

AAAAAAAAA

# Elizaria® Eculizumab 300 mg

Concentrado para solución para infusión

Vía de administración: Intravenosa

Venta bajo receta

Industria Rusa

## FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Principio activo: Eculizumab anticuerpo IgG2/4k monoclonal humanizado recombinante (rEcIz).

Cada vial de 30 ml contiene 300 mg de Eculizumab.

Excipientes: Fosfato de sodio monobásico monohidratado, fosfato de sodio dibásico heptahidratado, cloruro de sodio, polisorbato 80, agua para inyectables.

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agente inmunosupresor selectivo

Código ATC: L04AA25

## INDICACIONES

**ELIZARIA** está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con:

- Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). La eficacia de Eculizumab se ha confirmado en pacientes con hemólisis y síntomas clínicos concomitantes que evidencian una enfermedad altamente activa, independientemente de los antecedentes de transfusiones de sangre.
- Síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa).

**ELIZARIA** 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).
- Trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO) con anticuerpos positivos frente a acuaoprina-4 (AQP4).

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Mecanismo de acción

Eculizumab, anticuerpo IgG2/4k monoclonal humanizado recombinante (rEcIz), 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. Por lo tanto, Eculizumab restaura la regulación de la actividad del complemento en la sangre, previene la hemólisis intravascular en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y también previene la actividad excesiva del complejo terminal en pacientes con Síndrome Urémico Hemolítico atípico (SUHa), Miastenia gravis generalizada (MGg) refractaria y Trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO), donde la enfermedad es causada por un trastorno del sistema del complemento determinado genéticamente.

### Propiedades farmacodinámicas

El tratamiento con Eculizumab produce una disminución rápida y sostenida de la actividad del complemento terminal. En la mayoría de los pacientes con HPN, la concentración plasmática de Eculizumab es de aproximadamente 35 µg/ml, que es suficiente para la inhibición completa de la hemólisis intravascular inducida por la activación del complemento terminal. La activación crónica no controlada del complemento que induce el desarrollo de microangiopatía trombótica (MAT) también es bloqueada por Eculizumab en pacientes con SUHa. Se observó una disminución rápida y sostenida en la actividad del complemento terminal en todos los pacientes con SUHa que recibieron Eculizumab en las dosis recomendadas, y una concentración plasmática de aproximadamente 50 – 100 µg/ml fue suficiente para lograr una inhibición prácticamente completa de la actividad del complemento terminal.

En pacientes con MGg refractaria, la activación incontrolada del complemento terminal causa lisis mediada por el complejo de ataque de membrana (MAC) e inflamación asociada a C5a en la unión neuromuscular (SNM), lo que da lugar a un fallo en la transmisión neuromuscular. La administración crónica de Eculizumab produce una inhibición completa y sostenida de la actividad del complemento terminal.

En pacientes con trastornos del espectro de neuromielitis óptica (TENMO), la activación incontrolada del complemento terminal producida por autoanticuerpos frente a AQP4 da lugar a la formación del MAC y a la inflamación dependiente de C5a que causa la necrosis de los astrocitos y un aumento de la permeabilidad de la barrera hemoencefálica, así como la muerte de los oligodendrocitos y las neuronas circundantes. La administración crónica de Eculizumab produce una inhibición inmediata, completa y sostenida de la actividad del complemento terminal.

Por otro lado, la deficiencia del complemento terminal se acompaña de una mayor incidencia de infección causada por microorganismos encapsulados, principalmente infecciones meningocócicas. Al mismo tiempo, Eculizumab mantiene el nivel de productos de activación temprana del complemento necesarios para la opsonización de microorganismos y la eliminación del complejo inmune.

Los resultados experimentales no han indicado reactividad cruzada ni signos de toxicidad reproductiva. No se ha estudiado la genotoxicidad del Eculizumab, su potencial carcinogénico y el efecto sobre la fertilidad en animales.

### Eficacia clínica y seguridad

#### Hemoglobinuria paroxística nocturna

La eficacia y seguridad de Eculizumab en pacientes con HPN con signos de hemólisis se evaluaron en un estudio doble ciego, controlado con placebo de 26 semanas (87 pacientes), un estudio abierto no aleatorizado de 52 semanas (97 pacientes), así como un estudio de extensión abierto que incluyó pacientes de los dos primeros estudios y 11 pacientes de un estudio de fase II.

Se observó una disminución estable significativa (en un 88 %, p < 0,001) de la hemólisis intravascular, evaluada por la actividad de lactato deshidrogenasa (LDH), en pacientes que recibieron Eculizumab. Además, la intensidad de la anemia disminuyó, lo que fue confirmado por la estabilización de los niveles de hemoglobina y la reducción en la necesidad de transfusiones de sangre. Los pacientes notaron una reducción de la fatiga y una mejoría en la calidad de vida. Se ha observado una reducción en la frecuencia de complicaciones tromboembólicas.

En el estudio observacional del Registro Internacional de HPN, se evaluó la eficacia del tratamiento con Eculizumab en pacientes sin antecedentes de transfusiones de sangre pero con hemólisis activa confirmada por un aumento del nivel de LDH 1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad y la presencia de síntomas clínicos asociados: fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, dificultad para respirar (disnea), anemia (hemoglobina < 100 g/L), complicaciones vasculares graves (incluyendo trombosis), disfagia o disfunción erectil.

El estudio ha demostrado que la administración de Eculizumab en tales pacientes se acompañó de una disminución significativa (p < 0,001) de la hemólisis (la evaluación se llevó a cabo por la disminución del nivel de LDH) y una disminución de los síntomas clínicos asociados, incluida la fatiga.

#### Síndrome urémico hemolítico atípico

La eficacia y seguridad de Eculizumab se han evaluado en estudios clínicos prospectivos en poblaciones adultas y pediátricas en un total de 100 pacientes. Dos grupos participaron en los estudios: pacientes con SUHa recién diagnosticado y signos de MAT (trombocitopenia con recuento de plaquetas menor de 150.000/µL, LDH y creatinina por encima del límite superior de lo normal), así como pacientes con SUHa en fase más avanzada sin manifestaciones hematológicas aparentes de MAT.

