

1.NOMBRE DEL MEDICAMENTO Soliris 300 mg concentrado para solución para perfusión

2.COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA Eculizumab es un anticuerpo IgG_{2/4κ} monoclonal humanizado, producido en la línea celular NS0 mediante tecnología de ADN recombinante. Un vial de 30 ml contiene 300 mg de eculizumab (10 mg/ml). Después de la dilución, la concentración final de la solución que se perfundirá es de 5 mg/ml. Excipientes con efectos conocidos: sodio (5 mmol por vial). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3.FORMA FARMACÉUTICA Concentrado para solución para perfusión. Solución con pH 7,0, límpida e incolora.

4.DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas Soliris está indicado en adultos y niños para el tratamiento de: Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). La evidencia de beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con hemólisis, con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones. Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa). Soliris está indicado en adultos para el tratamiento de: Miastenia *gravis* generalizada (MGg) refractaria en pacientes con anticuerpos positivos frente a receptores de la acetilcolina (AChR). Trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO) en pacientes con anticuerpos positivos frente a acuaporina-4 (AQP4) con curso recidivante de la enfermedad.

4.2 Posología y forma de administración Soliris debe ser administrado por un profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos hematológicos, renales, neuromusculares o neuroinflamatorios. Se puede considerar la administración de la perfusión en el domicilio en aquellos pacientes que hayan tolerado bien las perfusiones en el hospital. La decisión de que un paciente reciba las perfusiones en su domicilio se debe tomar después de la evaluación y recomendación del médico a cargo. Las perfusiones en el domicilio deben ser administradas por un profesional sanitario cualificado.

Posología Pacientes adultos

En hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN): La pauta posológica en la HPN para pacientes adultos (≥ 18 años) comprende una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento: Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán semanalmente 600 mg de Soliris mediante una perfusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración (35 minutos \pm 10 minutos). Fase de mantenimiento: en la quinta semana, se administrarán 900 mg de Soliris mediante una perfusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos), seguida de una administración de 900 mg de Soliris mediante perfusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) cada 14 ± 2 días.

En síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), miastenia *gravis* generalizada (MGg) refractaria y trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO): La pauta posológica en el SHUa, la MGg refractaria y el TENMO para pacientes adultos (≥ 18 años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento: Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán 900 mg de Soliris mediante una perfusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración (35 minutos \pm 10 minutos). Fase de mantenimiento: en la quinta semana se administrarán 1200 mg de Soliris mediante una perfusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos), seguida de una administración de 1200 mg de Soliris mediante perfusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) cada 4 ± 2 días.

Pacientes pediátricos con HPN y SHUa Los pacientes pediátricos con HPN y SHUa con un peso corporal >40 kg se tratan con las recomendaciones de dosis para adultos, respectivamente. En pacientes pediátricos con HPN y SHUa con un peso corporal inferior a 40 kg, la pauta posológica de Soliris consiste en:

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

Soliris no ha sido estudiado en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg. La pauta posológica en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg se basa en la pauta posológica utilizada en pacientes con SHUa con peso inferior a 40 kg. Soliris no se ha estudiado en pacientes pediátricos con MGg refractaria o TENMO. Para pacientes adultos con SHUa, MGg refractaria y TENMO y para pacientes pediátricos con SHUa se requiere una dosis adicional de Soliris en caso de tratamiento concomitante con PF/RP/PPF (plasmaféresis o recambio plasmático, o perfusión de plasma fresco congelado):

Tipo de intervención plasmática	Última dosis de Soliris	Dosis adicional de Soliris por cada intervención de PF/RP/PPF	Pauta de la dosis adicional de Soliris
Plasmaféresis o recambio plasmático	300 mg	300 mg por cada sesión de 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	
Perfusión de plasma fresco congelado	≥300 mg	300 mg por cada perfusión o unidad de plasma fresco	60 minutos antes de cada perfusión o unidad de plasma fresco

Monitorización del tratamiento Los pacientes con SHUa deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT). (Ver sección 4.4. Controles de laboratorio en SHUa). Se recomienda el tratamiento con Soliris de por vida, a menos que la interrupción de Soliris esté clínicamente indicada (ver sección 4.4). **Población de edad avanzada** Soliris puede administrarse a pacientes mayores de 65 años. No hay indicios que sugieran la adopción de precauciones especiales en personas ancianas, si bien la experiencia con Soliris en esta población de pacientes es todavía escasa.

