

**BEKEMV****ECULIZUMAB 300 mg (10 mg/mL)**

Concentrado Para Solución Para Infusión

Para uso intravenoso después de la dilución

Elaborado en Irlanda

Venta Bajo Receta Archivada

**FORMULACIÓN CUALITATIVA-CUANTITATIVA**

Cada vial de 30 mL of BEKEMV contiene:

Eculizumab 300 mg, Excipientes: Sorbitol 1500 mg, Ácido acético glacial 18,0 mg, Polisorbato 80 3,0 mg, Edetato disódico 0,6 mg, Hidróxido de sodio c.s., Agua para inyección c.s.p. 30 mL

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agentes inmunosupresores selectivos, Código ATC: L04AA25

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

BEKEMV 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)

BEKEMV está indicado en adultos para el tratamiento de:

- Miastenia Gravis generalizada (MGg) refractaria en pacientes con anticuerpos positivos frente a los 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.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

BEKEMV debe ser administrado por un profesional de la salud y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos hematológicos, renales, neuromusculares o neuro-inflamatorios.

Se puede considerar la administración de la infusión en el domicilio en aquellos pacientes que hayan tolerado bien las infusiones en el hospital. La decisión que un paciente reciba las infusiones en su domicilio se debe tomar después de la evaluación y recomendación del médico tratante. Las infusiones en el domicilio deben ser administradas por un profesional sanitario calificado.

**Posología****Pacientes Adultos:****En Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN):**

La pauta posológica en la HPN para pacientes adultos ( $\geq 18$  años) comprende una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: 600 mg de BEKEMV mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos de duración (35 minutos  $\pm$  10 minutos) cada semana durante las primeras 4 semanas.
- Fase de mantenimiento: 900 mg de BEKEMV mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos  $\pm$  10 minutos) en la quinta semana, seguida de una administración de 900 mg de BEKEMV mediante infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos  $\pm$  10 minutos) cada  $14 \pm 2$  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 ( $\geq 18$  años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: 900 mg de BEKEMV mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos de duración (35 minutos  $\pm$  10 minutos) cada semana durante las primeras 4 semanas.
- Fase de mantenimiento: 1.200 mg de BEKEMV mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos  $\pm$  10 minutos) en la quinta semana, seguida de 1.200 mg de BEKEMV mediante infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos  $\pm$  10 minutos) cada 14  $\pm$  2 días.

**Pacientes pediátricos con HPN y SHUa:**

Los pacientes pediátricos con HPN y SHUa con un peso corporal  $\geq 40$  kg se tratan con las recomendaciones de dosis para adultos, respectivamente.

En pacientes pediátricos mayores a los dos años de edad con HPN y SHUa con un peso corporal inferior a 40 kg, la pauta posológica de BEKEMV consiste en:

Peso Corporal del Paciente	Fase Inicial	Fase de Mantenimiento
30 a < 40 kg	600 mg semanal $\times$ 2	900 mg en la semana 3; luego 900 mg cada 2 semanas
20 a < 30 kg	600 mg semanal $\times$ 2	600 mg en la semana 3; luego 600 mg cada 2 semanas
10 a < 20 kg	600 mg semanal $\times$ 1	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 2 semanas
5 a < 10 kg	300 mg semanal $\times$ 1	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 3 semanas

Eculizumab 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.

Eculizumab 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 BEKEMV en caso de tratamiento concomitante con PF/RP/IPF (plasmaféresis o recambio plasmático, o infusión de plasma fresco congelado):

Tipo de Intervención Plasmática	Última Dosis de BEKEMV	Dosis Adicional de BEKEMV por Cada Intervención de PF/RP/IPF	Pauta de la Dosis Adicional de BEKEMV
Plasmaféresis o recambio plasmático	300 mg	300 mg por cada sesión de plasmaféresis o recambio plasmático	Dentro de los 60 minutos después de cada plasmaféresis o recambio plasmático
	$\geq 600$ mg	600 mg por cada sesión de plasmaféresis o recambio plasmático	

<b>Tipo de Intervención Plasmática</b>	<b>Última Dosis de BEKEMV</b>	<b>Dosis Adicional de BEKEMV por Cada Intervención de PF/RP/IPF</b>	<b>Pauta de la Dosis Adicional de BEKEMV</b>
Infusión de plasma fresco congelado	≥ 300 mg	300 mg por infusión de plasma fresco congelado	60 minutos previo a cada infusión de plasma fresco congelado

### **Seguimiento del Tratamiento**

Los pacientes con SHUa deben ser controlados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT). (Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo: Controles de laboratorio en SHUa).

Se recomienda el tratamiento con BEKEMV durante toda la vida del paciente, a menos que la interrupción de BEKEMV esté clínicamente indicada (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### *Población de edad avanzada*

BEKEMV puede administrarse a pacientes mayores de 65 años de edad. No hay indicios que sugieran la necesidad de precauciones especiales en personas de edad avanzada, si bien la experiencia con eculizumab en esta población de pacientes es todavía escasa.

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Insuficiencia hepática*

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

### **Modo de administración**

No se debe administrar mediante inyección intravenosa directa en la vía ni mediante inyección en bolo. BEKEMV solo debe administrarse mediante infusión intravenosa según se describe a continuación.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

La solución diluida de BEKEMV se administrará mediante infusión 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 infusión. No es necesario proteger de la luz la solución diluida de BEKEMV durante la administración al paciente.

Los pacientes deben permanecer en observación durante una hora después de la infusión. Si se produce un evento adverso durante la administración de BEKEMV, se interrumpirá la infusión o se reducirá la velocidad, según el criterio del médico. Si se reduce la velocidad, la duración total de la infusión 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 infusión en el domicilio, se recomiendan precauciones adicionales para la infusión en el domicilio como la disponibilidad de tratamiento de emergencia para las reacciones asociadas a la infusión o anafilaxia. Las reacciones asociadas

a la infusión se describen en las secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Eventos adversos.

#### *MGg Refractaria*

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente al cabo de 12 semanas de tratamiento con eculizumab. Se debe considerar la discontinuación del tratamiento en aquellos pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico al cabo de 12 semanas.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al eculizumab o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Formulación Cualitativa-Cuantitativa.

BEKEMV está contraindicado en bebés y niños menores de 2 años de edad, ya que pueden tener intolerancia hereditaria a la fructosa (IFH) no diagnosticada. Los medicamentos que contienen sorbitol/fructosa administrados por vía intravenosa, por lo tanto, pueden poner en peligro la vida y están contraindicados en esta población (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

El tratamiento con BEKEMV no debe ser iniciado en pacientes (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo):

- 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.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

#### ***Trazabilidad***

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

No es esperable que BEKEMV afecte al componente aplásico de la anemia en pacientes con HPN.

#### ***Infección Meningocócica***

Debido a su mecanismo de acción, el uso de eculizumab 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 BEKEMV, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con BEKEMV sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que vayan a iniciar el tratamiento con BEKEMV 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 eculizumab. La sepsis se presenta con frecuencia en las infecciones meningocócicas de pacientes tratados con eculizumab (ver sección Eventos adversos). Todos los pacientes deben ser controlados 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 BEKEMV.

### ***Otras Infecciones Sistémicas***

Debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con BEKEMV 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 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 a la Infusión***

La administración de BEKEMV puede causar reacciones asociadas a la infusión o inmunogenicidad, con el riesgo resultante de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia). En los estudios clínicos, un paciente con MGg (0,9%) experimentó una reacción debida a la infusión que obligó a interrumpir la administración de eculizumab. Ningún paciente con HPN, SHUa o TENMO experimentó una reacción debida a la infusión que obligara a interrumpir la administración de eculizumab. Se debe interrumpir la administración de BEKEMV en todos los pacientes que experimenten reacciones graves a la infusión y se debe administrar la terapia médica adecuada.

### ***Inmunogenicidad***

En todos los estudios clínicos, se han detectado respuestas de anticuerpos poco frecuentes en pacientes tratados con el eculizumab de referencia. En estudios de HPN controlados con placebo se han notificado una baja respuesta de anticuerpos con una frecuencia (3,4%) similar a la del placebo (4,8%).

En pacientes con SHUa tratados con el eculizumab de referencia, se detectaron anticuerpos contra eculizumab en 3/100 (3%) mediante el ensayo de formato de puente de electroquimioluminiscencia (ECL). 1/100 (1%) de los pacientes con SHUa tuvieron valores bajos positivos para anticuerpos neutralizantes.

En un estudio controlado con placebo de MGg refractaria, ninguno (0/62) de los pacientes tratados con el eculizumab de referencia mostró una respuesta de anticuerpos antidroga durante el tratamiento activo de 26 semanas, mientras que en un estudio de extensión de MGg refractaria, un total del 2,6% en general fueron positivos para anticuerpos antidrogas (ADAs) en cualquier visita posterior al inicio. Los resultados positivos de ADA parecieron ser transitorios, ya que no se observaron títulos positivos en las visitas posteriores, y no hubo hallazgos clínicos en estos pacientes que sugirieran un efecto de los títulos positivos de anticuerpos antidrogas (ADA).