Durante el tratamiento con Eculizumab, todos los pacientes lograron una disminución en la actividad del complejo terminal del complemento y la normalización del recuento de plaquetas (según dos estudios, en el 82 % y el 90 % de los pacientes, respectivamente) que se mantuvo durante dos años (88 % y 90 %, respectivamente). La terapia condujo a la inhibición de la MAT mediada por el complemento y la ausencia de síntomas de MAT (en el 80 % y el 88 % de los pacientes, respectivamente), que se mantuvieron durante dos años (en el 88 % y el 95 % de los pacientes, respectivamente).

Durante el tratamiento con Eculizumab, se observó una mejoría significativa de la función renal evaluada por la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe): se observó mejoría en la TFGe ≥15 ml/min/1,73m² en ambos estudios en el 47 % y el 53 % de los pacientes, respectivamente, y se mantuvo durante dos años en el 59 % y el 40 % de los pacientes, respectivamente. La normalización de los parámetros hematológicos se logró en el 76 % y el 90 % de los pacientes, respectivamente, en ambos estudios con una tendencia positiva durante dos años en el 88 % y el 90 % de los pacientes, respectivamente.

#### Miastenia gravis generalizada refractaria

La eficacia y seguridad de Eculizumab en pacientes con miastenia gravis generalizada refractaria se han evaluado en dos estudios prospectivos controlados en los que participaron 139 pacientes. En un estudio aleatorizado doble ciego, 118 pacientes con síntomas persistentes de la enfermedad con fracaso terapéutico previo fueron tratados con Eculizumab o placebo durante 26 semanas. Todos los pacientes tenían anticuerpos para los receptores de acetilcolina (AChR) correspondiente a Miastenia gravis (MG) clase de severidad II -IV y una puntuación mayor a 6 de acuerdo con la escala de Miastenia Gravis de la actividad de la vida diaria (MG- AVL). Los criterios para la refractariedad se definieron como la falta de respuesta al tratamiento con dos o más inmunosupresores durante al menos un año y la necesidad de plasmaféresis periódica o la administración de inmunoglobulinas para controlar los síntomas de la enfermedad. La proporción de pacientes con respuesta clínica en la semana 26 (mejoría de al menos 3 puntos en la escala MG-ADL) sin tratamiento adicional de rescate fue del 59,7 % para los pacientes tratados con Eculizumab, en comparación con el 39,7 % en el grupo placebo (p = 0,0229). La proporción de respuestas clínicas (mejoría de al menos 5 puntos) según la escala cuantitativa QMG, que tiene en cuenta la fuerza de los grupos musculares individuales, sin necesidad de tratamiento de rescate adicional, fue del 45,2 % en el grupo de Eculizumab frente al 19 % en el grupo de placebo (p = 0,0018). Todos los pacientes que continuaron el tratamiento con Eculizumab como parte del estudio mostraron una respuesta positiva para todos los indicadores: MG-ADL, QMG, MGC (escala compuesta de miastenia gravis), MCG-QoL15 (cuestionario de calidad de vida de miastenia gravis de 15 ítems) durante otras 52 semanas. En estudios clínicos, fueron tratados con Eculizumab 22 pacientes ancianos (de > 65 años) con miastenia gravis generalizada refractaria. No se observaron diferencias significativas en la eficacia y la seguridad asociadas con la edad.

No se han realizado estudios sobre el uso de Eculizumab en pacientes pediátricos con miastenia gravis generalizada refractaria.

#### Trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO)

La eficacia de Eculizumab en TENMO fue confirmada en un estudio clínico controlado prospectivo en el que participaron 143 pacientes, 119 de los cuales continuaron el tratamiento con Eculizumab en un estudio abierto para evaluar su eficacia y seguridad a largo plazo. El estudio involucró a pacientes con un diagnóstico establecido de TENMO, con la presencia de anticuerpos frente la acuaprina-4, con antecedentes de al menos 2 recidivas en los últimos 12 meses o 3 recidivas en los últimos 24 meses y la puntuación EDSS ≤ 7 puntos. En caso de haber sido necesario, los pacientes recibieron terapia con inmunosupresores, a excepción de mitoxantrona o rituximab. Se observó un efecto significativo en el tiempo hasta la primera recidiva con Eculizumab en comparación con placebo (la reducción del riesgo relativo de recidiva fue del 94%, el cociente de riesgos fue 0,058; p < 0,0001). En los pacientes tratados con Eculizumab se observó una mejoría similar en el tiempo hasta la primera recidiva confirmada durante el ensayo con o sin tratamiento concomitante con inmunosupresores. La proporción de la tasa anualizada de recidivas (TAR) confirmadas durante el ensayo para Eculizumab, en comparación con el placebo, fue de 0,045 (90% 0,013, 0,151), lo que representa una reducción relativa del 95,5 % en la tasa anualizada de recidivas confirmadas durante el ensayo para los pacientes tratados con Eculizumab en comparación con el placebo (p <0,0001). Comparado con los pacientes tratados con el placebo, los pacientes tratados con Eculizumab habían reducido las tasas anualizadas de hospitalizaciones (0,04 con Eculizumab frente a 0,31 con el placebo), la administración de corticosteroides por vía intravenosa para el tratamiento de las edividas agudas (0,07 con Eculizumab frente a 0,42 con el placebo) y los tratamientos de plasmaféresis (0,02 con Eculizumab frente a 0,19 con el placebo). Al final del tratamiento, el grupo de pacientes que recibió Eculizumab demostró una mejora en comparación a los de la rama placebo para todos los criterios secundarios de eficacia: EDSS (Extended Disability Status Scale), mRS, HAI (Functional Activity Assessment Scale), EQ5-5D (European Quality of Life scale) y VAS (Visual Analog Scale of pain).

No se han realizado estudios para Eculizumab para el tratamiento de las recidivas agudas en pacientes con TENMO.

No se han realizado estudios con Eculizumab en pacientes pediátricos con TENMO.