Insuficiencia renal No se requiere ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia renal. **Insuficiencia hepática** No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de Soliris en pacientes con insuficiencia hepática. **Forma de administración** No administrar mediante inyección intravenosa directa en la vía ni mediante inyección en bolus. Soliris solo debe administrarse mediante perfusión intravenosa según se describe a continuación. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. La solución diluida de Soliris se administrará mediante perfusión intravenosa durante 25-45 minutos (35 minutos ± 10 minutos) en adultos y durante 1-4 horas en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad mediante goteo por gravedad, una bomba de tipo jeringa o una bomba de perfusión. No es necesario proteger de la luz la solución diluida de Soliris durante la administración al paciente. Los pacientes deben permanecer en observación durante una hora después de la perfusión. Si se produce un acontecimiento adverso durante la administración de Soliris, se interrumpirá la perfusión o se reducirá la velocidad, según el criterio del médico. Si se reduce la velocidad, la duración total de la perfusión no podrá superar las dos horas en adultos y cuatro horas en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad. Existen datos limitados de seguridad que apoyen la perfusión en el domicilio, se recomiendan precauciones adicionales para la perfusión en el domicilio como la disponibilidad de tratamiento de emergencia para las reacciones asociadas a la perfusión o anafilaxia. Las reacciones asociadas a la perfusión se describen en las secciones 4.4 y 4.8.

MGg refractaria Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente al cabo de 12 semanas de tratamiento con Soliris. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en aquellos pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico al cabo de 12 semanas. **4.3**

Contraindicaciones Hipersensibilidad a eculizumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. El tratamiento con Soliris no debe ser iniciado en pacientes (ver sección 4.4): con infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta; que en la actualidad no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis* a menos que hayan recibido tratamiento antibiótico adecuado de manera profiláctica hasta 2 semanas después de la vacunación. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** No se prevé que Soliris afecte al componente aplásico de la anemia en pacientes con HPN. **Infección meningocócica**

Debido a su mecanismo de acción, el uso de Soliris aumenta la sensibilidad del paciente a la infección meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Puede producirse una enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo. Para disminuir el riesgo de infección, debe vacunarse a todos los pacientes al menos 2 semanas antes de la administración de Soliris, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento

con Soliris sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que vayan a iniciar el tratamiento con Soliris antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna meningocócica tetravalente deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas frente a los serogrupos A, C, Y, W 135 y B cuando estén disponibles, para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes. Los pacientes se deben vacunar de acuerdo con las directrices médicas nacionales vigentes sobre vacunación. La vacunación puede activar el complemento. Como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluidos HPN, SHUa, MGg refractaria y TENMO, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN), MAT (SHUa), exacerbación de la MG (MGg refractaria) o recidiva (TENMO). Por ello, después de la vacunación recomendada los pacientes se deben controlar estrechamente para detectar síntomas de la enfermedad. Puede que la vacunación no sea suficiente para prevenir una infección meningocócica. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. Se han notificado casos graves o mortales de infección meningocócica en pacientes tratados con Soliris. La sepsis se presenta con frecuencia en las infecciones meningocócicas de pacientes tratados con Soliris (ver sección 4.8). Todos los pacientes deben monitorizarse para detectar cualquier signo precoz de infección meningocócica; si se sospecha una infección, se hará una evaluación inmediata y se administrarán antibióticos adecuados en caso necesario. Debe informarse a los pacientes sobre estos signos y síntomas, y sobre la necesidad de buscar atención médica inmediata. Los médicos deben explicar al paciente los riesgos y beneficios del tratamiento con Soliris y deben facilitarle un manual con información para el paciente y la tarjeta de seguridad para el paciente. (Ver el prospecto para más información). Otras infecciones sistémicas Debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con Soliris debe administrarse con precaución a pacientes con infecciones sistémicas activas. Los pacientes podrían incrementar su susceptibilidad a infecciones, especialmente a *Neisseria* y a bacterias encapsuladas. Se han notificado casos de infecciones graves con especies de *Neisseria* (diferentes de *Neisseria meningitidis*), incluidas las infecciones gonocócicas diseminadas. Se debe proporcionar a los pacientes la información del prospecto para que conozcan mejor las posibles infecciones graves y los signos y síntomas pertinentes. Los médicos informarán a los pacientes sobre la prevención de la gonorrea. Reacciones asociadas a la perfusión La administración de Soliris puede causar reacciones asociadas a la perfusión o inmunogenicidad, con el riesgo consiguiente de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluida anafilaxia). En los ensayos clínicos, 1 paciente con MGg (0,9 %) experimentó una reacción debida a la perfusión que obligó a interrumpir la administración de Soliris. Ningún paciente con HPN, SHUa o TENMO experimentó una reacción debida a la perfusión que obligara a interrumpir la administración de Soliris. En todos los casos de pacientes que presenten una reacción grave debida a la perfusión debe interrumpirse la administración de Soliris, y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado. Inmunogenicidad En los diferentes ensayos clínicos se han detectado, de forma infrecuente, respuestas de anticuerpos en pacientes tratados con Soliris. En los ensayos de HPN controlados con placebo se han notificado pocas respuestas de anticuerpos, siendo esa frecuencia similar con eculizumab (3,4 %) y con placebo (4,8 %). En pacientes con SHUa tratados con Soliris, se han detectado anticuerpos a Soliris en 3/100 (3 %) mediante un ensayo de puente por electroquimioluminiscencia (ECL). 1/100 (1 %) pacientes con SHUa han tenido niveles bajos positivos para anticuerpos neutralizantes. En un ensayo de MGg refractaria controlado con placebo, ninguno (0/62) de los pacientes tratados con Soliris presentó una respuesta de anticuerpos frente al medicamento durante las 26 semanas de tratamiento activo, mientras que en un estudio de extensión de MGg refractaria, un total de 2,6 % en conjunto dieron positivo a anticuerpos frente al medicamento en cualquiera de las visitas posbasales. Los resultados positivos a anticuerpos frente al medicamento fueron pasajeros, ya que no se observaron títulos positivos en las visitas posteriores y no se produjeron hallazgos clínicos en estos pacientes indicativos de un efecto derivado de títulos positivos a anticuerpos frente al medicamento. En un estudio de TENMO controlado con placebo, 2/95 (2,1 %) de los pacientes tratados con Soliris presentaron una respuesta posbasal de anticuerpos frente al medicamento. Ambos pacientes dieron negativo a anticuerpos neutralizantes. Las muestras con resultados positivos a anticuerpos frente al medicamento mostraron títulos bajos, y estos resultados fueron transitorios. Por tanto no se ha observado ninguna correlación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los efectos adversos. Vacunación Se recomienda que, antes de empezar el tratamiento con Soliris, los pacientes con HPN, SHUa, MGg refractaria y TENMO se vacunen inicialmente de acuerdo con las

recomendaciones vigentes sobre vacunación. Además, debe vacunarse a todos los pacientes frente a infecciones meningocócicas al menos 2 semanas antes de la administración de Soliris a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con Soliris sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que inicien el tratamiento con Soliris antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna antimeningocócica tetravalente deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas frente a los serogrupos A, C, Y, W 135 y B cuando estén disponibles para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes (ver infección meningocócica). Los pacientes menores de 18 años deben ser vacunados contra *Haemophilus influenzae* e infecciones neumocócicas y seguir estrictamente las recomendaciones locales vigentes sobre vacunaciones para cada grupo de edad. La vacunación puede activar el complemento y, como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluyendo HPN, SHUa, MGg refractaria y TENMO, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN), MAT (SHUa), exacerbación de la MG (MGg refractaria) o recidiva (TENMO). Por ello, después de la vacunación recomendada los pacientes se deben controlar estrechamente para detectar síntomas de la enfermedad.

