



El eculizumab es un anticuerpo monoclonal IgG humanizado recombinante que inhibe la activación del complemento terminal mediante su unión a la proteína C5 del complemento, impidiendo su escisión y la generación del complejo C5b-C9 del complemento terminal. Este bloqueo se produce a nivel de la cascada final del complemento, por lo que los primeros componentes del complemento, encargados de la opsonización de microorganismos y de la eliminación de inmunocomplejos se ven preservados.

## **USO CLÍNICO**

Eculizumab está indicado en población pediátrica en los siguientes casos:

- Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) (**A**).
- Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) (**A**).

Además, se ha utilizado fuera de indicación (**E: off-label**) en patologías como:

- Síndrome hemolítico urémico secundario.
- Glomerulonefritis membrano-proliferativa mediada por inmunocomplejos (IC-MPGN).
- Enteropatía pierde-proteínas debida a déficit de CD55.
- Rechazo mediado por anticuerpos en trasplante de órgano sólido.
- Microangiopatía trombótica asociada a trasplante de médula ósea.
- Nefropatía IgA.
- Papulosis atrófica maligna.

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

Los pacientes pediátricos con HPN y SHUa con un peso corporal >40 kg se tratan con las mismas recomendaciones de dosis para adultos.

### **Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN):**

- Fase inicial: 600 mg administrados semanalmente durante las primeras 4 semanas.
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana, se administrarán 900 mg seguida de una administración de 900 mg cada  $14 \pm 2$  días.

### **Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa):**

- Fase inicial: 900 mg administrados semanalmente durante las primeras 4 semanas.
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana, se administrarán 1200 mg seguida de una administración de 1200 mg cada  $14 \pm 2$  días.

En pacientes pediátricos con HPN y SHUa con un peso corporal <40 kg, la pauta posológica consiste en:

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

En pacientes pediátricos con SHUa podría ser necesaria una dosis adicional en los siguientes casos:

Tipo de intervención	Última dosis	Dosis adicional por cada intervención	Pauta de la dosis adicional
Plasmaféresis o recambio plasmático	300 mg	300 g 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

### Pacientes con insuficiencia hepática o renal:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática por lo que no se pueden establecer recomendaciones de dosis.

### Preparación:

Previamente a su administración, se debe diluir con suero salino fisiológico (cloruro sódico al 0,9%), cloruro sódico al 0,45% o suero glucosado al 5%, hasta una concentración de 5 mg/ml. 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. Tras preparar la disolución se debe desechar el medicamento que haya quedado en el vial, ya que no tiene conservantes.

### Administración:

La solución diluida de eculizumab se administrará únicamente mediante perfusión intravenosa durante 1-4 horas en pacientes pediátricos, mediante goteo por gravedad, una bomba de tipo jeringa o una bomba de perfusión. No es necesario proteger de la luz la solución diluida 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, 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 2 horas en adultos y adolescentes (de 12 a 18 años de edad) y 4 horas en niños menores de 12 años de edad.

### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a eculizumab, a las proteínas murinas o a cualquier otro componente del producto.
- Infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta.
- Pacientes no vacunados contra *Neisseria meningitidis*, a menos que hayan recibido tratamiento antibiótico adecuado de manera profiláctica hasta 2 semanas después de la vacunación.

### **PRECAUCIONES**

- Antes de empezar el tratamiento se recomienda que los pacientes estén vacunados de acuerdo con las recomendaciones vigentes. Los pacientes menores de 18 años deben ser vacunados además contra *Haemophilus influenzae* y neumococo.
- Debido a su mecanismo de acción, el eculizumab aumenta la sensibilidad del paciente a la infección meningocócica (*Neisseria meningitidis*) por cualquier serogrupo. Se debe vacunar a todos los pacientes al menos 2 semanas antes de la administración, salvo que el riesgo de retrasar el tratamiento sea superior al riesgo de desarrollar una infección. En caso de iniciarse tratamiento antes de 2 semanas después de la vacunación se debe administrar antibioterapia profiláctica hasta cumplirse 2 semanas tras la vacuna. Se recomienda vacunación frente a serogrupos A, C, Y, W135 y B si están disponibles.
- La vacunación puede activar el complemento por lo que los pacientes pueden experimentar un aumento de signos y síntomas de su enfermedad subyacente, siendo necesaria una vigilancia estrecha.
- Durante el tratamiento los pacientes con HPN deben monitorizarse para detectar signos y síntomas de hemólisis intravascular, incluyendo la determinación de lactato deshidrogenasa sérica (LDH).
- Durante el tratamiento, los pacientes con SHUa deben ser monitorizados para detectar signos de microangiopatía trombótica, incluyendo recuento de plaquetas, niveles de LDH y creatinina sérica.
- La administración de eculizumab puede causar reacciones relacionadas con la perfusión, con el riesgo consiguiente de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia. En casos de reacciones graves durante la perfusión se debe interrumpir e instaurar el tratamiento médico adecuado.