En un estudio controlado con placebo de TENMO, 2/95 (2,1%) de los pacientes tratados con el eculizumab de referencia mostraron una respuesta de anticuerpos antifármaco después del inicio. Ambos pacientes fueron negativos para anticuerpos neutralizantes. Las muestras

positivas de ADA fueron de título bajo y transitorias. No se ha observado una correlación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los eventos adversos.

En el estudio 20150168 en pacientes con HPN, utilizando un inmunoensayo, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la inmunogenicidad entre los grupos de tratamiento con BEKEMV y el eculizumab de referencia. En general, hasta el final del estudio (*EOS*), todos los sujetos (100%) obtuvieron al menos un resultado de anticuerpos antidrogas (ADA) en el estudio. Ningún sujeto en ninguno de los grupos de tratamiento dio positivo para ADA vinculantes preexistentes o ADA neutralizantes al inicio del estudio. De los sujetos con un resultado postbasal a través de *EOS*, dos (9,1%) sujetos en el grupo de tratamiento de referencia con eculizumab/BEKEMV dieron positivo en la unión de ADA (uno en el punto temporal de la semana 55 y uno en el punto temporal de la semana 77). Para ambos sujetos, se observó positividad para la unión de ADA después del cruce en el tratamiento con BEKEMV. Los resultados fueron transitorios (por ejemplo, resultados negativos en el último punto de control del sujeto) para ambos sujetos. Ninguno de los sujetos experimentó eventos adversos graves relacionados con los ADA transitorios. De los sujetos con un resultado posterior a la línea de base a través de *EOS*, ningún sujeto en ninguno de los grupos de tratamiento dio positivo en ADA neutralizantes o ADA potenciados por el tratamiento. Se desconoce la importancia clínica de estas respuestas de anticuerpos anti-producto a BEKEMV.

Los resultados del ensayo de inmunogenicidad dependen en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del método de ensayo y pueden verse influidos por varios factores, que incluyen el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra BEKEMV con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser errónea.

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. Las diferencias en la metodología de ensayo para medir la inmunogenicidad impiden la comparación directa de las tasas de inmunogenicidad entre BEKEMV y el eculizumab de referencia u otros productos biológicos en diferentes estudios. En 20150168, se determinó la actividad de unión de anticuerpos antidrogas (ADA) mediante el uso de un inmunoensayo puente basado en electroquimioluminiscencia (ECL) para detectar anticuerpos capaces de unirse a BEKEMV, y se determinó la neutralización de la actividad de ADA mediante el uso de un ensayo de unión a diana no basado en células.

### ***Vacunación***

Se recomienda que antes de empezar el tratamiento con BEKEMV, 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 BEKEMV a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con BEKEMV sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que inicien el tratamiento con BEKEMV 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 de edad 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, los pacientes se deben controlar estrechamente después de la vacunación recomendada para detectar síntomas de la enfermedad.

#### ***Tratamiento Anticoagulante***

El tratamiento con BEKEMV no debería alterar el tratamiento con anticoagulantes.

#### ***Tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa***

##### ***MGg Refractaria***

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

##### ***Trastorno del Espectro de Neuromielitis Óptica***

Cuando se reduce o se discontinúa el tratamiento inmunosupresor, se debe controlar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de una posible recidiva del TENMO.

#### ***Control de las Pruebas de Laboratorio en HPN***

Los pacientes con HPN deben ser controlados 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 BEKEMV, 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  $14 \pm 2$  días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

#### ***Control de las Pruebas de Laboratorio en SHUa***

Los pacientes con SHUa que reciben tratamiento con BEKEMV deben ser controlados en busca de microangiopatía trombótica midiendo el recuento de plaquetas, la LDH sérica y la creatinina sérica, y pueden requerir un ajuste de la dosis dentro del programa de dosificación recomendado de  $14 \pm 2$  días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

#### ***Discontinuación del Tratamiento en la HPN***

Se controlará estrechamente a los pacientes con HPN que interrumpan el tratamiento con BEKEMV 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 BEKEMV durante un mínimo de 8 semanas para detectar una posible hemólisis grave y otras reacciones.

Si tras la interrupción de BEKEMV 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 BEKEMV. En los estudios clínicos en HPN, 16 pacientes interrumpieron el tratamiento con eculizumab. No se observó en ellos hemólisis grave.

### ***Discontinuación del Tratamiento en la 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 eculizumab 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 dos MAT graves en dos pacientes adicionales que recibieron una dosis reducida de eculizumab fuera del régimen de dosificación autorizado (ver sección Posología y modo de administración). 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 eculizumab tras la interrupción, un paciente progresó a insuficiencia renal terminal.

Si los pacientes con SHUa suspenden el tratamiento con eculizumab deben ser controlados estrechamente para detectar signos y síntomas de complicaciones graves por microangiopatía trombótica. Tras la interrupción de BEKEMV, el control 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 dos 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 BEKEMV, debe considerarse reanudar el tratamiento con BEKEMV, tratamiento de soporte con intercambio plasmático o infusión de plasma, o medidas de apoyo órgano-específicas, incluido el apoyo con diálisis renal, apoyo respiratorio con ventilación mecánica o la anticoagulación.

### ***Discontinuación del Tratamiento en la MGg refractaria***

El uso de eculizumab 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 interrumpan el tratamiento con BEKEMV para detectar signos y síntomas de exacerbación de la enfermedad.

### ***Discontinuación del Tratamiento en el TENMO***

El uso de eculizumab 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 eculizumab. Se debe controlar estrechamente a los pacientes que interrumpan el tratamiento con BEKEMV para detectar signos y síntomas de una posible recidiva del TENMO.



### ***Excipientes***

#### ***Sorbitol***

La formulación de BEKEMV contiene 50 mg de sorbitol en cada mL. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben recibir este medicamento a menos que sea estrictamente necesario. Se debe realizar un historial detallado de cada paciente con respecto a los síntomas de IHF antes de la administración de este medicamento.

#### ***Sodio***

Los viales de BEKEMV contienen menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente “libre de sodio”.

### **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

No se han realizado estudios de interacciones. Dado el posible efecto inhibitor del 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 lo tanto, reducir las concentraciones séricas de eculizumab.

### **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 lo 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 guías locales.

No se han realizado estudios en animales para la reproducción con eculizumab (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

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, BEKEMV 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 al eculizumab o a la propia afección subyacente de la madre.

#### ***Fertilidad***

No se han realizado estudios específicos de eculizumab sobre la fertilidad.

## EFFECTOS SOBRE LA HABILIDAD PARA MANEJAR Y UTILIZAR MAQUINARIAS

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

### EVENTOS ADVERSOS

#### *Resumen del perfil de seguridad*

Se obtuvieron datos de seguridad complementarios de 31 estudios clínicos completados que incluyeron 1.503 pacientes expuestos al eculizumab de referencia en poblaciones con enfermedades mediadas por el complemento, incluyendo HPN, SHUa, MGg refractaria y TENMO. La reacción adversa más frecuente fue la cefalea (tuvo lugar principalmente en la fase de inicio de la administración) y la reacción adversa más grave fue la sepsis meningocócica.

#### *Listado tabulado de reacciones adversas*

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas observadas en la notificación espontánea y en los estudios clínicos completados de eculizumab, incluidos estudios en HPN, SHUa, MGg refractaria y TENMO. Se enumeran, siguiendo la clasificación por órganos y sistemas y el término preferente, 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 estudios clínicos del eculizumab de referencia, que incluyen pacientes con HPN, SHUa, MGg refractaria y TENMO, y procedentes de la experiencia post-comercialización

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas MedDRA</b>	<b>Muy Frecuentes (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Frecuentes (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Poco Frecuentes (<math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raras (<math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>
Infecciones e infestaciones		Neumonía, Infección del tracto respiratorio superior, Bronquitis, Nasofaringitis, Infección del tracto urinario, Herpes bucal	Infección meningocócica <sup>b</sup> , Sepsis, Shock séptico, Peritonitis, Infección del tracto respiratorio inferior, Infección fúngica, Infección viral, Absceso <sup>a</sup> , Celulitis, Gripe, Infección gastrointestinal, Cistitis, Infección, Sinusitis	Infección por <i>Aspergillus</i> <sup>c</sup> , Artritis bacteriana <sup>c</sup> , Infección gonocócica del tracto genitourinario, Infección por <i>Haemophilus influenzae</i> , Impétigo, Gingivitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)				Melanoma maligno, Síndrome mielodisplásico

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas MedDRA</b>	<b>Muy Frecuentes (≥ 1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥ 1/100 a &lt; 1/10)</b>	<b>Poco Frecuentes (≥ 1/1.000 a &lt; 1/100)</b>	<b>Raras (≥ 1/10.000 a &lt; 1/1.000)</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, Anemia	Trombocitopenia, Linfopenia	Hemolisis*, Factor de coagulación anormal, Aglutinación de eritrocitos, Coagulopatía
Trastornos del sistema inmune			Reacción anafiláctica, Hipersensibilidad	
Trastornos endócrinos				Enfermedad de Basedow
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Depresión, Ansiedad, Cambios de humor	Sueños anormales, Alteración del sueño
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos, Disgeusia	Parestesia, Temblor	Síncope
Trastornos oculares			Visión borrosa	Irritación de la conjuntiva
Trastornos del oído y el laberinto			Tinnitus, Vértigo	
Trastornos cardíacos			Palpitación	
Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipertensión maligna, Hipotensión, Sofocos, Trastorno venoso	Hematoma
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, Dolor bucofaringeo	Disnea, Epistaxis, Irritación de la garganta, Congestión nasal, Rinorrea	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, Vómitos, Nauseas, Dolor abdominal	Constipación, Dispepsia, Distensión abdominal	Reflujo gastroesofágico, Dolor gingival
Trastornos hepatobiliares				Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, Prurito, Alopecia	Urticaria, Eritema, Petequia, Hiperhidrosis, Sequedad de la piel	Dermatitis, Despigmentación de la piel
Trastornos		Artralgia,	Calambres	Trismus

