras haber recibido la vacuna antimeningocócica.**
- **Proporcionar a los pacientes y/o padres/tutores legales de los niños la Guía informativa. Explíqueles en qué consiste la infección meningocócica y cuáles son los signos y síntomas más relevantes ante los que tendrán que mostrarse alerta:**
 - Cefalea con náuseas y/o vómitos
 - Cefalea con rigidez de cuello o espalda
 - Fiebre
 - Erupciones cutáneas o sarpullidos
 - Confusión
 - Mialgias intensas asociadas a sintomatología pseudogripal
 - Sensibilidad a la luz
- **Proporcionar una Tarjeta de información. Explíqueles que deben llevarla en todo momento y durante los tres meses siguientes a la administración de la última dosis. Además, deben mostrársela a todos los profesionales sanitarios que les atiendan.**
- **Comentar con los pacientes y/o padres/tutores legales de los niños los beneficios y riesgos del tratamiento con eculizumab.**
- **Informar a los pacientes que, si sospechan que pueden tener una infección, deben acudir al médico inmediatamente.**
- **Informar a los pacientes y/o padres/tutores legales sobre:**
 - **El riesgo de daños metabólicos graves para los pacientes con Intolerancia Hereditaria a la Fructosa si se exponen al sorbitol intravenoso (el sorbitol está incluido en la formulación de este biosimilar)**

FORMAR A LOS PADRES/TUTORES DE RECIÉN NACIDOS Y LACTANTES PARA QUE SEAN CONSCIENTES DE QUE LOS SÍNTOMAS CARACTERÍSTICOS (DOLOR DE CABEZA, FIEBRE O RIGIDEZ DE CUELLO) PUEDEN SER DIFÍCILES DE DETECTAR, POR LO QUE DEBEN ESTAR PENDIENTES DE OTROS SÍNTOMAS EN LOS BEBÉS, COMO:

- Respiración rápida
- Manos y pies fríos
- Rechazo a la comida y/o vómitos
- Llanto o gemidos inusuales
- Cuello rígido
- Somnolencia o dificultad para despertarse
- Irritabilidad
- Temblores y dolor de piernas

Otras infecciones sistémicas

Debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con eculizumab deberá administrarse con precaución en pacientes con infecciones sistémicas activas (especialmente si son debidas 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, basándose en los consejos de prevención de otras infecciones de transmisión sexual, incluyendo el uso de anticonceptivos de barrera adecuados y preservativos en pacientes sexualmente activos.

Vacune a los pacientes menores de 18 años contra *Haemophilus influenzae* y las infecciones por neumococo al menos 2 semanas antes del inicio del tratamiento con eculizumab y cumplir estrictamente con las recomendaciones nacionales de vacunación de cada grupo de edad.

Infección por *Aspergillus*:

Se han notificado casos de infección por *Aspergillus*, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con eculizumab.

Considere los siguientes factores de riesgo para la infección por *Aspergillus*:

- Uso de corticoesteroides a largo plazo.
- Tratamientos inmunosupresores,
- Pancitopenia grave,
- Exposición a lugares de construcción o demolición,
- Insuficiencia pulmonar o infección por *Aspergillus preexistente*.

Si se identifica alguno de los factores de riesgo mencionados antes de iniciar el tratamiento con eculizumab, se recomienda adoptar las medidas adecuadas para mitigar el riesgo de infección por *Aspergillus*.

2. | INICIO DEL TRATAMIENTO¹

Para iniciar con éxito el tratamiento con eculizumab deberá seguir los siguientes pasos:

- **Informar y educar** a los pacientes y/o a los padres/tutores legales de los niños acerca del riesgo de infección meningocócica y otras infecciones graves:
 - » Deberá explicarles por qué tendrán que estar vacunados antes de empezar el tratamiento y por qué deberán revacunarse.
 - » Deberá enseñarles a reconocer los signos y síntomas de una posible infección grave e indíqueles que soliciten atención médica.
- **Entregar el Kit de iniciación al tratamiento con eculizumab, en el cual se proporciona la Guía y la Tarjeta para el paciente. Deberá asegurarse que** los pacientes y/o padres/tutores legales del paciente pediátrico que recibe el tratamiento con eculizumab, han entendido la información proporcionada.