### Eficacia comparativa y seguridad de ELIZARIA

Se llevó a cabo una evaluación comparativa de la eficacia y seguridad de Elizaria y el producto de referencia Soliris (Alexion Pharma GmbH, Suiza) en 32 pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna como parte de un estudio clínico de 26 semanas. La intensidad de la hemólisis intravascular por el valor del área bajo la curva “LDH concentración-tiempo” (LDH AUC) se estimó durante el período de terapia de mantenimiento. El análisis mostró valores similares de AUC de LDH (p > 0,05) en ambos grupos de tratamiento. Los valores medios de AUC de LDH fueron 62.957,6 ± 46.066,5 U/L × días (IC 95 % [38.410,4; 87.504,7]) en el grupo de Elizaria y 47.085,9 ± 25.521,8 U/L × días (IC 95 % [33.486,2; 60.685,5]) en el grupo de Soliris. El intervalo de confianza unilateral del 95 % para la diferencia en el AUC de LDH entre los grupos fue de 13.255,0 U/L × días (IC unilateral del 95 % [10.492,9; 37.002,8]) en la población de pacientes que completaron el estudio sin desviarse de los procedimientos del protocolo, que es aproximadamente el 12,3 % del efecto controlado con placebo previamente identificado del producto de referencia Soliris.

En los grupos comparados, se obtuvieron cambios similares (p > 0,05) para todos los indicadores secundarios de desempeño declarados. El cambio medio en el nivel de hemoglobina fue de 2,4 ± 14,3 g/L (IC 95 % [-5,2; 10,1]) en el grupo de Elizaria y de 2,8 ± 13,1 g/L (IC 95 % [-4,2; 9,7]) en el grupo de Soliris. La estabilización de los niveles de hemoglobina durante el período de terapia de mantenimiento se logró en 6 de 16 pacientes (37,5 %) en el grupo de Elizaria y en 2 de 14 pacientes (14,3 %) en el grupo de Soliris (p > 0,05). Durante el estudio, se registró una complicación trombótica (tromboflebitis) en el grupo de Soliris. No hubo diferencias entre los grupos en la necesidad de transfusiones de sangre: 2 de 16 pacientes (12,5 %) en el grupo de Elizaria y 5 de 16 (31,3 %) en el grupo de Soliris (p > 0,05). Durante todo el período de estudio, se registraron 4 casos de hemólisis intercurrente en 3 de cada 16 pacientes (18,8 %) en el grupo de Elizaria.

Además, en ambos grupos, se lograron reducciones comparables durante el curso de la terapia en los niveles de clones de eritrocitos y granulocitos HPN tipo II + III en relación con el valor de detección inicial.

El cambio medio en la puntuación total de la evaluación funcional del tratamiento de enfermedades crónicas en términos de fatiga (En VOIT-Fatigue) al final del período de tratamiento con Eculizumab el valor basal fue positivo en dos grupos de tratamiento y ascendió a 8,1 ± 8,7 (IC 95 % [3,4; 12,7]) en el grupo de Elizaria y 2,4 ± 7,0 (IC 95 % [-1,3; 6,1]) en el grupo de Soliris (p > 0,05). Además, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el cambio en la puntuación total del cuestionario sobre la calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30).

El medicamento Elizaria demostró un perfil de seguridad similar al de Soliris. Durante el estudio, se notificaron 13 reacciones adversas (RA) después de la administración del medicamento en investigación o del producto de referencia, y se asociaron con trastornos de la sangre y del sistema linfático, enfermedades infecciosas y parasitarias, trastornos renales y del tracto urinario, trastornos generales y reacciones en el lugar de administración, trastornos del metabolismo y la nutrición. La proporción de pacientes con RA en ambos grupos de tratamiento fue similar.

De acuerdo con el análisis de inmunogenicidad, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en términos de frecuencia de detección de anticuerpos antifármacos -ADA- (p > 0,05). Los ADA que se identificaron en dos pacientes se desarrollaron como resultado de una terapia previa con Soliris. No se revelaron nuevos casos de formación de ADA durante el curso del estudio.

### Población pediátrica

La eficacia y seguridad del tratamiento con Eculizumab en pacientes pediátricos con HPN se evaluaron en un estudio clínico en siete pacientes de 11 a 17 años. El tratamiento con Eculizumab durante 12 semanas, de acuerdo con el régimen posológico recomendado, se acompañó de una disminución de la hemólisis intravascular mediada por el nivel de LDH. También se ha observado una reducción significativa en el número o la interrupción permanente de las transfusiones de sangre y una mejora en el estado funcional de los pacientes. La eficacia de Eculizumab en este estudio fue comparable con los resultados obtenidos en el estudio de Eculizumab en pacientes adultos.

La eficacia y seguridad del tratamiento con Eculizumab en la población pediátrica de pacientes con SUHa se evaluaron en 37 pacientes de 2 meses a 18 años. En general, los resultados en este grupo de pacientes son comparables con los resultados del estudio en población adulta. Durante el tratamiento con Eculizumab, se observó un aumento en el recuento de plaquetas después de 26 semanas de tratamiento, y se logró el control de la función renal, lo que sugiere una disminución de la actividad de la microangiopatía trombótica mediada por el complemento.

### Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción y distribución

En un estudio comparativo de farmacocinética en voluntarios sanos después de una única inyección intravenosa a una dosis de 600 mg, se obtuvieron los siguientes valores de parámetros farmacocinéticos (PK) (los valores medios se indican sin corrección del peso corporal): en el grupo de Elizaria: C<sub>max</sub>, de 15.465,9 µg×h/ml; C<sub>max</sub>, de 156,97 µg/ml; C<sub>max</sub>/AUC<sub>0-∞</sub>, de 0,0115; T1/2 de 81,90 h; MRT de 115,26 h; Vd de 424,1 L y Cl de 40,97 ml/h; en el grupo Soliris: AUC<sub>0-∞</sub>, de 14.058,4 µg×h/ml; C<sub>max</sub> de 163,50 µg/ml; C<sub>max</sub>/AUC<sub>0-∞</sub>, de 0,0102; T<sub>1/2</sub>, de 65,79 h; MRT de 93,14 h; V<sub>d</sub> de 3,93 L y Cl de 42,98 ml/h.

#### Biotransformación

Los anticuerpos humanos sufren endocitosis en las células del sistema retículoendotelial, donde son catalizados por enzimas lisosomales a pequeños péptidos y aminoácidos. Eculizumab contiene solo aminoácidos naturales y no tiene metabolitos activos conocidos.

#### Eliminación

No se han realizado estudios especiales para evaluar las vías de eliminación de Eculizumab. Eculizumab no se excreta inalterado por los riñones intactos debido a su alto peso molecular (148 kDa).