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas MedDRA</b>	<b>Muy Frecuentes (≥ 1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥ 1/100 a &lt; 1/10)</b>	<b>Poco Frecuentes (≥ 1/1.000 a &lt; 1/100)</b>	<b>Raras (≥ 1/10.000 a &lt; 1/1.000)</b>
musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Mialgia	musculares, Dolor óseo, Dolor de espalda, Dolor en el cuello, Hinchazón de las inflamaciones, Dolor en las extremidades	
Trastornos renales y urinarias			Insuficiencia renal, Disuria, Hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Erección espontánea	Trastornos menstruales
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración		Pirexia, Fatiga, Enfermedad pseudogripal	Edema, Molestias torácicas, Astenia, Dolor torácico, Dolor en el sitio de la infusión, Escalofríos	Extravasación, Parestesia en el sitio de la infusión, Sensación de calor
Investigaciones			Incremento de la alanina aminotransferasa, Incremento de la aspartato aminotransferasa, Incremento de la gamma-glutamilttransferasa, Disminución del hematocrito, Disminución de la hemoglobina	Test de Coombs positivo <sup>c</sup>
Lesiones, traumáticas e intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos terapéuticos			Reacciones relacionadas con la infusión	

\*Ver párrafo “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”. <sup>a</sup> 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. <sup>b</sup> Infección meningocócica incluye el siguiente grupo de PT: infección meningocócica, sepsis meningocócica, meningitis meningocócica, infección por Neisseria.

<sup>c</sup> Reacciones adversas al medicamento (RAM) identificadas en los informes post-comercialización.

Los eventos adversos de BEKEMV se determinaron en base a los datos del estudio 20150168, un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, con control activo, cruzado de 2 períodos, en sujetos adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Los 42 sujetos aleatorizados fueron tratados con el producto en investigación y se incluyeron en el grupo de análisis de seguridad. Para los resultados de seguridad durante el transcurso de todo el estudio, los sujetos se incluyeron en los grupos de BEKEMV y el de eculizumab de referencia si recibieron al menos una dosis del producto en investigación respectivo en el Período 1 o el Período 2. Los eventos adversos se asignaron al grupo real de tratamiento que el sujeto estaba recibiendo en el momento del evento. En la Tabla 2 se muestra un resumen general de los eventos adversos hasta el final del estudio (EOS). La duración de la exposición al producto durante todo el estudio fue similar entre los grupos de tratamiento BEKEMV/eculizumab de referencia y eculizumab de referencia/BEKEMV.

A través de EOS, los eventos adversos informados con mayor frecuencia ( $\geq 20\%$ ) fueron nasofaringitis y pirexia en sujetos que recibieron BEKEMV, y dolor de cabeza en sujetos que recibieron eculizumab de referencia. En general a través de la EOS, siete (17,1%) sujetos experimentaron un total de 14 eventos adversos graves (insuficiencia cardíaca, colecistitis, gastroenteritis, vértigo del sistema nervioso central (SNC), anemia, COVID-19, lesión de menisco y depresión), mientras recibían BEKEMV, y dos (4,8%) sujetos experimentaron un total de 5 eventos adversos graves (anemia, insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca crónica) mientras recibían eculizumab de referencia. Más sujetos que recibieron tratamiento con BEKEMV experimentaron eventos adversos graves en comparación con los sujetos que recibieron tratamiento con eculizumab de referencia; sin embargo, se determinó que estos eventos se confundieron con otros factores (por ejemplo, antecedentes médicos) o eran esperables en la población con HPN (por ejemplo, anemia). La revisión de los eventos adversos graves individuales no identificó ningún patrón nuevo o problemas de seguridad, y no se encontró que las diferencias numéricas en la frecuencia de los eventos adversos entre los grupos de tratamiento fueran clínicamente significativas. El perfil de seguridad general de BEKEMV observado en este estudio es similar al del eculizumab de referencia.

Tabla 2. Resumen General de Eventos Adversos a través del EOS (Grupo de Análisis de Seguridad)

<b>Categoría de Evento Adverso</b>	<b>BEKEMV (N = 41) n (%)</b>	<b>Ecuzumab de Referencia (N = 42) n (%)</b>
Cualquier evento adverso	33 (80,5)	39 (92,9)
Cualquier grado $\geq 3$ de evento adverso	8 (19,5)	12 (28,6)
Cualquier evento adverso fatal	0 (0,0)	0 (0,0)
Cualquier evento adverso grave	7 (17,1)	2 (4,8)
Cualquier evento adverso que lleva a la discontinuación del IP/estudio	0 (0,0)	1 (2,4)
<b>Más frecuentes EAs (<math>\geq 20\%</math>)</b>		
Nasofaringitis	9 (22,0)	3 (7,1)
Pirexia	9 (22,0)	2 (4,8)
Cefalea	5 (12,2)	10 (23,8)
<b>TEAEs con la mayor diferencia entre grupos (<math>\geq 10\%</math>)</b>		
Nasofaringitis	9 (22,0)	3 (7,1)
Pirexia	9 (22,0)	2 (4,8)

Cefalea	5 (12,2)	10 (23,8)
Hipertensión	0 (0)	6 (14,3)
Cualquier EOI	17 (41,5)	15 (35,7)
Evento adverso de reacción a la infusión <sup>a</sup>	15 (36,6)	15 (35,7)
Evento adverso de infección grave <sup>b</sup>	3 (7,3)	0 (0,0)

*AE* = evento adverso; *AMQ* = Consulta MedDRA de Amgen; *EOI* = evento de interés; *IP* = producto de investigación; *EOS* = fin del estudio; *MedDRA* = Diccionario Médico de Actividades Regulatorias; *SMQ* = Consulta MedDRA Estándarizada; *SOC* = sistema de clasificación de órganos; *TEAE* = eventos adversos emergentes del tratamiento

Nota: Solo se resumieron los eventos adversos emergentes del tratamiento. Para cada categoría, los sujetos se incluyeron solo una vez, incluso si experimentaron múltiples eventos en esa categoría.

<sup>a</sup> Identificado usando las estrategias de búsqueda de hipersensibilidad *SMQ* (amplio) y reacción a la infusión *AMQ* (amplio)

<sup>b</sup> Identificado usando la estrategia de búsqueda *SOC* (amplio) de infecciones e infestaciones

En general a través de *EOS*, quince (36,6%) sujetos que recibieron BEKEMV y quince (35,7%) sujetos que recibieron eculizumab de referencia experimentaron eventos según la estrategia de búsqueda de evento de interés (*EOI*) de reacción a la infusión, y los términos preferidos informados con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) con tratamiento BEKEMV incluyeron fatiga (4 de 41 sujetos, o 9,8%) y prurito (3 de 41 sujetos, o 7,3%).

Ningún sujeto informó reacción relacionada con la infusión, y solo un sujeto experimentó prurito ocular de grado 2 transitorio y enrojecimiento de grado 2 durante la administración de BEKEMV. Para *EOI* de infección grave, tres (7,3%) sujetos que recibieron BEKEMV experimentaron COVID-19 grave de grado 2, gastroenteritis grave de grado 2 e infección urinaria estreptocócica no grave de grado 3; ningún sujeto que recibió eculizumab de referencia experimentó eventos según la estrategia de búsqueda de *EOI* de infección grave. No hubo diferencias clínicamente relevantes en la incidencia o la naturaleza de los eventos recuperados por las estrategias de búsqueda de *EOI* entre los grupos de tratamiento.

#### *Descripción de reacciones adversas seleccionadas*

En todos los estudios clínicos, la reacción adversa más grave fue la sepsis meningocócica que se presenta con frecuencia en las infecciones meningocócicas de pacientes tratados con eculizumab (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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 al eculizumab de referencia 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 estudios clínicos de HPN, los casos de hemólisis han sido notificados en el contexto de olvido o retraso de la administración de la dosis de eculizumab (ver también sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

En los estudios 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 eculizumab (ver también sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

### *Población pediátrica*

En los pacientes pediátricos y adolescentes con HPN (de 11 años a menores de 18 años de edad) incluidos en el estudio con el eculizumab de referencia en 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 con el eculizumab de referencia, 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 al eculizumab 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 ( $\geq 65$  años) y los más jóvenes ( $< 65$  años).

### *Pacientes con otras enfermedades*

#### *Datos de Seguridad de Otros Estudios 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 glomérulo-nefropatía 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 2 arriba). No han aparecido reacciones adversas específicas de estos estudios clínicos.

### *Notificación de sospecha de reacciones adversas*

Es importante informar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Esto permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el Profesional de la Salud podrá completar el formulario publicado en el sitio web de la ANMAT:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> o llamando a ANMAT al 0800-333-1234.