Tratamiento anticoagulante El tratamiento con Soliris no debería alterar el tratamiento con anticoagulantes.

Tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa

MGg refractaria Cuando se reducen o interrumpen los tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar signos de exacerbación de la enfermedad.

Trastorno del espectro de neuromielitis óptica Cuando se reduce o se interrumpe el tratamiento inmunosupresor, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de una posible recidiva del TENMO.

Monitorización de pruebas de laboratorio en HPN Los pacientes con HPN deben monitorizarse para detectar la presencia de signos y síntomas de hemólisis intravascular. Estos controles deben incluir la medición de la concentración sérica de lactato deshidrogenasa (LDH). En los pacientes con HPN que reciban Soliris, además de realizar el control de la hemólisis intravascular por medición de los niveles de LDH, puede ser necesario realizar un ajuste de dosis dentro de la pauta recomendada de 14 ± 2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

Monitorización de pruebas de laboratorio en SHUa Los pacientes con SHUa deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo recuento de plaquetas, niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) y creatinina sérica. Puede ser necesario ajustar la dosis recomendada dentro de la pauta posológica recomendada de 14 ± 2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

Interrupción del tratamiento en la HPN Se controlará estrechamente a los pacientes con HPN que interrumpan el tratamiento con Soliris para detectar posibles signos y síntomas de hemólisis intravascular grave. La hemólisis grave se detecta mediante una concentración sérica de LDH superior a la concentración basal previa al tratamiento, junto con cualquiera de las condiciones siguientes: una disminución absoluta del tamaño de la clona HPN superior al 25 % (en ausencia de dilución debida a transfusión) en el plazo de una semana o inferior; niveles de hemoglobina <5 g/dl o una disminución >4 g/dl en el plazo de una semana o inferior; angina de pecho; cambio del estado mental; un aumento de la concentración sérica de creatinina del 50 %; o trombosis. Debe controlarse a cualquier paciente que interrumpa el tratamiento con Soliris durante un mínimo de 8 semanas para detectar una posible hemólisis grave y otras reacciones. Si tras la interrupción de Soliris se produce una hemólisis grave, deben considerarse los procedimientos/ tratamientos siguientes: transfusión sanguínea (concentrado de hematíes), o exanguinotransfusión si los eritrocitos HPN son >50 % de los eritrocitos totales por medición en citometría de flujo; anticoagulación; corticoesteroides; o reinstauración del tratamiento con Soliris. En los ensayos clínicos en HPN, 16 pacientes interrumpieron el tratamiento con Soliris. No se observó en ellos hemólisis grave.

Interrupción del tratamiento en el SHUa Se han observado en algunos pacientes complicaciones por microangiopatía trombótica (MAT) a las 4 semanas y hasta la semana 127 tras la interrupción del tratamiento. La interrupción del tratamiento solo se debe considerar si está justificada médicamente. En estudios clínicos de SHUa, 61 pacientes (21 pacientes pediátricos) interrumpieron el tratamiento con Soliris con una mediana de periodo de seguimiento de 24 semanas. Se observaron quince microangiopatías trombóticas (MAT) graves en 12 pacientes tras la interrupción del tratamiento y ocurrieron 2 MAT graves en 2 pacientes adicionales que recibieron una dosis reducida de Soliris fuera del régimen de dosificación autorizado (ver sección 4.2). Las complicaciones por MAT graves ocurrieron en pacientes independientemente de si tenían una mutación genética identificada, polimorfismo de alto riesgo o auto-anticuerpos. En estos pacientes ocurrieron complicaciones graves adicionales que incluyeron grave empeoramiento de la función