En voluntarios sanos en un estudio comparativo, el aclaramiento medio de Eculizumab fue de 3,03 ml/kg para Elizaria y 3,08 ml/kg para Soliris, volumen de distribución medio: 304,87 ml/kg y 282,11 ml/kg, respectivamente. En pacientes con HPN, el aclaramiento medio según el producto de referencia asciende a 0,31 ± 0,12 ml/kg/h, el volumen medio de distribución: 110,3 ± 17,9 ml/kg y la vida media de eliminación: 11,3 ± 3,4 días. Sobre la base de estos datos, el estado estacionario se logra dentro de 49 – 56 días.

En pacientes con HPN, existe una relación directa entre la actividad farmacodinámica de Eculizumab y su concentración plasmática. En los casos en que la concentración plasmática de Eculizumab se mantuvo en el nivel de ± 35 µg/ml, se observó un bloqueo casi completo de la actividad hemolítica en la mayoría de los pacientes.

En pacientes con SUHa y peso corporal de 70 kg, el aclaramiento medio asciende a 0,0139 L/hora, y el volumen de distribución a 5,6 L. La vida media de eliminación asciende a 297 horas (aproximadamente 12,4 días).

La farmacocinética y la EP de Eculizumab en pacientes con HPN se estudiaron en un estudio comparativo de la eficacia y seguridad de Elizaria y Soliris. No hubo diferencias estadísticamente significativas tanto en la concentración de Eculizumab como en la concentración del complejo terminal del complemento entre los dos grupos de tratamiento en todos los puntos temporales estudiados. En ambos grupos de estudio, las concentraciones medias de Eculizumab antes de la administración de la siguiente dosis del producto investigado o de referencia, y antes y después de establecer un estado estacionario, superaron los 35 µg/ml, la concentración mínima suficiente para inhibir completamente la hemólisis intravascular en pacientes con HPN. Después de establecer un estado estacionario, la concentración media de Eculizumab antes de la siguiente administración del producto investigado o de referencia fue de 92,16 ± 38,59 µg/ml en el grupo de Elizaria y de 133,21 ± 71,56 en el grupo de Soliris (p > 0,05). El valor medio de aclaramiento durante el período de establecimiento de un estado estacionario en los grupos Elizaria y Soliris fue de 11,70 ± 6,14 ml/h y 8,50 ± 3,56 ml/h, el volumen aparente de distribución fue de 3,80 ± 1,23 L y 3,29 ± 1,19 L, respectivamente. La vida media de eliminación media es de 375,08 ± 598,62 h (aproximadamente 15 días) para Elizaria y de 277,00 ± 83,75 h (aproximadamente 12 días) para Soliris. Todas las diferencias son estadísticamente no significativas (p > 0,05). En ambos grupos, se observó una variabilidad significativa de los parámetros farmacocinéticos.

Se estudiaron los parámetros de *clearance* y vida media de eliminación de Eculizumab en pacientes que realizaron plasmaféresis. Este tratamiento conduce a una disminución de la concentración de Eculizumab en aproximadamente un 50 % dentro de 1 h del procedimiento, y la vida media de eliminación disminuye a 1,3 horas. Por lo tanto, en pacientes con SUHa que reciben transfusiones de plasma o plasmaféresis, se requiere una dosis adicional de Eculizumab.

Los parámetros farmacocinéticos observados en la población de MGg refractaria y de TENMO no difieren de la observación en la

población de HPN y SUHa. Existe una correlación entre la actividad farmacodinámica, medida por la concentración de C5 libre < 0,5 µg/ml, y el bloqueo casi completo de la actividad del complemento terminal en pacientes con HPN, SUHa, MGg refractaria y TENMO.

No se han realizado estudios de la farmacocinética de Eculizumab en poblaciones especiales de pacientes con HPN, MGg refractaria o TENMO basados en el sexo, la raza, la edad (pacientes de edad avanzada) o la función hepática o renal. El análisis poblacional de los datos farmacocinéticos de los estudios en pacientes con HPN, SUHa, MGg refractaria y TENMO ha demostrado que el sexo, la raza, la edad avanzada o la presencia de insuficiencia hepática o renal no afectan a los parámetros farmacocinéticos de Eculizumab.

#### Población pediátrica

La farmacocinética de Eculizumab en la población pediátrica se evaluó en un estudio clínico en 7 pacientes con HPN de 11 a 18 años. En el régimen de dosificación recomendado, dependiendo del peso corporal, el clearance mínimo de Eculizumab fue de 0,0105 l/h. Los principios de dosificación de Eculizumab en niños con un peso corporal inferior a 40 kg se desarrollaron en base a los datos de pacientes con SUHa. Los datos sobre la relación entre el clearance y el volumen de distribución y el peso corporal de un paciente se obtuvieron durante los estudios de los parámetros farmacocinéticos en la población pediátrica de pacientes con SUHa. Así, el clearance ascendió a 10,4, 5,3 y 2,2 ml/hora, y el volumen de distribución fue de 5,23, 2,76 y 1,21 L para el peso corporal de 70, 30 y 10 kg, respectivamente. La vida media de eliminación está dentro del rango de 349 a 378 horas (aproximadamente 14,5 - 15,8 días).

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Elizaria debe ser administrado por profesionales sanitarios cualificados bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades hematológicas, renales, neuromusculares o neuroinflamatorias.

#### Pacientes adultos

#### Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)

La posología para pacientes adultos (≥ 18 años) incluye un ciclo inicial de 4 semanas seguido de un ciclo de terapia de mantenimiento.

- Fase inicial: 600 mg de Elizaria por infusión intravenosa por goteo durante 25 - 45 minutos (35 ± 10 minutos) una vez a la semana durante las primeras 4 semanas.
- Fase de mantenimiento: 900 mg de Elizaria por infusión intravenosa por goteo durante 25 – 45 minutos (35 ± 10 minutos) en la semana 5, seguido de 900 mg de Elizaria administrados a través de una infusión intravenosa por goteo durante 25 - 45 minutos (35 ± 10 minutos) cada 14 ± 2 días.