## **SOBREDOSIS**

No se han notificado casos de sobredosis.

En caso de sobredosis, acudir al hospital más cercano o contactar con los siguientes Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández: (01) 4801-7767.

Alternativamente, otros centros de toxicología.

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### *Propiedades Farmacodinámicas*

BEKEMV es un anticuerpo monoclonal kappa IgG2/4 humanizado que se une al componente 5 del complemento humano (denominado "C5") con alta afinidad e inhibe su escisión, bloqueando así los efectos proinflamatorios y citolíticos de la activación terminal del complemento.

BEKEMV es un anticuerpo kappa recombinante humanizado de isotipo de inmunoglobulina monoclonal clase G subclase 2/4 (IgG2/4) que consta de 2 cadenas pesadas y 2 cadenas ligeras de la subclase kappa, expresadas en una línea celular de ovario de hámster chino (*CHO*). BEKEMV contiene 36 residuos de cisteína en total, que están involucrados en los enlaces disulfuro tanto dentro como entre cadenas. Cada cadena pesada contiene 448 aminoácidos con 4 disulfuros intracadena. Cada cadena ligera contiene 214 aminoácidos con 2 disulfuros intracadena.

La masa de BEKEMV predominante determinada experimentalmente es de 147.878 Da, de acuerdo con el valor teórico.

### ***Mecanismo de acción***

Eculizumab, el principio activo de BEKEMV, 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. Eculizumab preserva los primeros componentes de la activación del complemento que son esenciales para la opsonización de los microorganismos y la eliminación de inmunocomplejos.

En los pacientes con HPN, la activación incontrolada del complemento terminal y la consecuente hemólisis intravascular mediada por el complemento quedan bloqueadas mediante el tratamiento con eculizumab. En la mayoría de los pacientes con HPN, son suficientes concentraciones séricas de eculizumab de aproximadamente 35 microgramos/mL para lograr una inhibición prácticamente completa de la hemólisis intravascular.

En la HPN, la administración crónica de eculizumab produjo una reducción rápida y sostenida de la actividad hemolítica mediada por el complemento.

En los pacientes con SHUa, la activación incontrolada del complemento terminal y como consecuencia, la microangiopatía trombótica mediada por complemento resultante, están bloqueadas con el tratamiento con eculizumab.

Todos los pacientes a los que se les administró eculizumab siguiendo las recomendaciones posológicas demostraron una reducción rápida y sostenida de la actividad del complemento terminal. En todos los pacientes con SHUa, son suficientes concentraciones séricas de aproximadamente 50-100 microgramos/mL de eculizumab para lograr una inhibición prácticamente completa de la actividad del complemento terminal.

En SHUa, la administración crónica de eculizumab produjo una reducción rápida y sostenida de la microangiopatía trombótica mediada por el complemento.

En los pacientes con MGg refractaria, la activación incontrolada del complemento terminal causa lisis dependiente del complejo de ataque a la membrana (*MAC*) e inflamación dependiente de C5a en la unión neuromuscular (*NMJ*) que da lugar a un fallo en la transmisión neuromuscular. La administración crónica de eculizumab produce una inhibición inmediata, completa y sostenida de la actividad del complemento terminal (concentraciones séricas de eculizumab  $\geq$  116 microgramos/mL).

En los pacientes con TENMO, la activación incontrolada del complemento terminal producida por los 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 hematoencefálica, 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 (concentraciones séricas de eculizumab  $\geq$  116 microgramos/mL).



## ***Propiedades Farmacocinéticas***

### ***Farmacocinética y Metabolismo de los Medicamentos***

#### ***Biotransformación***

Los anticuerpos humanos sufren digestión endocítica en las células del sistema reticuloendotelial. Eculizumab contiene solo aminoácidos naturales y no tiene metabolitos activos conocidos. Los anticuerpos humanos se catabolizan principalmente por enzimas lisosómicas formando aminoácidos y péptidos pequeños.

#### ***Eliminación***

No se han realizado estudios específicos para evaluar las vías de excreción/eliminación hepática, renal, pulmonar ni gastrointestinal del eculizumab de referencia. En el riñón normal, los anticuerpos no se excretan y no se filtran debido a su tamaño.

#### ***Parámetros Farmacocinéticos***

Se ha utilizado un modelo monocompartimental para estimar los parámetros farmacocinéticos tras múltiples dosis en 40 pacientes con HPN. El clearance promedio fue de  $0,31 \pm 0,12$  mL/h/kg, el volumen medio de distribución fue de  $110,3 \pm 17,9$  mL/kg, y la semivida media de eliminación fue de  $11,3 \pm 3,4$  días. El estado de equilibrio se alcanza en 4 semanas con la pauta de administración para HPN en adultos.

En pacientes con HPN la actividad farmacodinámica presenta correlación directa con las concentraciones séricas de eculizumab, y el mantenimiento de las concentraciones mínimas por encima de  $\geq 35$  microgramos/mL provoca un bloqueo prácticamente completo de la actividad hemolítica en la mayoría de los pacientes con HPN.

Se realizó un segundo análisis farmacocinético poblacional con un modelo compartimental estándar sobre los datos farmacocinéticos de dosis múltiples de 37 pacientes con SHUa que recibieron el régimen de eculizumab de referencia recomendado en los estudios. En este modelo, el clearance del eculizumab de referencia para un paciente típico con SHUa que pesaba 70 kg fue de 0,0139 L/h y el volumen de distribución fue de 5,6 L. La vida media de eliminación fue de 297 h (aproximadamente 12,4 días).

El segundo modelo farmacocinético poblacional se aplicó a los datos farmacocinéticos de dosis múltiples de 22 pacientes pediátricos con SHUa que recibieron el régimen de eculizumab de referencia recomendado en SHUa. El clearance y el volumen de distribución de eculizumab dependen del peso, lo que forma la base para un régimen de dosificación basado en categorías de peso en pacientes pediátricos (ver la sección Posología y modo de administración). Los valores de clearance del eculizumab de referencia en pacientes pediátricos con SHUa fueron de 10,4, 5,3 y 2,2 mL/h con un peso corporal de 70, 30 y 10 kg, respectivamente; y los valores de volumen de distribución correspondientes fueron 5,23, 2,76 y 1,21 L, respectivamente. La vida media de eliminación correspondiente se mantuvo casi sin cambios dentro de un rango de 349 a 378 h (aproximadamente 14,5 a 15,8 días).

El clearance y la vida media del eculizumab de referencia también se evaluaron durante las intervenciones de plasmaféresis. El intercambio de plasma resultó en una disminución de aproximadamente el 50% en las concentraciones de eculizumab después de una intervención de 1 hora y la vida media de eliminación de eculizumab se redujo a 1,3 horas. Se recomienda una dosificación suplementaria cuando se administra BEKEMV a pacientes con SHUa que reciben infusión o intercambio de plasma (ver la sección Posología y modo de administración).

Todos los pacientes con SHUa tratados con eculizumab cuando se administró según las recomendaciones demostraron una reducción rápida y sostenida de la actividad terminal del complemento. En pacientes con SHUa, la actividad farmacodinámica se correlaciona directamente con las concentraciones séricas de eculizumab y el mantenimiento de niveles mínimos de aproximadamente 50-100 microgramos/mL da como resultado un bloqueo

esencialmente completo de la actividad terminal del complemento en todos los pacientes con SHUa.

Los parámetros farmacocinéticos son consistentes en las poblaciones de pacientes con HPN, SHUa, MGg refractarios y TENMO.

La actividad farmacodinámica medida por concentraciones de C5 libre de  $< 0,5$  ug/mL se correlaciona con un bloqueo esencialmente completo de la actividad del complemento terminal en pacientes con HPN, SHUa, MGg refractario y TENMO.

#### *Poblaciones Especiales*

No se han realizado estudios específicos para evaluar la farmacocinética de eculizumab en poblaciones especiales de pacientes identificadas por género, raza, edad (geriátrica) o la presencia de insuficiencia renal o hepática. El análisis farmacocinético poblacional de los datos recopilados en los estudios de pacientes con HPN, SHUa, MGg y TENMO mostró que el género, la raza, la edad (geriátrica) o la presencia de insuficiencia renal o hepática no influyen en la farmacocinética del eculizumab. El peso corporal fue una covariable significativa que resultó en un clearance de eculizumab más bajo en pacientes pediátricos que requerían una dosificación basada en el peso corporal para los pacientes pediátricos.

#### *Población Pediátrica*

La farmacocinética del eculizumab de referencia se evaluó en un estudio en pacientes pediátricos con HPN (de 11 a menos de 18 años de edad) y en pacientes pediátricos con SHUa (de 2 meses a menos de 18 años) con un régimen de dosis basado en el peso corporal.

El peso fue una covariable significativa que resultó en un clearance de eculizumab más bajo de 0,0105 L/h en los pacientes adolescentes con HPN. La dosificación para pacientes pediátricos  $< 40$  kg se basa en pacientes pediátricos con SHUa.

### **Datos de Similitud Clínica**

#### ***Datos de Similitud Farmacocinética***

La farmacocinética de BEKEMV es similar a Soliris, el eculizumab de referencia.