renal, hospitalización relacionada con la enfermedad y progresión a insuficiencia renal terminal requiriendo diálisis. A pesar del reinicio con Soliris tras la interrupción, un paciente progresó a insuficiencia renal terminal. Si los pacientes con SHUa suspenden el tratamiento con Soliris deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de complicaciones graves por microangiopatía trombótica. Tras la interrupción de Soliris, la monitorización puede resultar insuficiente para predecir o prevenir complicaciones graves por microangiopatía trombótica en pacientes con SHUa. Tras la interrupción del tratamiento, pueden ser identificadas graves complicaciones por microangiopatía trombótica (i) cualquiera de los 2 siguientes signos o bien por la medida repetida de uno de los dos: una disminución en el recuento plaquetario de 25 % o más en comparación con la línea basal o con el pico del recuento plaquetario durante el tratamiento con eculizumab; un aumento de la creatinina sérica de 25 % o más en comparación con el valor basal o con el punto más bajo durante el tratamiento con eculizumab, o bien, un aumento de la LDH sérica de 25 % o más en comparación con el valor inicial o punto más bajo durante el tratamiento con eculizumab, o (ii) por uno de los siguientes signos: un cambio en el estado mental o convulsiones, angina o disnea, o trombosis. Si se produjesen complicaciones graves por microangiopatía trombótica después de la interrupción de Soliris, debe considerarse reanudar el tratamiento con Soliris, tratamiento de soporte con intercambio plasmático o perfusión de plasma, o medidas de apoyo órgano-específicas, incluido el apoyo con diálisis renal, apoyo respiratorio con ventilación mecánica o la anticoagulación. Interrupción del tratamiento en la MGg refractaria: El uso de Soliris en el tratamiento de la MGg refractaria se ha estudiado exclusivamente en el ámbito de la administración crónica. Se debe controlar estrechamente a los pacientes que interrumpen el tratamiento con Soliris para detectar signos y síntomas de exacerbación de la enfermedad. Interrupción del tratamiento en el TENMO: El uso de Soliris en el tratamiento del TENMO se ha estudiado exclusivamente en el ámbito de la administración crónica y no se ha caracterizado el efecto de la interrupción de Soliris. Se debe controlar estrechamente a los pacientes que interrumpen el tratamiento con Soliris para detectar signos y síntomas de una posible recidiva del TENMO. Materiales educativos Todo médico que tenga intención de prescribir Soliris debe asegurarse que está familiarizado con la guía para médicos para prescribir. El médico debe comentar con el paciente los beneficios y los riesgos de la terapia con Soliris y proveerle de un manual de información al paciente y de una tarjeta de seguridad. Los pacientes deben ser instruidos de manera que en caso de desarrollar fiebre, cefalea acompañada de fiebre y/o rigidez en el cuello o sensibilidad a la luz, deben buscar inmediatamente atención médica ya que estos signos pueden ser indicativos de infección meningocócica. Excipientes Este medicamento contiene 5 mmol de sodio por 1 vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** No se han realizado estudios de interacciones. Dado el posible efecto inhibitorio de eculizumab sobre la citotoxicidad dependiente de complemento de rituximab, eculizumab puede reducir los efectos farmacodinámicos esperados de rituximab. El tratamiento crónico con inmunoglobulina humana intravenosa (IgIV) puede interferir con el mecanismo de reciclaje endosomal del receptor Fc neonatal (FcRn) de los anticuerpos monoclonales tales como eculizumab y, por tanto, reducir las concentraciones séricas de eculizumab. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** En mujeres en edad fértil, para prevenir el embarazo, se debe considerar el uso de métodos anticonceptivos efectivos, durante al menos 5 meses tras la última dosis del tratamiento con eculizumab. Embarazo No hay estudios controlados en mujeres embarazadas tratadas con eculizumab. Datos limitados a un número de mujeres embarazadas expuestas a eculizumab (datos en menos de 300 embarazos) indican que no hay un mayor riesgo de malformación fetal ni de toxicidad fetal/neonatal. Sin embargo, debido a la falta de estudios controlados, las incertidumbres permanecen. Por tanto, en mujeres embarazadas se recomienda realizar un análisis individual de los riesgos y beneficios antes y durante el tratamiento con eculizumab. Si el tratamiento se considera necesario durante el embarazo, se recomienda un control materno y fetal estrecho de acuerdo con las directrices locales. No se han realizado estudios en animales para la reproducción con eculizumab. Se sabe que las IgG humanas atraviesan la barrera placentaria humana, por lo que es posible que eculizumab pueda causar la inhibición del complemento terminal en la circulación fetal. Por consiguiente, Soliris solo se debe utilizar en mujeres embarazadas si es claramente necesario. Lactancia Como los datos disponibles son limitados y sugieren que eculizumab no se excreta en la leche materna, no se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes. Sin embargo, debido a los datos limitados disponibles, se deben considerar los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud, conjuntamente con la necesidad clínica de eculizumab para la madre y cualquier potencial efecto adverso para el niño lactante debido a eculizumab o a la propia