### **EFECTOS SECUNDARIOS**

Se describen solo los frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) y los de relevancia clínica, para el resto, consultar la ficha técnica.

- La reacción adversa más frecuente es la cefalea (>1/10). La fiebre y la tos son muy frecuentes en niños, mientras que la hipertensión arterial tiene menor incidencia que en adultos. La reacción más grave descrita son las infecciones y sepsis meningocócicas (poco frecuentes, entre 1/1000 y 1/100), por lo que es obligatoria su prevención.
- Infecciones e infestaciones: neumonía, infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, nasofaringitis, infección del tracto urinario, herpes bucal.
- Trastornos de la sangre y el sistema linfático: leucopenia, anemia.
- Trastornos psiquiátricos: insomnio.
- Trastornos del sistema nervioso: cefalea, mareos, disgeusia.
- Trastornos vasculares: hipertensión.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, dolor bucofaríngeo.
- Trastornos gastrointestinales: diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: exantema, prurito, alopecia.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia, dolor muscular.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: pirexia, fatiga, enfermedad pseudogripal.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

No se dispone de estudios de interacciones, por lo que las recomendaciones se basan en su efecto farmacodinámico:

- El eculizumab puede reducir los efectos del rituximab si se administran de forma concomitante.
- El tratamiento con inmunoglobulina humana intravenosa (IgIV) puede reducir las concentraciones séricas de eculizumab.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Excipientes:** fosfato sódico monobásico, fosfato sódico dibásico, cloruro sódico (5 mmol de sodio por vial), polisorbato 80 (E-433).

**Incompatibilidades:** este medicamento no debería ser mezclado con otros, excepto con los diluyentes necesarios para preparar la perfusión (cloruro sódico al 0,9%, cloruro sódico al 0,45% o solución glucosada al 5% en agua).

**Estabilidad:** tras la dilución el medicamento debe usarse inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado su estabilidad química y física durante 24 horas a 2-8 °C.

**Conservación:** conservar en nevera (2-8 °C). No congelar. Los viales 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.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 19/02/2013]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/07393001/FT\\_07393001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/07393001/FT_07393001.pdf)
- Alparslan C, Yavascan Ö, Kasap Demir B, Atmis B, Karabay Bayazit A, Leblebisatan G, *et al.* Successful management of a rare cause of hemolytic uremic síndrome with eculizumab in a child. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(5):401-4.
- Huang YC, Wang JD, Lee FY, Fu LS. Pediatric malignant atrophic papulosis. *Pediatrics.* 2018;141(5):S481-S484.
- Jodele S, Dandoy CE, Lane A, Laskin BL, Teusink-Cross A, Myers KC, *et al.* Complement blockade for TA-TMA: lessons learned from a large pediatric cohort treated with eculizumab. *Blood.* 2020;135(13):1049-57.
- Kaw YM, Nandi D, Molina K, Gambetta K, Daly KP, Das B. Use of the terminal complement inhibitor eculizumab in paediatric heart transplant recipients. *Cardiol Young.* 2020;30(1):107-13.
- Kurolap A, Adiv OE, Hershkovitz T, Tabib A, Karbian N, Paperna T, *et al.* Eculizumab is safe and effective as a long-term treatment for protein-losing enteropathy due to CD 55 deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019; 68(3):325-33.
- Lebreton C, Bacchetta J, Dijoud F, Bessenay L, Fremeauz-Bachi V, Sellier-Leclerc AL. C3 glomerulopathy and eculizumab: a report on four paediatric cases. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(6):1023-28.
- Madden I, Roumenina LT, Langlois-Meurinne H, Guichoux J, Llanas B, Frémeaux-Bacchi V *et al.* Hemolytic uremic síndrome associated with Bordetella pertussis infection in a 2-months-old infant carrying a pathogenic variant in complement factor H. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(3):533-7.
- Rosenblad T, Rebetz J, Johansson M, Békássy Z, Sartz L, Karpman D. Eculizumab treatment for rescue of renal function in IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(11):2225-8.
- Ruggenetti P, Daina E, Gennarini A, Carrara C, Gamba S, Noris M, *et al.* C5 convertase blockade in membranoproliferative glomerulonephritis: a single-arm clinical Trial. *Am J Kidney Dis.* 2019;74(2):224-8.
- Thrush PT, Pahl E, Naftel DC; Pruitt E, Everitt MD, Missler H *et al.* A multi-institutional evaluation of antibody-mediated rejection utilizing the Pediatric Heart Transplant Study database: incidence, therapies and outcomes. *J Heart Lung Transplant.* 2016; 35(12):1497-1504.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet] [consultado el 19/02/2012]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 17.ª edición. España: Adis; 2012.
- Wozniak LJ, Naini BV, Hickey MJ, Bhattarcharyya S, Reed EF, Busuttill RW, *et al.* Acute antibody-mediated rejection in ABO-compatible pediatric liver transplant recipients: case series and review of the literature. *Pediatr Transplant.* 2017;21(1).

**Fecha de actualización:** agosto de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el **Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**