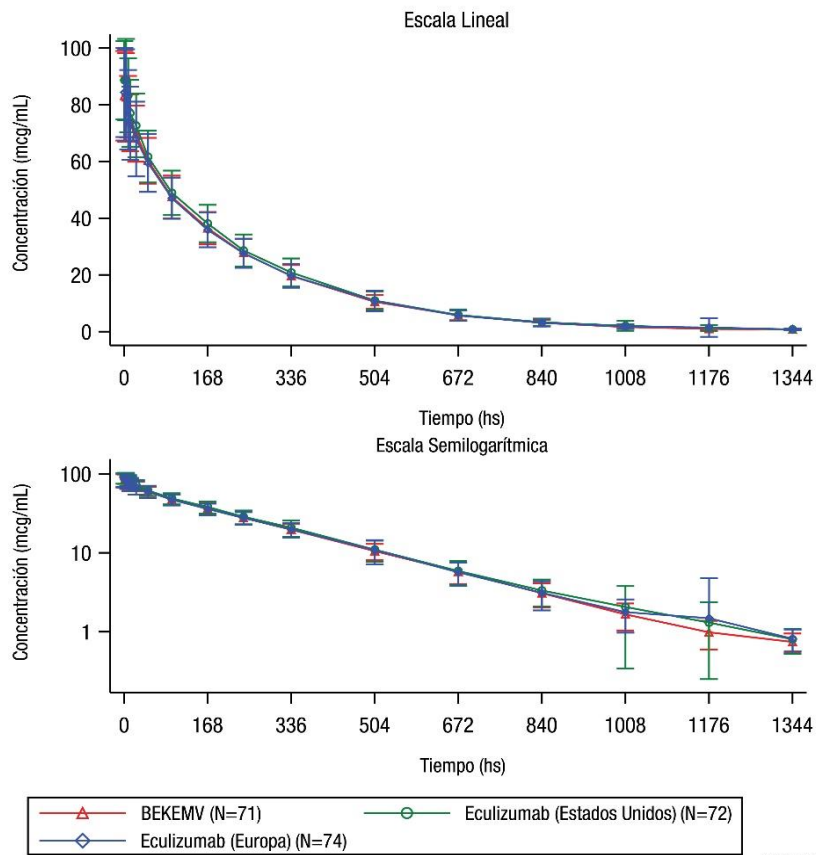
El estudio 20150164 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, de dosis única, de 3 brazos, de grupos paralelos en sujetos varones adultos sanos. El objetivo principal del estudio fue demostrar la similitud farmacocinética (*PK*) (evaluada principalmente por el área bajo la curva de concentración sérica-tiempo [*AUC*] desde el tiempo 0 extrapolada hasta el infinito [*AUC inf*]) de BEKEMV con el eculizumab de referencia autorizado por la *FDA* y el eculizumab de referencia autorizado en Europa, y entre el eculizumab de referencia autorizado por la *FDA* y el eculizumab de referencia autorizado en Europa.

En total, hubo 219 sujetos en el estudio. De los 219 sujetos, 217 (99,1%) fueron tratados con el producto en investigación y completaron la infusión. Se incluyó un total de 217 sujetos en la población de análisis de concentración de *PK* (todos los sujetos que recibieron cualquier cantidad de producto en investigación y que tenían al menos 1 concentración sérica notificada de eculizumab de referencia o BEKEMV).

Se desarrolló y validó un método bioanalítico para determinar las concentraciones séricas totales y libres de BEKEMV y del eculizumab de referencia (de Europa y de Estados Unidos).

Los perfiles promedio de concentración sérica total-tiempo para la población de concentración de *PK* después de una única infusión IV de los 3 tratamientos fueron similares y se superpusieron durante todo el curso del muestreo en la población general (ver Figura 1).

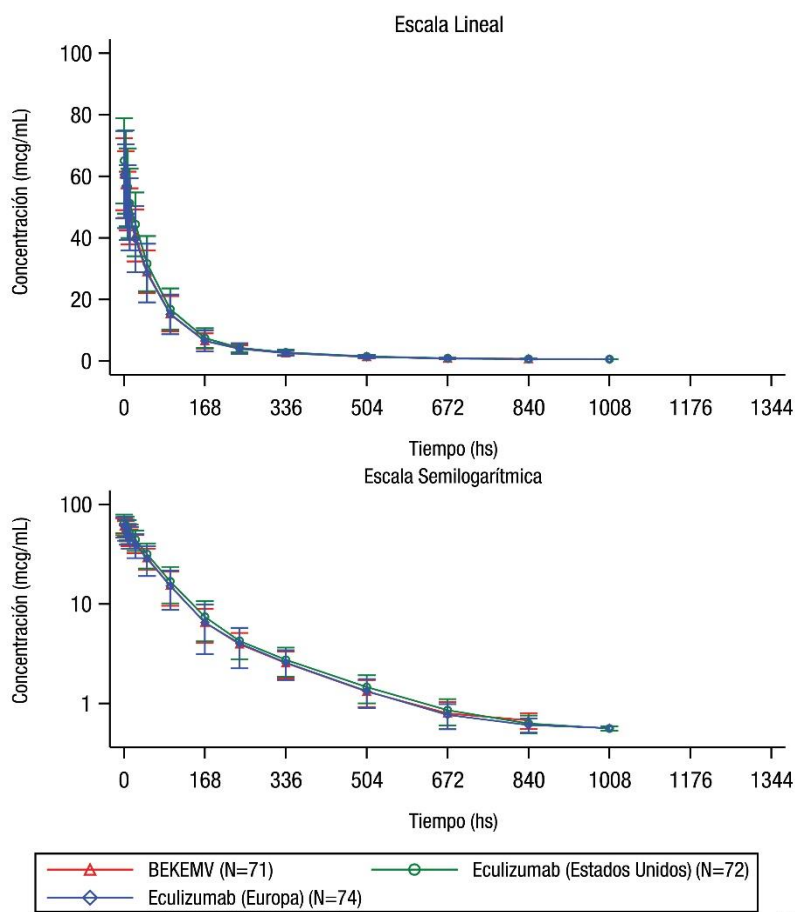
Figura 1. Media ( $\pm$ DE) de los Perfiles de Concentración Sérica Total – Tiempo de BEKEMV, de Eculizumab de Referencia (Estados Unidos) y Eculizumab de Referencia (Europa) (Estudio 20150164 Población de Concentración Farmacocinética (PK))



*PK* = farmacocinética; DE = desviación estándar

La media de los perfiles de concentración de suero libre - tiempo después de una sola infusión IV de los 3 tratamientos fueron similares y se superpusieron durante todo el curso del muestreo en la población general (ver la Figura 2).

Figura 2. Media ( $\pm$ DE) de los Perfiles de Concentración Sérica Libre – Tiempo de BEKEMV, de Eculizumab de Referencia (Estados Unidos), y Eculizumab de Referencia (Europa) (Estudio 20150164 Población Farmacocinética (PK) de Concentración Libre)



PK = farmacocinética; DE = desviación estándar

Para la comparación de BEKEMV con el eculizumab de referencia autorizado en los Estados Unidos, los intervalos de confianza (IC) del 90% de las proporciones de la media geométrica (GM) se mantuvieron completamente dentro de los criterios de bioequivalencia de 0,80 a 1,25 tanto para el parámetro farmacocinético primario ( $AUC_{inf}$ ) y los parámetros farmacocinéticos secundarios ( $AUC_{last}$  y  $C_{max}$ ), lo que confirma la similitud farmacocinética entre BEKEMV y el eculizumab de referencia autorizado en los Estados Unidos (ver Tabla 2). En promedio,  $AUC_{inf}$ ,  $C_{max}$  y  $AUC_{last}$  fueron solo un 4%, 5% y 4% más bajos, respectivamente, luego de una única infusión IV de BEKEMV en comparación con el eculizumab de referencia autorizado en los Estados Unidos.

Para la comparación de BEKEMV con el eculizumab de referencia autorizado en Europa, los IC del 90% de las proporciones de la media de mínimos cuadrados geométricos (LS) se mantuvieron completamente dentro de los criterios de bioequivalencia de 0,80 a 1,25 tanto para el parámetro farmacocinético primario ( $AUC_{inf}$ ) como para los parámetros farmacocinéticos secundarios ( $AUC_{last}$  y  $C_{max}$ ), lo que confirma la similitud farmacocinética entre BEKEMV y el eculizumab de referencia autorizado en Europa (ver Tabla 2). En promedio,  $AUC_{inf}$ ,  $C_{max}$  y  $AUC_{last}$  fueron menos del 1% diferentes después de una única infusión IV de BEKEMV en comparación con el eculizumab de referencia autorizado en Europa.

Para la comparación del eculizumab de referencia autorizado en los Estados Unidos con el eculizumab de referencia autorizado en Europa, los IC del 90% de las proporciones de los GM

también se incluyeron por completo dentro de los criterios de bioequivalencia de 0,80 a 1,25 para el parámetro farmacocinético principal ( $AUC_{inf}$ ) y los parámetros farmacocinéticos secundarios ( $AUC_{last}$  y  $C_{max}$ ), que confirman la similitud farmacocinética entre el eculizumab de referencia autorizado en los Estados Unidos y el eculizumab de referencia autorizado en Europa (ver la Tabla 3). En promedio,  $AUC_{inf}$ ,  $C_{max}$  y  $AUC_{last}$  fueron solo un 5%, 6% y 4% más altos, respectivamente, luego de una única infusión IV de eculizumab de referencia autorizado por la FDA en comparación con eculizumab de referencia autorizado en Europa.