*Síndrome hemolítico urémico atípico (SUHa), Miastenia gravis generalizada (MGg) refractaria y Trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO).*

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

- Fase inicial: 900 mg de Elizaria mediante una infusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración (35 minutos ± 10 minutos) una vez a la semana durante las primeras 4 semanas.
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana se administrarán 1200 mg de Elizaria mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos ± 10 minutos), seguida de una administración de 1200 mg de Elizaria mediante infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos ± 10 minutos) cada 14 ± 2 días.

#### Pacientes pediátricos

El tratamiento de pacientes pediátricos con HPN o SUHa que pesan ≥ 40 kg se lleva a cabo de acuerdo con las recomendaciones posológicas de Elizaria para pacientes adultos, respectivamente.

En pacientes con HPN o SUHa que pesen menos de 40 kg, la dosis de Elizaria se determina en función del peso del niño:

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

No se han realizado estudios de administración de Eculizumab en pacientes con HPN con peso corporal inferior a 40 kg. La selección de la dosis de Eculizumab para estos pacientes se basa en la posología de Eculizumab para pacientes con SUHa y que pesan menos de 40 kg.

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

### Administración adicional del medicamento

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

| Tipo de procedimiento               | Dosis más reciente de Elizaria | Dosis adicional de Elizaria después de cada procedimiento        | Momento de la dosis adicional de Elizaria                                       |
|-------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Plasmaféresis o recambio plasmático | 300 mg                         | 300 mg por cada sesiónde plasmaféresis o intercambio plasmático  | Dentro de los 60 minutos después de cada plasmaféresis o intercambio plasmático |
|                                     | ≥ 600 mg                       | 600 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático |                                                                                 |
| Infusión de plasma fresco congelado | ≥ 300 mg                       | 300 mg por cada infusión o unidad de plasma fresco               | 60 minutos antes de la transfusión de cada unidad de plasma fresco              |

### Monitorización del tratamiento

Se deben monitorizar los síntomas de la microangiopatía trombótica (MAT) durante el tratamiento de pacientes con SUHa. Se recomienda el tratamiento de por vida con Elizaria, a menos que existan indicaciones médicas para la interrupción del tratamiento.

De acuerdo con los datos disponibles, durante el tratamiento de la MGg refractaria, generalmente se logra una respuesta clínica en la semana 12 de tratamiento con Eculizumab. Se debe considerar la interrupción del tratamiento si no hay evidencia de efecto terapéutico en pacientes en la semana 12.

### Poblaciones especiales

#### Pacientes de edad avanzada

Elizaria se puede prescribir a pacientes mayores de 65 años.

No se requiere un régimen de dosificación ni precauciones especiales, aunque la experiencia clínica con el tratamiento en este grupo de edad es limitada.

#### Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Elizaria en este grupo de pacientes.

#### Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado estudios especiales de eficacia y seguridad de Elizaria en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Forma de administración

Queda terminantemente prohibida la administración en bolo del medicamento. Elizaria solo puede administrarse mediante infusión intravenosa, según se describe a continuación:

La solución preparada de Eculizumab debe administrarse mediante infusión intravenosa durante 25 – 45 minutos (35 ± 10 minutos) en pacientes adultos y durante 1 a 4 horas en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Para la administración intravenosa de la solución preparada de Eculizumab, es necesario utilizar sistemas de infusión especiales con administración controlada. Durante la administración no es necesario proteger la solución preparada del medicamento contra la luz.

La solución para infusión debe utilizarse inmediatamente después de la preparación. La solución no utilizada debe desecharse. Una vez finalizada la administración del medicamento, la monitorización del paciente debe continuar durante 1 hora. Si se desarrollan acontecimientos adversos durante la administración del medicamento, la velocidad de infusión puede reducirse o interrumpirse la perfusión según el criterio del médico. Al reducir la velocidad de inyección de Eculizumab, el tiempo total de infusión no debe exceder las 2 horas para pacientes adultos y 4 horas para pacientes pediátricos menores de 18 años.

### CONTRAINDICACIONES



## Fertilidad, embarazo y lactancia

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento con Ecuzilumab y durante 5 meses después de su finalización.

## Embarazo

No se han realizado estudios controlados sobre el uso de Ecuzilumab durante el embarazo. Los datos limitados sobre el uso de Ecuzilumab durante el embarazo (datos en menos de 300 embarazos) sugieren que no aumenta la frecuencia del riesgo de daño fetal y/o embriotoxicidad. Se sabe que la inmunoglobulina G humana (IgG) penetra la barrera placentaria; por lo tanto, Ecuzilumab puede inhibir la actividad terminal del complemento en la sangre fetal. Ecuzilumab no debe utilizarse durante el embarazo, excepto en los casos en que el beneficio para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

## Lactancia

No se ha establecido si Ecuzilumab se excreta en la leche materna, pero, teniendo en cuenta los posibles efectos adversos del medicamento, se recomienda interrumpir la lactancia materna durante el período de tratamiento y durante 5 meses después de su finalización.

## Fertilidad

No se han obtenido datos sobre el efecto sobre la fertilidad masculina o femenina durante los estudios realizados.

## Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los estudios respecto del efecto del Ecuzilumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas no han revelado ningún impacto negativo del medicamento. Sin embargo, dada la posibilidad de reacciones adversas durante el tratamiento con el medicamento (p. ej., dolor de cabeza, mareos, debilidad), se debe tener precaución al conducir y utilizar máquinas.

## REACCIONES ADVERSAS

### Resumen de reacciones adversas

Los datos sobre la seguridad de Ecuzilumab se obtuvieron de 31 estudios clínicos en los que 1.503 pacientes con diversas enfermedades mediadas por el complemento, como HPN, SUHa, miastenia gravis generalizada refractaria (MGg) y trastornos del espectro de neuromielitis óptica (TENMO), fueron tratados con el medicamento. El evento adverso más común asociado con el tratamiento con Ecuzilumab fue cefalea (observado principalmente durante el ciclo inicial de terapia). El evento adverso más grave fue la sepsis meningocócica.

### Resumen tabulado de reacciones adversas

Un resumen de las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos de Ecuzilumab, así como durante el período posterior a la comercialización en pacientes con HPN o SUHa, MGg o TENMO, enumerados siguiendo el sistema de clasificación de órganos (MedDRA) y por frecuencia de aparición según la OMS: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100, pero < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1000, pero < 1/100); raros (≥ 1/10 000, pero < 1/1000) se proporcionan a continuación.