afección subyacente de la madre. Fertilidad No se han realizado estudios específicos de eculizumab para fertilidad. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de Soliris sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas** Resumen del perfil de seguridad Se obtuvieron datos de seguridad complementarios de 31 estudios clínicos completados que incluyeron 1503 pacientes expuestos a eculizumab en poblaciones con enfermedades mediadas por el complemento, incluyendo HPN, SHUa, MGg refractaria y TENMO. La reacción adversa más frecuente fue cefalea (tuvo lugar principalmente en la fase de inicio de la administración) y la reacción adversa más grave fue la sepsis meningocócica.

Tabla de reacciones adversas En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas observadas en la notificación espontánea y en los ensayos clínicos completados de eculizumab, incluidos estudios en HPN, SHUa, MGg refractaria y TENMO. Se enumeran, siguiendo el sistema de clasificación de órganos y el término preferido, las reacciones adversas con eculizumab notificadas como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se ordenan por orden decreciente de gravedad. **Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos de eculizumab, que incluyen pacientes con HPN, SHUa, MGg refractaria y TENMO, y procedentes de la experiencia poscomercialización**

Clasificación de órganos del sistema MedDRA: Infecciones e infestaciones: Frecuentes: Neumonía, infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, nasofaringitis, infección del tracto urinario, herpes bucal; Poco frecuentes: Infección meningocócica^b, sepsis, shock séptico, peritonitis, infección del tracto respiratorio inferior, infección fúngica, infección vírica, absceso^a, celulitis, gripe, infección gastrointestinal, cistitis, infección, sinusitis; Raras: Infección por *Aspergillus*^c, artritis bacteriana^c, infección gonocócica del tracto genitourinario, infección por *Haemophilus influenzae*, impétigo, gingivitis; Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos): Raras: Melanoma maligno, síndrome mielodisplásico; Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Frecuentes: Leucopenia, anemia; Poco frecuentes: Trombocitopenia, linfopenia; Raras: Hemólisis*, factor de coagulación anormal, aglutinación de eritrocitos, coagulopatía; Trastornos del sistema inmunológico: Poco frecuentes: Reacción anafiláctica, hipersensibilidad; Trastornos endocrinos: Raras: Enfermedad de Graves-Basedow; Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Poco frecuentes: Apetito disminuido; Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: Insomnio; Poco frecuentes: Depresión, ansiedad, cambios de humor; Raras: Sueños anormales, alteraciones del sueño; Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: Cefalea; Frecuentes: Mareos, disgeusia; Poco frecuentes: Parestesia, temblor; Raras: Síncope; Trastornos oculares: Poco frecuentes: Visión borrosa; Raras: Irritación de la conjuntiva; Trastornos del oído y del laberinto: Poco frecuentes: Acúfenos, vértigo; Trastornos cardíacos: Poco frecuentes: Palpitaciones; Trastornos vasculares: Frecuentes: Hipertensión; Poco frecuentes: Hipertensión maligna, hipotensión, sofocos, trastorno venoso; Raras: Hematoma; Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: Tos, dolor bucofaríngeo; Poco frecuentes: Disnea, epistaxis, irritación de la garganta, congestión nasal, rinorrea; Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal; Poco frecuentes: Estreñimiento, dispepsia, distensión abdominal; Raras: Reflujo gastroesofágico, dolor gingival; Trastornos hepato biliares: Raras: Ictericia; Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: Exantema, prurito, alopecia; Poco frecuentes: Urticaria, eritema, petequias, hiperhidrosis, sequedad de la piel; Raras: Dermatitis, despigmentación de la piel; Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: Artralgia, dolor muscular; Poco frecuentes: Calambres musculares, dolor óseo, dolor de espalda, dolor en el cuello, hinchazón de las articulaciones, dolor de las extremidades; Raras: Trismus; Trastornos renales y urinarios: Poco frecuentes: Insuficiencia renal, disuria, hematuria; Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Poco frecuentes: Erección espontánea; Raras: Trastornos menstruales; Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: Frecuentes: Pirexia, fatiga, enfermedad pseudogripal; Poco frecuentes: Edema, molestias torácicas, astenia, dolor torácico, dolor en el lugar de la perfusión, escalofríos; Raras: Extravasación, parestesia en el lugar de la perfusión, sensación de calor; Exploraciones complementarias: Poco frecuentes: Incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la gamma-glutamyltransferasa, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina; Raras: Test de Coombs positivo^c; Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Poco frecuentes: Reacciones relacionadas con la perfusión. Estudios incluidos: asma (C07-002), SHUa (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomiositis (C99-006), MGg (C08-001, ECU-MG-

301, ECU-MG-302), trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO) (ECU-NMO-301), glomerulonefritis membranosa idiopática (GNMI) (C99-004, E99-004), HPN (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoriasis (C99-007), artritis reumatoide (AR) (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), SHU por *E. coli* productora de la toxina tipo Shiga (STEC-SHU) (C11-001), lupus eritematoso sistémico (LES) (C97-002). MedDRA versión 21.0.

*Ver párrafo “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”. ^a Absceso incluye el siguiente grupo de términos preferentes (PT): absceso en extremidad, absceso colónico, absceso renal, absceso subcutáneo, absceso dental, absceso hepatoesplénico, absceso perirrectal, absceso rectal. ^b Infección meningocócica incluye el siguiente grupo de PT: infección meningocócica, sepsis meningocócica, meningitis meningocócica, infección por *Neisseria*. ^c Reacciones adversas al medicamento (RAM) identificadas en los informes poscomercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas En todos los ensayos clínicos, la reacción adversa más grave fue la sepsis meningocócica que se presenta con frecuencia en las infecciones meningocócicas de pacientes tratados con Soliris (ver sección 4.4). Se han notificado otros casos de especies de *Neisseria*, incluida la sepsis por *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava* y *Neisseria* spp sin especificar. Se detectaron anticuerpos a Soliris en un 2 % de los pacientes con HPN utilizando un ensayo ELISA, y en un 3 % de los pacientes con SHUa y un 2 % de los pacientes con TENMO utilizando un ensayo de puente por ECL. En los estudios controlados con placebo de MGg refractaria no se observaron anticuerpos frente al medicamento. Como ocurre con todas las proteínas, existe un potencial de inmunogenicidad. En los ensayos clínicos de HPN, los casos de hemólisis han sido notificados en el contexto de olvido o retraso de la administración de la dosis de Soliris (ver también sección 4.4). En los ensayos clínicos de SHUa, los casos de complicaciones por microangiopatía trombótica han sido notificados en el contexto de la omisión o retraso de la dosis de Soliris (ver también sección 4.4). Población pediátrica En pacientes pediátricos y adolescentes con HPN (de 11 a menores de 18 años de edad) incluidos en el estudio M07-005 de población pediátrica con HPN, el perfil de seguridad fue similar al perfil observado en la población de pacientes adultos con HPN. La reacción adversa reportada más frecuente en la población pediátrica fue dolor de cabeza. En pacientes pediátricos con SHUa (de 2 meses a menores de 18 años de edad) incluidos en los estudios C08-002, C08-003, C09-001r y C10-003, el perfil de seguridad resultó similar al observado en pacientes adultos con SHUa. El perfil de seguridad en los diferentes subgrupos de edad pediátrica resultó similar. No se ha estudiado Soliris en pacientes pediátricos con MGg refractaria o con TENMO. Población de edad avanzada No se notificaron diferencias globales de seguridad entre los pacientes con MGg refractaria de edad avanzada (≥ 65 años) y los más jóvenes (< 65 años).