Tabla 3. Resumen de la Evaluación Estadística de los Parámetros Farmacocinéticos de BEKEMV, Eculizumab de Referencia (Estados Unidos) y Eculizumab de Referencia (Europa) (Estudio 20150164 Población de Parámetros Farmacocinéticos)

Tratamiento y Comparación	$AUC_{inf}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$AUC_{last}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )
	Media Geométrica de <i>LS</i> [n]	Media Geométrica de <i>LS</i> [n]	Media Geométrica de <i>LS</i> [n]
BEKEMV	19981,2 [70]	89,592 [71]	19902,5 [70]
Eculizumab de Referencia (US)	20840,2 [68]	94,414 [72]	20711,7 [70]
Eculizumab de Referencia (EU)	19937,8 [71]	89,370 [74]	19913,1 [72]
<b>Relación de las Medias Geométricas de LS (IC 90%)</b>			
BEKEMV vs Eculizumab de Referencia (US)	0,9588 (0,9129, 1,0070)	0,9489 (0,9096, 1,9899)	0,9609 (0,9154, 1,0087)
BEKEMV vs Eculizumab de Referencia (EU)	1,0022 (0,9547, 1,0520)	1,0025 (0,9613, 1,0455)	0,9995 (0,9525, 1,0488)
Eculizumab de Referencia (US) vs Eculizumab de Referencia (EU)	1,0453 (0,9954, 1,0976)	1,0564 (1,0131, 1,1016)	1,0401 (0,9912, 1,0914)

$AUC_{inf}$  = área bajo la curva de la concentración sérica-tiempo desde el tiempo 0 extrapolado al infinito;  $AUC_{last}$  = área bajo la curva de la concentración sérica-tiempo desde el tiempo 0 a la última concentración cuantificable; IC = intervalo de confianza;  $C_{max}$  = concentración sérica máxima observada; EU = Europa; *LS* = mínimos cuadrados; *PK* = farmacocinética; US = Estados Unidos

El estudio 20150168 fue un estudio de fase 3 aleatorizado, doble ciego, con control activo que evaluó la eficacia y la seguridad de BEKEMV en comparación con el eculizumab de referencia en sujetos adultos con HPN. El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia de BEKEMV en comparación con el eculizumab de referencia en función del control de la hemólisis intravascular. El objetivo secundario fue evaluar la seguridad, farmacocinética e inmunogenicidad de BEKEMV en comparación con el eculizumab de referencia. Los criterios

de valoración secundarios farmacocinéticos incluyeron el área bajo la curva (*AUC*) de BEKEMV y el eculizumab de referencia desde la semana 13 hasta la semana 15, así como la farmacocinética mínima.

En total, de los 42 sujetos que inicialmente se aleatorizaron en el estudio, 39 (92,9%) sujetos completaron el estudio.

En la Tabla 4 se muestra un resumen de la evaluación estadística del *AUC* de la farmacocinética (*PK*) total desde la semana 13 hasta la semana 15 por tratamiento inicial recibido. El índice de la media geométrica (*GMR*) IC del 90% para el *AUC* de *PK* total desde la semana 13 hasta la semana 15 fue de 0,9122 (0,7586, 1,0968), lo que demuestra una *PK* comparable entre los grupos de tratamiento en sujetos con HPN.

Tabla 4. Resumen de la Evaluación Estadística del *AUC* de la Concentración Farmacocinética Total ( $\mu\text{g}\cdot\text{día}/\text{mL}$ ) desde la Semana 13 hasta la Semana 15 (Estudio 20150168 Grupo de Análisis de los Parámetros Farmacocinéticos)

<b>Estadística</b>	<b>BEKEMV (N = 18)</b>	<b>Eculizumab de Referencia (N = 19)</b>
n	18	19
Media (SD)	4146,48 (1513,940)	4455,39 (1311,303)
Mediana	4108,31	4335,13
%CV	36,5	29,4
Mínimo, máximo	2012,4, 7854,6	2449,5, 6892,5
Media Geométrica	3898,05	4273,28
CV Geométrico	37,5	30,6
Media Geométrica de LS <sup>a</sup>	3898,05	4273,28
GMR (BEKEMV /Eculizumab de referencia) <sup>a</sup>	0,9122	
IC 90% del GMR <sup>a</sup>	(0,7586, 1,0968)	

*AUC* = área bajo la curva; IC = intervalo de confianza; CV = coeficiente de variación; *GMR* = relación de la media geométrica; *LS* = mínimos cuadrados; *PK* = farmacocinética; *SD* = desviación estándar

<sup>a</sup> Estimado a partir de un modelo de análisis de varianza

En la Tabla 5 se muestra un resumen de la evaluación estadística de la farmacocinética libre del *AUC* de la semana 13 a la semana 15 por tratamiento recibido inicialmente. La *GMR* (IC del 90%) para el *AUC* de la *PK* libre desde la semana 13 hasta la semana 15 fue de 0,9508 (0,7454, 1,2130), lo que demuestra una *PK* comparable entre los grupos de tratamiento en sujetos con HPN.

Tabla 5. Resumen de la Evaluación Estadística del *AUC* de la Concentración Farmacocinética Libre ( $\mu\text{g}\cdot\text{día}/\text{mL}$ ) desde la Semana 13 hasta la Semana 15 (Estudio 20150168 Grupo de Análisis de los Parámetros Farmacocinéticos)

<b>Estadística</b>	<b>BEKEMV (N = 18)</b>	<b>Eculizumab de Referencia (N = 19)</b>
n	18	19
Media (SD)	3054,38 (1315,023)	3138,15 (1372,653)

Mediana	3136,12	2622,54
%CV	43,1	43,7
Mínimo, máximo	1036,5, 5419,9	1774,0, 6541,5
Media Geométrica	2761,19	2903,93
CV Geométrico	51,3	40,6
Media Geométrica de LS <sup>a</sup>	2761,19	2903,93
GMR (BEKEMV/eculizumab de referencia) <sup>a</sup>	0,9508	
IC 90% de GMR <sup>a</sup>	(0,7454, 1,2130)	

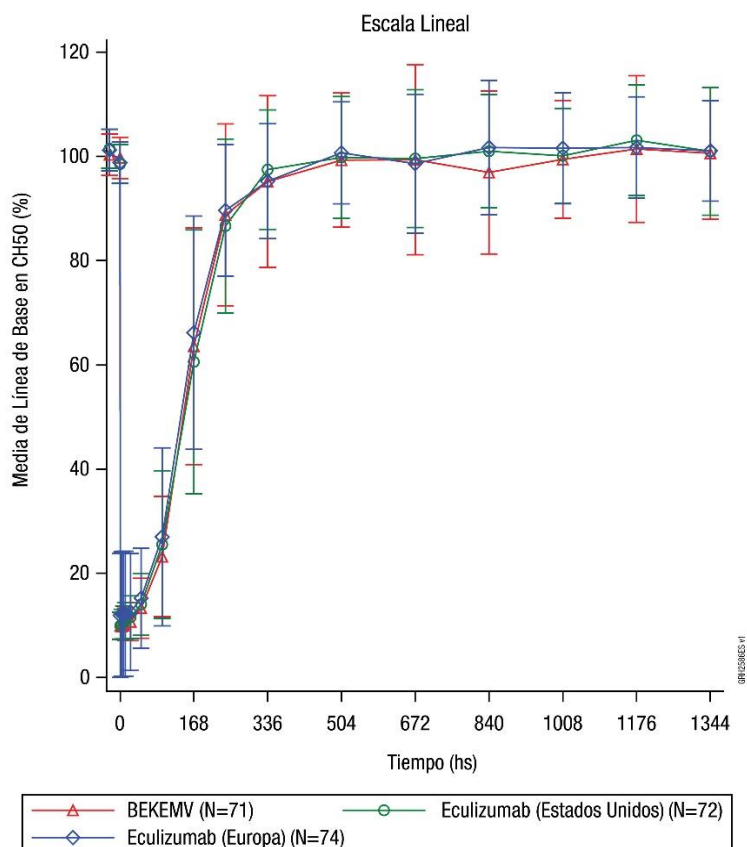
*AUC* = área bajo la curva; *IC* = intervalo de confianza; *CV* = coeficiente de variación; *GMR* = relación de media geométrica; *LS* = mínimos cuadrados; *PK* = farmacocinética; *SD* = desviación estándar

<sup>a</sup> Estimado desde el análisis del modelo de varianza

### ***Datos de Similitud Farmacodinámica***

En el estudio 20150164, se incluyeron un total de 217 sujetos en la población de análisis de farmacodinamia (PD) (todos los sujetos que reciben alguna cantidad de producto en investigación y que tienen al menos 1 valor informado de actividad del complemento hemolítico total [CH50] del 50%). Se presenta los perfiles promedio ( $\pm SD$ ) del porcentaje del valor inicial en el tiempo de CH50 de BEKEMV, del eculizumab de referencia (Estados Unidos) y del eculizumab de referencia (Europa) para la población del análisis farmacodinámico que muestra la Figura 3. Las líneas de base porcentuales medias en los perfiles de tiempo de CH50 después de una única infusión IV de 300 mg de los 3 tratamientos fueron similares y se superpusieron durante todo el curso del muestreo.

Figura 3. Media ( $\pm$ DE) del Porcentaje Basal en Perfiles de Tiempo de CH50 de BEKEMV, Eculizumab de referencia (EU) y Eculizumab de referencia (US) (Estudio 20150164 Población Farmacodinámica (PD))



CH50 = 50% de la actividad del complemento hemolítico total; PD = farmacodinámica, EU = Europa; US = Estados Unidos

Los resultados del estudio demostraron la similitud farmacodinámica (PD) entre BEKEMV y el eculizumab de referencia (Estados Unidos y Europa) (ver Tabla 6). Los IC del 90% y 95% de la LS GMR del área entre la curva de efecto (*ABEC*) de CH50 para las comparaciones de BEKEMV con el eculizumab de referencia (Estados Unidos) y BEKEMV con el eculizumab de referencia (Europa) están comprendidos en el rango especificado de 0,80 a 1,25, lo que indica una inhibición similar de la actividad de C5. Además, se demostró la similitud de PD entre el eculizumab de referencia (Estados Unidos) y el eculizumab de referencia (Europa), estableciendo así el componente de PD del puente científico entre el eculizumab de referencia (Estados Unidos) y el eculizumab de referencia (Europa).



Tabla 6. Resumen de la Evaluación Estadística del ABEC de CH50 para BEKEMV, Eculizumab de Referencia (US) y Eculizumab de Referencia (EU) (Estudio 20150164 Población de Parámetros Farmacodinámicos)

<b>Tratamiento y Comparación</b>	<b>ABEC de CH50 (%*h) Media Geométrica de LS [n]</b>	
BEKEMV	17724,5 [70]	
Eculizumab de Referencia (US)	16549,4 [70]	
Eculizumab de Referencia (EU)	16361,1 [73]	
	<b>Relación de las Medias Geométricas de LS (IC 90%)</b>	<b>Relación de las Medias Geométricas de LS (IC 95%)</b>
BEKEMV vs Eculizumab de Referencia (US)	1,0710 (0,9634, 1,1906)	1,0710 (0,9439, 1,2152)
BEKEMV vs Eculizumab de Referencia (EU)	1,0824 (0,9747, 1,2020)	1,0824 (0,9552, 1,2266)
Eculizumab de Referencia (US) vs Eculizumab de Referencia (EU)	1,0106 (0,9101, 1,1223)	1,0106 (0,8919, 1,1452)

*ABEC* = área entre el efecto curva; CH50 = 50% actividad del complemento hemolítico total; IC = intervalo de confianza; EU = Europa; *LS* = mínimos cuadrados; PD = farmacodinámico; US = Estados Unidos;

En el estudio 20150168, el CH50 en la semana 27, la semana 39, la semana 53, la semana 65 y la semana 79 fue una variable de eficacia secundaria. Los valores de CH50 en la semana 27, la semana 39, la semana 53, la semana 65 y la semana 79 se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Complemento Total (%) por Visita (Grupo de Análisis Completo)

<b>Criterio de Valoración del Laboratorio de Eficacia Tiempo</b>	<b>BEKEMV/ Eculizumab de Referencia (N = 20)</b>	<b>Eculizumab de Referencia /BEKEMV (N = 22)</b>
<b>Complemento total (%)</b>		
Línea de Base		
n	20	22
Media (SD)	6,4 (13,48)	2,6 (4,11)
Min, max	0, 56	0, 17
Semana 27		
n	19	21
Media (SD)	7,5 (16,68)	6,3 (12,25)
Min, max	0, 50	0, 50
Semana 39		
n	17	21
Media (SD)	7,4 (23,80)	5,1 (10,36)
Min, max	0, 98	0, 37
Semana 53		
n	20	21
Media (SD)	12,0 (34,29)	4,6 (6,84)
Min, max	0, 144	0, 20
Semana 65		
n	16	18
Media (SD)	25,6 (65,27)	7,8 (11,37)
Min, max	0, 222	0, 37
Semana 79 (EOS)		
n	18	20
Media (SD)	15,8 (35,65)	6,5 (12,67)
Min, max	0, 132	0, 55

CH50 = 50% actividad del complemento hemolítico total; EOS = fin del estudio; max = máximo; min = mínimo; SD = desviación estándar

Nota: El valor inicial se definió como la última evaluación no faltante realizada antes de la primera dosis del producto en investigación. El complemento total (%) se calculó como el porcentaje del límite inferior del rango de referencia humano de 58 U/mL para todos los valores de CH50, incluidos aquellos por debajo del límite inferior de cuantificación de 10,72 U/mL. El límite de detección para el ensayo fue de 0 U/mL.

#### ***Estudio Comparativo entre BEKEMV y el Eculizumab de referencia (Estudio 20150168)***

El estudio 20150168 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, con control activo cruzado de 2 periodos, en sujetos adultos con HPN que estaban estables con el tratamiento con eculizumab; fue diseñado como un estudio clínico comparativo para demostrar la similitud clínica entre BEKEMV y el eculizumab de referencia en términos de eficacia, seguridad, farmacocinética e inmunogenicidad en sujetos con HPN.

En total, de los 42 sujetos que inicialmente se aleatorizaron en el estudio, 39 (92,9%) completaron el estudio.

Para cumplir con los requisitos regulatorios globales, los análisis de eficacia primarios para el Estudio 20150168 se basaron en una comparación paralela y en una comparación cruzada entre grupos de tratamiento, cada uno con su propio criterio de valoración principal.

Los resultados del análisis de la variable primaria de eficacia para la comparación paralela de hemólisis, medida por la lactato deshidrogenasa (LDH) en la semana 27, se muestran en la Tabla 8 por el tratamiento inicial recibido.

En la semana 27, la media geométrica de mínimos cuadrados de LDH (IC 95%) fue de 205,69 (191,23, 221,24) U/L para el grupo de tratamiento con BEKEMV y de 193,53 (180,80, 207,17) U/L para el grupo de tratamiento con eculizumab de referencia. El cociente de las medias geométricas de mínimos cuadrados de LDH en la semana 27 (BEKEMV/eculizumab de referencia) fue de 1,0628, con un IC superior del 97,5% unilateral de 1,1576 y un IC del 95% de (0,9758, 1,1576). El IC unilateral superior del 97,5 % estaba contenido dentro del margen de no inferioridad (NI) de 2,873, lo que establece una similitud en la eficacia clínica entre BEKEMV y el eculizumab de referencia en la comparación paralela.

Tabla 8. Análisis Primario del LDH (U/L) en la Semana 27 – Comparación Paralela (Grupo de Análisis Completo)

Estadística	BEKEMV (N = 20)	Eculizumab de Referencia (N = 22)
Número de sujetos (n)	20	22
Semana 27 media geométrica de <i>LS</i> <sup>a</sup> 95% IC	205,69 (191,23, 221,24)	193,53 (180,80, 207,17)
Relación de la media geométrica de la semana 27(BEKEMV/ eculizumab de referencia) <sup>a</sup>	1,0628	
97,5% límite superior de IC	1,1576	
IC 95%	(0,9758, 1,1576)	

IC = intervalo de confianza; LDH = lactato deshidrogenasa; *LS* = mínimos cuadrados; n = número de sujetos incluidos en el modelo mixto

Nota: Se excluyeron los valores de lactato deshidrogenasa afectados por eventos de confusión determinados por el Comité Independiente Ciego de Revisión de LDH.

<sup>a</sup> La estimación puntual y los límites de confianza correspondientes para los valores de LDH transformados logarítmicamente se calcularon a partir de un modelo lineal de efectos mixtos con tratamiento, factor de estratificación, valor de LDH de la semana 1, tiempo (como variable continua) y tratamiento por el término de tiempo de interacción como efectos fijos, y con sujeto como un efecto aleatorio. Se utilizó una estructura de varianza-covarianza dentro del sujeto de simetría compuesta. El método de los grados de libertad fue el de Kenward-Roger. Las medias geométricas de *LS* y la estimación puntual y los límites de confianza correspondientes para la relación de las medias

geométricas de *LS* se calcularon transformando de nuevo a la escala original. Los valores de lactato deshidrogenasa de todos los puntos de tiempo evaluados desde la semana 13 hasta la semana 27 se incluyeron en el modelo mixto.

Para evaluar la solidez del análisis primario para la comparación paralela, se realizó un análisis de sensibilidad utilizando el grupo de análisis por protocolo (PPP). Todos los sujetos del grupo de análisis completo (*FAS*) se incluyeron en el grupo de análisis PPP; por lo tanto, los resultados del análisis de sensibilidad fueron idénticos a los resultados del análisis de eficacia principal para la comparación paralela.

La similitud en la eficacia clínica se estableció entre BEKEMV y el eculizumab de referencia en la comparación paralela basada en el IC superior unilateral del 97,5% del cociente de la media geométrica de mínimos cuadrados de LDH en la semana 27 (1,1576) contenido dentro del rango de NI preespecificado de 2,873.