En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

| Órganos y sistemas                                                              | Muy común ≥ 1/10 | Común ≥ 1/100 hasta < 1/10                                                                                                       | Raro ≥ 1/1000 a < 1/100                                                                                                                                                                                                                                                                   | Raro ≥ 1/10 000 a < 1/1000                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                                                     |                  | Neumonía, infecciones del tracto respiratorio superior, bronquitis, nasofaringitis, infecciones del tracto urinario, herpes oral | Infección meningocócica, sepsis, shock séptico, peritonitis, infecciones fúngicas, infecciones vírales, infecciones del tracto respiratorio inferior, bronquitis, ascaridosis, inflamación del tejido subcutáneo, gripe, infecciones gastrointestinales, cistitis, infecciones, sinusitis | Aspergilosis <sup>a</sup> , artritis bacteriana <sup>a</sup> , infecciones gonocócicas del tracto urogenital, infecciones causadas por <i>Haemophilus influenzae</i> , impétigo, gingivitis |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) |                  |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Síndrome mielodisplásico, melanoma                                                                                                                                                          |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                                 |                  | Leucopenia, anemia                                                                                                               | Linfopenia, trombocitopenia                                                                                                                                                                                                                                                               | Hemólisis <sup>a</sup> , factor de coagulación anormal, aglutinación de eritrocitos, coagulopatía                                                                                           |
| Trastornos del sistema inmunológico                                             |                  |                                                                                                                                  | Reacciones anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                             |
| Trastornos endocrinos                                                           |                  |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Hipertiroidismo                                                                                                                                                                             |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición                                       |                  |                                                                                                                                  | Pérdida de apetito                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                             |
| Trastornos psiquiátricos                                                        |                  | Insomnio                                                                                                                         | Depresión, ansiedad, cambios de humor                                                                                                                                                                                                                                                     | Sueños anormales, trastornos del sueño                                                                                                                                                      |
| Trastornos del sistema nervioso                                                 | Cefalea          | Vértigo, disgeusia                                                                                                               | Parestesias, temblor                                                                                                                                                                                                                                                                      | Síncope                                                                                                                                                                                     |
| Trastornos oculares                                                             |                  |                                                                                                                                  | Visión borrosa                                                                                                                                                                                                                                                                            | Irritación conjuntival                                                                                                                                                                      |
| Trastornos del oído y del laberinto                                             |                  |                                                                                                                                  | Tinnitus, vértigo vestibular                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                             |
| Trastornos cardíacos                                                            |                  |                                                                                                                                  | Palpitaciones                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                             |
| Trastornos vasculares                                                           |                  | Hipertensión                                                                                                                     | Hipertensión maligna, hipotensión, sofocos, trastorno venoso                                                                                                                                                                                                                              | Hematomas                                                                                                                                                                                   |
| Trastornos respiratorios, tóxicos y mediastínicos                               |                  | Tos, dolor bucofaringeo                                                                                                          | Disnea, sangrado nasal, irritación de la garganta, congestión nasal, rinitis                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                             |
| Trastornos gastrointestinales                                                   |                  | Dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos                                                                                       | Distensión abdominal, estreñimiento, dispepsia                                                                                                                                                                                                                                            | Reflujo gastroesofágico, dolor de encías                                                                                                                                                    |
| Trastornos hepatobiliares                                                       |                  |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ictericia                                                                                                                                                                                   |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                                   |                  | Alopecia, picazón, erupción cutánea                                                                                              | Urticaria, eritema, petequias, hiperhidrosis, piel seca                                                                                                                                                                                                                                   | Dermatitis, alteración de la pigmentación de la piel                                                                                                                                        |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo                           |                  | Artralgias, mialgias                                                                                                             | Calambres musculares, dolor óseo, dolor de espalda, dolor de cuello, hinchazón de las articulaciones, dolor en las extremidades                                                                                                                                                           | Trismus                                                                                                                                                                                     |
| Trastornos renales y urinarios                                                  |                  |                                                                                                                                  | Insuficiencia renal, disuria, hematuria                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                             |
| Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas                              |                  |                                                                                                                                  | Erección espontánea                                                                                                                                                                                                                                                                       | Trastornos menstruales                                                                                                                                                                      |
| Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración                 |                  | Fiebre, debilidad, síndrome similar a la gripe                                                                                   | Edema, molestias torácicas, astenia, dolor torácico, escalofríos, dolor en el lugar de la infusión                                                                                                                                                                                        | Extravasación, parestesia en el lugar de la inyección, sofocos                                                                                                                              |
| Exploraciones complementarias                                                   |                  |                                                                                                                                  | Aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la gamma-glutamyltransferasa, disminución de los niveles de hemoglobina y hematocrito                                                                                                        | Test de Coombs <sup>a</sup> positivo                                                                                                                                                        |
| Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento                      |                  |                                                                                                                                  | Reacciones inespecíficas en el lugar de administración                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                             |

<sup>a</sup> - la información detallada se presenta a continuación en la subsección "Descripción de reacciones adversas específicas";

<sup>b</sup> - las infecciones meningocócicas incluyen el siguiente grupo: sepsis meningocócica, meningitis meningocócica, infección por *Neisseria*;

<sup>c</sup> - reacciones adversas detectadas en el período posterior a la comercialización;

<sup>d</sup> - abscesos ocurridos en los siguientes lugares (se da el término preferido por MedDRA): absceso de las extremidades, absceso de colon, absceso renal, absceso subcutáneo, absceso dental, absceso hepatoesplénico, absceso perirectal, absceso rectal.

Los datos presentados se obtuvieron durante los estudios clínicos del producto de referencia para las siguientes indicaciones: asma bronquial, SUHa, dermatomiositis, miastenia gravis generalizada trastornos del espectro de la neuromielitis óptica, hemoglobinuria paroxística nocturna, psoriasis, artritis reumatoide, glomerulonefritis membranosa intersticial.

### Descripción de reacciones adversas específicas

El efecto adverso más grave notificado en todos los estudios clínicos en pacientes con HPN o SUHa fue septicemia meningocócica. Se han notificado casos de infección con otras especies de *Neisseria*, incluyendo sepsis por *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca*/*subflava*, *Neisseria spp.* no especificada.

Se detectaron anticuerpos anticulizumab en el 2 % de los pacientes con HPN y en el 3 % de los pacientes con SUHa que recibieron tratamiento con el medicamento. La formación de anticuerpos es característica de la terapia con cualquier medicamento proteico.

Se observaron casos de hemólisis si se omitió o retrasó una dosis de Ecuzilumab en pacientes con HPN.

Las manifestaciones clínicas de la microangiopatía trombótica se observaron si se olvidaba o se retrasaba una dosis de Ecuzilumab en pacientes con SUHa.

### Población pediátrica

Un análisis de seguridad agrupado no encontró diferencias en los perfiles de seguridad en niños de 11 a 18 años y pacientes adultos con HPN.

En los niños, la cefalea fue el evento adverso más frecuente.

Según los estudios, el perfil de seguridad en niños de 2 meses a 18 años no fue diferente del de los pacientes adultos con SUHa.

No se han realizado estudios clínicos con Ecuzilumab en pacientes pediátricos con MGg y TENMO refractarios.

### Pacientes de edad avanzada

No hubo diferencias en el perfil de seguridad entre pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes (menores de 65 años) con MGg refractaria.

### Pacientes con otras condiciones médicas

Se obtuvieron datos de seguridad adicionales en 12 estudios clínicos completados con 934 pacientes que recibieron Ecuzilumab para la terapia de afecciones distintas de la HPN, el SUHa, la MGg o el TENMO. El perfil de reacciones adversas durante el tratamiento con Ecuzilumab en pacientes con las enfermedades investigadas en estos estudios no difirió de las indicaciones ya informadas. Un paciente con glomerulonefritis membranosa idiopática no fue vacunado antes de comenzar la terapia y desarrolló meningitis meningocócica.

En un estudio clínico sobre el uso de Ecuzilumab en el síndrome de dificultad respiratoria aguda asociado con una nueva infección por coronavirus COVID-19, se notificaron tres reacciones adversas mortales graves: "insuficiencia respiratoria" (1 caso), "insuficiencia orgánica múltiple" (2 casos). Además, en este estudio, se registraron dos reacciones adversas graves "Síndrome de Reacción Inflamatoria", en ambos casos, estas reacciones no se resolvieron y se requirió la suspensión del medicamento.

## SOBREDOSIFICACIÓN

Se desconocen los casos de sobredosis de Ecuzilumab.

Ante la eventualidad de una sobredosisificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

## MODO DE CONSERVACIÓN

Almacene en heladera (2 °C a 8 °C) en un lugar oscuro. No congele.

### Recomendaciones para la preparación de la solución y la técnica de infusión:

No mezcle Elizaria con otro medicamento en la misma jeringa o vial cuando se administre por vía intravenosa.

Utilizando una jeringa estéril con aguja (no incluida), extraiga todo el contenido del vial/viales de Elizaria y transfiera la dosis recomendada al vial con una de las siguientes soluciones inyectables: solución de cloruro de sodio al 0,9 %, solución de sodio al 0,45 % solución de cloruro o solución de dextrosa (glucosa) al 5 % para obtener una solución para infusión con una concentración de 5,0 mg/ml.

El volumen de la solución preparada para infusión que contiene 5,0 mg de Ecuzilumab por 1 ml debe ser: 60 ml (para una dosis de 300 mg), 120 ml (para una dosis de 600 mg), 180 ml (para una dosis de 900 mg) y 240 ml (para una dosis de 1.200 mg).

La solución preparada para infusión debe ser transparente e incolora. Si la solución está coloreada o tiene inclusiones, no se permite su uso. Inmediatamente antes de la inyección, es necesario agitar suavemente el vial con la solución para infusión para homogeneizar el contenido del vial. La temperatura de la solución para infusión debe ser de 20 a 25 °C.

La solución para infusión debe utilizarse inmediatamente después de su preparación.

Si la infusión se pospone por cualquier motivo, se permite almacenar la solución para infusión preparada a una temperatura de 2 a 8 °C durante no más de 24 horas sin congelar. Una vez transcurrido dicho plazo (24 horas), se debe desechar la solución no utilizada.

Todo el medicamento restante debe destruirse y los consumibles usados deben eliminarse de la manera prescrita.

## PRESENTACIONES

**ECUZILUMAB 300 mg:** Envase conteniendo 1 vial de vidrio con 30 ml de solución.

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**Lea esta guía de ELIZARIA detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento porque contiene información importante para usted.**

- Conservé esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

### 1. ¿Qué es ECUZILUMAB y para qué se utiliza?

El principio activo Ecuzilumab pertenece a un grupo de medicamentos denominado anticuerpos monoclonales. Ecuzilumab se une a una proteína específica del organismo que causa inflamación y la inhibe, de modo que los sistemas del organismo no puedan atacar y destruir las células sanguíneas vulnerables, los riñones, los músculos o los nervios de los ojos y la médula espinal.

#### Para qué se utiliza Ecuzilumab

##### Hemoglobinuria paroxística nocturna

Ecuzilumab se utiliza en el tratamiento de los pacientes adultos y niños con un tipo específico de enfermedad que afecta al sistema sanguíneo denominada hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). En los pacientes con HPN, los glóbulos rojos pueden ser destruidos, lo que provoca una reducción del número de glóbulos rojos (anemia), cansancio, dificultad funcional, dolor, oscurecimiento de la orina, dificultad para respirar y coágulos en la sangre. Ecuzilumab puede bloquear la respuesta inflamatoria del organismo y su capacidad para atacar y destruir sus propias células sanguíneas HPN vulnerables.

##### Síndrome urémico hemolítico atípico

Ecuzilumab también se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos y niños con cierto tipo de enfermedad que afecta al sistema circulatorio y renal llamada síndrome hemolítico urémico atípico (SUHa). En los pacientes con SUHa, sus riñones y las células sanguíneas, incluidas las plaquetas, pueden estar dañados, lo que puede llevar a tener recuentos sanguíneos bajos (trombocitopenia y anemia), disminución o pérdida de la función renal, coágulos en la sangre, cansancio y dificultad en el funcionamiento normal. Ecuzilumab puede bloquear la respuesta inflamatoria del cuerpo, y su capacidad para atacar y destruir sus propias células vulnerables sanguíneas y renales.

##### Miastenia gravis generalizada refractaria

Ecuzilumab se utiliza también para tratar a pacientes adultos con un cierto tipo de enfermedad que afecta a los músculos que se llama miastenia gravis generalizada (MGg). En los pacientes con MGg, el sistema inmunológico puede atacar y dañar a los músculos, lo que puede producir debilidad muscular significativa, deterioro de la movilidad, falta de aliento, fatiga extrema, riesgo de aspiración y deterioro notable de las actividades de la vida cotidiana. Ecuzilumab puede bloquear la respuesta inflamatoria del organismo y su capacidad para atacar y destruir los propios músculos para mejorar la contracción muscular, reduciendo así los síntomas de la enfermedad y el impacto de la enfermedad en las actividades de la vida cotidiana. Ecuzilumab está específicamente indicado en pacientes que siguen estando sintomáticos a pesar de recibir otros tratamientos existentes para la MG.

##### Trastorno del espectro de neuromielitis óptica

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

### 2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar ECUZILUMAB?

#### No use ECUZILUMAB

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

#### Advertencias y precauciones

##### Alerta de infección meningocócica y otras infecciones por *Neisseria*

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

Consulte a su médico antes de utilizar Ecuzilumab para asegurarse de que le apliquen la vacuna contra *Neisseria meningitidis*, uno de los microorganismos que produce infección meningocócica, al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento o que reciba tratamiento antibiótico para reducir el riesgo de infección hasta dos semanas después de haber sido vacunado. Asegúrese de estar al día con sus vacunas meningocócicas. También debe tener en cuenta que la vacunación no siempre impide las infecciones de este tipo. De acuerdo con las recomendaciones nacionales, el médico puede considerar necesario aplicar medidas complementarias para evitar la infección.

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

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

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

Si tiene previsto viajar a un lugar alejado en el que no le sea posible ponerse en contacto con su médico o recibir tratamiento médico durante algún tiempo, su médico podrá tomar las medidas preventivas adecuadas, como extenderle una receta de un antibiótico contra *Neisseria meningitidis* para que usted la lleve consigo. Si presenta cualquiera de los síntomas citados anteriormente, debe tomar el antibiótico prescrito. Recuerde que tiene que acudir al médico lo antes posible, aunque se encuentre mejor después de tomar el antibiótico.

#### Infecciones

Antes de usar Ecuzilumab, informe a su médico si padece alguna infección.

#### Reacciones alérgicas

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

## Niños y adolescentes

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

### Personas de edad avanzada

No se requieren precauciones especiales para el tratamiento de los pacientes con edades mayores de 65 años.

### Otros medicamentos y Ecuzilumab

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

### Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

### Mujeres en edad fértil

En las mujeres en edad fértil, se debe considerar el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 5 meses después del mismo.

### Embarazo/lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

### Conducción y uso de máquinas

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

### Ecuzilumab contiene sodio

Este medicamento contiene 5 mmol de sodio por vial. Debe tenerlo en cuenta si usted está siguiendo una dieta con control del sodio.

### 3. ¿Cómo utilizar ECUZILUMAB?

Al menos 2 semanas antes de empezar el tratamiento con Ecuzilumab su médico le administrará una vacuna contra la infección meningocócica si no se ha vacunado anteriormente o si la protección brindada por la vacuna que le administraron hubiese caducado. Si su hijo es menor de la edad requerida para la vacunación o si usted no ha sido vacunado al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con Ecuzilumab, su médico le recetará antibióticos para reducir el riesgo de infección hasta 2 semanas después de haber sido vacunado.

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

#### Forma y vía de administración

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

**Si usted utiliza este medicamento para tratar la HPN:**

Para adultos:

- Fase inicial:

Durante las primeras cuatro semanas, su médico le administrará una infusión intravenosa de Ecuzilumab diluido todas las semanas. Cada administración consistirá en una dosis de 600 mg (2 viales de 30 ml) y durará de 25 a 45 minutos (35 minutos ± 10 minutos).

- Fase de mantenimiento:

- En la quinta semana, su médico le administrará una infusión intravenosa de Ecuzilumab diluido correspondiente a una dosis de 900 mg (3 viales de 30 ml) durante unos 25-45 minutos (35 minutos ± 10 minutos).

- Después de la quinta semana, su médico le administrará 900 mg de Ecuzilumab diluido cada dos semanas como tratamiento a largo plazo.

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

Para adultos:

- Fase inicial:

Durante las primeras cuatro semanas, su médico le administrará una infusión intravenosa de Ecuzilumab diluido todas las semanas. Cada administración consistirá en una dosis de hasta 900 mg (3 viales de 30 ml) y durará de 25 a 45 minutos (35 minutos ± 10 minutos).

- Fase de mantenimiento:

- En la quinta semana, su médico le administrará una infusión intravenosa de Ecuzilumab diluido correspondiente a una dosis de hasta 1200 mg (4 viales de 30 ml) durante unos 25-45 minutos (35 minutos ± 10 minutos).

- Después de la quinta semana, su médico le administrará una dosis de hasta 1200 mg cada dos semanas como tratamiento a largo plazo.

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

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

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

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

Los pacientes que estén realizando terapia de recambio plasmático pueden recibir dosis adicionales de Ecuzilumab.

Después de cada infusión debe permanecer en observación durante una hora y seguir las instrucciones de su médico al pie de la letra.

### Si ha recibido más ECUZILUMAB del que debe

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

### Si olvida acudir a una cita para recibir ECUZILUMAB

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

### Si interrumpe el tratamiento con ECUZILUMAB en HPN

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

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

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

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

### Si interrumpe el tratamiento con ECUZILUMAB en SUHa

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

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

- un descenso notable del número de plaquetas (trombocitopenia);
- un aumento significativo en la destrucción de sus glóbulos rojos;
- disminución de la micción (problemas con sus riñones);
- aumento de la concentración sérica de creatinina (problemas con los riñones);
- confusión o falta de atención;
- dolor en el pecho o angina de pecho;
- falta de aliento;
- trombosis (coágulos en la sangre).

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

### Si interrumpe el tratamiento con Ecuzilumab para la MGg refractaria

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

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

### Si interrumpe el tratamiento con Ecuzilumab para el TENMO

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte