

SOLIRIS (ECULIZUMAB) EN EL SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO (SHUa)

INFORMACIÓN PARA
PROFESIONALES SANITARIOS

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión: Agosto 2017

Disponible en la web de la AEMPS www.aemps.gob.es
Soliris es un medicamento biológico.



ÍNDICE



4

**ECULIZUMAB EN EL
TRATAMIENTO DE
SÍNDROME HEMOLÍTICO
URÉMICO ATÍPICO
(SHUa)**

4

**INFORMACIÓN PARA
LOS PACIENTES Y SUS
CUIDADORES**

4

**INFORMACIÓN SOBRE
SEGURIDAD Y
ADMINISTRACIÓN
DE ECULIZUMAB**

5

¿QUÉ ES ECULIZUMAB?

5

**INDICACIONES
DE ECULIZUMAB**

5

**INFORMACIÓN DE
SEGURIDAD
IMPORTANTE**

7

**PERFIL DE SEGURIDAD
DE ECULIZUMAB**

8

**INICIO DEL
TRATAMIENTO
CON ECULIZUMAB**

10

**INTERRUPCIÓN DEL
TRATAMIENTO**

10

**POSOLOGÍA Y
ADMINISTRACIÓN**

13

**INFORMACIÓN
ADICIONAL PARA
PACIENTES**

1. ECULIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO (SHUa)

Resumen

En esta guía encontrará información muy importante de seguridad acerca del tratamiento con eculizumab en pacientes con SHUa y aspectos relacionados con:

Infección meningocócica grave

- › **Vacunar** contra *Neisseria meningitidis* al menos 2 semanas antes de iniciar eculizumab.
- › En tratamiento de urgencia, profilaxis antibiótica hasta 14 días tras la vacunación.
- › En **niños**:
 - Antibióticos profilácticos en caso de imposibilidad de vacunar (vacuna contraindicada).
 - Vacunar contra *Haemophilus influenzae* y neumococo 2 semanas antes de comenzar el tratamiento.
 - Seguir el calendario de vacunación vigente para su edad.

2. INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES Y SUS CUIDADORES

- › **Sensibilizar** a los pacientes y padres de pacientes acerca del riesgo de meningitis, signos y síntomas para su reconocimiento temprano, entregándoles la tarjeta del paciente y la información para el paciente y sus cuidadores sobre el tratamiento con eculizumab.
- › **Informar** a los pacientes que ante sospecha de infección, deben acudir inmediatamente al médico.

3. INFORMACIÓN SOBRE SEGURIDAD Y ADMINISTRACIÓN DE ECULIZUMAB

Además encontrará el perfil de seguridad de eculizumab, datos generales sobre posología y administración, así como información sobre la interrupción del tratamiento y sus posibles complicaciones graves:

- › Microangiopatía trombótica (MAT):
 - Monitorizar al paciente al menos 12 semanas tras la interrupción de eculizumab.
 - Signos y síntomas para la identificación de complicaciones de MAT.
 - Manejo de complicaciones de MAT.

Para una información más completa puede consultar la ficha técnica disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (www.aemps.gob.es -sección CIMA) o de la Agencia Europea del Medicamento (www.ema.europa.eu).

4. ¿QUÉ ES ECULIZUMAB?

Eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, dirigido específicamente a la proteína C5 del complemento.

- › Se une al componente C5 del complemento con gran afinidad.
- › Bloquea la activación del complemento terminal e impide la formación de los componentes activos C5a y C5b-9.
- › Mantiene los mecanismos de defensa de la vía del complemento proximal.

5. INDICACIONES DE ECULIZUMAB

Eculizumab está indicado en adultos y niños para el tratamiento de los pacientes con Síndrome Urémico Hemolítico atípico (SHUa).

El Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa) es una enfermedad genética en la que se da una activación incontrolada crónica del sistema del complemento. Eculizumab reduce la MAT (microangiopatía trombótica) sistémica crónica consecuencia de la activación incontrolada del complemento terminal en el SHUa.

Eculizumab también está indicado en adultos y niños para el tratamiento de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). La evidencia de beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con hemólisis, con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones.

6. INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE

[Precaución: Infección meningocócica grave](#)

Debido a su mecanismo de acción, eculizumab aumenta la sensibilidad del paciente a la infección meningocócica (*Neisseria meningitidis*).

Por lo tanto debe:

- Vacunar a todos sus 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 Soliris 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 puede activar el complemento. Como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluidas HPN y SHUa, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN) o MAT (SHUa). Por ello, después de la vacunación recomendada los pacientes se deben controlar estrechamente para detectar síntomas de la enfermedad. Vacunar de acuerdo con las directrices nacionales vigentes sobre vacunación.
- Administrar antibióticos profilácticos durante todo el período de tratamiento o hasta 2 semanas tras haber recibido la vacuna antimeningocócica a los niños 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.
- Vigilar a todos sus pacientes para detectar cualquier signo precoz de infección meningocócica. Puede que la vacunación no sea suficiente. Evaluar inmediatamente si se sospecha que existe infección y tratar con antibióticos en caso necesario.
- Proporcionar un folleto informativo y el prospecto a los pacientes y/o padres/tutores legales de los niños tratados con eculizumab. Explíquesele para aumentar su comprensión acerca de la infección meningocócica y los signos y síntomas relevantes:
 - › Dolor de cabeza con náuseas y/o vómitos
 - › Dolor de cabeza con rigidez de cuello o espalda
 - › Fiebre
 - › Erupciones cutáneas o sarpullidos
 - › Confusión
 - › Dolor muscular intenso combinado con síntomas pseudogripales
 - › Sensibilidad a la luz
- Proporcionar una Tarjeta de Seguridad a los pacientes y/o padres/tutores legales de los niños tratados con Soliris. Explíqueseles que deben llevarla en todo momento y mostrársela a los profesionales sanitarios que les atiendan.
- Informar a los pacientes de que si sospechan que pueden tener una infección deben acudir al médico inmediatamente.

FORMAR A LOS PADRES/TUTORES DE RECIÉN NACIDOS Y LACTANTES PARA QUE SEAN CONSCIENTES DE QUE LOS SÍNTOMAS CARACTERÍSTICOS DE DOLOR DE CABEZA, FIEBRE Y RIGIDEZ DE CUELLO PUEDEN SER DIFÍCILES DE DETECTAR, POR LO QUE DEBEN ESTAR PENDIENTES DE OTROS SÍNTOMAS EN LOS BEBÉS, COMO INACTIVIDAD, IRRITABILIDAD, VÓMITOS Y REDUCCIÓN DEL APETITO.

Otras infecciones sistémicas

Debido a su mecanismo de acción, Soliris debe administrarse con precaución en los pacientes con infecciones sistémicas activas (especialmente debido a la presencia de bacterias encapsuladas).

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 cumpla estrictamente con las recomendaciones nacionales de vacunación de cada grupo de edad.

Infección por aspergillus

Se han notificado casos de aspergilosis en pacientes tratados con (eculizumab), algunos de ellos mortales.

Considere los siguientes factores de riesgo para la infección por aspergillus:

- Uso de esteroides a largo plazo
- Tratamientos inmunosupresores
- Pancitopenia grave
- Exposición a lugares de construcción o demolición
- Insuficiencia pulmonar pre-existente
- Infección por aspergillus pre-existente

Si identifica alguno de ellos, tome las medidas adecuadas para reducir el riesgo de aspergilosis.

7. PERFIL DE SEGURIDAD DE ECULIZUMAB

Contraindicaciones

No iniciar el tratamiento con Soliris en pacientes con SHUa:

- › Con infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta.
- › Sin vacunación contra *Neisseria meningitidis* o que no reciben tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.

[Población pediátrica](#)

El perfil de seguridad en pacientes pediátricos con SHUa tratados con Soliris observado en un estudio retrospectivo pareció ser similar al observado en pacientes adultos/adolescentes con SHUa. Los acontecimientos adversos más frecuentes (>10%) descritos en los pacientes pediátricos fueron diarrea, vómitos, fiebre, infección de las vías respiratorias altas y dolor de cabeza.

[Insuficiencia renal](#)

No se requiere ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

[Insuficiencia hepática](#)

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

[Fertilidad, embarazo y lactancia](#)

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos con eculizumab.

Eculizumab sólo debe utilizarse durante el embarazo si fuera claramente necesario. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 5 meses después. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento y hasta 5 meses después.

[Reacciones debidas a la perfusión](#)

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, la administración de Soliris puede provocar reacciones a la perfusión o inmunogenicidad que podrían dar lugar a reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluida la anafilaxia).

[Inmunogenicidad](#)

En los diferentes ensayos clínicos realizados con eculizumab se han detectado, de forma infrecuente, respuestas a anticuerpos en pacientes tratados con eculizumab.

No se ha observado ninguna correlación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los efectos adversos.

8. INICIO DEL TRATAMIENTO CON ECULIZUMAB

Todos los pacientes deben recibir tratamiento profiláctico según lo indicado anteriormente (vacunación/tratamiento antibiótico profiláctico).

Para iniciar con éxito el tratamiento con eculizumab en sus pacientes, tiene que seguir una serie de pasos:

- Vacune a todos sus pacientes según las indicaciones anteriores (véase página 6).
- Informe y eduque a los pacientes y/o a los padres/tutores legales de los niños que vayan a recibir eculizumab sobre el riesgo de la infección meningocócica y otras infecciones graves:
 - › Debe explicarles por qué los pacientes deben estar vacunados (y recibir antibióticos profilácticos si es el caso).
 - › Infórmeles sobre el reconocimiento de los signos y síntomas de una posible infección grave, e indíqueles que soliciten atención médica.
 - › Explíqueles para qué sirve la tarjeta de seguridad del paciente y que deben llevarla siempre consigo y enseñarla a los profesionales sanitarios.
- Asegúrese de que los pacientes y/o los padres/tutores legales del niño que recibe tratamiento con eculizumab han entendido la información suministrada.
- Advértales sobre el riesgo de interrumpir el tratamiento.
- Organice y planifique con los pacientes y/o los padres/tutores legales del niño que está recibiendo el tratamiento con eculizumab un calendario de visitas para la administración de la dosis.
- Informe a los pacientes del Registro de SHUa.

Para ayudar a sus pacientes a iniciar el tratamiento con eculizumab, recibirá un “**kit de iniciación**”. Entrégueselo a cada paciente y/o padres/tutores legales del niño que recibe el tratamiento con eculizumab, en él se proporciona información importante sobre este tratamiento.

Este kit de iniciación contiene:

- › **Información para el paciente sobre el tratamiento con eculizumab:** proporciona a los pacientes y/o padres/tutores legales información sobre el SHUa, eculizumab, las posibles reacciones adversas del tratamiento y advertencias de seguridad. Hay disponible una **guía pediátrica** para los padres o cuidadores de los niños.
- › **El prospecto**
- › **Tarjeta de seguridad del paciente:** indica que la persona que la lleva está recibiendo tratamiento con eculizumab e indica el nombre y el número de teléfono del médico. **Los pacientes y/o los padres/tutores legales deben llevar siempre consigo esta tarjeta.**

9. INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO

Puesto que el SHUa es una enfermedad crónica, eculizumab se concibe como un **tratamiento continuado**¹.

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

(ii) por uno de los siguientes signos:

- un cambio en el estado mental o convulsiones, angina o disnea, o trombosis.

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

10. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN²

[Pauta posológica](#)

Antes de iniciar el tratamiento con eculizumab es necesario hacer un pretratamiento **como mínimo 2 semanas antes de la primera perfusión que** consistente en:

- › Vacunación contra *Neisseria meningitidis* para todos los pacientes, preferentemente conjugada tetravalente.
- › Tratamiento antibiótico profiláctico para los pacientes que no pueden vacunarse.
- › Vacunación contra *Haemophilus influenzae* y neumococos en niños.

Tras el pretratamiento, la pauta posológica consiste en una **fase inicial** seguida de una **fase de mantenimiento**. A continuación se adjunta la tabla 1 para adultos y la tabla 2 para niños.

Tabla 1: Pauta posológica en adultos

Pauta posológica en adultos									
	Fase inicial o de inducción				Fase de mantenimiento*				
Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Dosis de eculizumab (en mg)	900	900	900	900	1200	-	1200	-	1.200 mg y cada 2 semanas a partir de ese momento

*De acuerdo a ficha técnica, en fase de mantenimiento la dosis se administrará cada 14 \pm 2 días.

Tabla 2: Pauta posológica en niños según el peso corporal del paciente.

Pauta posológica en niños									
	Fase inicial (Inducción)					Fase de mantenimiento*			
Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9
>40kg dosis de eculizumab (en mg)	900	900	900	900	1200	---	1200	---	1.200 mg y cada 2 semanas a partir de ese momento
30 a <40 kg dosis eculizumab (en mg)	600	600	900	---	900	---	900	---	900 mg y cada 2 semanas a partir de ese momento
20 a <30 kg dosis eculizumab (en mg)	600	600	600	---	600	---	600	---	600 mg y cada 2 semanas a partir de ese momento
10 a <20 kg dosis eculizumab (en mg)	600	300	---	300	---	300	---	300 mg y Cada 2 semanas a partir de ese momento	---

5 a <10 kg dosis eculizumab (en mg)	300	300	---	---	300	---	---	300 mg y Cada 3 semanas a partir de ese momento	---
--	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	---	-----

- La solución diluida de eculizumab debe administrarse mediante perfusión intravenosa durante 25-45 minutos en adultos y durante 1-4 horas en pacientes pediátricos.
- El tiempo total de perfusión no puede superar las 2 horas en adultos y adolescentes y las 4 horas en niños menores de 12 años.
- Es fundamental seguir la frecuencia pautada para controlar la microangiopatía trombótica.

Administración de eculizumab a los pacientes:

Eculizumab debe administrarse sólo como perfusión i.v. y debe diluirse hasta una concentración final de 5 mg/mL antes de la administración.

NO ADMINISTRAR MEDIANTE INYECCIÓN INTRAVENOSA RÁPIDA NI COMO BOLO PARA INYECCIÓN.

- Si la solución diluida está refrigerada, dejar temperar a temperatura ambiente (18-25 °C) únicamente mediante exposición al aire ambiente.
- Debe administrarse por perfusión intravenosa durante 25-45 minutos en adultos y durante 1-4 horas en pacientes pediátricos, mediante goteo por gravedad, con una bomba tipo jeringa o una bomba de perfusión.
- No es necesario proteger la solución diluida de la luz durante la administración.

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

Dolores de cabeza

Durante los ensayos clínicos, después de la infusión de eculizumab algunos pacientes presentaron dolor de cabeza, que solía producirse después de la primera o segunda infusión y remitía posteriormente.

Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al centro autonómico de farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de tarjeta amarilla (http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosusohumano/docs/dir_serfv.pdf) o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

11. INFORMACIÓN ADICIONAL PARA PACIENTES

Prospecto vigente de Soliris (eculizumab). Alexion Europe SAS.

REFERENCIAS

1. 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
2. SOLIRIS (eculizumab) Current Summary of Product Characteristics. Alexion Europe SAS

LA INFORMACIÓN DETALLADA DE ESTE
MEDICAMENTO ESTÁ DISPONIBLE EN LA WEB DE LA AGENCIA
ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS:

www.aemps.gob.es

ASÍ COMO EN LA WEB DE
LA AGENCIA EUROPEA DEL MEDICAMENTO:

www.ema.europa.es

PARA MÁS INFORMACIÓN SOBRE ECULIZUMAB:

alexion.spain@alexion.com

PARA MÁS INFORMACIÓN SOBRE SHUa, VISITE:

www.ahussource.eu/

EN CASO DE ALERTA DE SEGURIDAD,
POR FAVOR LLAME AL TELÉFONO:

+34 610 53 03 72

INFORMACIÓN IMPORTANTE

CERTIFICADO DE VACUNACIÓN / Profilaxis antibiótica

La autorización de comercialización de Soliris 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 de Alexion 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 a Alexion mediante fax (+34 900 812 682) junto con la solicitud de eculizumab para un nuevo paciente.

Alexion no podrá gestionar ningún pedido para pacientes para los cuales no se haya recibido un Certificado de Vacunación/Profilaxis antibiótica cumplimentado.

Además se solicita incluir el código 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 el Certificado de Vacunación/Profilaxis antibiótica.

