

▼ **Epysqli™**
(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). Abril - 2024

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

CONTENIDO

| | |
|---|----|
| INFORMACIÓN SOBRE EL RIESGO DE INFECCIÓN ¹ | 4 |
| INICIO DEL TRATAMIENTO ¹ | 6 |
| PERFIL DE SEGURIDAD ¹ | 7 |
| INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO EN LA HPN ¹ | 8 |
| INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO EN LA SHUA ¹ | 9 |
| NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS | 10 |
| INFORMACIÓN IMPORTANTE | 10 |
| CERTIFICADO DE VACUNACIÓN / PROFILAXIS ANTIBIÓTICA | 10 |
| REFERENCIAS | 11 |

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/>)

INFORMACIÓN SOBRE EL RIESGO DE INFECCIÓN¹

Riesgo de infección 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 (cuando estén disponibles) las vacunas frente a los serogrupos A, C, Y, W₁₃₅ y B.
- La vacunación o revacunación puede activar el complemento. Como resultado de ello, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluida la HPN, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis. 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/madres/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/madres/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.

FORMAR A LOS/LAS PADRES/MADRES/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*.

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/las padres/madres/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/madres/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/las padres/madres/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/madres/tutores legales del/de la niño/a 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.

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 por criterio médico. En caso de perfusión más lenta, el tiempo total de perfusión no puede superar las dos horas en adultos y adolescentes (12- 18 años) y las cuatro horas en niños menores de 12 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 correlación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los acontecimientos adversos.

INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO EN LA HPN¹

Puesto que la hemoglobinuria paroxística nocturna (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, aunque ya se sientan mejor.

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 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

0 Reinstauración del tratamiento con eculizumab

INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO EN LA SHUA¹

Puesto que el SHUa es una enfermedad crónica, eculizumab se concibe como un tratamiento continuado³.

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

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

trombótica en pacientes con SHUa.

Tras la interrupción del tratamiento, pueden ser identificadas 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 del 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 del 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 del 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.

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.

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.

REFERENCIAS

1. Ficha técnica del biosimilar (<https://cima.aemps.es/>)
2. Meningitis:
<https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-disease-guidance-on-public-health-management>
3. Loirat C, et al. Eculizumab Efficacy and Safety in Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Resistant to Plasma Exchange/Infusion. Presented at the XLVIII ERA-EDTA Congress, Prague;23-26 June 2011.

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.