El Kit para pacientes contiene:

- **Guía de información dirigida a los pacientes:** proporciona una completa información acerca de la enfermedad, de eculizumab, a las posibles reacciones adversas asociadas al tratamiento, así como de las advertencias de seguridad relacionadas con el mismo.
 - **Tarjeta de información del paciente:** indica que la persona que la lleva está recibiendo tratamiento con eculizumab y los datos de contacto de su profesional sanitario. Los pacientes y/o los padres/tutores legales deben llevar siempre consigo esta tarjeta.
-
- » **Advertir** sobre los distintos riesgos que existe si se interrumpe el tratamiento.
 - » **Planificar** con los pacientes y/o padres/tutores legales del niño un calendario de visitas para la administración de las dosis de eculizumab.
 - » **Vacunar** a los pacientes contra *Neisseria meningitidis* al menos 2 semanas antes de la primera perfusión de eculizumab, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica.
 - » **Proporcionar** a los pacientes profilaxis antibiótica tal y como se ha explicado anteriormente.

3. | PERFIL DE SEGURIDAD¹

Reacciones debidas a la perfusión:

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, la administración de eculizumab puede causar reacciones debidas a la perfusión o inmunogenicidad, que podrían acarrear reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia).

Se debe monitorizar a los pacientes durante una hora después de la perfusión. Si se produce un acontecimiento adverso durante la administración de eculizumab, la perfusión puede enlentecerse o suspenderse a criterio del médico. En caso de perfusión más lenta, el tiempo total de perfusión no puede superar las dos horas en adultos y las cuatro horas en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Inmunogenicidad:

En los diferentes ensayos clínicos se han detectado, de forma infrecuente, respuestas de anticuerpos en pacientes tratados con eculizumab. No se ha observado una correlación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los eventos adversos.

ADVERTENCIA DEL CONTENIDO DE SORBITOL

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol (E420).

Este medicamento está contraindicado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa. Además, también se encuentra contraindicado en bebés y niños (menores de 2 años), puesto que puede no haberse diagnosticado todavía la intolerancia hereditaria a la fructosa.

En aquellos pacientes que presenten esta intolerancia, se desarrolla una aversión espontánea a los alimentos que contienen fructosa, pudiendo ocasionar los siguientes síntomas (vómitos, trastornos gastrointestinales, apatía o retraso del crecimiento). Por lo tanto, antes de administrar este biosimilar de eculizumab al paciente, se deberá revisar su historia clínica para determinar si existen síntomas de esta intolerancia.

Tras la administración intravenosa de un medicamento que contenga sorbitol, los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa³ podrían presentar hipoglucemia, acidosis metabólica, convulsiones, coma y podría llegar a poner en peligro su vida. En caso de administración involuntaria a un paciente que presenta o se sospecha de intolerancia a la fructosa, deberá interrumpirse inmediatamente la infusión, restablecerse una glucemia normal y estabilizar la función de los órganos mediante cuidados intensivos. La exposición crónica al sorbitol en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, podría provocar retraso en el desarrollo e insuficiencia renal y hepática.

4. | INTERRUPCIÓN DE ECULIZUMAB EN LA HPN

Puesto que la HPN, es una enfermedad crónica, eculizumab se concibe como un tratamiento continuado.

Los pacientes que empiezan a tomar eculizumab como tratamiento de la HPN deberán seguir tomándolo, incluso ante la mejoría de los síntomas de su enfermedad.

No obstante, deberá hacerse un seguimiento de los pacientes que interrumpan el tratamiento con eculizumab durante al menos 8 semanas para detectar signos y síntomas de hemólisis intravascular grave y otras reacciones.

La hemólisis grave se detecta cuando:

- **LDH sérica es superior a la LDH previa al tratamiento y**
- **los pacientes presentan alguno de los siguientes criterios:**
 - **Disminución superior al 25% del tamaño de clona HPN (en ausencia de dilución debido a la transfusión) en una semana o menos.**
 - **Niveles de hemoglobina de < 5 g/dl o una disminución de > 4 g/dl en una semana o menos.**
 - **Angina de pecho.**
 - **Cambio del estado mental.**
 - **Un aumento del 50% de la concentración sérica de creatinina.**
 - **Trombosis.**

Si se produce una hemólisis grave, considere los siguientes procedimientos/tratamientos:

Transfusión sanguínea (concentrado de eritrocitos) o exanguinotransfusión (si los eritrocitos HPN son >50% de los eritrocitos totales por medición mediante citometría de flujo)



Anticoagulación



Corticosteroides



Reinstauración del tratamiento con eculizumab

5. | INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO EN EL SHUa

Puesto que el SHUa es una enfermedad crónica, eculizumab se concibe como un tratamiento continuado.

Los pacientes que empiezan a tomar eculizumab como tratamiento de la SHUa deberán seguir tomándolo, incluso ante la mejoría de los síntomas de su enfermedad.

Se han observado en algunos pacientes, complicaciones por microangiopatía trombótica grave (MAT) tras la interrupción del tratamiento en pacientes tratados con eculizumab en los ensayos clínicos de SHUa.

Los pacientes que interrumpan el tratamiento con eculizumab deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de complicaciones graves por microangiopatía trombótica:

» **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.

» **Por uno de los siguientes signos:**

- Un cambio en el estado mental o convulsiones
- Angina o disnea
- Trombosis

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

6. | REFERENCIAS

1. Ficha técnica del biosimilar de eculizumab (<https://cima.aemps.es/>)
2. Meningitis:
<https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-disease-guidance-on-public-health-management>
3. Intolerancia hereditaria a la fructosa:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333439/>

7. | NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Las notificaciones también pueden realizarse directamente al laboratorio titular de la comercialización del biosimilar de eculizumab prescrito.

8. | INFORMACIÓN IMPORTANTE

CERTIFICADO DE VACUNACIÓN / PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

La autorización de comercialización de eculizumab está sujeta al cumplimiento de unas condiciones relativas al uso seguro del medicamento con el objetivo de minimizar los riesgos asociados al tratamiento.

Estas condiciones (acordadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y aprobadas por la Comisión Europea), exigen que la distribución de eculizumab por parte del titular de autorización de comercialización (TAC) sólo esté autorizada tras la confirmación por escrito de que el paciente ha recibido de forma efectiva vacunación meningocócica y/o profilaxis antibiótica.

Junto con esta guía recibirá un Certificado de Vacunación/Profilaxis antibiótica, que debe ser cumplimentado para cada nuevo paciente y enviado al TAC del biosimilar en cuestión junto con la solicitud de eculizumab para un nuevo paciente.

Para obtener los datos de contacto, consulte el propio Certificado de Vacunación/Profilaxis antibiótica.

Es requisito indispensable enviar cumplimentado el Certificado de Vacunación/Profilaxis antibiótica, antes de que el laboratorio titular en cuestión le envíe la medicación.

Además, se solicita incluir el código de paciente y la fecha de nacimiento del paciente para el que va a solicitarse eculizumab o para futuros pedidos, a fin de comprobar la consistencia con la información que aparece en dicho Certificado.

LA INFORMACIÓN DETALLADA DE ESTE MEDICAMENTO ESTÁ DISPONIBLE EN LA WEB DEL CENTRO DE INFORMACIÓN ONLINE DE MEDICAMENTOS DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS – CIMA: <https://cima.aemps.es>

ASÍ COMO EN LA WEB DE LA AGENCIA EUROPEA DEL MEDICAMENTO: www.ema.europa.es

PARA MÁS INFORMACIÓN SOBRE ESTE BIOSIMILAR DE ECULIZUMAB CONTACTE CON EL LABORATORIO TITULAR DE LA COMERCIALIZACIÓN.