Los resultados del análisis de la variable principal de eficacia para la comparación cruzada de hemólisis, medida por el AUEC ajustado en el tiempo de LDH de la semana 13 a la semana 27, de la semana 39 a la semana 53 y de la semana 65 a la semana 79, se muestran en Tabla 9. La estimación puntual de la *GMR* de AUEC ajustada en el tiempo (BEKEMV frente a eculizumab) fue 0,9812, con un IC del 90% bilateral de (0,9403; 1,0239). El IC del 90% se mantuvo dentro de un rango de similitud de (0,77; 1,30), lo que establece similitud en la eficacia clínica entre BEKEMV y el eculizumab de referencia.

Tabla 9. Análisis Primario del Tiempo ajustado por AUEC (U\*día/L/semana) de LDH – Comparación Cruzada (Grupo de Análisis Completo Modificado)

Estadística	BEKEMV(N = 41)	Eculizumab (N = 41)
Número de sujetos (n)	40	40
Media geométrica de <i>LS</i> <sup>a</sup>	1445,76	1473,44
IC 95%	(1295,63, 1613,28)	(1321,86, 1642,41)
Relación de la media geométrica de <i>LS</i> (BEKEMV/ eculizumab de referencia) <sup>a</sup>	0,9812	
IC 90%	(0,9403, 1,0239)	

AUEC = área bajo el efecto de la curva; IC = intervalo de confianza; LDH = lactato deshidrogenasa; *LS* = mínimos cuadrados; n = número de sujetos incluidos en el modelo mixto

Nota: El AUEC ajustado en el tiempo de LDH se calculó para la semana 13 a la semana 27, la semana 39 a la semana 53 y la semana 65 a la semana 79. Se excluyeron los valores de lactato deshidrogenasa afectados por eventos de confusión determinados por el Comité de Revisión Independiente Ciego de LDH.

<sup>a</sup> La estimación puntual y los límites de confianza correspondientes para el AUEC ajustado en el tiempo transformado logarítmicamente se calcularon a partir de un modelo lineal de efectos mixtos con el tratamiento, el factor de estratificación, el período y la secuencia como efectos fijos, y el sujeto como un efecto aleatorio. Se utilizó una estructura de varianza-covarianza dentro del sujeto de no estructurado. El método de los grados de libertad fue el de Kenward-Roger. Las estimaciones puntuales y los límites de confianza correspondientes para las medias geométricas de *LS* y la relación de las medias geométricas de *LS* se calcularon transformando

---

de nuevo a la escala original.

Para evaluar la solidez de la comparación cruzada primaria, la comparación cruzada también se realizó utilizando el grupo de análisis por protocolo para el criterio de valoración principal de AUEC para la comparación cruzada (grupo de análisis PPC).

Se estableció similitud en la eficacia clínica entre BEKEMV y el eculizumab de referencia en la comparación cruzada. La estimación puntual del índice de la media geométrica (*GMR*) de AUEC ajustada en el tiempo (BEKEMV frente al eculizumab de referencia) fue de 0,9812, con un IC del 90% bilateral de (0,9403, 1,0239), que se encontraba dentro del rango de similitud preespecificado de (0,77, 1,30).

Los criterios de valoración secundarios identificados para este estudio incluyeron: complemento total (CH50), hemoglobina total, hemoglobina libre en suero, haptoglobina, bilirrubina, grado de hemoglobinuria y eritrocitos tipo III en la semana 27, la semana 39, la semana 53 y la semana 65 posterior al cruce y semana 79; comparación cruzada de hemólisis medida por LDH en la semana 53 y la semana 79; perfil de LDH-tiempo; y transfusión de glóbulos rojos.

En general, los resultados de los criterios de valoración secundarios de eficacia fueron similares entre los 2 grupos de tratamiento.

En general, se estableció similitud en la eficacia clínica entre BEKEMV y el eculizumab de referencia en la comparación paralela y cruzada; los resultados de los análisis de sensibilidad (tanto para las comparaciones paralelas como cruzadas), así como los resultados de los análisis de los criterios de valoración secundarios, respaldan la conclusión de similitud clínica.

#### ***Datos preclínicos sobre seguridad***

La especificidad de eculizumab por C5 en el suero humano se evaluó en dos estudios *in vitro*.

La reactividad cruzada tisular de eculizumab se evaluó determinando la unión a una serie de 38 tejidos humanos. Los resultados de la expresión de C5 en la serie de tejidos humanos examinada en este estudio coinciden con los datos publicados, ya que se ha notificado la expresión de C5 en el músculo liso, el músculo estriado y el epitelio del túbulo proximal renal. No se observó reactividad tisular cruzada inesperada.

No se han realizado estudios de reproducción en animales con eculizumab debido a la ausencia de actividad farmacológica en animales.

En un estudio de toxicidad de 26 semanas realizado en ratones que tenían un anticuerpo sustitutivo dirigido contra el C5 murino, el tratamiento no afectó a ninguno de los parámetros de toxicidad examinados. Durante el estudio se observó un bloqueo eficaz de la actividad hemolítica tanto en ratones hembra como en machos.

No se han observado acontecimientos ni efectos adversos relacionados de forma clara con el tratamiento en los estudios de toxicidad para la reproducción realizados en ratones utilizando un anticuerpo subrogado, inhibidor del complemento terminal, que es usado para evaluar la seguridad del bloqueo C5 en la reproducción. Estos estudios incluyeron una evaluación de la fertilidad, del desarrollo embrionario en las primeras fases y de la toxicidad para el desarrollo prenatal y posnatal.

Cuando la exposición materna al anticuerpo se produjo durante la organogénesis, se observaron dos casos de displasia retiniana y un caso de hernia umbilical entre 230 crías de madres expuestas a la dosis más alta de anticuerpo (unas 4 veces la dosis máxima de eculizumab

recomendada en humanos, sobre la base de una comparación del peso corporal). Sin embargo, la exposición no aumentó la pérdida fetal o la muerte neonatal.

No se han realizado estudios en animales para evaluar el potencial carcinogénico y la genotoxicidad de eculizumab.

### **INCOMPATIBILIDADES**

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto aquellos mencionados en la sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

### **PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en su envase original en la heladera entre 2°C – 8°C protegido de la acción de la luz. No congelar.

Los viales de BEKEMV conservados en el envase original pueden retirarse de la heladera **durante un solo período de hasta 7 días**. Al final de este período, el producto se puede volver a guardar en la heladera.

Después de la dilución, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de lo siguiente:

- Bolsas IV de poliolefina: 14 días de 2°C a 8°C seguidos de hasta 48 horas de 2°C a 8°C o a temperatura ambiente
- Bolsas de PVC IV: 48 horas a 2°C a 8°C o a temperatura ambiente

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no es utilizado inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no excederán las 24 horas entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

### **PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES**

Antes de la administración, hay que inspeccionar visualmente la solución de BEKEMV para comprobar que no presente partículas o cambios de color.

### **Instrucciones para la dilución**

La dilución debe realizarse de acuerdo con las normas de buenas prácticas, en particular para el respeto de la asepsia.

Extraiga la cantidad total de BEKEMV de los viales utilizando una jeringa estéril.

Transferir la dosis recomendada a una bolsa de infusión.

Diluya BEKEMV hasta una concentración final de 5 mg/mL añadiéndolo a la bolsa de infusión utilizando solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%), solución inyectable de cloruro de sodio 4,5 mg/mL (0,45%) o dextrosa al 5% en agua, como diluyente.

El volumen final de una solución diluida de 5 mg/mL es de 60 mL para dosis de 300 mg, 120 mL para dosis de 600 mg, 180 mL para dosis de 900 mg y 240 mL para dosis de 1.200 mg. La solución debe ser transparente e incolora.

Agite suavemente la bolsa de infusión que contiene la solución diluida para asegurar una mezcla completa del producto y el diluyente.

Se debe dejar que la solución diluida alcance la temperatura ambiente antes de la administración mediante exposición a la temperatura ambiente.

Deseche cualquier porción no utilizada que quede en un vial, ya que el producto no contiene conservantes.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

### **PRESENTACIÓN**

BEKEMV (eculizumab) 300 mg Concentrado Para Solución Para Infusión se presenta en envases que contienen 1 (un) vial de 30 mL (10 mg/mL) como concentrado estéril, de un solo uso, sin conservantes la cual es una solución transparente a opalescente e incolora a ligeramente amarilla, destinada a la dilución antes de la infusión intravenosa y que contiene 300 mg del fármaco.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Sitio de elaboración y acondicionamiento primario y secundario:

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company, Pottery Road, Dun Laoghaire, Co. Dublin A96 F2A8, Irlanda

Alternativamente, sitio de acondicionamiento secundario:

Amgen Manufacturing Limited LLC, State Road 31, Km 24.6, Juncos, Puerto Rico, 00777-4060, Estados Unidos

Importado y Distribuido por:

Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.

Domingo de Acassuso 3780/90

(1636) Olivos, Vicente López, Provincia de Buenos Aires

Dirección Técnica: Ignacio Di Pietro, Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°: 60095

Fecha de la Última Revisión: 8 Marzo 2024 (Disposición N° DI-2024-2448-APN-ANMAT#MS)