Pacientes con otras enfermedades Datos de seguridad obtenidos de otros ensayos clínicos Se han obtenido datos de seguridad suplementarios de 12 estudios clínicos completados en los que 934 pacientes con otras enfermedades distintas de la HPN, SHUa, MGg refractaria o TENMO fueron expuestos a eculizumab. Un paciente no vacunado al que se diagnosticó glomerulonefropatía membranosa idiopática desarrolló meningitis meningocócica. Las reacciones adversas notificadas en pacientes con enfermedades distintas de la HPN, SHUa, MGg refractaria o TENMO fueron similares a las que se notificaron en pacientes con HPN, SHUa, MGg refractaria o TENMO (ver Tabla 1 arriba). No han aparecido reacciones adversas específicas de estos estudios clínicos. Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis No se han notificado casos de sobredosis. **6.DATOS FARMACÉUTICOS** **6.1 Lista de excipientes** Fosfato sódico, monobásico; Fosfato sódico, dibásico; Cloruro sódico; Polisorbato 80; Agua para preparaciones inyectables **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez 30 meses. Tras la dilución, el medicamento debe utilizarse inmediatamente.

Sin embargo, se ha demostrado su estabilidad química y física durante 24 horas a 2-8 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Los viales de Soliris pueden mantenerse en el envase original fuera de la nevera **durante un único periodo de tiempo de hasta 3 días**. Al final de este periodo, el producto se puede volver a guardar en la nevera. Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza** y

contenido del envase 30 ml de concentrado en un vial (vidrio de tipo I) con un tapón (butilo siliconizado) y un precinto (aluminio) con tapa levadiza (polipropileno). Tamaño de envase de un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de la administración, hay que inspeccionar visualmente la solución de Soliris para comprobar que no presente partículas o cambios de color. *Instrucciones:* La reconstitución y la dilución deben realizarse de acuerdo con las normas de buenas prácticas, especialmente en lo referente a la asepsia.

Extraiga del vial o los viales la cantidad total de Soliris utilizando una jeringa estéril. Transfiera la dosis recomendada a una bolsa de perfusión. Diluya Soliris hasta alcanzar una concentración final de 5 mg/ml mediante la adición a la bolsa de perfusión utilizando como diluyente cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) solución para inyección, cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45 %) solución para inyección o solución glucosada al 5 %, en agua como diluyente. El volumen final de una solución diluida de 5 mg/ml es de 60 ml para las dosis de 300 mg, 120 ml para las dosis de 600 mg, 180 ml para las dosis de 900 mg y 240 ml para las dosis de 1200 mg. La solución debe ser transparente e incolora. Agite suavemente la bolsa de perfusión con la solución diluida para asegurarse de que el producto y el disolvente quedan bien mezclados. Deje que la solución diluida se atempere antes de administrarla, dejándola a temperatura ambiente. Deseche el medicamento que haya quedado en el vial, ya que no contiene conservantes. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7.TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Alexion Europe SAS; 103-105 rue Anatole France; 92300 Levallois-Perret; FRANCIA

8.NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EU/1/07/393/001

9.FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN Fecha de la primera autorización:

20/junio/2007 Fecha de la última renovación: 18/junio/2012

10.FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO 01/09/2022 La información detallada de este medicamento está disponible en la página web

de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>, y en la página web de la

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

11.PRESENTACIÓN Y PRECIO Soliris 300 mg concentrado para solución para perfusión. PVL: 4.450,00 €. Las indicaciones de Miastenia gravis generalizada (MGg) refractaria y Trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO) no están incluidas en la prestación farmacéutica por el Sistema Nacional de Salud.

12.RÉGIMEN PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario.