

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ultomiris 300 mg/3 ml concentrado para solución para perfusión
Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrado para solución para perfusión
Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ultomiris es una formulación de ravulizumab producido en un cultivo celular de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

Ultomiris 300 mg/3 ml concentrado para solución para perfusión

Cada vial de 3 ml contiene 300 mg de ravulizumab (100 mg/ml).
Tras la dilución, la concentración final de la solución que se perfundirá es de 50 mg/ml.

Excipiente(s) con efecto conocido:
Sodio (4,6 mg por vial de 3 ml)

Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrado para solución para perfusión

Cada vial de 11 ml contiene 1100 mg de ravulizumab (100 mg/ml).
Tras la dilución, la concentración final de la solución que se perfundirá es de 50 mg/ml.

Excipiente(s) con efecto conocido:
Sodio (16,8 mg por vial de 11 ml)

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión

Cada vial de 30 ml contiene 300 mg de ravulizumab (10 mg/ml).
Tras la dilución, la concentración final de la solución que se perfundirá es de 5 mg/ml.

Excipiente(s) con efecto conocido:
Sodio (115 mg por vial de 30 ml)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril)

Ultomiris 300 mg/3 ml y 1100 mg/11 ml concentrados para solución para perfusión

Solución con pH 7,4, transparente a traslúcida y de color amarillento.

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión

Solución con pH 7,0, transparente a traslúcida y de color ligeramente blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)

Ultomiris está indicado en el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con un peso corporal igual o superior a 10 kg con HPN:

- en pacientes con hemólisis con síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad;
- en pacientes que están clínicamente estables tras haber sido tratados con eculizumab durante al menos los últimos 6 meses.

Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa)

Ultomiris está indicado en el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con un peso corporal igual o superior a 10 kg con SHUa, que no han recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento o bien que han recibido eculizumab durante al menos 3 meses y presentan evidencia de respuesta a eculizumab.

Miastenia gravis generalizada (MGg)

Ultomiris está indicado como tratamiento para pacientes adultos con MGg y con anticuerpos positivos frente a receptores de la acetilcolina (AChR) de forma complementaria al tratamiento convencional.

Trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO)

Ultomiris está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con TENMO con anticuerpos positivos frente a acuaporina-4 (AQP4) (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Ravulizumab debe ser administrado por un profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos hematológicos, renales, neuromusculares o neuroinflamatorios.

Posología

Pacientes adultos con HPN, SHUa, MGg o TENMO

La pauta posológica recomendada consiste en una dosis de carga seguida de dosis de mantenimiento, administradas mediante perfusión intravenosa. Las dosis que se administrarán se basarán en el peso corporal del paciente, como se muestra en la Tabla 1. Para pacientes adultos (≥ 18 años), las dosis de mantenimiento se deben administrar una vez cada 8 semanas, comenzando 2 semanas después de la administración de la dosis de carga.

Se permiten desviaciones ocasionales de la pauta posológica de ± 7 días con respecto al día de perfusión programado (excepto para la primera dosis de mantenimiento de ravulizumab), pero la siguiente dosis se debe administrar de acuerdo con la pauta inicialmente programada.

Tabla 1. Pauta posológica de ravulizumab basada en el peso para pacientes adultos con un peso corporal igual o mayor a 40 kg

| Intervalo de peso corporal (kg) | Dosis de carga (mg) | Dosis de mantenimiento (mg)* | Intervalo de administración |
|---------------------------------|---------------------|------------------------------|-----------------------------|
| ≥40 a <60 | 2400 | 3000 | Cada 8 semanas |
| ≥60 a <100 | 2700 | 3300 | Cada 8 semanas |
| ≥100 | 3000 | 3600 | Cada 8 semanas |

*La primera dosis de mantenimiento se administra 2 semanas después de la dosis de carga.

Las instrucciones de inicio del tratamiento en pacientes que no han recibido ningún tratamiento previo con inhibidores del complemento o que cambian de tratamiento de la formulación subcutánea de eculizumab o ravulizumab solución inyectable se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Instrucciones de inicio del tratamiento con ravulizumab

| Población | Dosis de carga intravenosa de ravulizumab basada en el peso corporal | Momento de la primera dosis de mantenimiento intravenosa de ravulizumab basada en el peso |
|--|--|---|
| Actualmente no reciben tratamiento con ravulizumab o eculizumab | Al inicio del tratamiento | 2 semanas después de la dosis de carga intravenosa de ravulizumab |
| Actualmente en tratamiento con eculizumab | En el momento de la siguiente dosis programada de eculizumab | 2 semanas después de la dosis de carga intravenosa de ravulizumab |
| Actualmente en tratamiento con la formulación subcutánea de ravulizumab* | No procede | 1 semana después de la última dosis de mantenimiento subcutánea de ravulizumab |

*Pacientes adultos con HPN o con SHUa únicamente.

Pacientes pediátricos con HPN o SHUa

Pacientes pediátricos con un peso corporal ≥40 kg

Estos pacientes se deben tratar de acuerdo con las recomendaciones posológicas en adultos (ver Tabla 1).

Pacientes pediátricos con un peso corporal ≥10 kg a <40 kg

Las dosis basadas en el peso y los intervalos de administración para los pacientes pediátricos con un peso corporal ≥10 kg a <40 kg se detallan en la Tabla 3.

Para los pacientes que cambian de eculizumab a ravulizumab, la dosis de carga de ravulizumab se debe administrar 2 semanas después de la última perfusión de eculizumab, y luego se deben administrar dosis de mantenimiento según la pauta posológica basada en el peso que se muestra en la Tabla 3, comenzando 2 semanas después de la administración de la dosis de carga.

Tabla 3. Pauta posológica de ravulizumab basada en el peso para pacientes pediátricos con HPN o SHUa que pesan menos de 40 kg

| Intervalo de peso corporal (kg) | Dosis de carga (mg) | Dosis de mantenimiento (mg)* | Intervalo de administración |
|---------------------------------|---------------------|------------------------------|-----------------------------|
| ≥10 a <20 | 600 | 600 | Cada 4 semanas |
| ≥20 a <30 | 900 | 2100 | Cada 8 semanas |
| ≥30 a <40 | 1200 | 2700 | Cada 8 semanas |

*La primera dosis de mantenimiento se administra 2 semanas después de la dosis de carga.

No se ha estudiado ravulizumab en pacientes pediátricos con HPN que pesen menos de 30 kg. La posología recomendada para estos pacientes se basa en la posología utilizada para los pacientes

pediátricos con SHUa, en función de los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos (FC/FD) disponibles en pacientes con SHUa y HPN tratados con ravulizumab.

La HPN es una enfermedad crónica y se recomienda utilizar el tratamiento con ravulizumab de por vida, a menos que la interrupción de ravulizumab esté clínicamente indicada (ver sección 4.4).

En el SHUa, el tratamiento con ravulizumab para resolver las manifestaciones de microangiopatía trombótica (MAT) se debe administrar durante un mínimo de 6 meses; después de este periodo, es necesario analizar la duración del tratamiento caso por caso. Es posible que los pacientes con mayor riesgo de recurrencia de MAT, según lo determine el profesional sanitario responsable (o según indicación clínica), necesiten tratamiento crónico (ver sección 4.4).

En pacientes adultos con MGg o TENMO, el tratamiento con ravulizumab se ha estudiado únicamente en el contexto de la administración crónica (ver sección 4.4).

No se ha estudiado ravulizumab en pacientes con MGg de clase V de la clasificación MGFA (Fundación de miastenia gravis de América).

Administración complementaria tras el tratamiento con recambio plasmático (RP), plasmaféresis (PF) o perfusión de inmunoglobulina intravenosa (IgIV)

El recambio plasmático (RP), la plasmaféresis (PF) o la inmunoglobulina intravenosa (IgIV) han mostrado reducir los niveles séricos de ravulizumab. Se requiere una dosis complementaria de ravulizumab en el contexto de RP, PF o IgIV (Tabla 4).

Tabla 4. Dosis complementaria de ravulizumab tras RP, PF o IgIV

| Intervalo de peso corporal (kg) | Dosis de ravulizumab más reciente (mg) | Dosis complementaria (mg) tras cada intervención de RP o PF | Dosis complementaria (mg) después de completar un ciclo de IgIV |
|--|--|---|---|
| ≥40 a <60 | 2400 | 1200 | 600 |
| | 3000 | 1500 | |
| ≥60 a <100 | 2700 | 1500 | 600 |
| | 3300 | 1800 | |
| ≥100 | 3000 | 1500 | 600 |
| | 3600 | 1800 | |
| Momento de la dosis complementaria de ravulizumab | | En las 4 horas siguientes a cada intervención de RP o PF | En las 4 horas siguientes a completar un ciclo de IgIV |

Abreviaturas: IgIV = inmunoglobulina intravenosa; kg = kilogramo; RP = recambio plasmático; PF = plasmaféresis.

Cambio de tratamiento de la formulación intravenosa de ravulizumab a la formulación subcutánea de ravulizumab

En la fase de mantenimiento, los pacientes adultos con HPN o SHUa tratados con la formulación intravenosa de ravulizumab tienen la posibilidad de cambiar a la formulación subcutánea de ravulizumab con la aprobación de su médico tratante. Para las recomendaciones posológicas sobre la dosis subcutánea de mantenimiento, ver sección 4.2 de la Ficha Técnica de Ultomiris solución inyectable en cartucho.

Las instrucciones de inicio del tratamiento con la formulación subcutánea de ravulizumab en pacientes tratados con la formulación intravenosa de ravulizumab se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Instrucciones de inicio del tratamiento con la formulación subcutánea de ravulizumab (pacientes adultos con HPN o SHUa)

| Población | Dosis de carga intravenosa de ravulizumab basada en el peso corporal | Momento de la primera dosis de mantenimiento subcutánea de ravulizumab 490 mg |
|--|--|--|
| Actualmente en tratamiento con la formulación intravenosa de ravulizumab | No procede | 8 semanas después de la última dosis de mantenimiento intravenosa de ravulizumab |

Poblaciones especiales

Edad avanzada

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con HPN, SHUa, MGg o TENMO de 65 años o mayores. No hay evidencias que indiquen la necesidad de tomar precauciones especiales en la población geriátrica, si bien la experiencia con ravulizumab en pacientes de edad avanzada con HPN, SHUa o TENMO en estudios clínicos es limitada.

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de ravulizumab en pacientes con insuficiencia hepática; sin embargo, los datos farmacocinéticos indican que no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ravulizumab en niños con SHUa y HPN con un peso corporal inferior a 10 kg. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 4.8; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ravulizumab en niños con MGg o TENMO. No se dispone de datos.

Forma de administración

Perfusión intravenosa únicamente. El concentrado para solución para perfusión no está destinado a la administración subcutánea.

Este medicamento se debe administrar utilizando un filtro de 0,2 µm y no se debe administrar mediante inyección intravenosa directa ni mediante inyección en bolus.

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión no debe mezclarse con Ultomiris 300 mg/3 ml o 1100 mg/11 ml concentrados para solución para perfusión.

Ultomiris 300 mg/3 ml y 1100 mg/11 ml concentrados para solución para perfusión

Ultomiris concentrado para solución para perfusión se presenta en viales de 3 ml y 11 ml (100 mg/ml) y se debe diluir hasta una concentración final de 50 mg/ml. Tras la dilución, Ultomiris se debe administrar mediante perfusión intravenosa utilizando una bomba de tipo jeringa o una bomba de perfusión durante un tiempo mínimo de 0,17 a 1,3 horas (10 a 75 minutos), en función del peso corporal (ver Tabla 6 y Tabla 7 a continuación).

Tabla 6. Velocidad de administración de la dosis de Ultomiris 300 mg/3 ml y 1100 mg/11 ml concentrados para solución para perfusión

| Intervalo de peso corporal (kg) ^a | Dosis de carga (mg) | Duración mínima de la perfusión minutos (horas) | Dosis de mantenimiento (mg) | Duración mínima de la perfusión minutos (horas) |
|--|---------------------|---|-----------------------------|---|
| ≥10 a <20 ^b | 600 | 45 (0,8) | 600 | 45 (0,8) |
| ≥20 a <30 ^b | 900 | 35 (0,6) | 2100 | 75 (1,3) |
| ≥30 a <40 ^b | 1200 | 31 (0,5) | 2700 | 65 (1,1) |
| ≥40 a <60 | 2400 | 45 (0,8) | 3000 | 55 (0,9) |
| ≥60 a <100 | 2700 | 35 (0,6) | 3300 | 40 (0,7) |
| ≥100 | 3000 | 25 (0,4) | 3600 | 30 (0,5) |

^a Peso corporal en el momento del tratamiento.

^b Para las indicaciones de HPN y SHUa únicamente.

Tabla 7. Velocidad de administración de las dosis complementarias de Ultomiris 300 mg/3 ml y 1100 mg/11 ml concentrados para solución para perfusión

| Intervalo de peso corporal (kg) ^a | Dosis complementaria ^b (mg) | Duración mínima de la perfusión minutos (horas) |
|--|--|---|
| ≥40 a <60 | 600 | 15 (0,25) |
| | 1200 | 25 (0,42) |
| | 1500 | 30 (0,5) |
| ≥60 a <100 | 600 | 12 (0,20) |
| | 1500 | 22 (0,36) |
| | 1800 | 25 (0,42) |
| ≥100 | 600 | 10 (0,17) |
| | 1500 | 15 (0,25) |
| | 1800 | 17 (0,28) |

^a Peso corporal en el momento del tratamiento.

^b Consultar la Tabla 4 para elegir la dosis complementaria de ravulizumab.

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión

Ultomiris concentrado para solución para perfusión se presenta en un vial de 30 ml (10 mg/ml) y se debe diluir hasta una concentración final de 5 mg/ml. Tras la dilución, Ultomiris se debe administrar mediante perfusión intravenosa utilizando una bomba de tipo jeringa o una bomba de perfusión durante un tiempo mínimo de 0,4 a 3,3 horas (22 a 194 minutos) en función del peso corporal (ver Tabla 8 y Tabla 9 a continuación).

Tabla 8. Velocidad de administración de la dosis de Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión

| Intervalo de peso corporal (kg) ^a | Dosis de carga (mg) | Duración mínima de la perfusión minutos (horas) | Dosis de mantenimiento (mg) | Duración mínima de la perfusión minutos (horas) |
|--|---------------------|---|-----------------------------|---|
| ≥10 a <20 ^b | 600 | 113 (1,9) | 600 | 113 (1,9) |
| ≥20 a <30 ^b | 900 | 86 (1,5) | 2100 | 194 (3,3) |
| ≥30 a <40 ^b | 1200 | 77 (1,3) | 2700 | 167 (2,8) |
| ≥40 a <60 | 2400 | 114 (1,9) | 3000 | 140 (2,3) |
| ≥60 a <100 | 2700 | 102 (1,7) | 3300 | 120 (2,0) |
| ≥100 | 3000 | 108 (1,8) | 3600 | 132 (2,2) |

^a Peso corporal en el momento del tratamiento.

^b Para las indicaciones de HPN y SHUa únicamente.

Tabla 9. Velocidad de administración de las dosis complementarias de Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión

| Intervalo de peso corporal (kg) ^a | Dosis complementaria ^b (mg) | Duración mínima de la perfusión minutos (horas) |
|--|--|---|
| ≥40 a <60 | 600 | 30 (0,5) |
| | 1200 | 60 (1,0) |
| | 1500 | 72 (1,2) |
| ≥60 a <100 | 600 | 23 (0,4) |
| | 1500 | 60 (1,0) |
| | 1800 | 65 (1,1) |
| ≥100 | 600 | 22 (0,4) |
| | 1500 | 60 (1,0) |
| | 1800 | 65 (1,1) |

^a Peso corporal en el momento del tratamiento.

^b Consultar la Tabla 4 para elegir la dosis complementaria de ravulizumab.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta al inicio del tratamiento (ver sección 4.4).
- Pacientes que en la actualidad no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis* a menos que reciban tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación (ver sección 4.4).

4.4 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.

Infección meningocócica grave

Debido a su mecanismo de acción, el uso de ravulizumab aumenta la susceptibilidad del paciente a la infección/sepsis meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Se puede producir una enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo (ver sección 4.8). Para reducir el riesgo de infección, se debe vacunar a todos los pacientes contra las infecciones meningocócicas al menos dos semanas antes de la administración de ravulizumab, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con ravulizumab supere el riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que vayan a iniciar el tratamiento con ravulizumab menos de 2 semanas después de haber recibido la vacuna meningocócica deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la vacunación contra los serogrupos A, C, Y, W135 y B cuando estén disponibles, para prevenir la infección meningocócica por los serogrupos patógenos más frecuentes. Los pacientes se deben vacunar o revacunar de acuerdo con las guías nacionales vigentes de vacunación. Si el paciente estaba siendo tratado con eculizumab, los médicos deben verificar que la vacunación meningocócica está al día de acuerdo con las guías nacionales vigentes de vacunación.

Puede que la vacunación no sea suficiente para prevenir una infección meningocócica. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. Se han notificado casos graves o mortales de infecciones/sepsis meningocócicas en pacientes tratados con ravulizumab y en pacientes tratados con otros inhibidores del complemento terminal. Se debe monitorizar a todos los pacientes para detectar cualquier signo precoz de infección y sepsis meningocócicas; si se sospecha una infección, se hará una evaluación inmediata y se tratará con

antibióticos adecuados. Se debe informar a los pacientes sobre estos signos y síntomas, y se deben tomar medidas para que acudan al médico inmediatamente. Los médicos deben facilitar a los pacientes una guía de información para el paciente y una tarjeta de información para el paciente.

Inmunización

Antes de iniciar el tratamiento con ravulizumab, se recomienda que los pacientes sean vacunados de acuerdo con las directrices vigentes sobre vacunación.

La vacunación puede activar adicionalmente el complemento. Como consecuencia, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente. Por ello, después de la vacunación recomendada, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar síntomas de la enfermedad.

Los pacientes menores de 18 años deben ser vacunados contra *Haemophilus influenzae* e infecciones neumocócicas y seguir estrictamente las recomendaciones locales vigentes sobre vacunación para cada grupo de edad.

Otras infecciones sistémicas

El tratamiento con ravulizumab se debe administrar con precaución a los pacientes con infecciones sistémicas activas. Ravulizumab bloquea la activación del complemento terminal, por lo que los pacientes pueden presentar una mayor susceptibilidad a las infecciones por especies de *Neisseria* y bacterias encapsuladas. Se han notificado casos de infecciones graves por especies de *Neisseria* (que no son *Neisseria meningitidis*), incluidas infecciones gonocócicas diseminadas.

Se debe proporcionar a los pacientes la información del prospecto para que tengan un mayor conocimiento de las posibles infecciones graves y sus signos y síntomas. Los médicos deben informar a los pacientes sobre la prevención de la gonorrea.

Reacciones asociadas a la perfusión

La administración de ravulizumab puede causar reacciones sistémicas asociadas a la perfusión y reacciones alérgicas o de hipersensibilidad, incluida anafilaxia (ver sección 4.8).

En caso de reacción sistémica asociada a la perfusión, si se producen signos de inestabilidad cardiovascular o compromiso respiratorio, se debe interrumpir la administración de ravulizumab y se deben instaurar las medidas de apoyo adecuadas.

Interrupción del tratamiento en la HPN

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes con HPN que interrumpan el tratamiento con ravulizumab para detectar los posibles signos y síntomas de hemólisis intravascular grave, que se identificaría mediante un nivel sérico elevado de LDH (lactato deshidrogenasa) junto con una disminución repentina del tamaño del clon HPN o de la hemoglobina, o la reaparición de síntomas como fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, falta de aliento (disnea), acontecimiento adverso vascular grave (incluida trombosis), disfagia o disfunción eréctil. Se debe monitorizar estrechamente a cualquier paciente que interrumpa el tratamiento con ravulizumab durante al menos 16 semanas para detectar hemólisis y otras reacciones. Si se producen signos y síntomas de hemólisis tras interrumpir el tratamiento, incluidos niveles elevados de LDH, se debe considerar la posibilidad de reiniciar el tratamiento con ravulizumab.

Interrupción del tratamiento en el SHUa

No se dispone de datos específicos sobre la interrupción del tratamiento con ravulizumab. En un estudio observacional, prospectivo y a largo plazo, la interrupción del tratamiento con un inhibidor del complemento C5 (eculizumab) generó una tasa de recurrencia de MAT 13,5 veces mayor y evidenció

una tendencia hacia la reducción de la función renal, en comparación con los pacientes que continuaron con el tratamiento.

Si es necesario que los pacientes interrumpan el tratamiento con ravulizumab, estos deben ser monitorizados estrechamente y de forma continua para detectar cualquier signo y síntoma de la MAT. Sin embargo, la monitorización puede resultar insuficiente para predecir o prevenir las complicaciones graves por la MAT.

Las complicaciones de la MAT posteriores a la interrupción del tratamiento se pueden identificar si se presenta cualquiera de lo siguiente:

- Se observan de forma simultánea al menos dos de los siguientes resultados en las pruebas analíticas: una disminución del 25 % o más en el recuento de plaquetas, en comparación con el valor basal o el valor máximo de plaquetas durante el tratamiento con ravulizumab; un aumento del 25 % o más en los niveles séricos de creatinina, en comparación con el valor basal o el valor mínimo durante el tratamiento con ravulizumab; o un aumento del 25 % o más en los niveles séricos de LDH, en comparación con el valor basal o el valor mínimo durante el tratamiento con ravulizumab (los resultados se deben confirmar con una segunda determinación).
- Cualquiera de los siguientes síntomas de la MAT: cambio en el estado mental, crisis convulsivas u otras manifestaciones extrarrenales de la MAT, tales como anomalías cardiovasculares, pericarditis, síntomas gastrointestinales/diarrea o trombosis.

Si se presentan complicaciones por la MAT tras la interrupción del tratamiento con ravulizumab, se debe considerar la reanudación del tratamiento, comenzando con las dosis de carga y de mantenimiento (ver sección 4.2).

Interrupción del tratamiento en la MGg

Teniendo en cuenta que la MGg es una enfermedad crónica, se debe monitorizar a los pacientes que se beneficien del tratamiento con ravulizumab y lo interrumpan para detectar síntomas de la enfermedad subyacente. Si los síntomas de la MGg aparecen después de la interrupción, se debe considerar la posibilidad de reiniciar el tratamiento con ravulizumab.

Interrupción del tratamiento en el TENMO

Teniendo en cuenta que el TENMO es una enfermedad crónica, se debe monitorizar a los pacientes que se beneficien del tratamiento con ravulizumab y lo interrumpan para detectar síntomas de recidiva del TENMO. Si los síntomas de la recidiva del TENMO aparecen después de la interrupción, se debe considerar la posibilidad de reiniciar el tratamiento con ravulizumab.

Cambio de eculizumab a ravulizumab

No se recomienda el tratamiento con ravulizumab en pacientes con MGg que no han respondido a la pauta posológica aprobada con eculizumab.

Contenido de sodio

Ultomiris 300 mg/3 ml y 1100 mg/11 ml concentrados para solución para perfusión

Una vez diluido con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable, este medicamento contiene 0,18 g de sodio por 72 ml a la dosis máxima, equivalente al 9,1 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión

Una vez diluido con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable, este medicamento contiene 2,65 g de sodio por 720 ml a la dosis máxima, equivalente al 133 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Dado el posible efecto inhibitorio de ravulizumab sobre la citotoxicidad de rituximab, dependiente del complemento, ravulizumab podría reducir los efectos farmacodinámicos esperados de rituximab.

Ver sección 4.2 para recomendaciones en caso de tratamiento concomitante con RP, PF o IgIV.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 8 meses tras finalizar el tratamiento.

Embarazo

No hay datos clínicos relativos al uso de ravulizumab en mujeres embarazadas.

No se han realizado estudios preclínicos de toxicidad para la reproducción con ravulizumab, ver sección 5.3. Se realizaron estudios de toxicidad para la reproducción en ratones utilizando la molécula murina sustitutiva BB5.1 para evaluar el efecto del bloqueo de C5 en el sistema reproductor. No se identificaron toxicidades específicas en la reproducción relacionadas con el producto de prueba en estos estudios. Se sabe que las IgG humanas atraviesan la barrera placentaria humana y, por tanto, es posible que ravulizumab pueda causar la inhibición del complemento terminal en la circulación fetal. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Se puede considerar el uso de ravulizumab en mujeres embarazadas tras evaluar los riesgos y los beneficios.

Lactancia

Se desconoce si ravulizumab se excreta en la leche materna. Los estudios preclínicos de toxicidad para la reproducción realizados en ratones con la molécula murina sustitutiva BB5.1 no identificaron ninguna reacción adversa en las crías por haber consumido leche de las madres en tratamiento.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Puesto que muchos medicamentos e inmunoglobulinas se excretan en la leche materna, y dado el potencial de reacciones adversas graves en los lactantes, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con ravulizumab y hasta 8 meses después del tratamiento.

Fertilidad

No se han realizado estudios preclínicos de fertilidad específicos con ravulizumab.

Los estudios preclínicos de toxicidad para la reproducción realizados en ratones con una molécula murina sustitutiva (BB5.1) no identificaron ninguna reacción adversa en la fertilidad de las hembras ni de los machos tratados.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes con ravulizumab (formulación intravenosa) son cefalea (26,6 %), nasofaringitis (17,5 %), infección del tracto respiratorio superior (16,8 %), diarrea (14,2 %), pirexia (12,2 %), náuseas (12,2 %), artralgia (11,3 %), fatiga (11,2 %), dolor de espalda (10,4 %) y dolor abdominal (10,1 %). Las reacciones adversas más graves son infección meningocócica (0,6 %), incluidas sepsis meningocócica y encefalitis meningocócica (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 10 se muestran las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización (formulaciones intravenosas).

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA y la frecuencia, utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 10. Reacciones adversas en los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización

| Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA | Muy frecuentes ($\geq 1/10$) | Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) | Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) |
|--|--|--|--|
| Infecciones e infestaciones | Infección del tracto respiratorio alto, nasofaringitis | Infección del tracto urinario | Infección meningocócica ^a , infección gonocócica ^b |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Hipersensibilidad ^d | Reacción anafiláctica ^c |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | Mareo | |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea, náuseas, dolor abdominal | Vómitos, dispepsia | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Urticaria, erupción, prurito | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Artralgia, dolor de espalda | Mialgia, espasmos musculares | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Pirexia, fatiga | Enfermedad seudogripal, escalofríos, astenia | |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | | Reacción asociada a la perfusión | |

^a La infección meningocócica incluye los términos preferentes infección meningocócica, sepsis meningocócica y encefalitis meningocócica.

^b La infección gonocócica incluye la infección gonocócica diseminada.

^c Frecuencia estimada a partir de la experiencia poscomercialización.

^d Hipersensibilidad es un término de grupo para el término preferente hipersensibilidad a fármacos con causalidad relacionada y el término preferente hipersensibilidad.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infección/sepsis/encefalitis meningocócicas

La vacunación reduce, pero no elimina, el riesgo de infecciones meningocócicas. En los ensayos clínicos, <1 % de los pacientes desarrolló infecciones meningocócicas graves mientras recibía tratamiento con ravulizumab. Todos eran pacientes adultos con HPN o TENMO que habían sido vacunados.

Consultar la sección 4.4 para obtener información sobre la prevención y el tratamiento en caso de sospecha de infección meningocócica. En los pacientes tratados con ravulizumab, las infecciones meningocócicas se han presentado como sepsis meningocócica y encefalitis meningocócica. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la infección meningocócica y se les debe recomendar que acudan al médico inmediatamente.

Reacciones asociadas a la perfusión

En los ensayos clínicos, las reacciones asociadas a la perfusión fueron frecuentes (≥ 1 %). Estos acontecimientos, de intensidad leve a moderada y transitorios, incluyeron dolor de la parte baja de la espalda, dolor abdominal, espasmos musculares, caída de la presión arterial, aumento de la presión arterial, rigores, molestias en las extremidades, hipersensibilidad al fármaco (reacción alérgica), disgeusia (mal sabor) y somnolencia. Estas reacciones no requirieron la interrupción de ravulizumab.

Inmunogenicidad

En los estudios de pacientes adultos con HPN (N = 475), en un estudio de pacientes pediátricos con HPN (N = 13), en los estudios de SHUa (N = 89), en un estudio de MGg (N = 86) y en un estudio de TENMO (N = 58), se han notificado 2 casos (0,3 %) con desarrollo de anticuerpos antifármaco emergentes del tratamiento con ravulizumab (1 paciente adulto con HPN y 1 paciente adulto con SHUa). Estos casos de anticuerpos antifármaco fueron de naturaleza transitoria y de título bajo y no se correlacionaron con la respuesta clínica ni con acontecimientos adversos.

Población pediátrica

Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)

En los pacientes pediátricos con HPN (de 9 a 17 años) incluidos en el estudio de pacientes pediátricos con HPN (ALXN1210-PNH-304), el perfil de seguridad fue similar al observado en los pacientes adultos con HPN. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en los pacientes pediátricos con HPN fueron dolor abdominal y nasofaringitis, que se produjeron en 2 pacientes (15,4 %).

Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa)

En los pacientes pediátricos con evidencia de SHUa (de entre 10 meses y menos de 18 años) incluidos en el estudio ALXN1210-aHUS-312, el perfil de seguridad de ravulizumab fue similar al observado en los pacientes adultos con evidencia de SHUa. Los perfiles de seguridad en los distintos subgrupos etarios pediátricos fueron similares. Los datos de seguridad para los pacientes menores de 2 años se limitan a cuatro pacientes. La reacción adversa más frecuente notificada entre los pacientes pediátricos fue la pirexia (32,3 %).

Miastenia gravis generalizada (MGg)

No se ha estudiado ravulizumab en pacientes pediátricos con MGg.

Trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO)

No se ha estudiado ravulizumab en pacientes pediátricos con TENMO.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

A los pacientes que presenten una sobredosis se les debe interrumpir la perfusión inmediatamente y se les debe controlar estrechamente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas e instaurar un tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes inmunosupresores, agentes inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA43

Mecanismo de acción

Ravulizumab es un anticuerpo IgG_{2/4K} monoclonal que se une de forma específica a la proteína del complemento C5, inhibiendo su escisión en C5a (la anafilatoxina proinflamatoria) y C5b (la subunidad precursora del complejo de ataque a la membrana [MAC o C5b-9]) e impidiendo la generación de C5b-9. Ravulizumab preserva los componentes iniciales de la activación del complemento que son esenciales para la opsonización de los microorganismos y la eliminación de inmunocomplejos.

Efectos farmacodinámicos

Tras el tratamiento con ravulizumab en pacientes adultos y pediátricos con HPN que no habían recibido tratamiento previo con ningún inhibidor del complemento o previamente tratados con eculizumab en los estudios de fase 3, se observó una inhibición inmediata, completa y sostenida del C5 libre en suero (concentración <0,5 µg/ml) al finalizar la primera perfusión que se mantuvo durante todo el periodo de tratamiento de 26 semanas en todos los pacientes. También se observó una inhibición inmediata y completa del C5 libre en suero en pacientes adultos y pediátricos con SHUa, en pacientes adultos con MGg y en pacientes adultos con TENMO al finalizar la primera perfusión y durante todo el periodo de tratamiento principal.

El grado y la duración de la respuesta farmacodinámica en los pacientes con HPN, SHUa, MGg o TENMO fueron dependientes de la exposición a ravulizumab. Los niveles de C5 libre menores de 0,5 µg/ml estaban correlacionados con el control máximo de la hemólisis intravascular y la inhibición completa del complemento terminal. En la MGg, la activación del complemento terminal da lugar a la deposición de MAC en la unión neuromuscular y a afectación de la transmisión neuromuscular. En el TENMO, la activación del complemento terminal da lugar a la formación del MAC y a la inflamación dependiente de C5a, a la necrosis de los astrocitos y al daño en las células gliales y las neuronas circundantes.

Eficacia clínica y seguridad

Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de ravulizumab en pacientes adultos con HPN en dos ensayos de fase 3 abiertos, aleatorizados y controlados con tratamiento activo:

- un estudio en pacientes adultos con HPN que no habían recibido tratamiento previo con ningún inhibidor del complemento;
- otro estudio en pacientes adultos con HPN previamente tratados con eculizumab y clínicamente estables tras haber recibido tratamiento con eculizumab durante al menos los 6 meses previos.

Ravulizumab se administró de acuerdo con la pauta recomendada descrita en la sección 4.2 (4 perfusiones de ravulizumab en 26 semanas) mientras que eculizumab se administró conforme a la

pauta posológica aprobada de eculizumab de 600 mg cada semana durante las primeras 4 semanas y 900 mg cada 2 semanas (15 perfusiones en 26 semanas).

Los pacientes fueron vacunados contra la infección meningocócica antes o en el momento de iniciar el tratamiento con ravulizumab o eculizumab o recibieron tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.

No había diferencias significativas en las características demográficas o basales entre los grupos de tratamiento de ravulizumab y eculizumab en ninguno de los dos estudios de fase 3. Los antecedentes de transfusiones durante los 12 meses previos eran similares entre los grupos de tratamiento de ravulizumab y eculizumab en cada uno de los estudios de fase 3.

Estudio en pacientes adultos con HPN que no habían recibido tratamiento previo con ningún inhibidor del complemento (ALXN1210-PNH-301)

El estudio en pacientes con HPN sin antecedentes de tratamiento previo con algún inhibidor del complemento, fue un estudio de fase 3 de 26 semanas de duración, multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado con tratamiento activo, en el que participaron 246 pacientes que no habían recibido tratamiento previo con ningún inhibidor del complemento antes de entrar en el estudio. Los pacientes elegibles para participar en este ensayo tenían que demostrar una alta actividad de la enfermedad, definida como un nivel de LDH $\geq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad (LSN) junto con la presencia de 1 o más de los siguientes signos o síntomas relacionados con la HPN en los 3 meses anteriores a la inclusión: fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, falta de aliento (disnea), anemia (hemoglobina < 10 g/dl), antecedentes de un acontecimiento adverso vascular grave (incluida trombosis), disfagia o disfunción eréctil; o antecedentes de transfusiones de concentrados de hematíes en el contexto de la HPN.

Más del 80 % de los pacientes en ambos grupos de tratamiento tenían antecedentes de transfusiones en los 12 meses anteriores a la inclusión en el estudio. La mayor parte de la población del estudio, que no había recibido tratamiento previo con ningún inhibidor del complemento, presentaba un elevado grado de hemólisis en el momento basal; el 86,2 % de los pacientes incluidos presentaba niveles elevados de LDH ≥ 3 veces el LSN, que es una determinación directa de la hemólisis intravascular, en el contexto de la HPN.

En la Tabla 11 se presentan las características basales de los pacientes con HPN incluidos en el estudio de pacientes que no habían recibido tratamiento previo con ningún inhibidor del complemento, sin observarse diferencias clínicamente significativas aparentes entre los grupos de tratamiento.

Tabla 11. Características basales en el estudio de pacientes que no habían recibido tratamiento previo con ningún inhibidor del complemento

| Parámetro | Estadística | Ravulizumab (N = 125) | Eculizumab (N = 121) |
|--|-------------|--------------------------|-------------------------|
| Edad (años) en el momento del diagnóstico de HPN | Media (DE) | 37,9 (14,90) | 39,6 (16,65) |
| | Mediana | 34,0 | 36,5 |
| | Mín., máx. | 15, 81 | 13, 82 |
| Edad (años) en el momento de la primera perfusión del estudio | Media (DE) | 44,8 (15,16) | 46,2 (16,24) |
| | Mediana | 43,0 | 45,0 |
| | Mín., máx. | 18, 83 | 18, 86 |
| Sexo (n, %) | Hombre | 65 (52,0) | 69 (57,0) |
| | Mujer | 60 (48,0) | 52 (43,0) |
| Niveles de LDH antes del tratamiento | Media (DE) | 1633,5 (778,75) | 1578,3 (727,06) |
| | Mediana | 1513,5 | 1445,0 |
| Número de pacientes con transfusiones de concentrado de hematíes en los 12 meses anteriores a la primera dosis | n (%) | 103 (82,4) | 100 (82,6) |
| Unidades de concentrado de hematíes transfundidas en los 12 meses anteriores a la primera dosis | Total | 925 | 861 |
| | Media (DE) | 9,0 (7,74) | 8,6 (7,90) |
| | Mediana | 6,0 | 6,0 |

| Parámetro | Estadística | Ravulizumab (N = 125) | Eculizumab (N = 121) |
|---|-------------|--------------------------|-------------------------|
| Tamaño total del clon de eritrocitos HPN | Mediana | 33,6 | 34,2 |
| Tamaño total del clon de granulocitos HPN | Mediana | 93,8 | 92,4 |
| Pacientes con cualquier afección de HPN ^a antes del consentimiento informado | n (%) | 121 (96,8) | 120 (99,2) |
| Anemia | | 103 (82,4) | 105 (86,8) |
| Hematuria o hemoglobinuria | | 81 (64,8) | 75 (62,0) |
| Anemia aplásica | | 41 (32,8) | 38 (31,4) |
| Insuficiencia renal | | 19 (15,2) | 11 (9,1) |
| Síndrome mielodisplásico | | 7 (5,6) | 6 (5,0) |
| Complicación del embarazo | | 3 (2,4) | 4 (3,3) |
| Otras ^b | | 27 (21,6) | 13 (10,7) |

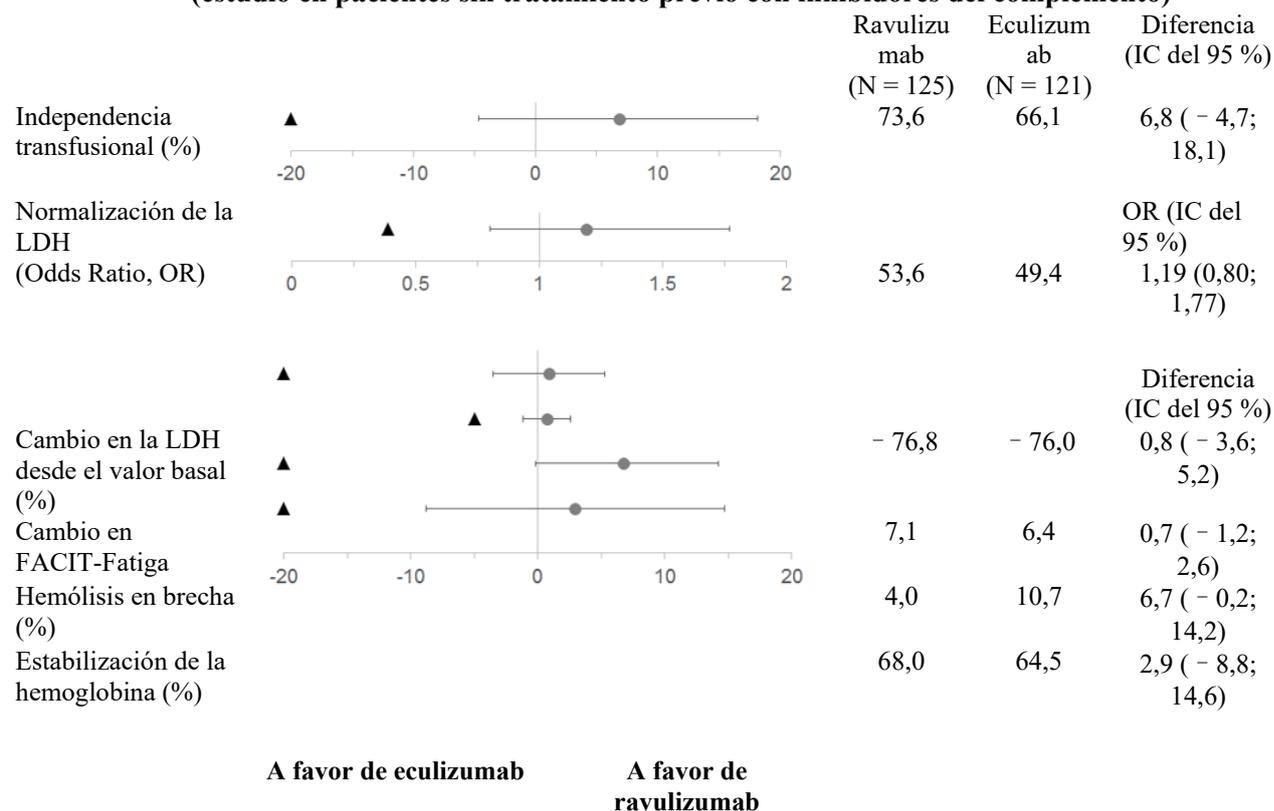
^a En función de la historia clínica.

^b “Otras”, como se especifica en el cuaderno de recogida de datos, incluía trombocitopenia, enfermedad renal crónica y pancitopenia, así como otras afecciones.

Las variables coprimarias fueron la independencia transfusional y la hemólisis medida directamente mediante la normalización de los niveles de LDH (niveles de LDH $\leq 1 \times$ LSN; el LSN para LDH es 246 U/l). Las variables secundarias clave incluyeron el cambio porcentual respecto al valor basal en los niveles de LDH, el cambio en la calidad de vida (FACIT-Fatiga), la proporción de pacientes con hemólisis en brecha y la proporción de pacientes con niveles de hemoglobina estabilizada.

Ravulizumab no fue inferior, en comparación con eculizumab, en ninguna de las dos variables coprimarias (independencia transfusional según las directrices especificadas en el protocolo y la normalización de la LDH del día 29 al día 183), ni en ninguna de las 4 variables secundarias clave (Figura 1).

Figura 1. Análisis de las variables coprimarias y secundarias: análisis conjunto completo (estudio en pacientes sin tratamiento previo con inhibidores del complemento)



Nota: El triángulo negro indica los márgenes de no inferioridad y los puntos grises indican las estimaciones puntuales.

Nota: LDH = lactato deshidrogenasa; IC = intervalo de confianza; FACIT = Evaluación Funcional para el Tratamiento de Enfermedades Crónicas.

Estudio en pacientes adultos con HPN previamente tratados con eculizumab (ALXN1210-PNH-302)

El estudio en pacientes previamente tratados con eculizumab fue un estudio de fase 3 de 26 semanas de duración, multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado con tratamiento activo, en el que participaron 195 pacientes con HPN clínicamente estables ($LDH \leq 1,5 \times LSN$) tras haber recibido tratamiento con eculizumab durante al menos los últimos 6 meses.

Los antecedentes médicos de HPN fueron similares entre los grupos de tratamiento de ravulizumab y eculizumab. Los antecedentes transfusionales en los 12 meses previos fueron similares entre los grupos de tratamiento de ravulizumab y eculizumab y más del 87 % de los pacientes en ambos grupos de tratamiento no habían recibido ninguna transfusión en los 12 meses anteriores a la inclusión en el estudio. El tamaño total medio del clon de eritrocitos HPN era del 60,05 %, el tamaño total medio del clon de granulocitos HPN era del 83,30 % y el tamaño total medio del clon de monocitos HPN era del 85,86 %.

En la Tabla 12 se presentan las características basales de los pacientes con HPN incluidos en el estudio realizado en pacientes previamente tratados con eculizumab, sin observarse diferencias clínicamente significativas aparentes entre los grupos de tratamiento.

Tabla 12. Características basales en el estudio para pacientes previamente tratados con eculizumab

| Parámetro | Estadística | Ravulizumab (N = 97) | Ecuzumab (N = 98) |
|--|-------------|-------------------------|----------------------|
| Edad (años) en el momento del diagnóstico de HPN | Media (DE) | 34,1 (14,41) | 36,8 (14,14) |
| | Mediana | 32,0 | 35,0 |
| | Mín., máx. | 6, 73 | 11, 74 |
| Edad (años) en el momento de la primera perfusión del estudio | Media (DE) | 46,6 (14,41) | 48,8 (13,97) |
| | Mediana | 45,0 | 49,0 |
| | Mín., máx. | 18, 79 | 23, 77 |
| Sexo (n, %) | Hombre | 50 (51,5) | 48 (49,0) |
| | Mujer | 47 (48,5) | 50 (51,0) |
| Niveles de LDH antes del tratamiento | Media (DE) | 228,0 (48,71) | 235,2 (49,71) |
| | Mediana | 224,0 | 234,0 |
| Número de pacientes con transfusiones de concentrado de hematíes/sangre entera en los 12 meses anteriores a la primera dosis | n (%) | 13 (13,4) | 12 (12,2) |
| Unidades de concentrado de hematíes/sangre completa transfundidas en los 12 meses anteriores a la primera dosis | Total | 103 | 50 |
| | Media (DE) | 7,9 (8,78) | 4,2 (3,83) |
| | Mediana | 4,0 | 2,5 |
| Pacientes con cualquier afección de HPN ^a antes del consentimiento informado | n (%) | 90 (92,8) | 96 (98,0) |
| Anemia | | 64 (66,0) | 67 (68,4) |
| Hematuria o hemoglobinuria | | 47 (48,5) | 48 (49,0) |
| Anemia aplásica | | 34 (35,1) | 39 (39,8) |
| Insuficiencia renal | | 11 (11,3) | 7 (7,1) |
| Síndrome mielodisplásico | | 3 (3,1) | 6 (6,1) |
| Complicación del embarazo | | 4 (4,1) | 9 (9,2) |
| Otras ^b | | 14 (14,4) | 14 (14,3) |

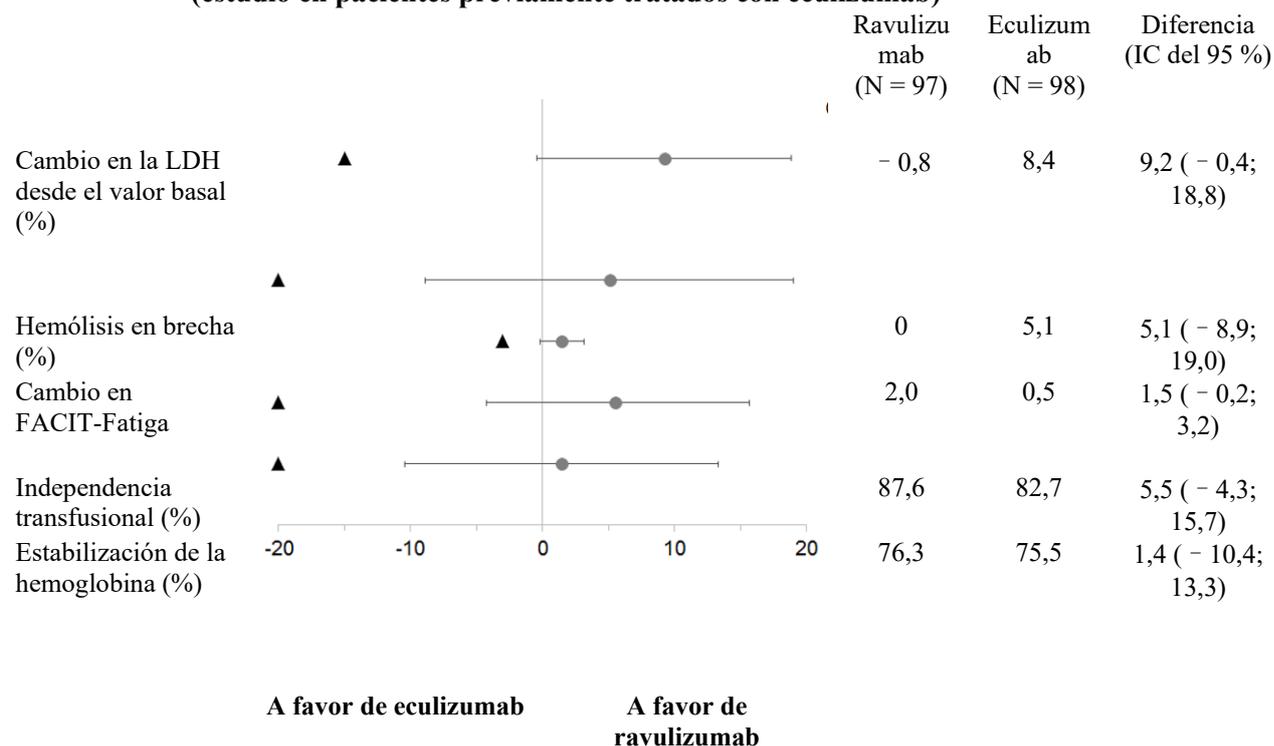
^a En función de la historia clínica.

^b La categoría “Otras” incluía neutropenia, disfunción renal y trombocitopenia, así como otras afecciones.

La variable primaria fue la hemólisis determinada mediante el cambio porcentual en el nivel de la LDH desde el valor basal. Las variables secundarias incluían la proporción de pacientes con hemólisis intercurrente, la calidad de vida (FACIT-Fatiga), la capacidad para alcanzar la independencia transfusional (ET) y la proporción de pacientes con niveles de hemoglobina estabilizada.

Ravulizumab no fue inferior, en comparación con ecuzumab, en la variable primaria, el cambio porcentual en la LDH desde el valor basal hasta el día 183, ni en ninguna de las 4 variables secundarias clave (Figura 2).

Figura 2. Análisis de las variables primarias y secundarias: análisis conjunto completo (estudio en pacientes previamente tratados con eculizumab)



Nota: El triángulo negro indica los márgenes de no inferioridad y los puntos grises indican las estimaciones puntuales.

Nota: LDH = lactato deshidrogenasa; IC = intervalo de confianza.

El análisis de eficacia final del estudio incluyó a todos los pacientes tratados alguna vez con ravulizumab (n = 192) y con una mediana de duración del tratamiento de 968 días. El análisis final confirmó que las respuestas al tratamiento con ravulizumab observadas durante el periodo de evaluación principal se mantuvieron durante todo el estudio.

Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa)

Estudio en pacientes adultos con SHUa (ALXN1210-aHUS-311)

El estudio en adultos fue un ensayo de fase 3, multicéntrico y con un solo grupo realizado en pacientes con SHUa confirmado que no habían recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento antes de la inclusión en el estudio, y que presentaban signos de microangiopatía trombótica (MAT). El estudio consistió en un periodo de evaluación inicial de 26 semanas, y los pacientes podían entrar en un periodo de extensión durante un máximo de 4,5 años.

Se incluyeron en total 58 pacientes con SHUa confirmado. Los criterios de elegibilidad excluían a los pacientes con MAT causada por púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o por síndrome hemolítico urémico relacionado con *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (STEC-SHU). Dos pacientes fueron excluidos del análisis conjunto completo por tener un diagnóstico confirmado de STEC-SHU. El 93 % de los pacientes tenían signos extrarrenales (cardiovasculares, pulmonares, del sistema nervioso central, gastrointestinales, cutáneos, del músculo esquelético) o síntomas del SHUa en el momento basal.

En la Tabla 13 se presentan las características demográficas y basales de los 56 pacientes adultos incluidos en el estudio ALXN1210-aHUS-311 que conformaron el análisis conjunto completo.

Tabla 13. Características basales en el estudio en adultos

| Parámetro | Estadística | Ravulizumab (N = 56) |
|---|-------------------------------|----------------------------|
| Edad en el momento de la primera perfusión (años) | Media (DE) Mín., máx. | 42,2 (14,98) 19,5; 76,6 |
| Sexo | | |
| Hombre | n (%) | 19 (33,9) |
| Raza | n (%) | |
| Asiáticos | | 15 (26,8) |
| Blancos | | 29 (51,8) |
| Otros | | 12 (21,4) |
| Antecedentes de trasplante | n (%) | 8 (14,3) |
| Plaquetas ($10^9/l$) en sangre | n Mediana (mín., máx.) | 56 95,25 (18; 473) |
| Hemoglobina (g/l) en sangre | n Mediana (mín., máx.) | 56 85,00 (60,5; 140) |
| LDH (U/l) sérica | n Mediana (mín., máx.) | 56 508,00 (229,5; 3249) |
| FGe ($ml/min/1,73 m^2$) | n (%) Mediana (mín., máx.) | 55 10,00 (4; 80) |
| Pacientes en diálisis | N (%) | 29 (51,8) |
| Pacientes posparto | N (%) | 8 (14,3) |

Nota: los porcentajes se basan en el número total de pacientes.

Abreviaturas: FGe = filtración glomerular estimada; LDH = lactato deshidrogenasa; máx. = máximo; mín. = mínimo.

La variable primaria fue la respuesta completa de la MAT durante el periodo de evaluación inicial de 26 semanas, así como evidencia de la normalización de los parámetros hematológicos (número de plaquetas $\geq 150 \times 10^9/l$ y LDH $\leq 246 U/l$) y la mejoría $\geq 25\%$ en los niveles séricos de creatinina con respecto al valor basal. Los pacientes debían cumplir todos los criterios de respuesta completa de la MAT en dos evaluaciones distintas, realizadas con al menos 4 semanas (28 días) de separación, y toda determinación intermedia.

Se observó respuesta completa de la MAT en 30 de los 56 pacientes (53,6 %) durante el periodo de evaluación inicial de 26 semanas, tal como se muestra en la Tabla 14.

Tabla 14. Respuesta completa de la MAT y análisis de los componentes de la respuesta completa de la MAT durante el periodo de evaluación inicial de 26 semanas (ALXN1210-aHUS-311)

| | Total | Respondedor | |
|--|-------|-------------|---------------------------------------|
| | | n | Proporción (IC del 95 %) ^a |
| Respuesta completa de la MAT | 56 | 30 | 0,536 (0,396; 0,675) |
| Componentes de la respuesta completa de la MAT | | | |
| Normalización del recuento de plaquetas | 56 | 47 | 0,839 (0,734; 0,944) |
| Normalización de los niveles de LDH | 56 | 43 | 0,768 (0,648; 0,887) |
| Mejoría $\geq 25\%$ en los niveles séricos de creatinina con respecto al valor basal | 56 | 33 | 0,589 (0,452; 0,727) |
| Normalización hematológica | 56 | 41 | 0,732 (0,607; 0,857) |

^a Los IC del 95 % para la proporción se basaron en el método de aproximación asintótica de Gauss con corrección por continuidad.

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; LDH = lactato deshidrogenasa; MAT = microangiopatía trombótica.

Adicionalmente, cuatro pacientes presentaron una respuesta completa de la MAT que se confirmó después del periodo de evaluación inicial de 26 semanas (con una respuesta completa de la MAT en

los días 169, 302, 401 y 407), con lo cual se obtuvo una respuesta completa global de la MAT en 34 de los 56 pacientes (60,7 %; IC del 95 %: 47,0 %; 74,4 %). La respuesta de los componentes individuales aumentó a 48 (85,7 %; IC del 95 %: 75,7 %; 95,8 %) pacientes para la normalización del recuento de plaquetas, a 47 (83,9 %; IC del 95 %: 73,4 %; 94,4 %) pacientes para la normalización de los niveles de LDH, y a 35 (62,5 %; IC del 95 %: 48,9 %; 76,1 %) pacientes para la mejoría de la función renal.

La respuesta completa de la MAT se alcanzó en una mediana del tiempo de 86 días (de 7 a 169 días). Se observó un aumento del recuento medio de plaquetas rápidamente después del inicio del tratamiento con ravulizumab, que se incrementó de $118,52 \times 10^9/l$ en el momento basal a $240,34 \times 10^9/l$ en el día 8, y permaneció en un valor superior a $227 \times 10^9/l$ en todas las visitas posteriores en el periodo de evaluación inicial (26 semanas). Igualmente, el valor medio de LDH disminuyó con respecto al valor inicial durante los 2 primeros meses de tratamiento y esta disminución se mantuvo durante todo el periodo de evaluación inicial (26 semanas).

De los pacientes que presentaban ERC en estadio 5, un 67,6 % (23/34) mostró una mejoría de 1 o más estadios de ERC. El estadio de la enfermedad renal crónica siguió mejorando en muchos pacientes (19/30) después de alcanzar una respuesta completa de la MAT durante el periodo de evaluación inicial de 26 semanas. Diecisiete (17) de los 29 pacientes que necesitaban diálisis al entrar en el estudio pudieron interrumpir la diálisis al finalizar el seguimiento disponible, mientras que 6 de 27 pacientes que no se dializaban al inicio, sí estaban en diálisis en el último seguimiento disponible. En la Tabla 15 se resumen las variables secundarias de eficacia del estudio ALXN1210-aHUS-311.

Tabla 15. Variables secundarias de eficacia del estudio ALXN1210-aHUS-311

| Parámetros | Estudio ALXN1210-aHUS-311 (N = 56) | |
|--|---------------------------------------|---|
| | Valor observado (n = 48) | Cambio con respecto al valor basal (n = 48) |
| Parámetros hematológicos para la MAT, día 183 | | |
| Plaquetas ($10^9/l$) en sangre | | |
| Media (DE) | 237,96 (73,528) | 114,79 (105,568) |
| Mediana | 232,00 | 125,00 |
| LDH (U/l) sérica | | |
| Media (DE) | 194,46 (58,099) | -519,83 (572,467) |
| Mediana | 176,50 | -310,75 |
| Aumento de la hemoglobina ≥ 20 g/l con respecto al valor basal con resultado confirmatorio durante el periodo de evaluación inicial | | |
| m/n | | 40/56 |
| Proporción (IC del 95 %)** | | 0,714 (0,587; 0,842) |
| Cambio en el estadio de la ERC con respecto al momento basal, día 183 | | |
| Mejoría ^a | | |
| m/n | | 32/47 |
| Proporción (IC del 95 %)* | | 0,681 (0,529; 0,809) |
| Empeoramiento ^b | | |
| m/n | | 2/13 |
| Proporción (IC del 95 %)* | | 0,154 (0,019; 0,454) |
| FGe (ml/min/1,73 m ²), día 183 | Valor observado (n = 48) | Cambio con respecto al valor basal (n = 47) |
| Media (DE) | 51,83 (39,162) | 34,80 (35,454) |
| Mediana | 40,00 | 29,00 |

Nota: n es el número de pacientes con datos disponibles para una evaluación específica en la visita del día 183. m es el número de pacientes que cumplen un criterio específico. El estadio de la enfermedad renal crónica (ERC) se clasifica en base al estadio de la enfermedad renal crónica de la *National Kidney Foundation*. El estadio 5 se considera la peor categoría, mientras que el estadio 1 es la mejor categoría. El valor basal se obtiene a partir del último valor de FGe disponible antes de comenzar el tratamiento.

Mejoría/empeoramiento: en comparación con el estadio de la enfermedad renal crónica en el momento basal.

* Los intervalos de confianza del 95 % (IC del 95 %) se basan en los límites de confianza exactos mediante el método de Clopper-Pearson. ^a Se excluyen los pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 1 en el

momento basal, ya que no es posible que mejoren. ^b Se excluyen los pacientes en estadio 5 en el momento basal, ya que no pueden empeorar.

Abreviaturas: FGe = filtración glomerular estimada; LDH = lactato deshidrogenasa; MAT = microangiopatía trombótica.

Miastenia gravis generalizada (MGg)

Estudio en pacientes adultos con MGg

Se evaluó la eficacia y la seguridad de ravulizumab en pacientes adultos con MGg en un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico (ALXN1210-MG-306). A los pacientes que participaron en este estudio se les permitió posteriormente entrar en un periodo de extensión abierto durante el cual todos los pacientes recibieron ravulizumab.

Los pacientes con MGg (diagnosticada desde hacía al menos 6 meses) con una prueba serológica positiva para anticuerpos frente a los receptores de acetilcolina (AChR), de clase II a IV según la clasificación clínica de la MGFA y con sintomatología restante, evidenciada por una puntuación total ≥ 6 en la escala de las actividades de la vida diaria en miastenia gravis (MG-ADL), fueron aleatorizados para recibir ravulizumab (N = 86) o placebo (N = 89). A los pacientes que recibían tratamientos con inmunosupresores (corticoesteroides, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, micofenolato de mofetilo o tacrolimus) se les permitió continuar con el tratamiento a lo largo del estudio. Además, estaba permitido el tratamiento de rescate (incluidas dosis altas de corticoesteroides, RP/PF IgIV) si un paciente presentaba deterioro clínico, tal como se definía en el protocolo del estudio.

Un total de 162 (92,6 %) pacientes completaron el periodo aleatorizado y controlado de 26 semanas del estudio ALXN1210-MG-306. Las características basales de los pacientes se presentan en la Tabla 16. La mayoría (97 %) de los pacientes incluidos en el estudio había recibido tratamiento con al menos un tratamiento inmunomodulador que incluía inmunosupresores, RP/PF o IgIV en los últimos dos años antes de la inclusión.

Tabla 16. Características basales de la enfermedad en el estudio ALXN1210-MG-306

| Parámetro | Estadística | Placebo (N = 89) | Ravulizumab (N = 86) |
|---|---------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Sexo | n (%) | | |
| Hombre | | 44 (49,4) | 42 (48,8) |
| Mujer | | 45 (50,6) | 44 (51,2) |
| Edad en el momento de la primera dosis del medicamento del estudio (años) | Media (DE) (mín., máx.) | 53,3 (16,05) (20, 82) | 58,0 (13,82) (19, 79) |
| Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) al entrar en el estudio | n (%) | 24 (27,0) | 30 (34,9) |
| Duración de la MG desde el diagnóstico (años) | Media (DE) (mín., máx.) Mediana | 10,0 (8,90) (0,5; 36,1) 7,6 | 9,8 (9,68) (0,5; 39,5) 5,7 |
| Puntuación basal en MG-ADL | Media (DE) (mín., máx.) Mediana | 8,9 (2,30) (6,0; 15,0) 9,0 | 9,1 (2,62) (6,0; 24,0) 9,0 |
| Puntuación basal de QMG | Media (DE) (mín., máx.) Mediana | 14,5 (5,26) (2,0; 27,0) 14,0 | 14,8 (5,21) (6,0; 39,0) 15,0 |
| Clasificación basal de la MGFA | n (%) | | |
| Clase II (debilidad leve) | | 39 (44) | 39 (45) |
| Clase III (debilidad moderada) | | 45 (51) | 41 (48) |
| Clase IV (debilidad intensa) | | 5 (6) | 6 (7) |
| Alguna intubación previa desde el diagnóstico (clase V de la MGFA) | n (%) | 9 (10,1) | 8 (9,3) |
| Número de pacientes con crisis miasténicas previas^a | n (%) | 17 (19,1) | 21 (24,4) |

| Parámetro | Estadística | Placebo (N = 89) | Ravulizumab (N = 86) |
|---|-------------|---------------------|-------------------------|
| Número de tratamientos con inmunosupresores estables^b al entrar en el estudio | n (%) | | |
| 0 | | 8 (9,0) | 10 (11,6) |
| 1 | | 34 (38,2) | 40 (46,5) |
| ≥2 | | 47 (52,8) | 36 (41,9) |

^a Se recogió información sobre las crisis miasténicas previas como parte de la historia clínica y no se evaluó de acuerdo con la definición del protocolo clínico.

^b Los tratamientos con inmunosupresores incluyen corticoesteroides, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, micofenolato de mofetilo o tacrolimus.

Abreviaturas: Máx. = máximo; mín. = mínimo; MG = miastenia gravis; MG-ADL = escala de actividades de la vida diaria en miastenia gravis; MGFA = Fundación de miastenia gravis de América; QMG = escala cuantitativa de miastenia gravis; DE = desviación estándar.

La variable primaria fue el cambio desde el inicio hasta la semana 26 en la puntuación total en la escala MG-ADL.

Las variables secundarias, que también evaluaron los cambios desde el inicio hasta la semana 26, incluyeron el cambio en la puntuación total de la escala cuantitativa de miastenia gravis (QMG), la proporción de pacientes con una mejoría de al menos 5 y 3 puntos en las puntuaciones totales en la escala QMG y la escala MG-ADL, respectivamente, así como los cambios en las evaluaciones de la calidad de vida.

Se demostró un cambio estadísticamente significativo con ravulizumab en la puntuación total en la escala MG-ADL en comparación con el placebo. Los resultados de las variables primaria y secundarias se presentan en la Tabla 17.

Tabla 17. Análisis de las variables primaria y secundarias de eficacia

| Variabes de eficacia en la semana 26 | Placebo (N = 89) Media de MC (EEM) | Ravulizumab (N = 86) Media de MC (EEM) | Estadística para comparación | Efecto del tratamiento (IC del 95 %) | Valor p (utilizando efecto mixto con medidas repetidas) |
|--------------------------------------|--|--|---|--------------------------------------|---|
| MG-ADL | -1,4 (0,37) | -3,1 (0,38) | Diferencia en el cambio desde el inicio | -1,6 (-2,6; -0,7) | 0,0009 |
| QMG | -0,8 (0,45) | -2,8 (0,46) | Diferencia en el cambio desde el inicio | -2,0 (-3,2; -0,8) | 0,0009 |
| MG-QoL15r | -1,6 (0,70) | -3,3 (0,71) | Diferencia en el cambio desde el inicio | -1,7 (-3,4; 0,1) | 0,0636 |
| Neuro-QoL-fatiga | -4,8 (1,87) | -7,0 (1,92) | Diferencia en el cambio desde el inicio | -2,2 (-6,9; 2,6) | 0,3734 ^a |

^a No se comprobó formalmente la significación estadística de la variable; se comunicó un valor p nominal. Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; MC = mínimos cuadrados; MG-ADL = escala de actividades de la vida diaria en miastenia gravis; MG-QoL15r = escala revisada de calidad de vida de la miastenia gravis de 15 ítems; Neuro-QoL-fatiga = calidad de vida en trastornos neurológicos-fatiga; QMG = escala cuantitativa de miastenia gravis; EEM = error estándar de la media.

En el estudio ALXN1210-MG-306, se definió una respuesta clínica en la puntuación total de MG-ADL como una mejoría de al menos 3 puntos. La proporción de respondedores clínicos en la semana 26 fue del 56,7 % con ravulizumab en comparación con el 34,1 % con placebo (p = 0,0049 nominal). Se definió una respuesta clínica en la puntuación total de la escala QMG como una mejoría de al menos 5 puntos. La proporción de respondedores clínicos en la semana 26 fue del 30,0 % con ravulizumab en comparación con el 11,3 % con placebo (p = 0,0052).

En la Tabla 18 se presenta un resumen de los pacientes con deterioro clínico y de los pacientes que requirieron tratamiento de rescate a lo largo del periodo aleatorizado y controlado de 26 semanas.

Tabla 18. Deterioro clínico y tratamiento de rescate

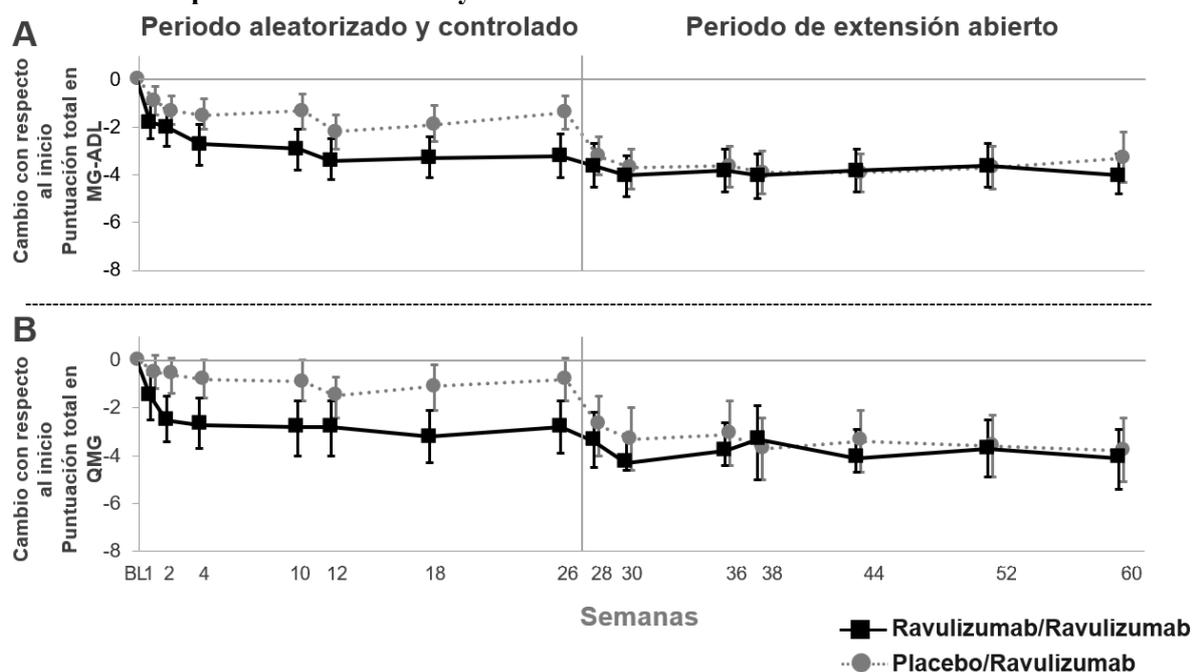
| Variable | Estadística | Placebo (N = 89) | Ravulizumab (N = 86) |
|---|-------------|---------------------|-------------------------|
| Número total de pacientes con deterioro clínico | n (%) | 15 (16,9) | 8 (9,3) |
| Número total de pacientes que requirieron tratamiento de rescate ^a | n (%) | 14 (15,7) | 8 (9,3) |

^a El tratamiento de rescate incluía dosis altas de corticoesteroides, recambio plasmático/plasmaféresis o inmunoglobulina intravenosa.

En el momento del análisis, 150 de los 158 pacientes que entraron en el periodo de extensión abierto seguían en el estudio.

En los pacientes que recibieron inicialmente ULTOMIRIS durante el periodo aleatorizado y controlado y que continuaron recibiendo ULTOMIRIS durante las primeras 34 semanas del periodo de extensión abierto, el efecto del tratamiento se mantuvo (Figura 3). En los pacientes que recibieron inicialmente placebo durante el periodo aleatorizado y controlado de 26 semanas, y que iniciaron el tratamiento con ULTOMIRIS durante el periodo de extensión abierto, se observó una respuesta rápida y sostenida al tratamiento (Figura 3).

Figura 3. Cambio con respecto al basal en la puntuación total en MG-ADL (A) y en la puntuación total en QMG (B) hasta la semana 60 (media e IC del 95 %) del periodo aleatorizado y controlado



Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; MG-ADL = escala de actividades de la vida diaria en miastenia gravis; QMG = escala cuantitativa de miastenia gravis.

En el periodo de extensión abierto del estudio, los médicos tenían la opción de ajustar los tratamientos con inmunosupresores. Entre los pacientes que recibieron un seguimiento durante 34 semanas en el periodo de extensión abierto, el 28,0 % redujo su dosis diaria de corticoesteroides y el 6,2 % interrumpió el tratamiento con corticoesteroides. El motivo más frecuente del cambio en los tratamientos con corticoesteroides fue la mejoría de los síntomas de la MG mientras recibían tratamiento con ravulizumab.

Estudio en pacientes adultos con TENMO

Se evaluó la eficacia de ravulizumab en pacientes adultos con TENMO y con anticuerpos positivos frente a acuaporina-4 (AQP4) en un estudio clínico abierto global (ALXN1210-NMO-307).

El estudio ALXN1210-NMO-307 incluyó a 58 pacientes adultos con TENMO que tenían un resultado serológico positivo en la prueba de anticuerpos frente a AQP4, al menos una recidiva en los 12 meses anteriores al periodo de selección y una puntuación ≤ 7 en la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS). No se requería tratamiento previo con tratamientos inmunosupresores (TIS) para la inclusión y el 51,7 % de los pacientes recibía ravulizumab en monoterapia. A los pacientes que recibían determinados TIS (es decir, corticoesteroides, azatioprina, micofenolato de mofetilo, tacrolimus) se les permitió continuar el tratamiento en combinación con ravulizumab, con el requisito de utilizar una dosis estable hasta alcanzar la semana 106 del estudio. Además, estaba permitido el tratamiento agudo de las recidivas (incluidos corticoesteroides a dosis altas, RP/PF e IgIV) si un paciente presentaba una recidiva durante el estudio.

Los pacientes incluidos en el estudio tenían una media de edad de 47,4 años (entre 18 y 74 años) y la mayoría eran mujeres (90 %). La mediana de edad en el momento de la aparición clínica inicial del TENMO era de 42,5 años, con un rango de 16 a 73 años. Las características basales de la enfermedad se presentan en la Tabla 19.

Tabla 19. Antecedentes de la enfermedad y características basales de los pacientes en el estudio ALXN1210-NMO-307

| Variable | Estadística | ALXN1210-NMO-307 Ravulizumab (N = 58) |
|--|-------------|---|
| Tiempo desde la primera aparición clínica de TENMO hasta la primera dosis del medicamento del estudio (años) | Media (DE) | 5,2 (6,38) |
| | Mediana | 2,0 |
| | Mín., máx. | 0,19; 24,49 |
| Tasa anualizada histórica de recidivas en los 24 meses anteriores a la selección | Media (DE) | 1,87 (1,59) |
| | Mediana | 1,44 |
| | Mín., máx. | 0,5; 6,9 |
| Puntuación basal en la escala HAI | Media (DE) | 1,2 (1,42) |
| | Mediana | 1,0 |
| | Mín., máx. | 0; 7 |
| Puntuación basal en la escala EDSS | Media (DE) | 3,30 (1,58) |
| | Mediana | 3,25 |
| | Mín., máx. | 0,0; 7,0 |
| Uso histórico de rituximab | n (%) | 21 (36,2) |
| Número de pacientes que recibían dosis estables de corticoesteroides al entrar en el estudio | n (%) | 12 (20,7) |
| Número de pacientes que no recibían ningún TIS al entrar en el estudio | n (%) | 30 (51,7) |

Abreviaturas: TRC = tasa de recidivas confirmadas; EDSS = escala expandida del estado de discapacidad; HAI = índice ambulatorio de Hauser; TIS = tratamiento inmunosupresor; máx. = máximo; mín. = mínimo; TENMO = trastorno del espectro de neuromielitis óptica; DE = desviación estándar.

La variable primaria del estudio ALXN1210-NMO-307 fue el tiempo transcurrido hasta la primera recidiva declarada durante el ensayo, determinada por un comité de adjudicación independiente. No se declaró ninguna recidiva durante el ensayo en los pacientes tratados con ravulizumab durante el periodo de tratamiento principal. Todos los pacientes tratados con ravulizumab se mantuvieron libres de recidivas durante la mediana de seguimiento de 90,93 semanas. Los pacientes tratados con

ravulizumab mostraron resultados coherentes de la variable primaria libre de recidivas con o sin tratamiento concomitante con TIS.

No se ha estudiado ravulizumab para el tratamiento agudo de las recidivas en pacientes con TENMO.

Población pediátrica

Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)

Estudio en pacientes pediátricos con HPN (ALXN1210-PNH-304)

El estudio pediátrico (ALXN1210-PNH-304) es un estudio de fase 3, multicéntrico y abierto, realizado en pacientes pediátricos con HPN previamente tratados con eculizumab y sin tratamiento previo con inhibidores del complemento.

A partir de los resultados provisionales, un total de 13 pacientes pediátricos con HPN completaron el tratamiento con ravulizumab durante el periodo de evaluación principal (26 semanas) del estudio ALXN1210-PNH-304. Cinco de los 13 pacientes nunca habían sido tratados con un inhibidor del complemento y 8 pacientes recibieron tratamiento con eculizumab antes de entrar en el estudio.

La mayoría de los pacientes tenía entre 12 y 17 años en el momento de la primera perfusión (media: 14,4 años), habiendo 2 pacientes menores de 12 años (11 y 9 años). Ocho de los 13 pacientes eran chicas. El peso medio basal era de 56 kg, con un intervalo de 37 a 72 kg. En la Tabla 20 se presentan los antecedentes de enfermedad y las características basales de los pacientes pediátricos incluidos en el estudio ALXN1210-PNH-304.

Tabla 20. Antecedentes de enfermedad y características basales (conjunto de análisis completo)

| Variable | Pacientes no tratados previamente con inhibidores del complemento (N = 5) | Pacientes tratados previamente con eculizumab (N = 8) |
|---|---|---|
| Tamaño total del clon de eritrocitos HPN (%) Mediana (mín., máx.) | (N = 4) 40,05 (6,9; 68,1) | (N = 6) 71,15 (21,2; 85,4) |
| Tamaño total del clon de granulocitos HPN (%) Mediana (mín., máx.) | 78,30 (36,8; 99,0) | 91,60 (20,3; 97,6) |
| Número de pacientes con transfusiones de concentrado de hematíes/sangre entera en los 12 meses anteriores a la primera dosis, n (%) | 2 (40,0) | 2 (25,0) |
| Número de transfusiones de concentrado de hematíes/sangre entera en los 12 meses anteriores a la primera dosis Total Mediana (mín., máx.) | 10 5,0 (4; 6) | 2 1,0 (1; 1) |
| Unidades de concentrado de hematíes/sangre entera transfundidas en los 12 meses anteriores a la primera dosis Total Mediana (mín., máx.) | 14 7,0 (3; 11) | 2 2,0 (2; 2) |
| Pacientes con cualquier afección asociada a HPN antes del consentimiento informado, n (%) | 5 (100) | 8 (100) |
| Anemia | 2 (40,0) | 5 (62,5) |
| Hematuria o hemoglobinuria | 2 (40,0) | 5 (62,5) |
| Anemia aplásica | 3 (60,0) | 1 (12,5) |
| Insuficiencia renal | 2 (40,0) | 2 (25,0) |
| Otras ^a | 0 | 1 (12,5) |
| Niveles de LDH antes del tratamiento (U/l) Mediana (mín., máx.) | 588,50 (444; 2269,7) | 251,50 (140,5; 487) |

^a Otras afecciones asociadas a HPN notificadas fueron “infartos renales y esplénicos” y “lesiones múltiples relativas a un proceso embólico”.

Nota: Los porcentajes se basaron en el número total de pacientes de cada cohorte.

Abreviaturas: LDH = lactato deshidrogenasa; máx. = máximo; mín. = mínimo; HPN = hemoglobinuria paroxística nocturna.

En función del peso corporal, los pacientes recibieron una dosis de carga de ravulizumab el día 1, seguida de un tratamiento de mantenimiento el día 15 y, a partir de entonces, una vez cada 8 semanas para los pacientes que pesaban ≥ 20 kg, o una vez cada 4 semanas para los pacientes que pesaban < 20 kg. Para los pacientes que estaban en tratamiento con eculizumab cuando entraron en el estudio, se planificó que el día 1 del tratamiento del estudio tuviera lugar 2 semanas después de la última dosis de eculizumab del paciente.

La pauta posológica de ravulizumab basada en el peso proporcionó una inhibición inmediata, completa y sostenida del complemento terminal a lo largo del periodo de evaluación principal de 26 semanas, independientemente de si los pacientes habían recibido tratamiento previo con eculizumab. Tras el inicio del tratamiento con ravulizumab, se alcanzaron concentraciones séricas terapéuticas de ravulizumab en estado estacionario inmediatamente después de la primera dosis, y se mantuvieron durante el periodo de evaluación principal de 26 semanas en ambas cohortes. No se produjeron episodios de hemólisis en brecha en el estudio y ningún paciente presentó niveles de C5 libre posteriores al inicio del estudio superiores a 0,5 $\mu\text{g/ml}$. El cambio porcentual medio de la LDH con respecto a los valores basales fue de $-47,91\%$ el día 183 en la cohorte sin tratamiento previo con inhibidores del complemento, y se mantuvo estable en la cohorte de los pacientes tratados previamente con eculizumab durante el periodo de evaluación principal de 26 semanas. El 60% (3/5) de los pacientes sin tratamiento previo con inhibidores del complemento y el 75% (6/8) de los pacientes tratados previamente con eculizumab alcanzaron la estabilización de la hemoglobina en la semana 26.

El 84,6 % (11/13) de los pacientes evitaron las transfusiones durante el periodo de evaluación principal de 26 semanas.

Estos resultados provisionales de eficacia se presentan a continuación en la Tabla 21.

Tabla 21. Resultados provisionales de eficacia del estudio en pacientes pediátricos con HPN (ALXN1210-PNH-304) - periodo de evaluación principal de 26 semanas

| Variable | Ravulizumab (Sin tratamiento previo, N = 5) | Ravulizumab (Cambio, N = 8) |
|---|---|--------------------------------|
| Cambio porcentual en el nivel de LDH desde el valor basal Media (DE) | -47,91 (52,716) | 4,65 (44,702) |
| Sin necesidad transfusional Porcentaje (IC del 95 %) | 60,0 (14,66; 94,73) | 100,0 (63,06; 100,00) |
| Estabilización de la hemoglobina Porcentaje (IC del 95 %) | 60,0 (14,66; 94,73) | 75 (34,91; 96,81) |
| Hemólisis en brecha (%) | 0 | 0 |

Abreviatura: LDH = lactato deshidrogenasa.

En función de los datos de estos resultados provisionales, la eficacia de ravulizumab en los pacientes pediátricos con HPN es similar a la observada en los pacientes adultos con HPN.

Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa)

El uso de Ultomiris en pacientes pediátricos para el tratamiento del SHUa está respaldado por los datos de un estudio clínico en pacientes pediátricos (se incluyeron en total 31 pacientes con SHUa confirmado; veintiocho pacientes de entre 10 meses y 17 años se incluyeron en el análisis conjunto completo).

Estudio en pacientes pediátricos con SHUa (ALXN1210 aHUS 312)

El estudio pediátrico es un ensayo de fase 3 en curso, multicéntrico, de un solo grupo y de 26 semanas de duración realizado en pacientes pediátricos.

Se incluyeron en total 21 pacientes que no habían recibido tratamiento previo con eculizumab y que tenían un diagnóstico confirmado de SHUa y signos de MAT, de los cuales 18 se incluyeron en el análisis conjunto completo. Los criterios de elegibilidad excluían a los pacientes con MAT causada por púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o por síndrome hemolítico urémico relacionado con *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (STEC-SHU). Dos pacientes recibieron una sola dosis, y un paciente recibió dos dosis, pero luego suspendieron el tratamiento y fueron excluidos del análisis conjunto completo porque no se había confirmado el SHUa. El peso medio general en la situación basal era de 22,2 kg; la mayoría de los pacientes estaban en la categoría de peso basal de ≥ 10 a < 20 kg. La mayoría de los pacientes (72,2 %) presentaba signos extrarrenales antes del tratamiento (cardiovasculares, pulmonares, del sistema nervioso central, gastrointestinales, cutáneos y del músculo esquelético) o síntomas del SHUa en el momento basal. En el momento basal, el 33,3 % (n = 6) de los pacientes presentaba enfermedad renal crónica en estadio 5.

Se incluyeron en total 10 pacientes que tenían un diagnóstico confirmado de SHUa y signos previos de MAT, que recibían eculizumab y pasaron a recibir ravulizumab. Los pacientes debían haber presentado respuesta clínica a eculizumab antes de la inclusión en el estudio (es decir, LDH $< 1,5$ veces el LSN y recuento de plaquetas $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$, y FGe > 30 ml/min/1,73 m²). En consecuencia, no hay información sobre el uso de ravulizumab en los pacientes que no responden al tratamiento con eculizumab.

En la Tabla 22 se presentan las características basales de los pacientes pediátricos incluidos en el estudio ALXN1210-aHUS-312.

Tabla 22. Características demográficas y basales en el estudio ALXN1210-aHUS-312

| Parámetro | Estadística | Ravulizumab (Sin tratamiento previo, N = 18) | Ravulizumab (Cambio, N = 10) |
|--|----------------------|--|------------------------------------|
| Categoría de edad en el momento de la primera perfusión (años) | n (%) | | |
| Nacimiento a <2 años | | 2 (11,1) | 1 (10,0) |
| 2 a <6 años | | 9 (50,0) | 1 (10,0) |
| 6 a <12 años | | 5 (27,8) | 1 (10,0) |
| 12 a <18 años | | 2 (11,1) | 7 (70,0) |
| Sexo | n (%) | | |
| Hombre | | 8 (44,4) | 9 (90,0) |
| Raza ^a | n (%) | | |
| Indios estadounidenses o nativos de Alaska | | 1 (5,6) | 0 (0,0) |
| Asiáticos | | 5 (27,8) | 4 (40,0) |
| Negros o afroamericanos | | 3 (16,7) | 1 (10,0) |
| Blancos | | 9 (50,0) | 5 (50,0) |
| Desconocidos | | 1 (5,6) | 0 (0,0) |
| Antecedentes de trasplante | n (%) | 1 (5,6) | 1 (10,0) |
| Plaquetas (10 ⁹ /l) en sangre | Mediana (mín., máx.) | 51,25 (14; 125) | 281,75 (207; 415,5) |
| Hemoglobina (g/l) | Mediana (mín., máx.) | 74,25 (32; 106) | 132,0 (114,5; 148) |
| LDH (U/l) | Mediana (mín., máx.) | 1963,0 (772; 4985) | 206,5 (138,5; 356) |
| FGe (ml/min/1,73 m ²) | Mediana (mín., máx.) | 22,0 (10; 84) | 99,75 (54; 136,5) |
| Necesidad de diálisis al inicio | n (%) | 6 (33,3) | 0 (0,0) |

Nota: los porcentajes se basan en el número total de pacientes.

^a Para los pacientes se pueden seleccionar múltiples razas.

Abreviaturas: FGe = filtración glomerular estimada; LDH = lactato deshidrogenasa; máx. = máximo; mín. = mínimo.

La variable primaria fue la respuesta completa de la MAT durante el periodo de evaluación inicial de 26 semanas, tal como lo demuestra la normalización de los parámetros hematológicos (recuento de plaquetas $\geq 150 \times 10^9/l$ y LDH ≤ 246 U/l) y la mejoría ≥ 25 % en los niveles séricos de creatinina con respecto al valor basal. Los pacientes debían cumplir los criterios de respuesta completa de la MAT en dos evaluaciones distintas, realizadas con al menos 4 semanas (28 días) de separación, y toda determinación intermedia.

Se observó respuesta completa de la MAT en 14 de los 18 pacientes que no habían recibido tratamiento previo (77,8 %) durante el periodo de evaluación inicial de 26 semanas, tal como se muestra en la Tabla 23.

Tabla 23. Respuesta completa de la MAT y análisis de los componentes de la respuesta completa de la MAT durante el periodo de evaluación inicial de 26 semanas (ALXN1210-aHUS-312)

| | Total | Respondedor | |
|--|-------|-------------|---------------------------------------|
| | | n | Proporción (IC del 95 %) ^a |
| Respuesta completa de la MAT | 18 | 14 | 0,778 (0,524; 0,936) |
| Componentes de la respuesta completa de la MAT | | | |
| Normalización del recuento de plaquetas | 18 | 17 | 0,944 (0,727; 0,999) |
| Normalización de los niveles de LDH | 18 | 16 | 0,889 (0,653; 0,986) |
| Mejoría ≥ 25 % en los niveles séricos de creatinina con respecto al valor basal | 18 | 15 | 0,833 (0,586; 0,964) |
| Normalización hematológica | 18 | 16 | 0,889 (0,653; 0,986) |

Nota: un paciente se retiró del estudio después de recibir dos dosis de ravulizumab.

^a Los IC del 95 % para la proporción se basaron en el método de aproximación asintótica de Gauss con corrección por continuidad.

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; LDH = lactato deshidrogenasa; MAT = microangiopatía trombótica.

La respuesta completa de la MAT durante el periodo de evaluación inicial se alcanzó en una mediana del tiempo de 30 días (de 15 a 97 días). Todos los pacientes que presentaron respuesta completa de la MAT la mantuvieron durante el periodo de evaluación inicial, con mejorías continuadas en la función renal. Se observó un aumento del recuento medio de plaquetas rápidamente después del inicio del tratamiento con ravulizumab, que se incrementó de $60,50 \times 10^9/l$ en el momento basal a $296,67 \times 10^9/l$ en el día 8, y permaneció en un valor superior a $296 \times 10^9/l$ en todas las visitas posteriores en el periodo de evaluación inicial (26 semanas).

Otros tres pacientes presentaron una respuesta completa de la MAT que se confirmó después del periodo de evaluación inicial de 26 semanas (con una respuesta completa de la MAT en los días 291, 297 y 353), con lo que 17 de los 18 (94,4 %) pacientes pediátricos (IC del 95 %: 72,7 %; 99,9 %) presentaron una respuesta completa de la MAT. La respuesta de los componentes individuales aumentó a 17 de 18 (94,4 %; IC del 95 %: 72,7 %; 99,9 %) pacientes para la normalización del recuento de plaquetas, 17 de 18 (94,4 %; IC del 95 %: 72,7 %; 99,9 %) pacientes para la normalización de los niveles de LDH y 17 de 18 (94,4 %; IC del 95 %: 72,7 %; 99,9 %) pacientes para la mejoría de la función renal.

Los seis pacientes que necesitaban diálisis al entrar en el estudio pudieron suspenderla; cinco de ellos ya habían dejado de dializarse en el día 43. Ningún paciente comenzó a recibir diálisis durante el estudio. La mayor parte de la población de pacientes (15/17) mejoraron en uno o más estadios de la enfermedad renal crónica al llegar al día 183; 14 pacientes mejoraron en dos o más estadios. En la Tabla 24 se resumen las variables secundarias de eficacia del estudio ALXN1210-aHUS-312.

Tabla 24. Variables secundarias de eficacia del estudio ALXN1210-aHUS-312

| Parámetros | Estudio ALXN1210-aHUS-312 (N = 18) | |
|--|---------------------------------------|---|
| | Valor observado (n = 17) | Cambio con respecto al valor basal (n = 17) |
| Parámetros hematológicos de la MAT, día 183 | | |
| Plaquetas ($10^9/l$) en sangre | | |
| Media (DE) | 304,94 (75,711) | 245,59 (91,827) |
| Mediana | 318,00 | 247,00 |
| LDH (U/l) sérica | | |
| Media (DE) | 262,41 (59,995) | -2044,13 (1328,059) |
| Mediana | 247,00 | -1851,50 |
| Aumento de la hemoglobina ≥ 20 g/l con respecto al valor basal con resultado confirmatorio durante el periodo de evaluación inicial | | |
| m/N | | 16/18 |
| Proporción (IC del 95 %)* | | 0,889 (0,653; 0,986) |
| Cambio en el estadio de la ERC con respecto a la situación basal, día 183 | | |
| Mejoría ^a | | |
| m/n | | 15/17 |
| Proporción (IC del 95 %)* | | 0,882 (0,636; 0,985) |
| Empeoramiento ^b | | |
| m/n | | 0/11 |
| Proporción (IC del 95 %)* | | 0,000 (0,000; 0,285) |
| FGe (ml/min/1,73 m ²), día 183 | Valor observado (n = 17) | Cambio con respecto al valor basal (n = 17) |
| Media (DE) | 108,5 (56,87) | 85,4 (54,33) |
| Mediana | 108,0 | 80,0 |

Nota: n es el número de pacientes con datos disponibles para una evaluación específica en la visita del día 183. m es el número de pacientes que cumplen un criterio específico. El estadio de la enfermedad renal crónica (ERC) se clasifica según el estadio de la enfermedad renal crónica de la *National Kidney Foundation*. El estadio 1 se considera la mejor categoría, mientras que el estadio 5 es la peor categoría. El valor basal se obtiene a partir del último valor de FGe disponible antes de comenzar el tratamiento.

Mejoría/empeoramiento: en comparación con el estadio de la enfermedad renal crónica en el momento basal.
* Los intervalos de confianza del 95 % (IC del 95 %) se basan en los límites de confianza exactos mediante el método de Clopper-Pearson.

^a Se excluyen los pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 1 al inicio, ya que no es posible que mejoren. ^b Se excluyen los pacientes en estadio 5 al inicio, ya que no pueden empeorar.

Abreviaturas: FGe = filtración glomerular estimada; LDH = lactato deshidrogenasa; MAT = microangiopatía trombótica.

En los pacientes que habían sido tratados previamente con eculizumab, el cambio a ravulizumab permitió mantener el control de la enfermedad, tal como lo demuestran los parámetros hematológicos y renales estables, sin ninguna repercusión evidente en la seguridad.

La eficacia de ravulizumab para el tratamiento del SHUa es similar en pacientes pediátricos y pacientes adultos.

Miastenia gravis generalizada (MGg)

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Ultomiris en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la miastenia gravis (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO)

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Ultomiris en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del TENMO (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Dado que la vía de administración de ravulizumab es mediante perfusión intravenosa y la forma farmacéutica es una solución, se considera que el 100 % de la dosis administrada es biodisponible. Se espera alcanzar la concentración máxima observada ($t_{m\acute{a}x}$) al final o poco después de la perfusión. Después de la primera dosis se alcanzan concentraciones terapéuticas estables (estado estacionario).

Distribución

El volumen central medio y el volumen de distribución (desviación estándar [DE]) en el estado estacionario en los pacientes adultos y pediátricos con HPN o SHUa y en los pacientes adultos con MGg o TENMO se presentan en la Tabla 25.

Biotransformación y eliminación

Al tratarse de un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina gamma (IgG), se espera que ravulizumab se metabolice de la misma forma que cualquier IgG endógena (degradación para formar aminoácidos y péptidos pequeños por vías catabólicas) y se someta a una eliminación similar. Ravulizumab contiene solo aminoácidos naturales y no tiene metabolitos activos conocidos. Los valores medios (DE) de la semivida de eliminación terminal y del aclaramiento de ravulizumab en pacientes adultos y pediátricos con HPN, en pacientes adultos y pediátricos con SHUa, y en pacientes adultos con MGg o TENMO se presentan en la Tabla 25.

Tabla 25. Parámetros del volumen central estimado, de la distribución, de la biotransformación y de la eliminación tras la administración de ravulizumab

| | Pacientes adultos y pediátricos con HPN | Pacientes adultos y pediátricos con SHUa | Pacientes adultos con MGg | Pacientes adultos con TENMO |
|---|--|--|---------------------------|-----------------------------|
| Volumen central estimado (litros) Media (DE) | Adultos: 3,44 (0,66) Pediátricos: 2,87 (0,60) | Adultos: 3,25 (0,61) Pediátricos: 1,14 (0,51) | 3,42 (0,756) | 2,91 (0,571) |
| Volumen de distribución en estado estacionario (litros) Media (DE) | 5,30 (0,9) | 5,22 (1,85) | 5,74 (1,16) | 4,77 (0,819) |
| Semivida de eliminación terminal (días) Media (DE) | 49,6 (9,1) | 51,8 (16,2) | 56,6 (8,36) | 64,3 (11,0) |
| Aclaramiento (litros/día) Media (DE) | 0,08 (0,022) | 0,08 (0,04) | 0,08 (0,02) | 0,05 (0,016) |

Abreviaturas: SHUa = síndrome hemolítico urémico atípico; MGg = miastenia gravis generalizada; TENMO = trastorno del espectro de neuromielitis óptica; HPN = hemoglobinuria paroxística nocturna; DE = desviación estándar.

Linealidad/No linealidad

Dentro del intervalo de dosis y pauta posológica estudiado, ravulizumab mostró una farmacocinética (FC) proporcional a la dosis y lineal en el tiempo.

Poblaciones especiales

Peso

El peso corporal es una covariable significativa en los pacientes con HPN, SHUa, MGg o TENMO que produce exposiciones más bajas en los pacientes de mayor peso. Se propone una posología basada en el peso en la sección 4.2, Tabla 1, Tabla 3 y Tabla 4.

No se ha realizado ningún ensayo formal sobre el efecto del sexo, la raza, la edad (geriátrica) o la insuficiencia hepática o renal en la farmacocinética de ravulizumab. Sin embargo, según una evaluación de FC poblacional, no se identificó ningún impacto del sexo, la edad, la raza y la función hepática o renal en la FC de ravulizumab en los voluntarios sanos ni en los pacientes con HPN, SHUa, MGg o TENMO estudiados, por lo que no se considera necesario ajustar la dosis.

Se ha estudiado la farmacocinética de ravulizumab en pacientes con SHUa con diversos grados de insuficiencia renal, incluidos pacientes en diálisis. No se han observado diferencias en los parámetros farmacocinéticos de estas subpoblaciones de pacientes, incluidos los pacientes con proteinuria.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción en animales con ravulizumab pero se realizaron en ratones con un anticuerpo inhibidor del complemento murino sustitutivo, BB5.1. No se observaron efectos claramente relacionados con el tratamiento ni efectos adversos en los estudios de toxicología para la reproducción con el anticuerpo murino sustitutivo en ratones. 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 (aproximadamente 4 veces la dosis máxima de ravulizumab recomendada en humanos, en

función de una comparativa del peso corporal). Sin embargo, la exposición no aumentó la pérdida fetal o la muerte neonatal.

No se han realizado estudios con animales para evaluar el potencial genotóxico y carcinogénico de ravulizumab.

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios preclínicos utilizando una molécula murina sustitutiva, BB5.1, en ratones.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ultomiris 300 mg/3 ml y 1100 mg/11 ml concentrados para solución para perfusión

Fosfato de sodio dibásico heptahidratado
Fosfato de sodio monobásico monohidratado
Polisorbato 80
Arginina
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión

Fosfato de sodio dibásico heptahidratado
Fosfato de sodio monobásico monohidratado
Cloruro de sodio
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6. Para la dilución se debe utilizar como diluyente únicamente cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable.

6.3 Periodo de validez

Ultomiris 300 mg/3 ml y 1100 mg/11 ml concentrados para solución para perfusión

18 meses.

Tras la dilución, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad química y física del medicamento diluido durante 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C y hasta 4 horas a temperatura ambiente.

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión

30 meses.

Tras la dilución, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad química y física del medicamento diluido durante 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C y hasta 6 horas a temperatura ambiente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C)

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tamaño de envase de un vial.

Ultomiris 300 mg/3 ml concentrado para solución para perfusión

3 ml de concentrado estéril en un vial (de vidrio de tipo I) con un tapón y un precinto.

Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrado para solución para perfusión

11 ml de concentrado estéril en un vial (de vidrio de tipo I) con un tapón y un precinto.

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión

30 ml de concentrado estéril en un vial (de vidrio de tipo I) con un tapón y un precinto.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cada vial es para un solo uso.

Ultomiris 300 mg/3 ml y 1100 mg/11 ml concentrados para solución para perfusión

Este medicamento requiere dilución hasta una concentración final de 50 mg/ml.

Se debe utilizar una técnica aséptica.

A continuación se indica cómo se debe preparar Ultomiris concentrado para solución para perfusión:

1. El número de viales a diluir se determina en función del peso del paciente individual y la dosis prescrita, ver sección 4.2.
2. Antes de la dilución, se debe inspeccionar visualmente la solución en los viales; la solución no debe presentar partículas ni precipitación. No se debe utilizar el medicamento si se observan partículas o precipitación.
3. Se extrae el volumen calculado del medicamento del número apropiado de viales y se diluye en una bolsa de perfusión utilizando como diluyente cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable. Consultar las tablas de referencia de administración a continuación. El medicamento se debe mezclar suavemente. No se debe agitar.
4. Tras la dilución, la concentración final de la solución que se perfundirá es de 50 mg/ml.
5. La solución preparada se debe administrar inmediatamente tras la preparación, a menos que se conserve entre 2 °C y 8 °C. Si se conserva entre 2 °C y 8 °C, se debe dejar que la solución diluida alcance la temperatura ambiente antes de la administración. No administrar mediante inyección intravenosa directa ni en inyección en bolus. Consultar la duración mínima de la perfusión en la tabla 6 y la tabla 7. La perfusión se debe administrar utilizando un filtro de 0,2 µm.
6. Si el medicamento no se utiliza inmediatamente después de la dilución, los tiempos de conservación no deben superar las 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C o 4 horas a temperatura ambiente teniendo en cuenta el tiempo de perfusión previsto.

Tabla 26. Tabla de referencia de administración de la dosis de carga de Ultomiris 300 mg/3 ml y 1100 mg/11 ml concentrados para solución para perfusión

| Intervalo de peso corporal (kg) ^a | Dosis de carga (mg) | Volumen de Ultomiris (ml) | Volumen de diluyente de NaCl ^b (ml) | Volumen total (ml) |
|--|---------------------|---------------------------|--|--------------------|
| ≥10 a <20 | 600 | 6 | 6 | 12 |
| ≥20 a <30 | 900 | 9 | 9 | 18 |
| ≥30 a <40 | 1200 | 12 | 12 | 24 |
| ≥40 a <60 | 2400 | 24 | 24 | 48 |
| ≥60 a <100 | 2700 | 27 | 27 | 54 |
| ≥100 | 3000 | 30 | 30 | 60 |

^a Peso corporal en el momento del tratamiento.

^b Ultomiris solo se debe diluir utilizando cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable.

Tabla 27. Tabla de referencia de administración de la dosis de mantenimiento de Ultomiris 300 mg/3 ml y 1100 mg/11 ml concentrados para solución para perfusión

| Intervalo de peso corporal (kg) ^a | Dosis de mantenimiento (mg) | Volumen de Ultomiris (ml) | Volumen de diluyente de NaCl ^b (ml) | Volumen total (ml) |
|--|-----------------------------|---------------------------|--|--------------------|
| ≥10 a <20 | 600 | 6 | 6 | 12 |
| ≥20 a <30 | 2100 | 21 | 21 | 42 |
| ≥30 a <40 | 2700 | 27 | 27 | 54 |
| ≥40 a <60 | 3000 | 30 | 30 | 60 |
| ≥60 a <100 | 3300 | 33 | 33 | 66 |
| ≥100 | 3600 | 36 | 36 | 72 |

^a Peso corporal en el momento del tratamiento.

^b Ultomiris se debe diluir solo con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable.

Tabla 28. Tabla de referencia de administración de la dosis complementaria de Ultomiris 300 mg/3 ml y 1100 mg/11 ml concentrados para solución para perfusión

| Intervalo de peso corporal (kg) ^a | Dosis complementaria (mg) | Volumen de Ultomiris (ml) | Volumen de diluyente de NaCl ^b (ml) | Volumen total (ml) |
|--|---------------------------|---------------------------|--|--------------------|
| ≥40 a <60 | 600 | 6 | 6 | 12 |
| | 1200 | 12 | 12 | 24 |
| | 1500 | 15 | 15 | 30 |
| ≥60 a <100 | 600 | 6 | 6 | 12 |
| | 1500 | 15 | 15 | 30 |
| | 1800 | 18 | 18 | 36 |
| ≥100 | 600 | 6 | 6 | 12 |
| | 1500 | 15 | 15 | 30 |
| | 1800 | 18 | 18 | 36 |

^a Peso corporal en el momento del tratamiento.

^b Ultomiris se debe diluir solo con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión

Este medicamento requiere dilución hasta una concentración final de 5 mg/ml.

Se debe utilizar una técnica aséptica.

A continuación se indica cómo se debe preparar Ultomiris concentrado para solución para perfusión:

1. El número de viales a diluir se determina en función del peso del paciente individual y la dosis prescrita, ver sección 4.2.

2. Antes de la dilución, se debe inspeccionar visualmente la solución en los viales; la solución no debe presentar partículas ni precipitación. No se debe utilizar el medicamento si se observan partículas o precipitación.
3. Se extrae el volumen calculado del medicamento del número apropiado de viales y se diluye en una bolsa de perfusión utilizando como diluyente cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable. Consultar las tablas de referencia de administración a continuación. El medicamento se debe mezclar suavemente. No se debe agitar.
4. Tras la dilución, la concentración final de la solución que se perfundirá es de 5 mg/ml.
5. La solución preparada se debe administrar inmediatamente tras la preparación, a menos que se conserve entre 2 °C y 8 °C. Si se conserva entre 2 °C y 8 °C, se debe dejar que la solución diluida alcance la temperatura ambiente antes de la administración. No administrar mediante inyección intravenosa directa ni en inyección en bolus. Consultar la duración mínima de la perfusión en la tabla 8 y la tabla 9. La perfusión se debe administrar utilizando un filtro de 0,2 µm.
6. Si el medicamento no se utiliza inmediatamente después de la dilución, los tiempos de conservación no deben superar las 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C o 6 horas a temperatura ambiente teniendo en cuenta el tiempo de perfusión previsto.

Tabla 29. Tabla de referencia de administración de la dosis de carga de Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión

| Intervalo de peso corporal (kg) ^a | Dosis de carga (mg) | Volumen de Ultomiris (ml) | Volumen de diluyente de NaCl ^b (ml) | Volumen total (ml) |
|--|---------------------|---------------------------|--|--------------------|
| ≥10 a <20 | 600 | 60 | 60 | 120 |
| ≥20 a <30 | 900 | 90 | 90 | 180 |
| ≥30 a <40 | 1200 | 120 | 120 | 240 |
| ≥40 a <60 | 2400 | 240 | 240 | 480 |
| ≥60 a <100 | 2700 | 270 | 270 | 540 |
| ≥100 | 3000 | 300 | 300 | 600 |

^a Peso corporal en el momento del tratamiento.

^b Ultomiris solo se debe diluir utilizando cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable.

Tabla 30. Tabla de referencia de administración de la dosis de mantenimiento de Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión

| Intervalo de peso corporal (kg) ^a | Dosis de mantenimiento (mg) | Volumen de Ultomiris (ml) | Volumen de diluyente de NaCl ^b (ml) | Volumen total (ml) |
|--|-----------------------------|---------------------------|--|--------------------|
| ≥10 a <20 | 600 | 60 | 60 | 120 |
| ≥20 a <30 | 2100 | 210 | 210 | 420 |
| ≥30 a <40 | 2700 | 270 | 270 | 540 |
| ≥40 a <60 | 3000 | 300 | 300 | 600 |
| ≥60 a <100 | 3300 | 330 | 330 | 660 |
| ≥100 | 3600 | 360 | 360 | 720 |

^a Peso corporal en el momento del tratamiento.

^b Ultomiris solo se debe diluir utilizando cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable.

Tabla 31. Tabla de referencia de administración de la dosis complementaria de Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión

| Intervalo de peso corporal (kg)^a | Dosis complementaria (mg) | Volumen de Ultomiris (ml) | Volumen de diluyente de NaCl^b (ml) | Volumen total (ml) |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|---------------------------|
| ≥40 a <60 | 600 | 60 | 60 | 120 |
| | 1200 | 120 | 120 | 240 |
| | 1500 | 150 | 150 | 300 |
| ≥60 a <100 | 600 | 60 | 60 | 120 |
| | 1500 | 150 | 150 | 300 |
| | 1800 | 180 | 180 | 360 |
| ≥100 | 600 | 60 | 60 | 120 |
| | 1500 | 150 | 150 | 300 |
| | 1800 | 180 | 180 | 360 |

^a Peso corporal en el momento del tratamiento.

^b Ultomiris solo se debe diluir utilizando cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
FRANCIA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1371/001
EU/1/19/1371/002
EU/1/19/1371/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 02/julio/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ultomiris 245 mg solución inyectable en cartucho

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ultomiris es una formulación de ravulizumab producido en un cultivo celular de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

Cada cartucho precargado contiene 245 mg de ravulizumab en 3,5 ml de solución (70 mg/ml).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyector corporal)

Solución con pH 7,4, traslúcida, de color transparente a amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ultomiris está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN):

- en pacientes con hemólisis con síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad;
- en pacientes que están clínicamente estables tras haber sido tratados con eculizumab durante al menos los últimos 6 meses.

Ultomiris está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) que no han recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento o bien que han recibido eculizumab durante al menos 3 meses y presentan evidencia de respuesta a eculizumab.

4.2 Posología y forma de administración

Ravulizumab solución inyectable se debe utilizar bajo la orientación y la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos hematológicos o renales.

Posología

Pacientes adultos con HPN y SHUa

Dosis de carga de la formulación intravenosa de ravulizumab

Para los pacientes que no han recibido tratamiento con inhibidores del complemento o los pacientes que cambian de tratamiento de eculizumab, se requiere una dosis de carga basada en el peso utilizando la formulación intravenosa de ravulizumab antes de iniciar el tratamiento de mantenimiento con la formulación subcutánea de ravulizumab. Para obtener información sobre la dosis basada en el peso para la dosis de carga intravenosa, ver sección 4.2 del resumen de las características del producto (RCP) de Ultomiris concentrado para solución para perfusión.

Dosis de mantenimiento de la formulación subcutánea de ravulizumab

La dosis de mantenimiento recomendada en pacientes adultos con HPN o SHUa con un peso corporal ≥ 40 kg es de 490 mg, administrada semanalmente, comenzando 2 semanas después de la dosis de carga.

Se permiten desviaciones ocasionales de la pauta posológica de ravulizumab solución inyectable de ± 1 día con respecto al día de administración programado, pero la siguiente dosis se debe administrar de acuerdo con la pauta original.

Las instrucciones de inicio del tratamiento en pacientes que no han recibido ningún tratamiento previo con inhibidores del complemento o que cambian de tratamiento de la formulación intravenosa de ravulizumab o de eculizumab se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Instrucciones de inicio del tratamiento con ravulizumab

| Población | Dosis de carga de la formulación intravenosa de ravulizumab basada en el peso corporal^a | Momento de la primera dosis de mantenimiento de la formulación subcutánea de ravulizumab |
|--|---|---|
| Actualmente no reciben tratamiento con formulación intravenosa de ravulizumab o tratamiento con eculizumab | Al inicio del tratamiento | 2 semanas después de la dosis de carga intravenosa de ravulizumab |
| Actualmente en tratamiento con eculizumab | En el momento de la siguiente dosis programada de eculizumab | 2 semanas después de la dosis de carga intravenosa de ravulizumab |
| Actualmente en tratamiento con la formulación intravenosa de ravulizumab | No procede | 8 semanas después de la última dosis de mantenimiento intravenosa de ravulizumab |

^a Para la dosis de carga intravenosa de ravulizumab basada en el peso en pacientes con un peso corporal ≥ 40 kg, consultar el RCP de la formulación intravenosa de ravulizumab.

La administración de RP/PP (plasmaféresis o recambio plasmático, o perfusión de plasma fresco congelado) o de inmunoglobulina humana intravenosa (IgIV) puede reducir los niveles séricos de ravulizumab.

La HPN es una enfermedad crónica y se recomienda utilizar el tratamiento con ravulizumab de por vida, a menos que la interrupción de ravulizumab esté clínicamente indicada (ver sección 4.4).

En el SHUa, el tratamiento con ravulizumab para resolver las manifestaciones de microangiopatía trombótica (MAT) se debe administrar durante un mínimo de 6 meses; después de este periodo, es necesario analizar la duración del tratamiento caso por caso. Es posible que los pacientes con mayor riesgo de recurrencia de MAT, según lo determine el profesional sanitario responsable (o según indicación clínica), necesiten tratamiento crónico (ver sección 4.4).

Cambio de tratamiento de la formulación subcutánea de ravulizumab a la formulación intravenosa de ravulizumab

Los pacientes tratados con el tratamiento de mantenimiento de la formulación subcutánea de ravulizumab tienen la posibilidad de cambiar a la formulación intravenosa de ravulizumab con la aprobación de su médico tratante. Ver el resumen de las características del producto (RCP) de Ultomiris concentrado para solución para perfusión para más información.

Las instrucciones de inicio del tratamiento con la formulación intravenosa de ravulizumab en pacientes tratados con la formulación subcutánea de ravulizumab se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Instrucciones de inicio del tratamiento con la formulación intravenosa de ravulizumab

| Población | Dosis de carga intravenosa de ravulizumab basada en el peso corporal | Momento de la primera dosis de mantenimiento intravenosa de ravulizumab basada en el peso |
|---|--|---|
| Actualmente en tratamiento con la formulación subcutánea de ravulizumab | No procede | 1 semana después de la última dosis subcutánea de ravulizumab |

Poblaciones especiales

Edad avanzada

No se requiere ajustar la dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores. No hay evidencias que indiquen la necesidad de tomar precauciones especiales en la población geriátrica, si bien la experiencia con ravulizumab en pacientes de edad avanzada es limitada.

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de ravulizumab en pacientes con insuficiencia hepática; sin embargo, los datos farmacocinéticos indican que no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la formulación subcutánea de ravulizumab en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos. La formulación subcutánea de ravulizumab no se debe utilizar en niños menores de 18 años de edad.

Forma de administración

Inyección subcutánea únicamente.

Ravulizumab solución inyectable puede ser autoadministrado o administrado por un cuidador o un profesional sanitario tras recibir la formación adecuada.

La solución inyectable en cartucho se administra con los inyectores corporales para un solo uso.

Este medicamento es para administración subcutánea en el abdomen, muslo o zona externa de la región superior del brazo. Los lugares de inyección se deben rotar y las inyecciones no se deben administrar en zonas en las que la piel esté dolorida, amoratada, enrojecida o dura. Evite inyectar en zonas con cicatrices o estrías.

La dosis de 490 mg de ravulizumab se administra mediante dos sistemas de administración corporales. Cada uno de ellos consta de un inyector corporal y un cartucho precargado que contiene 245 mg de ravulizumab. Los dos sistemas de administración corporales se pueden utilizar de forma simultánea o secuencial. Cada inyección se administra en aproximadamente 10 minutos.

Cada cartucho precargado e inyector corporal de Ultomiris está destinado a un solo uso únicamente.

Ravulizumab solución inyectable en cartucho no está destinado para la administración intravenosa.

Ultomiris 245 mg solución inyectable en cartucho no requiere dilución antes de la administración.

Instrucciones detalladas para la administración:

1. Saque dos cajas de la nevera. Se necesitan dos inyectores corporales y dos cartuchos para una dosis completa.
2. Inspeccione el embalaje. Los inyectores corporales o los cartuchos no se deben utilizar si se han caído o parecen estar rotos o dañados.
3. Espere al menos 45 minutos para que los inyectores corporales y los cartuchos precargados en las cajas alcancen de forma natural la temperatura ambiente. No los vuelva a meter en la nevera. Deséchelos después de 3 días a temperatura ambiente (20 °C-25 °C).
4. Antes de la administración, inspeccione visualmente la solución. La solución no se debe inyectar si contiene laminillas o partículas o si está turbia o presenta cambio de color.
5. Cargue el primer cartucho limpio en el primer inyector corporal y fíjelo en su sitio antes de cerrar la puerta del cartucho en el inyector. No introduzca el cartucho más de 5 minutos antes de la inyección para evitar que se seque la solución.
6. Despegue la parte posterior adhesiva del primer inyector corporal y ponga el inyector corporal en el lugar o lugares de inyección elegidos, limpios y secos (muslo, abdomen o parte superior del brazo).
7. Comience la inyección pulsando firmemente y soltando el botón de inicio azul.
8. Repita la operación con el segundo inyector corporal.
9. No lo retire hasta que la inyección haya finalizado (indicado por la luz de estado en verde, 3 pitidos y el émbolo blanco que ocupa la ventana del medicamento).

Para obtener instrucciones detalladas sobre cómo utilizar el inyector corporal, consultar las instrucciones de uso proporcionadas con el inyector corporal.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta al inicio del tratamiento (ver sección 4.4).
- Pacientes que en la actualidad no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis* a menos que reciban tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación (ver sección 4.4).

4.4 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.

Infección meningocócica grave

Debido a su mecanismo de acción, el uso de ravulizumab aumenta la susceptibilidad del paciente a la infección/sepsis meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Se puede producir una enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo. Para reducir el riesgo de infección, se debe vacunar a todos los pacientes contra las infecciones meningocócicas al menos dos semanas antes de la administración de ravulizumab, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con ravulizumab supere el riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que vayan a iniciar el tratamiento con ravulizumab menos de 2 semanas después de haber recibido la vacuna meningocócica deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la vacunación contra los serogrupos A, C, Y, W135 y B cuando estén disponibles, para prevenir la infección meningocócica por los serogrupos patógenos más frecuentes. Los pacientes se deben vacunar o revacunar de acuerdo con las guías nacionales vigentes de vacunación. Si el paciente estaba siendo tratado con eculizumab, los médicos deben verificar que la vacunación meningocócica está al día de acuerdo con las guías nacionales vigentes de vacunación.

Puede que la vacunación no sea suficiente para prevenir una infección meningocócica. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. Se han notificado casos graves o mortales de infecciones/sepsis meningocócicas en pacientes tratados con ravulizumab y en pacientes tratados con otros inhibidores del complemento terminal. Se debe monitorizar a todos los pacientes para detectar cualquier signo precoz de infección y sepsis meningocócicas; si se sospecha una infección, se hará una evaluación inmediata y se tratará con antibióticos adecuados. Se debe informar a los pacientes sobre estos signos y síntomas, y se deben tomar medidas para que acudan al médico inmediatamente. Los médicos deben facilitar a los pacientes una guía de información para el paciente y una tarjeta para el paciente.

Inmunización

Antes de iniciar el tratamiento con ravulizumab, se recomienda que los pacientes con HPN y SHUa sean vacunados de acuerdo con las directrices vigentes sobre vacunación.

La vacunación puede activar adicionalmente el complemento. Como consecuencia, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente como, por ejemplo, la hemólisis. Por ello, después de la vacunación recomendada, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar síntomas de la enfermedad.

Otras infecciones sistémicas

El tratamiento con ravulizumab se debe administrar con precaución a los pacientes con infecciones sistémicas activas. Ravulizumab bloquea la activación del complemento terminal, por lo que los pacientes pueden presentar una mayor susceptibilidad a las infecciones por especies de *Neisseria* y bacterias encapsuladas. Se han notificado casos de infecciones graves por especies de *Neisseria* (que no son *Neisseria meningitidis*), incluidas infecciones gonocócicas diseminadas.

Se debe proporcionar a los pacientes información (p. ej., el prospecto) para que tengan un mayor conocimiento de las posibles infecciones graves y sus signos y síntomas. Los médicos deben informar a los pacientes sobre la prevención de la gonorrea.

Reacciones asociadas a la perfusión

La administración de ravulizumab puede causar reacciones sistémicas asociadas a la perfusión y reacciones alérgicas o de hipersensibilidad, incluida anafilaxia (ver sección 4.8).

En caso de una reacción sistémica asociada a la perfusión, si se producen signos de inestabilidad cardiovascular o compromiso respiratorio, se debe interrumpir la administración de ravulizumab y se deben instaurar las medidas de apoyo adecuadas.

Alergias a los adhesivos acrílicos

El inyector corporal de la formulación subcutánea de ravulizumab utiliza adhesivo acrílico. En pacientes con alergia conocida al adhesivo acrílico, el uso de este producto puede producir una reacción alérgica. Se puede considerar la premedicación o se deben instituir medidas de apoyo si aparecen signos de alergia.

Interrupción del tratamiento en la HPN

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes con HPN que interrumpan el tratamiento con ravulizumab para detectar los posibles signos y síntomas de hemólisis, que se identificaría mediante un nivel sérico elevado de LDH (lactato deshidrogenasa) junto con una disminución repentina del tamaño del clon HPN o de la hemoglobina, o la reaparición de síntomas como fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, falta de aliento (disnea), acontecimiento adverso vascular grave (incluida trombosis),

disfagia o disfunción eréctil. Se debe monitorizar estrechamente a cualquier paciente que interrumpa el tratamiento con ravulizumab durante al menos 16 semanas para detectar hemólisis y otras reacciones. Si se producen signos y síntomas de hemólisis tras interrumpir el tratamiento, incluidos niveles elevados de LDH, se debe considerar la posibilidad de reiniciar el tratamiento con ravulizumab.

Interrupción del tratamiento en el SHUa

No se dispone de datos específicos sobre la interrupción del tratamiento con ravulizumab. En un estudio observacional, prospectivo y a largo plazo, la interrupción del tratamiento con un inhibidor del complemento C5 (eculizumab) generó una tasa de recurrencia de microangiopatía trombótica (MAT) 13,5 veces mayor y evidenció una tendencia hacia la reducción de la función renal, en comparación con los pacientes que continuaron con el tratamiento.

Si es necesario que los pacientes interrumpan el tratamiento con ravulizumab, estos deben ser monitorizados estrechamente y de forma continua para detectar cualquier signo y síntoma de la MAT. Sin embargo, la monitorización puede resultar insuficiente para predecir o prevenir las complicaciones graves por la MAT.

Las complicaciones de la MAT posteriores a la interrupción del tratamiento se pueden identificar si se presenta cualquiera de lo siguiente:

- Se observan de forma simultánea al menos dos de los siguientes resultados en las pruebas analíticas: una disminución del 25 % o más en el recuento de plaquetas, en comparación con el valor basal o el valor máximo de plaquetas durante el tratamiento con ravulizumab; un aumento del 25 % o más en los niveles séricos de creatinina, en comparación con el valor basal o el valor mínimo durante el tratamiento con ravulizumab; o un aumento del 25 % o más en los niveles séricos de LDH, en comparación con el valor basal o el valor mínimo durante el tratamiento con ravulizumab (los resultados se deben confirmar con una segunda determinación).
- Cualquiera de los siguientes síntomas de la MAT: cambio en el estado mental, crisis convulsivas u otras manifestaciones extrarrenales de la MAT, tales como anomalías cardiovasculares, pericarditis, síntomas gastrointestinales/diarrea o trombosis.

Si se presentan complicaciones por la MAT tras la interrupción del tratamiento con ravulizumab, se debe considerar la reanudación del tratamiento, comenzando con las dosis de carga y de mantenimiento descritas en la sección 4.2.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

El tratamiento crónico con inmunoglobulina humana intravenosa (IgIV) puede interferir con el mecanismo de reciclaje del receptor para Fc endosomal neonatal (FcRn) de anticuerpos monoclonales como ravulizumab y, por tanto, disminuir las concentraciones séricas de ravulizumab.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 8 meses tras finalizar el tratamiento.

Embarazo

No hay datos clínicos relativos al uso de ravulizumab en mujeres embarazadas.

No se han realizado estudios preclínicos de toxicidad para la reproducción con ravulizumab, ver sección 5.3. Se realizaron estudios de toxicidad para la reproducción en ratones utilizando la molécula murina sustitutiva BB5.1 para evaluar el efecto del bloqueo de C5 en el sistema reproductor. No se identificaron toxicidades específicas en la reproducción relacionadas con el producto de prueba en estos estudios. Se sabe que las IgG humanas atraviesan la barrera placentaria humana y, por tanto, es posible que ravulizumab pueda causar la inhibición del complemento terminal en la circulación fetal. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Se puede considerar el uso de ravulizumab en mujeres embarazadas tras evaluar los riesgos y los beneficios.

Lactancia

Se desconoce si ravulizumab se excreta en la leche materna. Los estudios preclínicos de toxicidad para la reproducción realizados en ratones con la molécula murina sustitutiva BB5.1 no identificaron ninguna reacción adversa en las crías por haber consumido leche de las madres en tratamiento.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Puesto que muchos medicamentos e inmunoglobulinas se excretan en la leche materna, y dado el potencial de reacciones adversas graves en los lactantes, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con ravulizumab y hasta 8 meses después del tratamiento.

Fertilidad

No se han realizado estudios preclínicos de fertilidad específicos con ravulizumab.

Los estudios preclínicos de toxicidad para la reproducción realizados en ratones con una molécula murina sustitutiva (BB5.1) no identificaron ninguna reacción adversa en la fertilidad de las hembras ni de los machos tratados.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes con la formulación intravenosa o subcutánea de ravulizumab son cefalea (28,3 %), reacciones en el lugar de inyección (25 %), nasofaringitis (19,8 %), infección del tracto respiratorio superior (18,1 %), pirexia (15,6 %) diarrea (15,2 %), náuseas (13,2 %), dolor abdominal (12,2 %), fatiga (11,2 %), artralgia (11,0 %) y dolor de espalda (10,3 %). Las reacciones adversas más graves en los pacientes son infección meningocócica (0,3 %) y sepsis meningocócica (0,1 %).

El perfil de seguridad de la formulación subcutánea de ravulizumab fue similar al de la formulación intravenosa de ravulizumab.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización (formulación intravenosa o subcutánea) se muestran según la clasificación por órganos y sistemas y el término preferente a continuación en la Tabla 3, utilizando la convención de frecuencia de MedDRA:

muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. Reacciones adversas en los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización

| Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA | Muy frecuentes ($\geq 1/10$) | Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) | Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) |
|---|---|---|--|
| Infecciones e infestaciones | Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis | | Infección meningocócica ^a , infección gonocócica ^b |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Hipersensibilidad ^c | Reacción anafiláctica ^d |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | Mareo | |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea, dolor abdominal, náuseas | Vómitos, dispepsia | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Urticaria, prurito, erupción | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Artralgia, dolor de espalda | Mialgia, espasmos musculares | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Pirexia, fatiga, reacción en el lugar de inyección ^{e,f} | Enfermedad pseudogripal, escalofríos, astenia | |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | | Reacción asociada a la perfusión | |

^a Las infección meningocócica incluye los términos preferentes infección meningocócica y sepsis meningocócica.

^b La infección gonocócica incluye la infección gonocócica diseminada.

^c Hipersensibilidad es un término de grupo para el término preferente hipersensibilidad a fármacos con causalidad relacionada y el término preferente hipersensibilidad.

^d Frecuencia estimada a partir de la experiencia poscomercialización con la formulación intravenosa.

^e Ocurrió con la administración subcutánea de ravulizumab.

^f Las reacciones en el lugar de inyección incluyen los siguientes términos asociados a la inyección durante o en las 24 horas siguientes a la inyección subcutánea: reacciones asociadas a la inyección (no especificadas), eritema, erupción, hinchazón, prurito, equimosis, dolor, hematoma, induración, moratón, urticaria e inflamación.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones/sepsis meningocócicas

La vacunación reduce, pero no elimina, el riesgo de infecciones meningocócicas. En los estudios clínicos, un 0,4 % de los pacientes desarrolló infecciones/sepsis meningocócicas graves mientras recibía tratamiento con ravulizumab. Todos eran pacientes adultos con HPN que habían sido vacunados. Todos los pacientes se recuperaron mientras continuaban el tratamiento con ravulizumab. Consultar la sección 4.4 para obtener información sobre la prevención y el tratamiento en caso de sospecha de infección meningocócica. En los pacientes tratados con ravulizumab, las infecciones meningocócicas se presentaron como sepsis meningocócica. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la septicemia meningocócica y se les debe recomendar que acudan al médico inmediatamente.

Reacciones asociadas a la perfusión

En los ensayos clínicos, las reacciones asociadas a la perfusión fueron frecuentes (≥ 1 %). Estas reacciones fueron de gravedad leve a moderada y transitorias (p. ej., dolor de la parte baja de la espalda, caída de la presión arterial, aumento de la presión arterial, molestias en las extremidades, hipersensibilidad al fármaco [reacción alérgica], disgeusia [mal sabor] y somnolencia). Estas reacciones no requirieron la interrupción de Ultomiris.

Inmunogenicidad

En los estudios de pacientes adultos con HPN (N = 475), en el estudio de pacientes pediátricos con HPN (N = 13) y en los estudios de SHUa (N = 89), se han notificado 2 casos (0,3 %) con desarrollo de anticuerpos antifármaco emergentes del tratamiento con ravulizumab IV (1 paciente adulto con HPN y 1 paciente adulto con SHUa). Estos casos de anticuerpos antifármaco fueron de naturaleza transitoria y de título bajo y no se correlacionaron con la respuesta clínica ni con acontecimientos adversos.

En el estudio subcutáneo de ravulizumab en la HPN (N = 128), no se observaron anticuerpos antifármaco emergentes del tratamiento.

Reacciones en el lugar de inyección

En los ensayos clínicos de HPN con administración subcutánea de ravulizumab mediante el inyector corporal, se notificaron reacciones locales en el lugar de inyección en el 25 % de los participantes. Las reacciones en el lugar de inyección incluyeron eritema, erupción, hinchazón, prurito, equimosis, dolor, hematoma, induración, moratón, urticaria e inflamación en el lugar de inyección. Estas reacciones fueron de gravedad leve y transitorias y no requirieron la interrupción de ravulizumab.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la formulación subcutánea de ravulizumab en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

A los pacientes que presenten una sobredosis se les debe interrumpir la inyección inmediatamente y se les debe controlar estrechamente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas e instaurar un tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA43

Mecanismo de acción

Ravulizumab es un anticuerpo IgG2/4K monoclonal que se une de forma específica a la proteína del complemento C5, inhibiendo su escisión en C5a (la anafilatoxina proinflamatoria) y C5b (la subunidad precursora del complejo de ataque a la membrana [MAC o C5b-9]) e impidiendo la generación de C5b-9. Ravulizumab preserva los componentes iniciales de la activación del complemento que son esenciales para la opsonización de los microorganismos y la eliminación de inmunocomplejos.

Efectos farmacodinámicos

Tras el tratamiento subcutáneo con ravulizumab, se observó una inhibición inmediata y completa del complemento terminal en pacientes adultos con HPN tratados previamente con eculizumab hacia el final de la primera dosis y se mantuvo durante todo el periodo de tratamiento de 1 año.

Los resultados farmacodinámicos tras el tratamiento SC con ravulizumab son coherentes con resultados anteriores en pacientes adultos con HPN y SHUa tratados con ravulizumab IV.

El grado y la duración de la respuesta farmacodinámica fueron dependientes de la exposición en los pacientes con HPN o SHUa tras el tratamiento con ravulizumab. Los niveles de C5 libre de $<0,5 \mu\text{g/ml}$ estaban correlacionados con el control máximo de la hemólisis intravascular y la inhibición completa del complemento terminal.

Eficacia clínica y seguridad

Formulación subcutánea

Estudio de la administración subcutánea en pacientes adultos con HPN (ALXN1210-PNH-303)

Se evaluó la administración subcutánea de ravulizumab en un estudio de fase 3 multicéntrico, aleatorizado y abierto realizado en pacientes adultos con HPN que estaban clínicamente estables ($\text{LDH} \leq 1,5 \times \text{LSN}$) después de haber sido tratados con eculizumab durante al menos tres meses antes de entrar en el estudio. En el estudio participaron 136 pacientes, de los cuales 129 fueron incluidos en los análisis de eficacia y seguridad. La variable principal del estudio ALXN1210-PNH-303 fue la no inferioridad de la C_{min} de ravulizumab cuando se administraba por vía subcutánea (SC) mediante un inyector corporal en comparación con ravulizumab administrado por vía intravenosa (IV). El estudio se diseñó para comparar los datos de eficacia y seguridad de la administración intravenosa de ravulizumab con los de la administración subcutánea.

Los pacientes que completaron el periodo de tratamiento aleatorizado de 10 semanas reciben un seguimiento de hasta 172 semanas en el periodo de extensión a largo plazo. Durante el periodo de tratamiento aleatorizado, los pacientes fueron estratificados por grupo de peso ($\geq 40 \text{ kg}$ a $<60 \text{ kg}$ y $\geq 60 \text{ kg}$ a $<100 \text{ kg}$) y aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir la formulación subcutánea o la formulación intravenosa de ravulizumab. El día 1, todos los pacientes recibieron una dosis de carga intravenosa de ravulizumab en función de su peso. El día 15, los pacientes aleatorizados al grupo de la formulación subcutánea de ravulizumab recibieron las dosis de mantenimiento subcutáneas una vez por semana (490 mg), mientras que los pacientes aleatorizados al grupo de la formulación intravenosa de ravulizumab recibieron la dosis de mantenimiento intravenosa aprobada basada en el peso. Tras el periodo de tratamiento aleatorizado (el día 71), los pacientes aleatorizados al grupo de formulación intravenosa pasaron a recibir 490 mg de la formulación subcutánea de ravulizumab semanalmente hasta el final del periodo de extensión.

El tamaño medio total del clon de glóbulos rojos de la HPN fue del 48,35 %, con un tamaño medio total del clon de granulocitos de la HPN del 77,22 % y un tamaño medio total del clon de monocitos de la HPN del 80,18 % al inicio del estudio. El 92 % de los pacientes tenía enfermedades documentadas asociadas a la HPN diagnosticadas antes del consentimiento informado. En general, los antecedentes de la enfermedad y las características basales estaban bien equilibrados entre los dos grupos de tratamiento. La Tabla 4 presenta las características basales de los pacientes con HPN incluidos en el estudio ALXN1210-PNH-303.

Tabla 4. Características basales (estudio ALXN1210-PNH-303)

| Variable | Ravulizumab (IV) (N = 45) | Ravulizumab (SC) (N = 84) | Total (N = 129) |
|--|------------------------------|------------------------------|--------------------|
| Sexo, n (%) | | | |
| Hombre | 20 (44,4) | 40 (47,6) | 60 (46,5) |
| Mujer | 25 (55,6) | 44 (52,4) | 69 (53,5) |
| Raza, n (%) | | | |
| Blanco | 29 (64,4) | 63 (75,0) | 92 (71,3) |
| No notificado | 6 (13,3) | 13 (15,5) | 19 (14,7) |
| Negro o afroamericano | 4 (8,9) | 3 (3,6) | 7 (5,4) |
| Asiático | 2 (4,4) | 0 | 2 (1,6) |
| Desconocido u otra | 3 (6,7) | 5 (6,0) | 8 (6,2) |
| Indio americano o nativo de Alaska | 1 (2,2) | 0 | 1 (0,8) |
| Edad (años) en el momento del consentimiento informado | | | |
| Media (DE) | 46,4 (13,22) | 45,3 (14,47) | 45,7 (14,00) |
| Mediana | 44,0 | 42,5 | 44,0 |
| Mín., máx. | 24; 77 | 18; 79 | 18; 79 |
| Categoría de edad (años) en el momento del consentimiento informado, n (%) | | | |
| >65 | 4 (8,9) | 9 (10,7) | 13 (10,1) |
| Peso basal (kg) | | | |
| Media (DE) | 73,68 (12,655) | 72,52 (12,611) | 72,92 (12,589) |
| Mediana | 73,00 | 72,15 | 72,30 |
| Mín., máx. | 52,0; 98,4 | 43,5; 98,0 | 43,5; 98,4 |
| Categoría de peso basal (kg), n (%) | | | |
| ≥40 a <60 | 8 (17,8) | 13 (15,5) | 21 (16,3) |
| ≥60 a <100 | 37 (82,2) | 71 (84,5) | 108 (83,7) |
| LDH basal (U/l) | | | |
| Media (DE) | 267,4 (83,47) | 270,0 (174,53) | 269,1 (148,83) |
| Mediana | 253,0 | 236,0 | 240,0 |
| Mín., máx. | 90; 519 | 125; 1260 | 90; 1260 |

Los porcentajes se basan en el número total de pacientes. Los pacientes se pueden contabilizar en más de una categoría racial. Un total de 7 pacientes fueron excluidos de los análisis debido a desviaciones en el documento fuente.

En el estudio ALXN1210-PNH-303, el tratamiento con la formulación subcutánea de ravulizumab alcanzó la no inferioridad farmacocinética en comparación con el tratamiento con la formulación intravenosa de ravulizumab para la $C_{\text{mín.}}$ sérica de ravulizumab en el día 71, con un cociente medio de mínimos cuadrados geométricos de 1,257 (IC del 90 %: 1,160; 1,361). Las concentraciones séricas de C5 libre se mantuvieron por debajo del umbral objetivo (<0,5 µg/ml) en todos los pacientes.

Tabla 5. Variables de eficacia a las 10 semanas (día 71) del periodo de tratamiento aleatorizado y hasta 1 año de tratamiento con la formulación subcutánea de ravulizumab

| Variables de eficacia en el periodo de tratamiento aleatorizado de 10 semanas | | | |
|--|-------------------------|---|---|
| Variables | Estadística | Ravulizumab (IV) (N = 45) | Ravulizumab (SC) (N = 84) |
| LDH – Cambio porcentual respecto al valor basal | Media (DE) Intervalo | (N = 43) 5,73 % (29,716) -42,6; 174,1 | (N = 82) 2,57 % (33,883) -82,6; 179,5 |
| Hemólisis en brecha ^a | n (%) IC del 95 % | 1 (2,2) 0,06; 11,77 | 1 (1,2) 0,03; 6,46 |
| Independencia transfusional | n (%) IC del 95 % | 39 (86,7) 73,21; 94,95 | 79 (94,0) 86,65; 98,04 |
| Estabilización de la hemoglobina | n (%) IC del 95 % | (N = 44) 36 (81,8) 67,29; 91,81 | (N = 78) 73 (93,6) 85,67; 97,89 |
| FACIT-Fatiga – Cambio respecto al valor basal | Media (DE) Intervalo | (N = 44) -0,83 (7,378) -26,0; 15,4 | (N = 80) 1,21 (7,882) -32,0; 33,0 |
| Variables de eficacia hasta 1 año de tratamiento con la formulación subcutánea de ravulizumab | | | |
| Variables | Total N | Estadística | Ravulizumab (SC) |
| LDH – Cambio porcentual respecto al valor basal | 107 | Media (DE) IC del 95 % | 0,92 (20,49) -3,004; 4,85 |
| Hemólisis en brecha ^a | 128 | n (%) IC del 95 % | 5 (3,9) 1,28; 8,88 |
| Independencia transfusional | 128 | n (%) IC del 95 % | 107 (83,6) 76,02; 89,55 |
| Estabilización de la hemoglobina | 123 | n (%) IC del 95 % | 98 (79,7) 71,48; 86,39 |
| FACIT-Fatiga – Cambio respecto al valor basal | 70 | Media (DE) IC del 95 % | 2,6 (7,18) 0,86; 4,28 |

^a La hemólisis en brecha (HB) se define como al menos 1 síntoma o signo nuevo o que empeora de hemólisis intravascular (fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, dificultad para respirar [disnea], anemia [hemoglobina <10 g/dl], evento adverso vascular mayor incluidas trombosis, disfagia o disfunción eréctil) en presencia de LDH elevada $\geq 2 \times$ LSN evaluada por el laboratorio central. Un paciente del grupo IV experimentó HB el día 57. Este paciente no tenía una muestra de C5 libre obtenida en la visita del día 57; sin embargo, mostró un control completo de C5 en todos los demás puntos temporales de muestreo.
Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; LDH = lactato deshidrogenasa; FACIT = Evaluación Funcional para el Tratamiento de Enfermedades Crónicas; SC = subcutáneo; IV = intravenoso.

En general, la eficacia de la formulación subcutánea de ravulizumab fue similar a la de la formulación intravenosa de ravulizumab durante el periodo de evaluación principal. En el día 71, todos los pacientes del grupo de la formulación intravenosa de ravulizumab cambiaron a la administración subcutánea para el resto del estudio. La eficacia se mantuvo durante 1 año de tratamiento y no hubo diferencias significativas en la seguridad entre los grupos de la formulación subcutánea de ravulizumab y de la formulación intravenosa de ravulizumab, aparte de las reacciones en el lugar de inyección asociadas a la vía de administración subcutánea (ver sección 4.8).

Los resultados del Cuestionario de Satisfacción con la Administración del Tratamiento (TASQ), un cuestionario de resultados comunicados por los pacientes que puntúa la satisfacción con la administración del tratamiento, indicaron que los pacientes tratados con la formulación subcutánea de ravulizumab presentaron una mayor satisfacción con la vía de administración subcutánea que con la vía de administración intravenosa de eculizumab.

Formulación intravenosa

Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de ravulizumab en pacientes adultos con HPN en dos ensayos de fase 3 abiertos, aleatorizados y controlados con tratamiento activo:

- un estudio en pacientes adultos con HPN que no habían recibido tratamiento previo con ningún inhibidor del complemento (estudio ALXN1210-PNH-301);
- otro estudio en pacientes con HPN previamente tratados con eculizumab y clínicamente estables tras haber recibido tratamiento con eculizumab durante al menos los 6 meses previos (estudio ALXN1210-PNH-302).

Ravulizumab se administró de acuerdo con la pauta recomendada descrita en la pauta posológica aprobada de Ultomiris (4 perfusiones de ravulizumab en 26 semanas) mientras que eculizumab se administró conforme a la pauta posológica aprobada de eculizumab de 600 mg cada semana durante las primeras 4 semanas y 900 mg cada 2 semanas (15 perfusiones en 26 semanas).

Los pacientes fueron vacunados contra la infección meningocócica antes o en el momento de iniciar el tratamiento con ravulizumab o eculizumab o recibieron tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.

No había diferencias significativas en las características demográficas o basales entre los grupos de tratamiento de ravulizumab y eculizumab en ninguno de los dos estudios de fase 3. Los antecedentes de transfusiones durante los 12 meses previos eran similares entre los grupos de tratamiento de ravulizumab y eculizumab en cada uno de los estudios de fase 3.

Estudio en pacientes adultos con HPN que no habían recibido tratamiento previo con ningún inhibidor del complemento (ALXN1210-PNH-301)

El estudio en pacientes con HPN sin antecedentes de tratamiento previo con algún inhibidor del complemento, fue un estudio de fase 3 de 26 semanas de duración, multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado con tratamiento activo, en el que participaron 246 pacientes que no habían recibido tratamiento previo con ningún inhibidor del complemento antes de entrar en el estudio. Los pacientes elegibles para participar en este ensayo tenían que demostrar una alta actividad de la enfermedad, definida como un nivel de LDH $\geq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad (LSN) junto con la presencia de 1 o más de los siguientes signos o síntomas relacionados con la HPN en los 3 meses anteriores a la inclusión: fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, falta de aliento (disnea), anemia (hemoglobina < 10 g/dl), antecedentes de un acontecimiento adverso vascular grave (incluida trombosis), disfagia o disfunción eréctil; o antecedentes de transfusiones de concentrados de hematíes en el contexto de la HPN.

Más del 80 % de los pacientes en ambos grupos de tratamiento tenían antecedentes de transfusiones en los 12 meses anteriores a la inclusión en el estudio. La mayor parte de la población del estudio, que no había recibido tratamiento previo con ningún inhibidor del complemento, presentaba un elevado grado de hemólisis en el momento basal; el 86,2 % de los pacientes incluidos presentaba niveles elevados de LDH ≥ 3 veces el LSN, que es una determinación directa de la hemólisis intravascular, en el contexto de la HPN.

En la Tabla 6 se presentan las características basales de los pacientes con HPN incluidos en el estudio de pacientes que no habían recibido tratamiento previo con ningún inhibidor del complemento, sin observarse diferencias clínicamente significativas aparentes entre los grupos de tratamiento.

Tabla 6. Características basales en el estudio de pacientes que no habían recibido tratamiento previo con ningún inhibidor del complemento

| Parámetro | Estadística | Ravulizumab (N = 125) | Eculizumab (N = 121) |
|--|-------------|--------------------------|-------------------------|
| Edad (años) en el momento del diagnóstico de HPN | Media (DE) | 37,9 (14,90) | 39,6 (16,65) |
| | Mediana | 34,0 | 36,5 |
| | Mín., máx. | 15, 81 | 13, 82 |
| Edad (años) en el momento de la primera perfusión del estudio | Media (DE) | 44,8 (15,16) | 46,2 (16,24) |
| | Mediana | 43,0 | 45,0 |
| | Mín., máx. | 18, 83 | 18, 86 |
| Sexo (n, %) | Hombre | 65 (52,0) | 69 (57,0) |
| | Mujer | 60 (48,0) | 52 (43,0) |
| Niveles de LDH antes del tratamiento | Media (DE) | 1633,5 (778,75) | 1578,3 (727,06) |
| | Mediana | 1513,5 | 1445,0 |
| Número de pacientes con transfusiones de concentrado de hematíes en los 12 meses anteriores a la primera dosis | n (%) | 103 (82,4) | 100 (82,6) |
| Unidades de concentrado de hematíes transfundidas en los 12 meses anteriores a la primera dosis | Total | 925 | 861 |
| | Media (DE) | 9,0 (7,74) | 8,6 (7,90) |
| | Mediana | 6,0 | 6,0 |
| Tamaño total del clon de eritrocitos HPN | Mediana | 33,6 | 34,2 |
| Tamaño total del clon de granulocitos HPN | Mediana | 93,8 | 92,4 |
| Pacientes con cualquier afección de HPN ^a antes del consentimiento informado | n (%) | 121 (96,8) | 120 (99,2) |
| Anemia | | 103 (82,4) | 105 (86,8) |
| Hematuria o hemoglobinuria | | 81 (64,8) | 75 (62,0) |
| Anemia aplásica | | 41 (32,8) | 38 (31,4) |
| Insuficiencia renal | | 19 (15,2) | 11 (9,1) |
| Síndrome mielodisplásico | | 7 (5,6) | 6 (5,0) |
| Complicación del embarazo | | 3 (2,4) | 4 (3,3) |
| Otras ^b | | 27 (21,6) | 13 (10,7) |

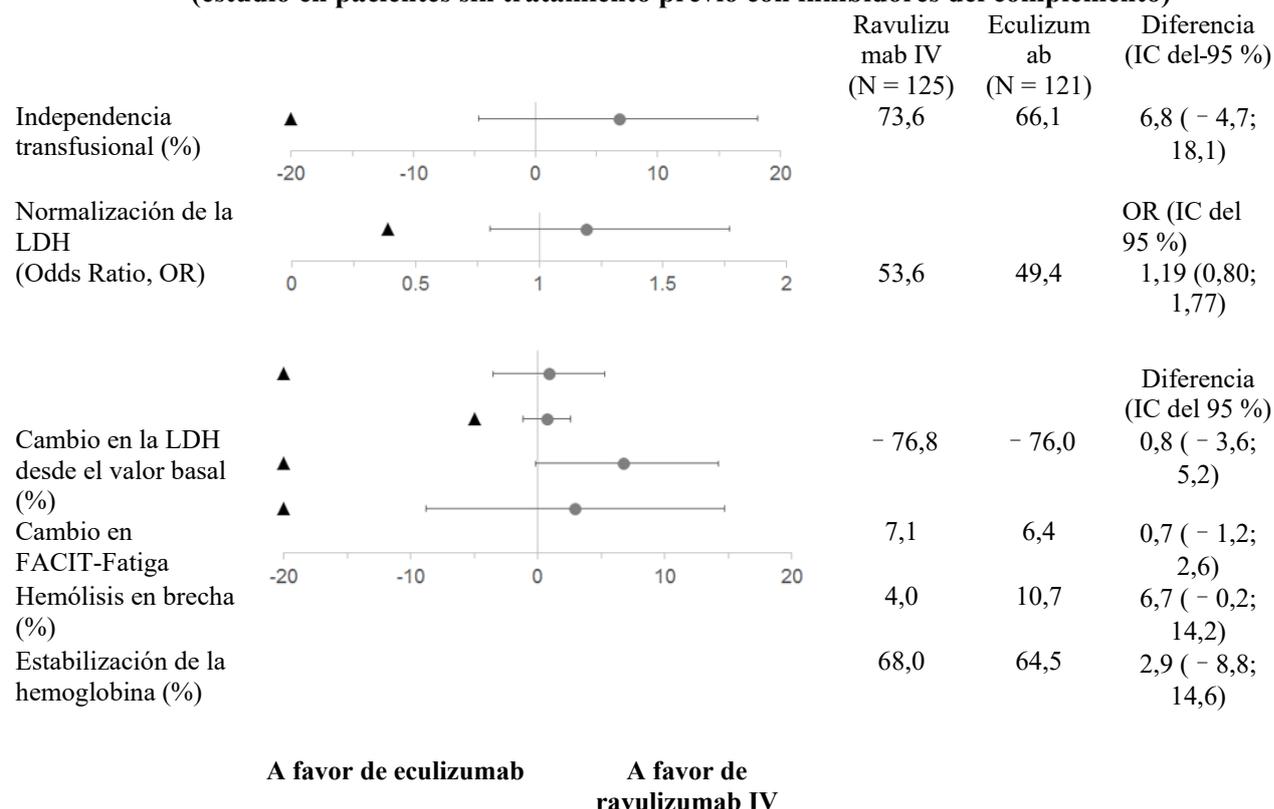
^a En función de la historia clínica.

^b “Otras”, como se especifica en el cuaderno de recogida de datos, incluía trombocitopenia, enfermedad renal crónica y pancitopenia, así como otras afecciones.

Las variables coprimarias fueron la independencia transfusional y la hemólisis medida directamente mediante la normalización de los niveles de LDH (niveles de LDH $\leq 1 \times$ LSN; el LSN para LDH es 246 U/l). Las variables secundarias clave incluyeron el cambio porcentual respecto al valor basal en los niveles de LDH, el cambio en la calidad de vida (FACIT-Fatiga), la proporción de pacientes con hemólisis en brecha y la proporción de pacientes con niveles de hemoglobina estabilizada.

Ravulizumab no fue inferior, en comparación con eculizumab, en ninguna de las dos variables coprimarias (independencia transfusional según las directrices especificadas en el protocolo y la normalización de la LDH del día 29 al día 183), ni en ninguna de las 4 variables secundarias clave (Figura 1).

Figura 1. Análisis de las variables coprimarias y secundarias: análisis conjunto completo (estudio en pacientes sin tratamiento previo con inhibidores del complemento)



Nota: El triángulo negro indica los márgenes de no inferioridad y los puntos grises indican las estimaciones puntuales.

Nota: LDH = lactato deshidrogenasa; IC = intervalo de confianza; FACIT = Evaluación Funcional para el Tratamiento de Enfermedades Crónicas.

Estudio en pacientes adultos con HPN previamente tratados con eculizumab (ALXN1210-PNH-302)

El estudio en pacientes previamente tratados con eculizumab fue un estudio de fase 3 de 26 semanas de duración, multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado con tratamiento activo, en el que participaron 195 pacientes con HPN clínicamente estables ($LDH \leq 1,5 \times LSN$) tras haber recibido tratamiento con eculizumab durante al menos los últimos 6 meses.

Los antecedentes médicos de HPN fueron similares entre los grupos de tratamiento de ravulizumab IV y eculizumab. Los antecedentes transfusionales en los 12 meses previos fueron similares entre los grupos de tratamiento de ravulizumab IV y eculizumab y más del 87 % de los pacientes en ambos grupos de tratamiento no habían recibido ninguna transfusión en los 12 meses anteriores a la inclusión en el estudio. El tamaño total medio del clon de eritrocitos HPN era del 60,05 %, el tamaño total medio del clon de granulocitos HPN era del 83,30 % y el tamaño total medio del clon de monocitos HPN era del 85,86 %.

En la Tabla 7 se presentan las características basales de los pacientes con HPN incluidos en el estudio realizado en pacientes previamente tratados con eculizumab, sin observarse diferencias clínicamente significativas aparentes entre los grupos de tratamiento.

Tabla 7. Características basales en el estudio para pacientes previamente tratados con eculizumab

| Parámetro | Estadística | Ravulizumab (N = 97) | Ecuzumab (N = 98) |
|--|-------------|-------------------------|----------------------|
| Edad (años) en el momento del diagnóstico de HPN | Media (DE) | 34,1 (14,41) | 36,8 (14,14) |
| | Mediana | 32,0 | 35,0 |
| | Mín., máx. | 6, 73 | 11, 74 |
| Edad (años) en el momento de la primera perfusión del estudio | Media (DE) | 46,6 (14,41) | 48,8 (13,97) |
| | Mediana | 45,0 | 49,0 |
| | Mín., máx. | 18, 79 | 23, 77 |
| Sexo (n, %) | Hombre | 50 (51,5) | 48 (49,0) |
| | Mujer | 47 (48,5) | 50 (51,0) |
| Niveles de LDH antes del tratamiento | Media (DE) | 228,0 (48,71) | 235,2 (49,71) |
| | Mediana | 224,0 | 234,0 |
| Número de pacientes con transfusiones de concentrado de hematíes/sangre completa en los 12 meses anteriores a la primera dosis | n (%) | 13 (13,4) | 12 (12,2) |
| Unidades de concentrado de hematíes/sangre completa transfundidas en los 12 meses anteriores a la primera dosis | Total | 103 | 50 |
| | Media (DE) | 7,9 (8,78) | 4,2 (3,83) |
| | Mediana | 4,0 | 2,5 |
| Pacientes con cualquier afección de HPN ^a antes del consentimiento informado | n (%) | 90 (92,8) | 96 (98,0) |
| Anemia | | 64 (66,0) | 67 (68,4) |
| Hematuria o hemoglobinuria | | 47 (48,5) | 48 (49,0) |
| Anemia aplásica | | 34 (35,1) | 39 (39,8) |
| Insuficiencia renal | | 11 (11,3) | 7 (7,1) |
| Síndrome mielodisplásico | | 3 (3,1) | 6 (6,1) |
| Complicación del embarazo | | 4 (4,1) | 9 (9,2) |
| Otras ^b | | 14 (14,4) | 14 (14,3) |

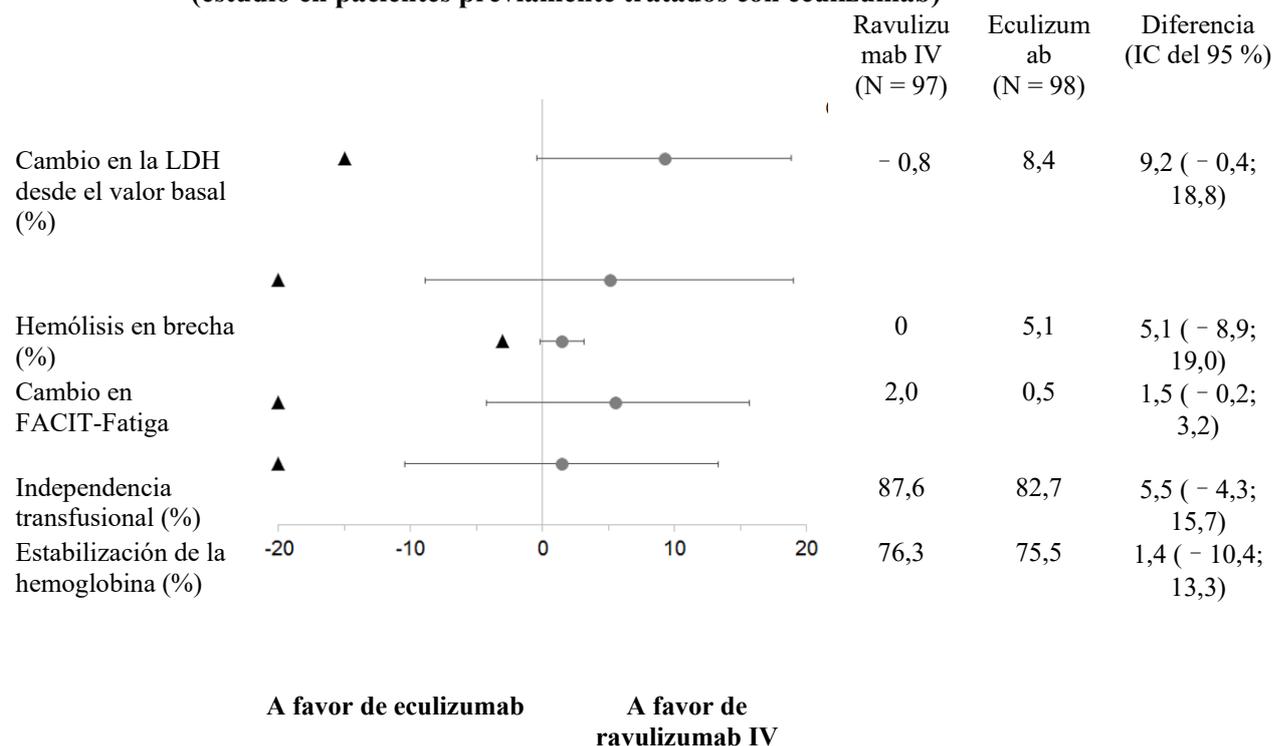
^a En función de la historia clínica.

^b La categoría “Otras” incluía neutropenia, disfunción renal y trombocitopenia, así como otras afecciones.

La variable primaria fue la hemólisis determinada mediante el cambio porcentual en el nivel de la LDH desde el valor basal. Las variables secundarias incluían la proporción de pacientes con hemólisis en brecha, la calidad de vida (FACIT-Fatiga), la capacidad para alcanzar la independencia transfusional (ET) y la proporción de pacientes con niveles de hemoglobina estabilizada.

Ravulizumab no fue inferior, en comparación con ecuzumab, en la variable primaria, el cambio porcentual en la LDH desde el valor basal hasta el día 183, ni en ninguna de las 4 variables secundarias clave (Figura 2).

Figura 2. Análisis de las variables primarias y secundarias: análisis conjunto completo (estudio en pacientes previamente tratados con eculizumab)



Nota: El triángulo negro indica los márgenes de no inferioridad y los puntos grises indican las estimaciones puntuales.

Nota: LDH = lactato deshidrogenasa; IC = intervalo de confianza.

Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa)

Estudio en pacientes adultos con SHUa (ALXN1210-aHUS-311)

El estudio en adultos fue un ensayo de fase 3, multicéntrico y con un solo grupo realizado en pacientes con SHUa confirmado que no habían recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento antes de la inclusión en el estudio, y que presentaban signos de MAT. El estudio consistió en un periodo de evaluación inicial de 26 semanas, y los pacientes podían entrar en un periodo de extensión durante un máximo de 4,5 años.

Se incluyeron en total 58 pacientes con SHUa confirmado. Los criterios de elegibilidad excluían a los pacientes con MAT causada por púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o por síndrome hemolítico urémico relacionado con *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (STEC-SHU). Dos pacientes fueron excluidos del análisis conjunto completo por tener un diagnóstico confirmado de STEC-SHU. El 93 % de los pacientes tenían signos extrarrenales (cardiovasculares, pulmonares, del sistema nervioso central, gastrointestinales, cutáneos, del músculo esquelético) o síntomas del SHUa en el momento basal.

En la Tabla 8 se presentan las características demográficas y basales de los 56 pacientes adultos incluidos en el estudio ALXN1210-aHUS-311 que conformaron el análisis conjunto completo.

Tabla 8. Características basales en el estudio en adultos

| Parámetro | Estadística | Ravulizumab (N = 56) |
|---|-------------------------------|----------------------------|
| Edad en el momento de la primera perfusión (años) | Media (DE) Mín., máx. | 42,2 (14,98) 19,5; 76,6 |
| Sexo | | |
| Hombre | n (%) | 19 (33,9) |
| Raza | n (%) | |
| Asiáticos | | 15 (26,8) |
| Blancos | | 29 (51,8) |
| Otros | | 12 (21,4) |
| Antecedentes de trasplante | n (%) | 8 (14,3) |
| Plaquetas (10 ⁹ /l) en sangre | n Mediana (mín., máx.) | 56 95,25 (18; 473) |
| Hemoglobina (g/l) en sangre | n Mediana (mín., máx.) | 56 85,00 (60,5; 140) |
| LDH (U/l) sérica | n Mediana (mín., máx.) | 56 508,00 (229,5; 3249) |
| FGe (ml/min/1,73 m ²) | n (%) Mediana (mín., máx.) | 55 10,00 (4; 80) |
| Pacientes en diálisis | N (%) | 29 (51,8) |
| Pacientes posparto | N (%) | 8 (14,3) |

Nota: los porcentajes se basan en el número total de pacientes.

Abreviaturas: FGe = filtración glomerular estimada; LDH = lactato deshidrogenasa; máx. = máximo; mín. = mínimo.

La variable primaria fue la respuesta completa de la MAT durante el periodo de evaluación inicial de 26 semanas, así como evidencia de la normalización de los parámetros hematológicos (número de plaquetas $\geq 150 \times 10^9/l$ y LDH ≤ 246 U/l) y la mejoría ≥ 25 % en los niveles séricos de creatinina con respecto al valor basal. Los pacientes debían cumplir todos los criterios de respuesta completa de la MAT en dos evaluaciones distintas, realizadas con al menos 4 semanas (28 días) de separación, y toda determinación intermedia.

Se observó respuesta completa de la MAT en 30 de los 56 pacientes (53,6 %) durante el periodo de evaluación inicial de 26 semanas, tal como se muestra en la Tabla 9.

Tabla 9. Respuesta completa de la MAT y análisis de los componentes de la respuesta completa de la MAT durante el periodo de evaluación inicial de 26 semanas (ALXN1210-aHUS-311)

| | Total | Respondedor | |
|--|-------|-------------|---------------------------------------|
| | | n | Proporción (IC del 95 %) ^a |
| Respuesta completa de la MAT | 56 | 30 | 0,536 (0,396; 0,675) |
| Componentes de la respuesta completa de la MAT | | | |
| Normalización del recuento de plaquetas | 56 | 47 | 0,839 (0,734; 0,944) |
| Normalización de los niveles de LDH | 56 | 43 | 0,768 (0,648; 0,887) |
| Mejoría ≥ 25 % en los niveles séricos de creatinina con respecto al valor basal | 56 | 33 | 0,589 (0,452; 0,727) |
| Normalización hematológica | 56 | 41 | 0,732 (0,607; 0,857) |

^a Los IC del 95 % para la proporción se basaron en el método de aproximación asintótica de Gauss con corrección por continuidad.

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; LDH = lactato deshidrogenasa; MAT = microangiopatía trombótica.

Adicionalmente, cuatro pacientes presentaron una respuesta completa de la MAT que se confirmó después del periodo de evaluación inicial de 26 semanas (con una respuesta completa de la MAT en

los días 169, 302, 401 y 407), con lo cual se obtuvo una respuesta completa global de la MAT en 34 de los 56 pacientes (60,7 %; IC del 95 %: 47,0 %; 74,4 %). La respuesta de los componentes individuales aumentó a 48 (85,7 %; IC del 95 %: 75,7 %; 95,8 %) pacientes para la normalización del recuento de plaquetas, a 47 (83,9 %; IC del 95 %: 73,4 %; 94,4 %) pacientes para la normalización de los niveles de LDH, y a 35 (62,5 %; IC del 95 %: 48,9 %; 76,1 %) pacientes para la mejoría de la función renal.

La respuesta completa de la MAT se alcanzó en una mediana del tiempo de 86 días (de 7 a 169 días). Se observó un aumento del recuento medio de plaquetas rápidamente después del inicio del tratamiento con ravulizumab, que se incrementó de $118,52 \times 10^9/l$ en el momento basal a $240,34 \times 10^9/l$ en el día 8, y permaneció en un valor superior a $227 \times 10^9/l$ en todas las visitas posteriores en el periodo de evaluación inicial (26 semanas). Igualmente, el valor medio de LDH disminuyó con respecto al valor inicial durante los 2 primeros meses de tratamiento y esta disminución se mantuvo durante todo el periodo de evaluación inicial (26 semanas).

De los pacientes que presentaban ERC en estadio 5, un 67,6 % (23/34) mostró una mejoría de 1 o más estadios de ERC. El estadio de la enfermedad renal crónica siguió mejorando en muchos pacientes (19/30) después de alcanzar una respuesta completa de la MAT durante el periodo de evaluación inicial de 26 semanas. Diecisiete (17) de los 29 pacientes que necesitaban diálisis al entrar en el estudio pudieron interrumpir la diálisis al finalizar el seguimiento disponible, mientras que 6 de 27 pacientes que no se dializaban al inicio, sí estaban en diálisis en el último seguimiento disponible. En la Tabla 10 se resumen las variables secundarias de eficacia del estudio ALXN1210-aHUS-311.

Tabla 10. Variables secundarias de eficacia del estudio ALXN1210-aHUS-311

| Parámetros | Estudio ALXN1210-aHUS-311 (N = 56) | |
|--|---------------------------------------|---|
| | Valor observado (n = 48) | Cambio con respecto al valor basal (n = 48) |
| Parámetros hematológicos para la MAT, día 183 | | |
| Plaquetas ($10^9/l$) en sangre | | |
| Media (DE) | 237,96 (73,528) | 114,79 (105,568) |
| Mediana | 232,00 | 125,00 |
| LDH (U/l) sérica | | |
| Media (DE) | 194,46 (58,099) | -519,83 (572,467) |
| Mediana | 176,50 | -310,75 |
| Aumento de la hemoglobina ≥ 20 g/l con respecto al valor basal con resultado confirmatorio durante el periodo de evaluación inicial | | |
| m/n | | 40/56 |
| Proporción (IC del 95 %)** | | 0,714 (0,587; 0,842) |
| Cambio en el estadio de la ERC con respecto al momento basal, día 183 | | |
| Mejoría ^a | | |
| m/n | | 32/47 |
| Proporción (IC del 95 %)* | | 0,681 (0,529; 0,809) |
| Empeoramiento ^b | | |
| m/n | | 2/13 |
| Proporción (IC del 95 %)* | | 0,154 (0,019; 0,454) |
| FGe (ml/min/1,73 m ²), día 183 | | |
| Media (DE) | 51,83 (39,162) | 34,80 (35,454) |
| Mediana | 40,00 | 29,00 |

Nota: n es el número de pacientes con datos disponibles para una evaluación específica en la visita del día 183. m es el número de pacientes que cumplen un criterio específico. El estadio de la enfermedad renal crónica (ERC) se clasifica en base al estadio de la enfermedad renal crónica de la *National Kidney Foundation*. El estadio 5 se considera la peor categoría, mientras que el estadio 1 es la mejor categoría. El valor basal se obtiene a partir del último valor de FGe disponible antes de comenzar el tratamiento.

Mejoría/empeoramiento: en comparación con el estadio de la enfermedad renal crónica en el momento basal.

* Los intervalos de confianza del 95 % (IC del 95 %) se basan en los límites de confianza exactos mediante el método de Clopper-Pearson. ^a Se excluyen los pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 1 en el

momento basal, ya que no es posible que mejoren. ^b Se excluyen los pacientes en estadio 5 en el momento basal, ya que no pueden empeorar.

Abreviaturas: FGe = filtración glomerular estimada; LDH = lactato deshidrogenasa; MAT = microangiopatía trombótica.

Población pediátrica

Ravulizumab SC no se ha evaluado en pacientes pediátricos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad estimada de la formulación subcutánea de ravulizumab es aproximadamente del 79 % en pacientes adultos con HPN. Las concentraciones terapéuticas se alcanzan inmediatamente después de la primera dosis del tratamiento con ravulizumab.

Distribución

El volumen de distribución medio (desviación estándar [DE]) en el estado estacionario en los pacientes tratados con ravulizumab por vía intravenosa (es decir, pacientes con HPN; pacientes adultos y pediátricos con SHUa) y en los pacientes tratados con ravulizumab por vía subcutánea (es decir, pacientes adultos con HPN) se presentan en la Tabla 11.

Biotransformación y eliminación

Al tratarse de un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina gamma (IgG), se espera que ravulizumab se metabolice de la misma forma que cualquier IgG endógena (degradación para formar aminoácidos y péptidos pequeños por vías catabólicas) y se someta a una eliminación similar. Ravulizumab contiene solo aminoácidos naturales y no tiene metabolitos activos conocidos. La semivida de eliminación terminal y el aclaramiento medios de ravulizumab en los pacientes tratados con ravulizumab por vía intravenosa (es decir, pacientes adultos con HPN; pacientes adultos y pediátricos con SHUa) y en los pacientes tratados con ravulizumab por vía subcutánea (es decir, pacientes adultos con HPN) se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11. Parámetros de la distribución, de la biotransformación y de la eliminación tras el tratamiento con ravulizumab

| | Pacientes adultos con HPN (IV) | Pacientes adultos con HPN (SC) | Pacientes adultos y pediátricos con SHUa (IV) |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|--|
| Volumen de distribución en estado estacionario (litros) Media (DE) | 5,35 (0,92) | 5,30 (0,95) | 5,22 (1,85) |
| Semivida de eliminación terminal (días) Media (DE) | 49,7 (9,0) | 52,4 (9,72) | 51,8 (16,2) |
| Aclaramiento (litros/día) Media (DE) | 0,08 (0,022) | 0,07 (0,02) | 0,08 (0,04) |

Linealidad/No linealidad

Dentro del intervalo de dosis y pauta posológica estudiado, ravulizumab mostró una farmacocinética (FC) proporcional a la dosis y lineal en el tiempo.

Poblaciones especiales

Peso

El peso corporal es una covariable significativa en la FC de ravulizumab en los pacientes con HPN y SHUa.

No se ha realizado ningún ensayo formal sobre el efecto del sexo, la raza, la edad (geriátrica) o la insuficiencia hepática o renal en la farmacocinética de ravulizumab. Sin embargo, según una evaluación de FC poblacional, no se identificó ningún impacto del sexo, la edad, la raza y la función hepática o renal en la FC de ravulizumab en los pacientes con HPN o SHUa, por lo que no se considera necesario ajustar la dosis.

Se ha estudiado la farmacocinética de ravulizumab IV en pacientes con SHUa con diversos grados de insuficiencia renal y edad, incluidos pacientes en diálisis. No se han observado diferencias en los parámetros farmacocinéticos de estas subpoblaciones, incluidos los pacientes con proteinuria.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción en animales con ravulizumab, pero se realizaron en ratones con un anticuerpo inhibidor del complemento murino sustitutivo, BB5.1. No se observaron efectos claramente relacionados con el tratamiento ni efectos adversos en los estudios de toxicología para la reproducción con el anticuerpo murino sustitutivo en ratones. 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 (aproximadamente 4 veces la dosis máxima de ravulizumab recomendada en humanos, en función de una comparativa del peso corporal). Sin embargo, la exposición no aumentó la pérdida fetal o la muerte neonatal.

No se han realizado estudios con animales para evaluar el potencial genotóxico y carcinogénico de ravulizumab.

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios preclínicos utilizando una molécula murina sustitutiva, BB5.1, en ratones.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato de sodio dibásico heptahidratado
Fosfato de sodio monobásico monohidratado
Polisorbato 80
Arginina
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C)
No congelar.

No se debe agitar ni dejar caer la solución inyectable en cartucho precargado.
Conservar el cartucho precargado en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Una vez sacado de la nevera, Ultomiris se puede conservar en la caja original a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C durante un máximo de 3 días. No volver a meter en la nevera. En caso de no utilizar, desechar después de 3 días.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tamaño de envase de un cartucho precargado y un inyector corporal por caja.

3,5 ml de solución estéril en un cartucho precargado para un solo uso (polímero de olefina cíclico con tabique de elastómero y pistón) con una cápsula de cierre de resina. El cartucho precargado se ensambla con un conjunto de rosca telescópica (TSA).

El conjunto de cartucho precargado está envasado junto con un inyector corporal. El inyector corporal está diseñado para su uso únicamente con el conjunto de cartucho precargado de 3,5 ml suministrado.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
FRANCIA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1371/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 02/julio/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies U.S.A., Inc.
6051 George Watts Hill Drive
Research Triangle Park, North Carolina 27709
ESTADOS UNIDOS

Patheon Biologics LLC
4766 La Guardia Drive
St. Louis, Missouri 63134
ESTADOS UNIDOS

Lonza Biologics Porriño, S.L.
C/ La Relba, s/n.
Porriño
Pontevedra 36400
ESPAÑA

Alexion Pharma International Operations Limited
Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF)
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15, D15 R925
IRLANDA

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Alexion Pharma International Operations Limited
Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF)
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15, D15 R925
IRLANDA

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth A91 P9KD
IRLANDA

Almac Pharma Services Limited
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Armagh BT63 5QD
REINO UNIDO

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento/uso de Ultomiris en cada Estado miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato del programa informativo y de distribución controlada, que incluye los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la autoridad nacional competente.

El programa informativo y de distribución controlada tiene por objeto la educación y la instrucción de los profesionales sanitarios/pacientes sobre la detección, el control cuidadoso y/o el manejo adecuado de problemas de seguridad seleccionados asociados a Ultomiris.

El TAC se asegurará de que en cada Estado miembro donde se comercialice Ultomiris, todos los profesionales sanitarios que vayan a prescribir, dispensar o usar Ultomiris y todos los pacientes que vayan a utilizarlo tengan acceso o reciban el siguiente paquete informativo que se distribuirá a través de organismos profesionales:

- Material informativo para médicos.
- Paquete informativo para pacientes.

El material educacional para médicos debe contener:

- Ficha técnica.
- Guía para profesionales sanitarios.

La guía para profesionales sanitarios deberá contener los siguientes elementos clave:

- Abordar los riesgos de infección meningocócica, hemólisis grave tras la suspensión del

medicamento en pacientes con HPN, las complicaciones graves de la MAT en pacientes con SHUa tras la interrupción del tratamiento con ravulizumab, inmunogenicidad, infecciones graves, neoplasias malignas y anomalías hematológicas en pacientes con HPN, y uso durante el embarazo y la lactancia.

- El tratamiento con ravulizumab incrementa el riesgo de infecciones por *N. meningitidis*.
- Se debe monitorizar a todos los pacientes para detectar signos de meningitis.
- La necesidad de vacunar a todos los pacientes contra *N. meningitidis* dos semanas antes de iniciar el tratamiento con ravulizumab y/o de recibir tratamiento antibiótico profiláctico.
- El riesgo de inmunogenicidad y consejos de monitorización posperfusión.
- El riesgo de desarrollar anticuerpos contra ravulizumab.
- No hay datos clínicos relativos al uso en mujeres embarazadas. Solo se debe administrar ravulizumab a una mujer embarazada en casos claramente necesarios. La necesidad de utilizar métodos anticonceptivos efectivos en mujeres en edad fértil durante el tratamiento y hasta ocho meses después del mismo. Los pacientes varones no deben tener hijos ni donar esperma hasta ocho meses después del tratamiento. Se debe interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y hasta ocho meses después del mismo.
- El riesgo de hemólisis graves tras la interrupción del tratamiento con ravulizumab y criterios de aplazamiento de la administración, con los controles previstos postratamiento y propuesta de su manejo (solo para HPN).
- El riesgo de complicaciones graves de la MAT tras la interrupción del tratamiento con ravulizumab y el aplazamiento de la administración, de sus signos y síntomas, y el control y manejo (solo para SHUa).
- La necesidad de explicar y asegurarse de que los pacientes han entendido:
 - El riesgo del tratamiento con ravulizumab (incluidos los posibles riesgos de neoplasias malignas y anomalías hematológicas en pacientes con HPN e infecciones graves)
 - Los signos y síntomas de la infección meningocócica y qué medidas se deben tomar
 - Las guías de información a pacientes/padres y sus contenidos
 - La necesidad de llevar consigo la tarjeta para el paciente y de informar al profesional sanitario de que está siendo tratado con ravulizumab
 - La necesidad de recibir vacunación y/o profilaxis antibiótica antes del tratamiento
 - Ser incluido en los registros de HPN y SHUa
- Detalles del registro de HPN y del registro de SHUa, y de cómo incluir pacientes.

El paquete informativo para pacientes/padres debe contener:

- Prospecto.
- Una guía de información a pacientes.
- Una guía de información a padres.
- Una tarjeta para el paciente.
- **La guía de información a pacientes** deberá contener los siguientes mensajes clave:
 - Abordar los riesgos de infección meningocócica, hemólisis grave tras la suspensión del medicamento en pacientes con HPN, las complicaciones graves de la MAT en pacientes con SHUa tras la interrupción del tratamiento con ravulizumab, inmunogenicidad, infecciones graves, neoplasias malignas y las anomalías hematológicas en pacientes con HPN, y uso durante el embarazo y la lactancia.
 - El tratamiento con ravulizumab aumenta el riesgo de infecciones por *N. meningitidis*.
 - Los signos y síntomas de la infección meningocócica y la necesidad de obtener atención médica urgentemente.
 - La necesidad de llevar siempre consigo la tarjeta de seguridad del paciente y de decirle a cualquier profesional sanitario que le atienda de que está siendo tratado con ravulizumab.
 - La importancia de la vacunación antimeningocócica antes del tratamiento y/o de recibir la profilaxis antibiótica.
 - El riesgo de inmunogenicidad con ravulizumab, incluyendo anafilaxis, y la necesidad de seguimiento clínico después de la perfusión.
 - La necesidad de utilizar métodos anticonceptivos efectivos en mujeres en edad fértil durante el tratamiento y hasta ocho meses después del mismo, y que se debe interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y hasta ocho meses después del mismo. Los

pacientes varones no deben tener hijos ni donar espermatozoides hasta ocho meses después del tratamiento.

- El riesgo de hemólisis grave tras la interrupción/aplazamiento del tratamiento con ravulizumab, de sus signos y síntomas y la recomendación de consultar al médico antes de interrumpir/posponer la administración de ravulizumab (solo para HPN).
- El riesgo de complicaciones graves de la MAT tras la interrupción/aplazamiento de la administración de ravulizumab, de sus signos y síntomas, y la recomendación de consultar al médico antes de interrumpir/posponer la administración de ravulizumab (solo para SHUa).
- Los posibles riesgos de otras infecciones graves que no sean por *Neisseria*, neoplasias malignas y anomalías hematológicas en los pacientes con HPN tratados con ravulizumab.
- Ser incluido en los registros de HPN y SHUa.

La guía de información a padres (provista junto con la guía de información a pacientes, para la formulación intravenosa únicamente) deberá contener los siguientes mensajes clave:

- Abordar los riesgos de infección meningocócica e infecciones graves en recién nacidos y niños.
- **La tarjeta para el paciente** deberá contener los siguientes mensajes clave:
 - Signos y síntomas de la infección meningocócica.
 - Necesidad de buscar atención médica inmediata si tienen alguno de los síntomas descritos.
 - Declaración de que el paciente está recibiendo ravulizumab.
 - Información de contacto donde un profesional de la salud puede recibir más información.
 - La tarjeta para el paciente se debe conservar durante 8 meses tras la administración de la última dosis de ravulizumab.

El TAC enviará anualmente a los médicos prescriptores o farmacéuticos que receten/dispensen ravulizumab un recordatorio para que el médico prescriptor/farmacéutico compruebe si la (re)vacunación contra *Neisseria meningitidis* es necesaria para sus pacientes tratados con ravulizumab.

El TAC se asegurará de que en cada Estado miembro donde se comercialice Ultomiris se haya implementado un sistema dirigido al control de la distribución de Ultomiris que vaya más allá del nivel de medidas de minimización de riesgos de rutina. Se deben satisfacer los siguientes requerimientos antes de dispensar el medicamento:

- Presentación de la confirmación escrita de que el paciente está vacunado frente a todos los serotipos disponibles de infección meningocócica, de infección por *N. meningitidis* y/o ha recibido tratamiento antibiótico profiláctico de acuerdo con las directrices nacionales de vacunación.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Etiqueta de la caja de 300 mg/30 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión
ravulizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de 30 ml contiene 300 mg de ravulizumab.
(10 mg/ml)

Tras la dilución con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable, la concentración final de la solución es de 5 mg/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Fosfato de sodio dibásico heptahidratado, fosfato de sodio monobásico monohidratado, cloruro de sodio, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.
Para más información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa tras la dilución.
No mezclar con Ultomiris 1100 mg/11 ml (100 mg/ml) o Ultomiris 300 mg/3 ml (100 mg/ml).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1371/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Vial de 300 mg/30 ml de vidrio de tipo I para un solo uso

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado estéril
ravulizumab
(10 mg/ml)
IV tras la dilución.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Etiqueta de la caja de 1100 mg/11 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrado para solución para perfusión
ravulizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de 11 ml contiene 1100 mg de ravulizumab.
(100 mg/ml)

Tras la dilución con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable, la concentración final de la solución es de 50 mg/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Fosfato de sodio dibásico heptahidratado, fosfato de sodio monobásico monohidratado, polisorbato 80, arginina, sacarosa, y agua para preparaciones inyectables.
Para más información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa tras la dilución.
No mezclar con Ultomiris 300 mg/30 ml (10 mg/ml).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1371/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Vial de 1100 mg/11 ml de vidrio de tipo I para un solo uso

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrado estéril
ravulizumab
(100 mg/ml)
IV tras la dilución.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Etiqueta de la caja de 300 mg/3 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ultomiris 300 mg/3 ml concentrado para solución para perfusión
ravulizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de 3 ml contiene 300 mg de ravulizumab.
(100 mg/ml)

Tras la dilución con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable, la concentración final de la solución es de 50 mg/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Fosfato de sodio dibásico heptahidratado, fosfato de sodio monobásico monohidratado, polisorbato 80, arginina, sacarosa, y agua para preparaciones inyectables.
Para más información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa tras la dilución.
No mezclar con Ultomiris 300 mg/30 ml (10 mg/ml).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1371/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Vial de 300 mg/3 ml de vidrio de tipo I para un solo uso

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Ultomiris 300 mg/3 ml **concentrado estéril**
ravulizumab
(100 mg/ml)
IV tras la dilución.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN CORPORAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ultomiris 245 mg solución inyectable en cartucho
ravulizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un cartucho precargado de 3,5 ml contiene 245 mg de ravulizumab.
(70 mg/ml)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Fosfato de sodio dibásico heptahidratado, fosfato de sodio monobásico monohidratado, polisorbato 80, arginina, sacarosa, y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

Esta caja contiene 1 cartucho y 1 inyector corporal para un solo uso.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea únicamente.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en la caja original para protegerlo de la luz.
No agitar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1371/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Ultomiris 245 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL CARTUCHO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Ultomiris 245 mg inyectable
ravulizumab
Vía subcutánea únicamente

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión ravulizumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ultomiris y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ultomiris
3. Cómo usar Ultomiris
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ultomiris
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ultomiris y para qué se utiliza

Qué es Ultomiris

Ultomiris es un medicamento que contiene el principio activo ravulizumab y pertenece a la clase de medicamentos llamados anticuerpos monoclonales, que se unen a una diana específica del organismo. Ravulizumab ha sido diseñado para que se una a la proteína del complemento C5, que es parte del sistema de defensa del organismo llamado el “sistema del complemento”.

Para qué se utiliza Ultomiris

Ultomiris se utiliza para tratar a pacientes adultos y niños con un peso corporal igual o superior a 10 kg con una enfermedad denominada hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), lo que incluye a pacientes que no han sido tratados con un inhibidor del complemento, y a pacientes que han recibido eculizumab durante al menos los últimos 6 meses. En los pacientes con HPN, el sistema del complemento es hiperactivo y ataca los glóbulos rojos, lo que provoca una reducción del número de glóbulos rojos (anemia), cansancio, dificultad funcional, dolor, dolor abdominal, orina de color oscuro, falta de aliento, dificultad para tragar, disfunción eréctil y coágulos en la sangre. Al unirse y bloquear la proteína C5 del complemento, este medicamento puede impedir que las proteínas del complemento ataquen los glóbulos rojos y, así, controlar los síntomas de la enfermedad.

Ultomiris también se utiliza para tratar a pacientes adultos y niños con un peso igual o superior a 10 kg con una enfermedad que afecta el sistema sanguíneo y los riñones, que se denomina síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), lo que incluye a pacientes que no han sido tratados con un inhibidor del complemento y a los pacientes que han recibido eculizumab durante al menos 3 meses. En los pacientes con SHUa, los riñones y los vasos sanguíneos, incluidas las plaquetas, pueden inflamarse, lo que puede provocar una reducción del número de células sanguíneas (trombocitopenia y anemia), la reducción o pérdida de la función renal, la formación de coágulos en la sangre, cansancio y dificultad funcional. Ultomiris puede bloquear la respuesta inflamatoria del organismo, así como su capacidad de atacar y destruir sus propios vasos sanguíneos vulnerables y, de este modo, controlar los síntomas de la enfermedad, como la lesión en los riñones, entre otros.

Ultomiris también se utiliza para tratar a pacientes adultos con un tipo de enfermedad que afecta a los músculos, denominada miastenia gravis generalizada (MGg). En los pacientes con MGg, el sistema inmunitario puede atacar y dañar los propios músculos, lo que puede dar lugar a una debilidad muscular importante, alteraciones de la visión y la movilidad, dificultad para respirar, fatiga extrema, riesgo de aspiración y un marcado deterioro en las actividades de la vida diaria. Ultomiris puede bloquear la respuesta inflamatoria del organismo y su capacidad de atacar y destruir los propios músculos y mejorar así la contracción muscular, reduciendo los síntomas de la enfermedad y el impacto de la misma en las actividades de la vida diaria. Ultomiris está indicado específicamente para pacientes que continúan siendo sintomáticos a pesar del tratamiento con otras terapias.

Ultomiris también se utiliza para tratar a pacientes adultos con una enfermedad del sistema nervioso central que afecta principalmente a los nervios ópticos (del ojo) y a la médula espinal denominada trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO). En los pacientes con TENMO, los nervios ópticos y la médula espinal son atacados y dañados por el funcionamiento incorrecto del sistema inmunitario, lo que puede llevar a la pérdida de visión en uno o ambos ojos, debilidad o pérdida de movimiento en las piernas o los brazos, espasmos dolorosos, pérdida de sensibilidad, problemas con la función de la vejiga y el intestino y grandes dificultades con las actividades de la vida diaria. Ultomiris puede bloquear la respuesta inmunitaria anormal del organismo y su capacidad para atacar y destruir sus propios nervios ópticos y médula espinal, lo que reduce el riesgo de recaída o crisis de TENMO.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ultomiris

No use Ultomiris

- si es alérgico a ravulizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si no se ha vacunado contra la infección meningocócica;
- si tiene una infección meningocócica.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Ultomiris.

Síntomas de infecciones meningocócicas y otras infecciones por *Neisseria*

Dado que el medicamento bloquea el sistema del complemento, que forma parte de las defensas del organismo contra las infecciones, el uso de Ultomiris aumenta el riesgo de infección meningocócica causada por *Neisseria meningitidis*. Se trata de infecciones graves que afectan al revestimiento del cerebro, lo que puede producir inflamación del cerebro (encefalitis) y se pueden extender a la sangre y al organismo (sepsis).

Consulte a su médico antes de comenzar a usar Ultomiris para asegurarse de que le vacunen contra *Neisseria meningitidis* al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento. Si no puede vacunarse 2 semanas antes, el médico le recetará antibióticos para reducir el riesgo de infección hasta dos semanas después de haber sido vacunado. Asegúrese de que su vacunación meningocócica está al día. También debe tener en cuenta que es posible que la vacunación no impida siempre este tipo de infección. De acuerdo con las recomendaciones nacionales, su médico puede considerar necesario tomar medidas complementarias para evitar la infección.

Síntomas de la infección meningocócica

Dada la importancia de identificar y tratar rápidamente la infección meningocócica en los pacientes que reciben Ultomiris, se le entregará una “tarjeta para el paciente”, que deberá llevar siempre con usted, que contiene un listado de los signos y síntomas relevantes de la infección/sepsis/encefalitis meningocócicas.

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

- dolor de cabeza con náuseas o vómitos;
- dolor de cabeza y fiebre;

- dolor de cabeza con rigidez del cuello o la espalda;
- fiebre;
- fiebre y erupción;
- confusión;
- dolor muscular con síntomas tipo gripal;
- sensibilidad ocular a la luz.

Tratamiento de la infección meningocócica durante los viajes

Si tiene previsto viajar a una región donde no pueda ponerse en contacto con su médico o donde no podrá recibir tratamiento médico durante algún tiempo, su médico puede recetarle un antibiótico contra *Neisseria meningitidis* para que lo lleve con usted. Si presenta cualquiera de los síntomas descritos anteriormente, debe tomar el ciclo de antibióticos de la forma prescrita. Recuerde que aun así tiene que acudir a un médico lo antes posible, aunque se encuentre mejor después de tomar el antibiótico.

Infecciones

Antes de usar Ultomiris, informe a su médico si tiene alguna infección.

Reacciones asociadas a la perfusión

Cuando se administra Ultomiris, puede presentar reacciones asociadas a la perfusión (goteo) como dolor de cabeza, dolor de la parte baja de la espalda y dolor asociado a la perfusión. Algunos pacientes pueden presentar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluida anafilaxia, una reacción alérgica grave que produce dificultad para respirar o mareos).

Niños y adolescentes

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

Pacientes de edad avanzada

No se requieren precauciones especiales para el tratamiento de pacientes de 65 años o más, aunque la experiencia con Ultomiris en pacientes de edad avanzada con HPN, SHUa o TENMO en estudios clínicos es limitada.

Otros medicamentos y Ultomiris

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Mujeres en edad fértil

No se conocen los efectos del medicamento en el feto. Por lo tanto, se deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 8 meses tras finalizar el tratamiento en las mujeres en edad fértil.

Embarazo/Lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No se recomienda Ultomiris durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivos.

Conducción y uso de máquinas

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

Ultomiris contiene sodio

Una vez diluido con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable, este medicamento contiene 2,65 g de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en 720 ml a la dosis máxima. Esto equivale al 133 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto. Debe tenerlo en cuenta si usted está siguiendo una dieta baja en sodio.

3. Cómo usar Ultomiris

Al menos 2 semanas antes de empezar el tratamiento con Ultomiris, su médico le administrará una vacuna contra las infecciones meningocócicas si no se ha vacunado anteriormente o si su vacunación no está al día. Si no puede vacunarse al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con Ultomiris, su médico le recetará antibióticos para reducir el riesgo de infección hasta 2 semanas después de haber sido vacunado.

Si su hijo es menor de 18 años, su médico le administrará una vacuna (si aún no lo ha hecho) contra *Haemophilus influenzae* e infecciones neumocócicas de acuerdo con las recomendaciones de vacunación locales vigentes para cada grupo de edad.

Instrucciones para el uso adecuado

Su médico calculará su dosis de Ultomiris, basándose en su peso corporal, como se muestra en la Tabla 1. La primera dosis se llama dosis de carga. Dos semanas después de recibir la dosis de carga, le administrarán una dosis de mantenimiento de Ultomiris, que se repetirá a continuación una vez cada 8 semanas para los pacientes que pesen más de 20 kg y cada 4 semanas para los pacientes que pesen menos de 20 kg.

Si anteriormente recibía Ultomiris por vía subcutánea (administrado bajo la piel mediante un inyector corporal), no es necesaria una dosis de carga. La dosis de mantenimiento intravenosa de Ultomiris se debe administrar 1 semana después de la última dosis de la formulación subcutánea de Ultomiris.

Si anteriormente recibía otro medicamento para la HPN, el SHUa, la MGg o el TENMO llamado eculizumab, la dosis de carga se debe administrar 2 semanas después de la última perfusión de eculizumab.

Tabla 1. Pauta posológica de Ultomiris basada en el peso

| Intervalo de peso corporal (kg) | Dosis de carga (mg) | Dosis de mantenimiento (mg) |
|--|----------------------------|------------------------------------|
| 10 a menos de 20 ^a | 600 | 600 |
| 20 a menos de 30 ^a | 900 | 2100 |
| 30 a menos de 40 ^a | 1200 | 2700 |
| 40 a menos de 60 | 2400 | 3000 |
| 60 a menos de 100 | 2700 | 3300 |
| más de 100 | 3000 | 3600 |

^a Para pacientes con HPN y SHUa únicamente.

Ultomiris se administra mediante perfusión (goteo) en una vena. La perfusión durará aproximadamente 2 horas.

Si recibe más Ultomiris del que debe

Si sospecha que le han administrado accidentalmente una dosis de Ultomiris mayor de la prescrita, póngase en contacto con su médico para que le asesore.

Si olvidó una cita para recibir Ultomiris

Si olvidó una cita, póngase en contacto con su médico inmediatamente para que le asesore y consulte la sección “Si interrumpe el tratamiento con Ultomiris” a continuación.

Si interrumpe el tratamiento con Ultomiris para la HPN

Si interrumpe o deja el tratamiento con Ultomiris, es posible que los síntomas de la HPN reaparezcan con mayor gravedad. Su médico le comentará los posibles efectos adversos y le explicará los riesgos. Además, le realizará un seguimiento estricto durante al menos 16 semanas.

Los riesgos de interrumpir el tratamiento con Ultomiris incluyen un aumento de la destrucción de los glóbulos rojos, que puede producir lo siguiente:

- un aumento en sus niveles de lactato deshidrogenasa (LDH), un marcador de laboratorio de la destrucción de los glóbulos rojos;
- un descenso notable del número de glóbulos rojos (anemia);
- orina de color oscuro;
- fatiga;
- dolor abdominal;
- falta de aliento;
- dificultad para tragar;
- disfunción eréctil (impotencia);
- confusión o cambio en el nivel de alerta;
- dolor torácico o angina;
- un aumento de los niveles séricos de creatinina (problemas con los riñones); o
- trombosis (coágulos en la sangre).

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

Si interrumpe el tratamiento con Ultomiris para el SHUa

Si interrumpe o deja el tratamiento con Ultomiris, es posible que los síntomas del SHUa reaparezcan. Su médico le comentará los posibles efectos adversos y le explicará los riesgos. Además, le realizará un seguimiento estricto.

Los riesgos de interrumpir el tratamiento con Ultomiris incluyen un aumento del daño de los vasos sanguíneos pequeños, que puede producir lo siguiente:

- un descenso notable del número de plaquetas (trombocitopenia);
- un aumento notable de la destrucción de los glóbulos rojos;
- un aumento en sus niveles de lactato deshidrogenasa (LDH), un marcador de laboratorio de la destrucción de los glóbulos rojos;
- reducción de la micción (problemas con los riñones);
- un aumento de los niveles séricos de creatinina (problemas con los riñones);
- confusión o cambio en el nivel de alerta;
- cambios en la vista;
- dolor torácico o angina;
- falta de aliento;
- dolor abdominal, diarrea; o
- trombosis (coágulos en la sangre).

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

Si interrumpe el tratamiento con Ultomiris para la MGg

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

Si interrumpe el tratamiento con Ultomiris para el TENMO

Si interrumpe o deja el tratamiento con Ultomiris, es posible que los síntomas del TENMO reaparezcan. Consulte a su médico antes de interrumpir el tratamiento con Ultomiris. Su médico le comentará los posibles efectos adversos y los riesgos. Además, le realizará un seguimiento estricto.

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Su médico le comentará los posibles efectos adversos y le explicará los riesgos y beneficios de Ultomiris antes de comenzar el tratamiento.

El efecto adverso más grave es la infección meningocócica, que incluye sepsis meningocócica y encefalitis meningocócica.

Si presenta cualquiera de los síntomas de infección meningocócica (ver sección 2 Síntomas de infección meningocócica), informe inmediatamente a su médico.

Si no está seguro de lo que son los efectos adversos que se indican a continuación, pida a su médico que se los explique.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza
- Diarrea, náuseas, dolor abdominal
- Fiebre (pirexia), cansancio (fatiga)
- Infección del tracto respiratorio superior
- Resfriado común (nasofaringitis)
- Dolor de espalda, dolor articular (artralgia)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Mareo
- Vómitos, molestias estomacales después de las comidas (dispepsia)
- Urticaria, erupción, picor en la piel (prurito)
- Dolor muscular (mialgia) y espasmos musculares
- Enfermedad de tipo gripal, escalofríos, debilidad (astenia)
- Reacción asociada a la perfusión
- Reacción alérgica (hipersensibilidad)
- Infección del tracto urinario

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Infección meningocócica
- Reacción alérgica grave que produce dificultad para respirar o mareos (reacción anafiláctica)
- Infección gonocócica

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ultomiris

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Tras la dilución con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable, el medicamento se debe utilizar inmediatamente, o en 24 horas si se ha conservado en nevera o en 6 horas si se ha conservado a temperatura ambiente.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ultomiris

- El principio activo es ravulizumab. Cada vial de solución contiene 300 mg de ravulizumab.
- Los demás componentes son: fosfato de sodio dibásico heptahidratado, fosfato de sodio monobásico monohidratado, cloruro de sodio, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Este medicamento contiene sodio (ver sección 2 “Ultomiris contiene sodio”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Ultomiris se presenta como un concentrado para solución para perfusión (30 ml en un vial; tamaño de envase de 1).

Ultomiris es una solución transparente a translúcida, de color ligeramente blanquecino y prácticamente libre de partículas.

Titular de la autorización de comercialización

Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Francia

Responsable de la fabricación

Alexion Pharma International Operations Limited
Alexion Dublin Manufacturing Facility
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15, D15 R925
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

Alexion Pharma Nordics AB
Tlf: +46 0 8 557 727 50

Deutschland

Alexion Pharma Germany GmbH
Tel: +49 (0) 89 45 70 91 300

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

Alexion Pharma Spain, S.L.
Tel: +34 93 272 30 05

France

Alexion Pharma France SAS
Tél: +33 1 47 32 36 21

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

Alexion Pharma Nordics AB
Sími: +46 0 8 557 727 50

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

Alexion Pharma Netherlands B.V.
Tel: +32 (0)2 548 36 67

Norge

Alexion Pharma Nordics AB
Tlf: +46 (0)8 557 727 50

Österreich

Alexion Pharma Austria GmbH
Tel: +41 44 457 40 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em Portugal
Tel: +34 93 272 30 05

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

Alexion Pharma Nordics AB
Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

Sverige

Alexion Pharma Nordics AB
Tel: +46 0 8 557 727 50

United Kingdom (Northern Ireland)

Alexion Europe SAS
Tel: +44 (0) 800 028 4394

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Instrucciones de uso para profesionales sanitarios
Manipulación de Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión

1- ¿Cómo se suministra Ultomiris?

Cada vial de Ultomiris contiene 300 mg de principio activo en 30 ml de solución de producto.

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

2- Antes de administrar el medicamento

La dilución se debe realizar de acuerdo con las normas de buenas prácticas, especialmente en lo referente a la asepsia.

En ausencia de estudios de compatibilidad, Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión no debe mezclarse con Ultomiris 300 mg/3 ml o 1100 mg/11 ml concentrados para solución para perfusión.

Ultomiris debe ser preparado por un profesional sanitario cualificado usando una técnica aséptica.

- Inspeccione visualmente la solución de Ultomiris para comprobar que no presenta partículas o cambios de color.
- Extraiga del vial o los viales la cantidad necesaria de Ultomiris utilizando una jeringa estéril.
- Transfiera la dosis recomendada a una bolsa para perfusión.
- Diluya Ultomiris hasta alcanzar una concentración final de 5 mg/ml (concentración inicial dividida por 2) añadiendo la cantidad adecuada de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable a la perfusión conforme a las instrucciones de la siguiente tabla.

Tabla 1. Tabla de referencia de administración de la dosis de carga

| Intervalo de peso corporal (kg) ^a | Dosis de carga (mg) | Volumen de Ultomiris (ml) | Volumen de diluyente de NaCl ^b (ml) | Volumen total (ml) | Duración mínima de la perfusión Minutos (horas) |
|--|---------------------|---------------------------|--|--------------------|--|
| ≥10 a <20 ^c | 600 | 60 | 60 | 120 | 113 (1,9) |
| ≥20 a <30 ^c | 900 | 90 | 90 | 180 | 86 (1,5) |
| ≥30 a <40 ^c | 1200 | 120 | 120 | 240 | 77 (1,3) |
| ≥40 a <60 | 2400 | 240 | 240 | 480 | 114 (1,9) |
| ≥60 a <100 | 2700 | 270 | 270 | 540 | 102 (1,7) |
| ≥100 | 3000 | 300 | 300 | 600 | 108 (1,8) |

^a Peso corporal en el momento del tratamiento.

^b Ultomiris se debe diluir solo con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable.

^c Para las indicaciones de HPN y SHUa únicamente.

Tabla 2. Tabla de referencia de administración de la dosis de mantenimiento

| Intervalo de peso corporal (kg) ^a | Dosis de mantenimiento (mg) | Volumen de Ultomiris (ml) | Volumen de diluyente de NaCl ^b (ml) | Volumen total (ml) | Duración mínima de la perfusión Minutos (horas) |
|--|-----------------------------|---------------------------|--|--------------------|---|
| ≥10 a <20° | 600 | 60 | 60 | 120 | 113 (1,9) |
| ≥20 a <30° | 2100 | 210 | 210 | 420 | 194 (3,3) |
| ≥30 a <40° | 2700 | 270 | 270 | 540 | 167 (2,8) |
| ≥40 a <60 | 3000 | 300 | 300 | 600 | 140 (2,3) |
| ≥60 a <100 | 3300 | 330 | 330 | 660 | 120 (2,0) |
| ≥100 | 3600 | 360 | 360 | 720 | 132 (2,2) |

^a Peso corporal en el momento del tratamiento.

^b Ultomiris se debe diluir solo con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable.

^c Para las indicaciones de HPN y SHUa únicamente.

Tabla 3. Tabla de referencia de administración de la dosis complementaria

| Intervalo de peso corporal (kg) ^a | Dosis complementaria (mg) | Volumen de ULTOMIRIS (ml) | Volumen de diluyente de NaCl ^b (ml) | Volumen total (ml) | Duración mínima de la perfusión Minutos (horas) |
|--|---------------------------|---------------------------|--|--------------------|---|
| ≥40 a <60 | 600 | 60 | 60 | 120 | 30 (0,5) |
| | 1200 | 120 | 120 | 240 | 60 (1,0) |
| | 1500 | 150 | 150 | 300 | 72 (1,2) |
| ≥60 a <100 | 600 | 60 | 60 | 120 | 23 (0,4) |
| | 1500 | 150 | 150 | 300 | 60 (1,0) |
| | 1800 | 180 | 180 | 360 | 65 (1,1) |
| ≥100 | 600 | 60 | 60 | 120 | 22 (0,4) |
| | 1500 | 150 | 150 | 300 | 60 (1,0) |
| | 1800 | 180 | 180 | 360 | 65 (1,1) |

^a Peso corporal en el momento del tratamiento.

^b Ultomiris se debe diluir solo con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable.

- Agite suavemente la bolsa de perfusión con la solución diluida de Ultomiris para asegurarse de que el medicamento y el diluyente queden bien mezclados. Ultomiris no se debe agitar.
- Se debe dejar que la solución diluida alcance la temperatura ambiente (18 °C–25 °C) antes de administrarla, dejándola expuesta al aire ambiente durante aproximadamente 30 minutos.
- La solución diluida no se debe calentar en el microondas ni en otra fuente de calor que no sea la temperatura ambiente.
- Deseche cualquier parte del medicamento que haya quedado en el vial, ya que no contiene conservantes.
- La solución preparada se debe administrar inmediatamente después de la preparación. La perfusión se debe administrar a través de un filtro de 0,2 µm.
- Si el medicamento no se utiliza inmediatamente después de la dilución, los tiempos de conservación no deben superar las 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C o 6 horas a temperatura ambiente teniendo en cuenta el tiempo de perfusión previsto.

3- Administración

- No administrar Ultomiris mediante inyección intravenosa directa ni en inyección en bolus.
- Ultomiris solo se debe administrar mediante perfusión intravenosa.
- La solución diluida de Ultomiris se administrará por perfusión intravenosa durante 2 horas aproximadamente utilizando una bomba de tipo jeringa o una bomba de perfusión. No es necesario proteger la solución de Ultomiris diluida de la luz durante su administración al paciente.

El paciente debe permanecer en observación durante una hora después de la perfusión. Si se produce un efecto adverso durante la administración de Ultomiris, se puede interrumpir o reducir la velocidad de la perfusión, a discreción del médico.

4- Condiciones especiales de conservación y manipulación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrado para solución para perfusión ravulizumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ultomiris y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ultomiris
3. Cómo usar Ultomiris
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ultomiris
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ultomiris y para qué se utiliza

Qué es Ultomiris

Ultomiris es un medicamento que contiene el principio activo ravulizumab y pertenece a la clase de medicamentos llamados anticuerpos monoclonales, que se unen a una diana específica del organismo. Ravulizumab ha sido diseñado para que se una a la proteína del complemento C5, que es parte del sistema de defensa del organismo llamado el “sistema del complemento”.

Para qué se utiliza Ultomiris

Ultomiris se utiliza para tratar a pacientes adultos y niños con un peso corporal igual o superior a 10 kg con una enfermedad denominada hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), lo que incluye a pacientes que no han sido tratados con un inhibidor del complemento y a pacientes que han recibido eculizumab durante al menos los últimos 6 meses. En los pacientes con HPN, el sistema del complemento es hiperactivo y ataca los glóbulos rojos, lo que provoca una reducción del número de glóbulos rojos (anemia), cansancio, dificultad funcional, dolor, dolor abdominal, orina de color oscuro, falta de aliento, dificultad para tragar, disfunción eréctil y coágulos en la sangre. Al unirse y bloquear la proteína C5 del complemento, este medicamento puede impedir que las proteínas del complemento ataquen los glóbulos rojos y, así, controlar los síntomas de la enfermedad.

Ultomiris también se utiliza para tratar a pacientes adultos y niños con un peso igual o superior a 10 kg con una enfermedad que afecta el sistema sanguíneo y los riñones, que se denomina síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), incluidos los pacientes no tratados con un inhibidor del complemento y los pacientes que han recibido eculizumab durante al menos 3 meses. En los pacientes con SHUa, los riñones y los vasos sanguíneos, incluidas las plaquetas, pueden inflamarse, lo que puede provocar una reducción del número de células sanguíneas (trombocitopenia y anemia), la reducción o pérdida de la función renal, la formación de coágulos en la sangre, cansancio y dificultad funcional. Ultomiris puede bloquear la respuesta inflamatoria del organismo, así como su capacidad de atacar y destruir sus propios vasos sanguíneos vulnerables y, de este modo, controlar los síntomas de la enfermedad, como la lesión en los riñones, entre otros.

Ultomiris también se utiliza para tratar a pacientes adultos con un tipo de enfermedad que afecta a los músculos, denominada miastenia gravis generalizada (MGg). En los pacientes con MGg, el sistema inmunitario puede atacar y dañar los propios músculos, lo que puede dar lugar a una debilidad muscular importante, alteraciones de la visión y la movilidad, dificultad para respirar, fatiga extrema, riesgo de aspiración y un marcado deterioro en las actividades de la vida diaria. Ultomiris puede bloquear la respuesta inflamatoria del organismo y su capacidad de atacar y destruir los propios músculos y mejorar así la contracción muscular, reduciendo los síntomas de la enfermedad y el impacto de la misma en las actividades de la vida diaria. Ultomiris está indicado específicamente para pacientes que continúan siendo sintomáticos a pesar del tratamiento con otras terapias.

Ultomiris también se utiliza para tratar a pacientes adultos con una enfermedad del sistema nervioso central que afecta principalmente a los nervios ópticos (del ojo) y a la médula espinal denominada trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO). En los pacientes con TENMO, los nervios ópticos y la médula espinal son atacados y dañados por el funcionamiento incorrecto del sistema inmunitario, lo que puede llevar a la pérdida de visión en uno o ambos ojos, debilidad o pérdida de movimiento en las piernas o los brazos, espasmos dolorosos, pérdida de sensibilidad, problemas con la función de la vejiga y el intestino y grandes dificultades con las actividades de la vida diaria. Ultomiris puede bloquear la respuesta inmunitaria anormal del organismo y su capacidad para atacar y destruir sus propios nervios ópticos y médula espinal, lo que reduce el riesgo de recaída o crisis de TENMO.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ultomiris

No use Ultomiris

- si es alérgico a ravulizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si no se ha vacunado contra la infección meningocócica;
- si tiene una infección meningocócica.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Ultomiris.

Síntomas de infecciones meningocócicas y otras infecciones por *Neisseria*

Dado que el medicamento bloquea el sistema del complemento, que forma parte de las defensas del organismo contra las infecciones, el uso de Ultomiris aumenta el riesgo de infección meningocócica causada por *Neisseria meningitidis*. Se trata de infecciones graves que afectan al revestimiento del cerebro, lo que puede producir inflamación del cerebro (encefalitis), y se pueden extender a la sangre y al organismo (sepsis).

Consulte a su médico antes de comenzar a usar Ultomiris para asegurarse de que le vacunen contra *Neisseria meningitidis* al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento. Si no puede vacunarse 2 semanas antes, el médico le recetará antibióticos para reducir el riesgo de infección hasta dos semanas después de haber sido vacunado. Asegúrese de que su vacunación meningocócica está al día. También debe tener en cuenta que es posible que la vacunación no impida siempre este tipo de infección. De acuerdo con las recomendaciones nacionales, su médico puede considerar necesario tomar medidas complementarias para evitar la infección.

Síntomas de la infección meningocócica

Dada la importancia de identificar y tratar rápidamente la infección meningocócica en los pacientes que reciben Ultomiris, se le entregará una “tarjeta para el paciente”, que deberá llevar siempre con usted, que contiene un listado de los signos y síntomas relevantes de la infección/sepsis/encefalitis meningocócicas.

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

- dolor de cabeza con náuseas o vómitos;
- dolor de cabeza y fiebre;

- dolor de cabeza con rigidez del cuello o la espalda;
- fiebre;
- fiebre y erupción;
- confusión;
- dolor muscular con síntomas tipo gripal;
- sensibilidad ocular a la luz.

Tratamiento de la infección meningocócica durante los viajes

Si tiene previsto viajar a una región donde no pueda ponerse en contacto con su médico o donde no podrá recibir tratamiento médico durante algún tiempo, su médico puede recetarle un antibiótico contra *Neisseria meningitidis* para que lo lleve con usted. Si presenta cualquiera de los síntomas descritos anteriormente, debe tomar el ciclo de antibióticos de la forma prescrita. Recuerde que aun así tiene que acudir a un médico lo antes posible, aunque se encuentre mejor después de tomar el antibiótico.

Infecciones

Antes de usar Ultomiris, informe a su médico si tiene alguna infección.

Reacciones asociadas a la perfusión

Cuando se administra Ultomiris, puede presentar reacciones asociadas a la perfusión (goteo) como dolor de cabeza, dolor de la parte baja de la espalda y dolor asociado a la perfusión. Algunos pacientes pueden presentar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluida anafilaxia, una reacción alérgica grave que produce dificultad para respirar o mareos).

Niños y adolescentes

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

Pacientes de edad avanzada

No se requieren precauciones especiales para el tratamiento de pacientes de 65 años o más, aunque la experiencia con Ultomiris en pacientes de edad avanzada con HPN, SHUa o TENMO en estudios clínicos es limitada.

Otros medicamentos y Ultomiris

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Mujeres en edad fértil

No se conocen los efectos del medicamento en el feto. Por lo tanto, se deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 8 meses tras finalizar el tratamiento en las mujeres en edad fértil.

Embarazo/Lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No se recomienda Ultomiris durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivos.

Conducción y uso de máquinas

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

Ultomiris contiene sodio

Una vez diluido con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable, este medicamento contiene 0,18 g de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en 72 ml a la dosis máxima. Esto equivale al 9,1 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto. Debe tenerlo en cuenta si usted está siguiendo una dieta baja en sodio.

3. Cómo usar Ultomiris

Al menos 2 semanas antes de empezar el tratamiento con Ultomiris, su médico le administrará una vacuna contra las infecciones meningocócicas si no se ha vacunado anteriormente o si su vacunación no está al día. Si no puede vacunarse al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con Ultomiris, su médico le recetará antibióticos para reducir el riesgo de infección hasta 2 semanas después de haber sido vacunado.

Si su hijo es menor de 18 años, su médico le administrará una vacuna (si aún no lo ha hecho) contra *Haemophilus influenzae* e infecciones neumocócicas de acuerdo con las recomendaciones de vacunación locales vigentes para cada grupo de edad.

Instrucciones para el uso adecuado

Su médico calculará su dosis de Ultomiris, basándose en su peso corporal, como se muestra en la Tabla 1. La primera dosis se llama dosis de carga. Dos semanas después de recibir la dosis de carga, le administrarán una dosis de mantenimiento de Ultomiris, que se repetirá a continuación una vez cada 8 semanas para los pacientes que pesen más de 20 kg y cada 4 semanas para los pacientes que pesen menos de 20 kg.

Si anteriormente recibía Ultomiris por vía subcutánea (administrado bajo la piel mediante un inyector corporal), no es necesaria una dosis de carga. La dosis de mantenimiento intravenosa de Ultomiris se debe administrar 1 semana después de la última dosis de la formulación subcutánea de Ultomiris.

Si anteriormente recibía otro medicamento para la HPN, el SHUa, la MGg o el TENMO llamado eculizumab, la dosis de carga se debe administrar 2 semanas después de la última perfusión de eculizumab.

Tabla 1. Pauta posológica de Ultomiris basada en el peso

| Intervalo de peso corporal (kg) | Dosis de carga (mg) | Dosis de mantenimiento (mg) |
|---------------------------------|---------------------|-----------------------------|
| 10 a menos de 20 ^a | 600 | 600 |
| 20 a menos de 30 ^a | 900 | 2100 |
| 30 a menos de 40 ^a | 1200 | 2700 |
| 40 a menos de 60 | 2400 | 3000 |
| 60 a menos de 100 | 2700 | 3300 |
| más de 100 | 3000 | 3600 |

^a Para pacientes con HPN y SHUa únicamente.

Ultomiris se administra mediante perfusión (goteo) en una vena. La perfusión durará aproximadamente 45 minutos.

Si recibe más Ultomiris del que debe

Si sospecha que le han administrado accidentalmente una dosis de Ultomiris mayor de la prescrita, póngase en contacto con su médico para que le asesore.

Si olvidó una cita para recibir Ultomiris

Si olvidó una cita, póngase en contacto con su médico inmediatamente para que le asesore y consulte la sección “Si interrumpe el tratamiento con Ultomiris” a continuación.

Si interrumpe el tratamiento con Ultomiris para la HPN

Si interrumpe o deja el tratamiento con Ultomiris, es posible que los síntomas de la HPN reaparezcan con mayor gravedad. Su médico le comentará los posibles efectos adversos y le explicará los riesgos. Además, le realizará un seguimiento estricto durante al menos 16 semanas.

Los riesgos de interrumpir el tratamiento con Ultomiris incluyen un aumento de la destrucción de los glóbulos rojos, que puede producir lo siguiente:

- un aumento en sus niveles de lactato deshidrogenasa (LDH), un marcador de laboratorio de la destrucción de los glóbulos rojos;
- un descenso notable del número de glóbulos rojos (anemia);
- orina de color oscuro;
- fatiga;
- dolor abdominal;
- falta de aliento;
- dificultad para tragar;
- disfunción eréctil (impotencia);
- confusión o cambio en el nivel de alerta;
- dolor torácico o angina;
- un aumento de los niveles séricos de creatinina (problemas con los riñones); o
- trombosis (coágulos en la sangre).

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

Si interrumpe el tratamiento con Ultomiris para el SHUa

Si interrumpe o deja el tratamiento con Ultomiris, es posible que los síntomas del SHUa reaparezcan. Su médico le comentará los posibles efectos adversos y le explicará los riesgos. Además, le realizará un seguimiento estricto.

Los riesgos de interrumpir el tratamiento con Ultomiris incluyen un aumento del daño de los vasos sanguíneos pequeños, que puede producir lo siguiente:

- un descenso notable del número de plaquetas (trombocitopenia);
- un aumento notable de la destrucción de los glóbulos rojos;
- un aumento en sus niveles de lactato deshidrogenasa (LDH), un marcador de laboratorio de la destrucción de los glóbulos rojos;
- reducción de la micción (problemas con los riñones);
- un aumento de los niveles séricos de creatinina (problemas con los riñones);
- confusión o cambio en el nivel de alerta;
- cambios en la vista;
- dolor torácico o angina;
- falta de aliento;
- dolor abdominal, diarrea; o
- trombosis (coágulos en la sangre).

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

Si interrumpe el tratamiento con Ultomiris para la MGg

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

Si interrumpe el tratamiento con Ultomiris para el TENMO

Si interrumpe o deja el tratamiento con Ultomiris, es posible que los síntomas del TENMO reaparezcan. Consulte a su médico antes de interrumpir el tratamiento con Ultomiris. Su médico le comentará los posibles efectos adversos y los riesgos. Además, le realizará un seguimiento estricto.

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Su médico le comentará los posibles efectos adversos y le explicará los riesgos y beneficios de Ultomiris antes de comenzar el tratamiento.

El efecto adverso más grave es la infección meningocócica, que incluye sepsis meningocócica y encefalitis meningocócica.

Si presenta cualquiera de los síntomas de infección meningocócica (ver sección 2 Síntomas de infección meningocócica), informe inmediatamente a su médico.

Si no está seguro de lo que son los efectos adversos que se indican a continuación, pida a su médico que se los explique.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza
- Diarrea, náuseas, dolor abdominal
- Fiebre (pirexia), cansancio (fatiga)
- Infección del tracto respiratorio superior
- Resfriado común (nasofaringitis)
- Dolor de espalda, dolor articular (artralgia)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Mareo
- Vómitos, molestias estomacales después de las comidas (dispepsia)
- Urticaria, erupción, picor en la piel (prurito)
- Dolor muscular (mialgia) y espasmos musculares
- Enfermedad de tipo gripal, escalofríos, debilidad (astenia)
- Reacción asociada a la perfusión
- Reacción alérgica (hipersensibilidad)
- Infección del tracto urinario

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Infección meningocócica
- Reacción alérgica grave que produce dificultad para respirar o mareos (reacción anafiláctica)
- Infección gonocócica

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ultomiris

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Tras la dilución con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable, el medicamento se debe utilizar inmediatamente, o en 24 horas si se ha conservado en nevera o en 4 horas si se ha conservado a temperatura ambiente.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ultomiris

- El principio activo es ravulizumab. Cada vial de solución contiene 1100 mg de ravulizumab.
- Los demás componentes son: fosfato de sodio dibásico heptahidratado, fosfato de sodio monobásico monohidratado, polisorbato 80, arginina, sacarosa y agua para preparaciones inyectables.

Este medicamento contiene sodio (ver sección 2 “Ultomiris contiene sodio”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Ultomiris se presenta como un concentrado para solución para perfusión (11 ml en un vial; tamaño de envase de 1).

Ultomiris es una solución transparente a traslúcida, de color amarillento y prácticamente libre de partículas.

Titular de la autorización de comercialización

Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Francia

Responsable de la fabricación

Alexion Pharma International Operations Limited
Alexion Dublin Manufacturing Facility
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15, D15 R925
Irlanda

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth A91 P9KD
Irlanda

Almac Pharma Services Limited
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Armagh BT63 5QD
Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

Alexion Pharma Nordics AB
Tlf: +46 0 8 557 727 50

Deutschland

Alexion Pharma Germany GmbH
Tel: +49 (0) 89 45 70 91 300

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

Alexion Pharma Spain, S.L.
Tel: +34 93 272 30 05

France

Alexion Pharma France SAS
Tél: +33 1 47 32 36 21

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

Alexion Pharma Nordics AB
Sími: +46 0 8 557 727 50

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg

Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

Alexion Pharma Netherlands B.V.
Tel: +32 (0)2 548 36 67

Norge

Alexion Pharma Nordics AB
Tlf: +46 (0)8 557 727 50

Österreich

Alexion Pharma Austria GmbH
Tel: +41 44 457 40 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em Portugal
Tel: +34 93 272 30 05

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

Alexion Pharma Nordics AB
Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

Sverige

Alexion Pharma Nordics AB
Tel: +46 0 8 557 727 50

United Kingdom (Northern Ireland)

Alexion Europe SAS
Tel: +44 (0) 800 028 4394

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Instrucciones de uso para profesionales sanitarios **Manipulación de Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrado para solución para perfusión**

1- ¿Cómo se suministra Ultomiris?

Cada vial de Ultomiris contiene 1100 mg de principio activo en 11 ml de solución de producto.

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

2- Antes de administrar el medicamento

La dilución se debe realizar de acuerdo con las normas de buenas prácticas, especialmente en lo referente a la asepsia.

En ausencia de estudios de compatibilidad, Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrado para solución para perfusión no debe mezclarse con Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión.

Ultomiris debe ser preparado por un profesional sanitario cualificado usando una técnica aséptica.

- Inspeccione visualmente la solución de Ultomiris para comprobar que no presenta partículas o cambios de color.
- Extraiga del vial o los viales la cantidad necesaria de Ultomiris utilizando una jeringa estéril.
- Transfiera la dosis recomendada a una bolsa para perfusión.
- Diluya Ultomiris hasta alcanzar una concentración final de 50 mg/ml (concentración inicial dividida por 2) añadiendo la cantidad adecuada de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable a la perfusión conforme a las instrucciones de la siguiente tabla.

Tabla 1. Tabla de referencia de administración de la dosis de carga

| Intervalo de peso corporal (kg)^a | Dosis de carga (mg) | Volumen de Ultomiris (ml) | Volumen de diluyente de NaCl^b (ml) | Volumen total (ml) | Duración mínima de la perfusión Minutos (horas) |
|--|----------------------------|----------------------------------|--|---------------------------|--|
| ≥10 a <20 ^c | 600 | 6 | 6 | 12 | 45 (0,8) |
| ≥20 a <30 ^c | 900 | 9 | 9 | 18 | 35 (0,6) |
| ≥30 a <40 ^c | 1200 | 12 | 12 | 24 | 31 (0,5) |
| ≥40 a <60 | 2400 | 24 | 24 | 48 | 45 (0,8) |
| ≥60 a <100 | 2700 | 27 | 27 | 54 | 35 (0,6) |
| ≥100 | 3000 | 30 | 30 | 60 | 25 (0,4) |

^a Peso corporal en el momento del tratamiento.

^b Ultomiris se debe diluir solo con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable.

^c Para las indicaciones de HPN y SHUa únicamente.

Tabla 2. Tabla de referencia de administración de la dosis de mantenimiento

| Intervalo de peso corporal (kg)^a | Dosis de mantenimiento (mg) | Volumen de Ultomiris (ml) | Volumen de diluyente de NaCl^b (ml) | Volumen total (ml) | Duración mínima de la perfusión Minutos (horas) |
|--|------------------------------------|----------------------------------|--|---------------------------|--|
| ≥10 a <20 ^c | 600 | 6 | 6 | 12 | 45 (0,8) |
| ≥20 a <30 ^c | 2100 | 21 | 21 | 42 | 75 (1,3) |
| ≥30 a <40 ^c | 2700 | 27 | 27 | 54 | 65 (1,1) |
| ≥40 a <60 | 3000 | 30 | 30 | 60 | 55 (0,9) |
| ≥60 a <100 | 3300 | 33 | 33 | 66 | 40 (0,7) |
| ≥100 | 3600 | 36 | 36 | 72 | 30 (0,5) |

^a Peso corporal en el momento del tratamiento.

^b Ultomiris se debe diluir solo con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable.

^c Para las indicaciones de HPN y SHUa únicamente.

Tabla 3. Tabla de referencia de administración de la dosis complementaria

| Intervalo de peso corporal (kg) ^a | Dosis complementaria (mg) | Volumen de ULTOMIRIS (ml) | Volumen de diluyente de NaCl ^b (ml) | Volumen total (ml) | Duración mínima de la perfusión Minutos (horas) |
|--|---------------------------|---------------------------|--|--------------------|---|
| ≥40 a <60 | 600 | 6 | 6 | 12 | 15 (0,25) |
| | 1200 | 12 | 12 | 24 | 25 (0,42) |
| | 1500 | 15 | 15 | 30 | 30 (0,5) |
| ≥60 a <100 | 600 | 6 | 6 | 12 | 12 (0,20) |
| | 1500 | 15 | 15 | 30 | 22 (0,36) |
| | 1800 | 18 | 18 | 36 | 25 (0,42) |
| ≥100 | 600 | 6 | 6 | 12 | 10 (0,17) |
| | 1500 | 15 | 15 | 30 | 15 (0,25) |
| | 1800 | 18 | 18 | 36 | 17 (0,28) |

^a Peso corporal en el momento del tratamiento.

^b Ultomiris se debe diluir solo con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable.

- Agite suavemente la bolsa de perfusión con la solución diluida de Ultomiris para asegurarse de que el medicamento y el diluyente queden bien mezclados. Ultomiris no se debe agitar.
- Se debe dejar que la solución diluida alcance la temperatura ambiente (18 °C–25 °C) antes de administrarla, dejándola expuesta al aire ambiente durante aproximadamente 30 minutos.
- La solución diluida no se debe calentar en el microondas ni en otra fuente de calor que no sea la temperatura ambiente.
- Deseche cualquier parte del medicamento que haya quedado en el vial, ya que no contiene conservantes.
- La solución preparada se debe administrar inmediatamente después de la preparación. La perfusión se debe administrar a través de un filtro de 0,2 µm.
- Si el medicamento no se utiliza inmediatamente después de la dilución, los tiempos de conservación no deben superar las 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C o 4 horas a temperatura ambiente teniendo en cuenta el tiempo de perfusión previsto.

3- Administración

- No administrar Ultomiris mediante inyección intravenosa directa ni en inyección en bolus.
- Ultomiris solo se debe administrar mediante perfusión intravenosa.
- La solución diluida de Ultomiris se administrará por perfusión intravenosa durante 45 minutos aproximadamente utilizando una bomba de tipo jeringa o una bomba de perfusión. No es necesario proteger la solución de Ultomiris diluida de la luz durante su administración al paciente.

El paciente debe permanecer en observación durante una hora después de la perfusión. Si se produce un efecto adverso durante la administración de Ultomiris, se puede interrumpir o reducir la velocidad de la perfusión, a discreción del médico.

4- Condiciones especiales de conservación y manipulación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Ultomiris 300 mg/3 ml concentrado para solución para perfusión ravulizumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ultomiris y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ultomiris
3. Cómo usar Ultomiris
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ultomiris
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ultomiris y para qué se utiliza

Qué es Ultomiris

Ultomiris es un medicamento que contiene el principio activo ravulizumab y pertenece a la clase de medicamentos llamados anticuerpos monoclonales, que se unen a una diana específica del organismo. Ravulizumab ha sido diseñado para que se una a la proteína del complemento C5, que es parte del sistema de defensa del organismo llamado el “sistema del complemento”.

Para qué se utiliza Ultomiris

Ultomiris se utiliza para tratar a pacientes adultos y niños con un peso corporal igual o superior a 10 kg con una enfermedad denominada hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), lo que incluye a pacientes que no han sido tratados con un inhibidor del complemento y a pacientes que han recibido eculizumab durante al menos los últimos 6 meses. En los pacientes con HPN, el sistema del complemento es hiperactivo y ataca los glóbulos rojos, lo que provoca una reducción del número de glóbulos rojos (anemia), cansancio, dificultad funcional, dolor, dolor abdominal, orina de color oscuro, falta de aliento, dificultad para tragar, disfunción eréctil y coágulos en la sangre. Al unirse y bloquear la proteína C5 del complemento, este medicamento puede impedir que las proteínas del complemento ataquen los glóbulos rojos y, así, controlar los síntomas de la enfermedad.

Ultomiris también se utiliza para tratar a pacientes adultos y niños con un peso igual o superior a 10 kg con una enfermedad que afecta el sistema sanguíneo y los riñones, que se denomina síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), incluidos los pacientes no tratados con un inhibidor del complemento y los pacientes que han recibido eculizumab durante al menos 3 meses. En los pacientes con SHUa, los riñones y los vasos sanguíneos, incluidas las plaquetas, pueden inflamarse, lo que puede provocar una reducción del número de células sanguíneas (trombocitopenia y anemia), la reducción o pérdida de la función renal, la formación de coágulos en la sangre, cansancio y dificultad funcional. Ultomiris puede bloquear la respuesta inflamatoria del organismo, así como su capacidad de atacar y destruir sus propios vasos sanguíneos vulnerables y, de este modo, controlar los síntomas de la enfermedad, como la lesión en los riñones, entre otros.

Ultomiris también se utiliza para tratar a pacientes adultos con un tipo de enfermedad que afecta a los músculos, denominada miastenia gravis generalizada (MGg). En los pacientes con MGg, el sistema inmunitario puede atacar y dañar los propios músculos, lo que puede dar lugar a una debilidad muscular importante, alteraciones de la visión y la movilidad, dificultad para respirar, fatiga extrema, riesgo de aspiración y un marcado deterioro en las actividades de la vida diaria. Ultomiris puede bloquear la respuesta inflamatoria del organismo y su capacidad de atacar y destruir los propios músculos y mejorar así la contracción muscular, reduciendo así los síntomas de la enfermedad y el impacto de la misma en las actividades de la vida diaria. Ultomiris está indicado específicamente para pacientes que continúan siendo sintomáticos a pesar del tratamiento con otras terapias.

Ultomiris también se utiliza para tratar a pacientes adultos con una enfermedad del sistema nervioso central que afecta principalmente a los nervios ópticos (del ojo) y a la médula espinal denominada trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO). En los pacientes con TENMO, los nervios ópticos y la médula espinal son atacados y dañados por el funcionamiento incorrecto del sistema inmunitario, lo que puede llevar a la pérdida de visión en uno o ambos ojos, debilidad o pérdida de movimiento en las piernas o los brazos, espasmos dolorosos, pérdida de sensibilidad, problemas con la función de la vejiga y el intestino y grandes dificultades con las actividades de la vida diaria. Ultomiris puede bloquear la respuesta inmunitaria anormal del organismo y su capacidad para atacar y destruir sus propios nervios ópticos y médula espinal, lo que reduce el riesgo de recaída o crisis de TENMO.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ultomiris

No use Ultomiris

- si es alérgico a ravulizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si no se ha vacunado contra la infección meningocócica;
- si tiene una infección meningocócica.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Ultomiris.

Síntomas de infecciones meningocócicas y otras infecciones por *Neisseria*

Dado que el medicamento bloquea el sistema del complemento, que forma parte de las defensas del organismo contra las infecciones, el uso de Ultomiris aumenta el riesgo de infección meningocócica causada por *Neisseria meningitidis*. Se trata de infecciones graves que afectan al revestimiento del cerebro, lo que puede producir inflamación del cerebro (encefalitis), y se pueden extender a la sangre y al organismo (sepsis).

Consulte a su médico antes de comenzar a usar Ultomiris para asegurarse de que le vacunen contra *Neisseria meningitidis* al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento. Si no puede vacunarse 2 semanas antes, el médico le recetará antibióticos para reducir el riesgo de infección hasta dos semanas después de haber sido vacunado. Asegúrese de que su vacunación meningocócica está al día. También debe tener en cuenta que es posible que la vacunación no impida siempre este tipo de infección. De acuerdo con las recomendaciones nacionales, su médico puede considerar necesario tomar medidas complementarias para evitar la infección.

Síntomas de la infección meningocócica

Dada la importancia de identificar y tratar rápidamente la infección meningocócica en los pacientes que reciben Ultomiris, se le entregará una “tarjeta para el paciente”, que deberá llevar siempre con usted, que contiene un listado de los signos y síntomas relevantes de la infección/sepsis/encefalitis meningocócicas.

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

- dolor de cabeza con náuseas o vómitos;
- dolor de cabeza y fiebre;

- dolor de cabeza con rigidez del cuello o la espalda;
- fiebre;
- fiebre y erupción;
- confusión;
- dolor muscular con síntomas tipo gripal;
- sensibilidad ocular a la luz.

Tratamiento de la infección meningocócica durante los viajes

Si tiene previsto viajar a una región donde no pueda ponerse en contacto con su médico o donde no podrá recibir tratamiento médico durante algún tiempo, su médico puede recetarle un antibiótico contra *Neisseria meningitidis* para que lo lleve con usted. Si presenta cualquiera de los síntomas descritos anteriormente, debe tomar el ciclo de antibióticos de la forma prescrita. Recuerde que aun así tiene que acudir a un médico lo antes posible, aunque se encuentre mejor después de tomar el antibiótico.

Infecciones

Antes de usar Ultomiris, informe a su médico si tiene alguna infección.

Reacciones asociadas a la perfusión

Cuando se administra Ultomiris, puede presentar reacciones asociadas a la perfusión (goteo) como dolor de cabeza, dolor de la parte baja de la espalda y dolor asociado a la perfusión. Algunos pacientes pueden presentar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluida anafilaxia, una reacción alérgica grave que produce dificultad para respirar o mareos).

Niños y adolescentes

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

Pacientes de edad avanzada

No se requieren precauciones especiales para el tratamiento de pacientes de 65 años o más, aunque la experiencia con Ultomiris en pacientes de edad avanzada con HPN, SHUa o TENMO en estudios clínicos es limitada.

Otros medicamentos y Ultomiris

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Mujeres en edad fértil

No se conocen los efectos del medicamento en el feto. Por lo tanto, se deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 8 meses tras finalizar el tratamiento en las mujeres en edad fértil.

Embarazo/Lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No se recomienda Ultomiris durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivos.

Conducción y uso de máquinas

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

Ultomiris contiene sodio

Una vez diluido con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable, este medicamento contiene 0,18 g de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en 72 ml a la dosis máxima. Esto equivale al 9,1 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto. Debe tenerlo en cuenta si usted está siguiendo una dieta baja en sodio.

3. Cómo usar Ultomiris

Al menos 2 semanas antes de empezar el tratamiento con Ultomiris, su médico le administrará una vacuna contra las infecciones meningocócicas si no se ha vacunado anteriormente o si su vacunación no está al día. Si no puede vacunarse al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con Ultomiris, su médico le recetará antibióticos para reducir el riesgo de infección hasta 2 semanas después de haber sido vacunado.

Si su hijo es menor de 18 años, su médico le administrará una vacuna (si aún no lo ha hecho) contra *Haemophilus influenzae* e infecciones neumocócicas de acuerdo con las recomendaciones de vacunación locales vigentes para cada grupo de edad.

Instrucciones para el uso adecuado

Su médico calculará su dosis de Ultomiris, basándose en su peso corporal, como se muestra en la Tabla 1. La primera dosis se llama dosis de carga. Dos semanas después de recibir la dosis de carga, le administrarán una dosis de mantenimiento de Ultomiris, que se repetirá a continuación una vez cada 8 semanas para los pacientes que pesen más de 20 kg y cada 4 semanas para los pacientes que pesen menos de 20 kg.

Si anteriormente recibía Ultomiris por vía subcutánea (administrado bajo la piel mediante un inyector corporal), no es necesaria una dosis de carga. La dosis de mantenimiento intravenosa de Ultomiris se debe administrar 1 semana después de la última dosis de la formulación subcutánea de Ultomiris.

Si anteriormente recibía otro medicamento para la HPN, el SHUa, la MGg o el TENMO llamado eculizumab, la dosis de carga se debe administrar 2 semanas después de la última perfusión de eculizumab.

Tabla 1. Pauta posológica de Ultomiris basada en el peso

| Intervalo de peso corporal (kg) | Dosis de carga (mg) | Dosis de mantenimiento (mg) |
|---------------------------------|---------------------|-----------------------------|
| 10 a menos de 20 ^a | 600 | 600 |
| 20 a menos de 30 ^a | 900 | 2100 |
| 30 a menos de 40 ^a | 1200 | 2700 |
| 40 a menos de 60 | 2400 | 3000 |
| 60 a menos de 100 | 2700 | 3300 |
| más de 100 | 3000 | 3600 |

^a Para pacientes con HPN y SHUa únicamente.

Ultomiris se administra mediante perfusión (goteo) en una vena. La perfusión durará aproximadamente 45 minutos.

Si recibe más Ultomiris del que debe

Si sospecha que le han administrado accidentalmente una dosis de Ultomiris mayor de la prescrita, póngase en contacto con su médico para que le asesore.

Si olvidó una cita para recibir Ultomiris

Si olvidó una cita, póngase en contacto con su médico inmediatamente para que le asesore y consulte la sección “Si interrumpe el tratamiento con Ultomiris” a continuación.

Si interrumpe el tratamiento con Ultomiris para la HPN

Si interrumpe o deja el tratamiento con Ultomiris, es posible que los síntomas de la HPN reaparezcan con mayor gravedad. Su médico le comentará los posibles efectos adversos y le explicará los riesgos. Además, le realizará un seguimiento estricto durante al menos 16 semanas.

Los riesgos de interrumpir el tratamiento con Ultomiris incluyen un aumento de la destrucción de los glóbulos rojos, que puede producir lo siguiente:

- un aumento en sus niveles de lactato deshidrogenasa (LDH), un marcador de laboratorio de la destrucción de los glóbulos rojos;
- un descenso notable del número de glóbulos rojos (anemia);
- orina de color oscuro;
- fatiga;
- dolor abdominal;
- falta de aliento;
- dificultad para tragar;
- disfunción eréctil (impotencia);
- confusión o cambio en el nivel de alerta;
- dolor torácico o angina;
- un aumento de los niveles séricos de creatinina (problemas con los riñones); o
- trombosis (coágulos en la sangre).

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

Si interrumpe el tratamiento con Ultomiris para el SHUa

Si interrumpe o deja el tratamiento con Ultomiris, es posible que los síntomas del SHUa reaparezcan. Su médico le comentará los posibles efectos adversos y le explicará los riesgos. Además, le realizará un seguimiento estricto.

Los riesgos de interrumpir el tratamiento con Ultomiris incluyen un aumento del daño de los vasos sanguíneos pequeños, que puede producir lo siguiente:

- un descenso notable del número de plaquetas (trombocitopenia);
- un aumento notable de la destrucción de los glóbulos rojos;
- un aumento en sus niveles de lactato deshidrogenasa (LDH), un marcador de laboratorio de la destrucción de los glóbulos rojos;
- reducción de la micción (problemas con los riñones);
- un aumento de los niveles séricos de creatinina (problemas con los riñones);
- confusión o cambio en el nivel de alerta;
- cambios en la vista;
- dolor torácico o angina;
- falta de aliento;
- dolor abdominal, diarrea; o
- trombosis (coágulos en la sangre).

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

Si interrumpe el tratamiento con Ultomiris para la MGg

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

Si interrumpe el tratamiento con Ultomiris para el TENMO

Si interrumpe o deja el tratamiento con Ultomiris, es posible que los síntomas del TENMO reaparezcan. Consulte a su médico antes de interrumpir el tratamiento con Ultomiris. Su médico le comentará los posibles efectos adversos y los riesgos. Además, le realizará un seguimiento estricto.

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Su médico le comentará los posibles efectos adversos y le explicará los riesgos y beneficios de Ultomiris antes de comenzar el tratamiento.

El efecto adverso más grave es la infección meningocócica, que incluye sepsis meningocócica y encefalitis meningocócica.

Si presenta cualquiera de los síntomas de infección meningocócica (ver sección 2 Síntomas de infección meningocócica), informe inmediatamente a su médico.

Si no está seguro de lo que son los efectos adversos que se indican a continuación, pida a su médico que se los explique.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza
- Diarrea, náuseas, dolor abdominal
- Fiebre (pirexia), cansancio (fatiga)
- Infección del tracto respiratorio superior
- Resfriado común (nasofaringitis)
- Dolor de espalda, dolor articular (artralgia)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Mareo
- Vómitos, molestias estomacales después de las comidas (dispepsia)
- Urticaria, erupción, picor en la piel (prurito)
- Dolor muscular (mialgia) y espasmos musculares
- Enfermedad de tipo gripal, escalofríos, debilidad (astenia)
- Reacción asociada a la perfusión
- Reacción alérgica (hipersensibilidad)
- Infección del tracto urinario

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Infección meningocócica
- Reacción alérgica grave que produce dificultad para respirar o mareos (reacción anafiláctica)
- Infección gonocócica

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ultomiris

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Tras la dilución con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable, el medicamento se debe utilizar inmediatamente, o en 24 horas si se ha conservado en nevera o en 4 horas si se ha conservado a temperatura ambiente.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ultomiris

- El principio activo es ravulizumab. Cada vial de solución contiene 300 mg de ravulizumab.
- Los demás componentes son: fosfato de sodio dibásico heptahidratado, fosfato de sodio monobásico monohidratado, polisorbato 80, arginina, sacarosa y agua para preparaciones inyectables.

Este medicamento contiene sodio (ver sección 2 “Ultomiris contiene sodio”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Ultomiris se presenta como un concentrado para solución para perfusión (3 ml en un vial; tamaño de envase de 1).

Ultomiris es una solución transparente a traslúcida, de color amarillento y prácticamente libre de partículas.

Titular de la autorización de comercialización

Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Francia

Responsable de la fabricación

Alexion Pharma International Operations Limited
Alexion Dublin Manufacturing Facility
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublín 15, D15 R925
Irlanda

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth A91 P9KD
Irlanda

Almac Pharma Services Limited
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Armagh BT63 5QD
Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Alexion Pharma Belgium

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva

Tél/Tel: +32 0 800 200 31

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

Alexion Pharma Nordics AB
Tlf: +46 0 8 557 727 50

Deutschland

Alexion Pharma Germany GmbH
Tel: +49 (0) 89 45 70 91 300

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

Alexion Pharma Spain, S.L.
Tel: +34 93 272 30 05

France

Alexion Pharma France SAS
Tél: +33 1 47 32 36 21

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

Alexion Pharma Nordics AB
Sími: +46 0 8 557 727 50

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

Alexion Pharma Netherlands B.V.
Tel: +32 (0)2 548 36 67

Norge

Alexion Pharma Nordics AB
Tlf: +46 (0)8 557 727 50

Österreich

Alexion Pharma Austria GmbH
Tel: +41 44 457 40 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em Portugal
Tel: +34 93 272 30 05

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

Alexion Pharma Nordics AB
Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

Sverige

Alexion Pharma Nordics AB
Tel: +46 0 8 557 727 50

United Kingdom (Northern Ireland)

Alexion Europe SAS

Tel: +371 67377100

Tel: +44 (0) 800 028 4394

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Instrucciones de uso para profesionales sanitarios
Manipulación de Ultomiris 300 mg/3 ml concentrado para solución para perfusión

1- ¿Cómo se suministra Ultomiris?

Cada vial de Ultomiris contiene 300 mg de principio activo en 3 ml de solución de producto.

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

2- Antes de administrar el medicamento

La dilución se debe realizar de acuerdo con las normas de buenas prácticas, especialmente en lo referente a la asepsia.

En ausencia de estudios de compatibilidad, Ultomiris 300 mg/3 ml concentrado para solución para perfusión no debe mezclarse con Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión.

Ultomiris debe ser preparado por un profesional sanitario cualificado usando una técnica aséptica.

- Inspeccione visualmente la solución de Ultomiris para comprobar que no presenta partículas o cambios de color.
- Extraiga del vial o los viales la cantidad necesaria de Ultomiris utilizando una jeringa estéril.
- Transfiera la dosis recomendada a una bolsa para perfusión.
- Diluya Ultomiris hasta alcanzar una concentración final de 50 mg/ml (concentración inicial dividida por 2) añadiendo la cantidad adecuada de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable a la perfusión conforme a las instrucciones de la siguiente tabla.

Tabla 1. Tabla de referencia de administración de la dosis de carga

| Intervalo de peso corporal (kg) ^a | Dosis de carga (mg) | Volumen de Ultomiris (ml) | Volumen de diluyente de NaCl ^b (ml) | Volumen total (ml) | Duración mínima de la perfusión Minutos (horas) |
|--|---------------------|---------------------------|--|--------------------|---|
| ≥10 a <20 ^c | 600 | 6 | 6 | 12 | 45 (0,8) |
| ≥20 a <30 ^c | 900 | 9 | 9 | 18 | 35 (0,6) |
| ≥30 a <40 ^c | 1200 | 12 | 12 | 24 | 31 (0,5) |
| ≥40 a <60 | 2400 | 24 | 24 | 48 | 45 (0,8) |
| ≥60 a <100 | 2700 | 27 | 27 | 54 | 35 (0,6) |
| ≥100 | 3000 | 30 | 30 | 60 | 25 (0,4) |

^a Peso corporal en el momento del tratamiento.

^b Ultomiris se debe diluir solo con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable.

^c Para las indicaciones de HPN y SHUa únicamente.

Tabla 2. Tabla de referencia de administración de la dosis de mantenimiento

| Intervalo de peso corporal (kg) ^a | Dosis de mantenimiento (mg) | Volumen de Ultomiris (ml) | Volumen de diluyente de NaCl ^b (ml) | Volumen total (ml) | Duración mínima de la perfusión Minutos (horas) |
|--|-----------------------------|---------------------------|--|--------------------|---|
| ≥10 a <20 ^c | 600 | 6 | 6 | 12 | 45 (0,8) |
| ≥20 a <30 ^c | 2100 | 21 | 21 | 42 | 75 (1,3) |
| ≥30 a <40 ^c | 2700 | 27 | 27 | 54 | 65 (1,1) |
| ≥40 a <60 | 3000 | 30 | 30 | 60 | 55 (0,9) |
| ≥60 a <100 | 3300 | 33 | 33 | 66 | 40 (0,7) |
| ≥100 | 3600 | 36 | 36 | 72 | 30 (0,5) |

^a Peso corporal en el momento del tratamiento.

^b Ultomiris se debe diluir solo con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable.

^c Para las indicaciones de HPN y SHUa únicamente.

Tabla 3. Tabla de referencia de administración de la dosis complementaria

| Intervalo de peso corporal (kg) ^a | Dosis complementaria (mg) | Volumen de ULTOMIRIS (ml) | Volumen de diluyente de NaCl ^b (ml) | Volumen total (ml) | Duración mínima de la perfusión Minutos (horas) |
|--|---------------------------|---------------------------|--|--------------------|---|
| ≥40 a <60 | 600 | 6 | 6 | 12 | 15 (0,25) |
| | 1200 | 12 | 12 | 24 | 25 (0,42) |
| | 1500 | 15 | 15 | 30 | 30 (0,5) |
| ≥60 a <100 | 600 | 6 | 6 | 12 | 12 (0,20) |
| | 1500 | 15 | 15 | 30 | 22 (0,36) |
| | 1800 | 18 | 18 | 36 | 25 (0,42) |
| ≥100 | 600 | 6 | 6 | 12 | 10 (0,17) |
| | 1500 | 15 | 15 | 30 | 15 (0,25) |
| | 1800 | 18 | 18 | 36 | 17 (0,28) |

^a Peso corporal en el momento del tratamiento.

^b Ultomiris se debe diluir solo con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable.

- Agite suavemente la bolsa de perfusión con la solución diluida de Ultomiris para asegurarse de que el medicamento y el diluyente queden bien mezclados. Ultomiris no se debe agitar.
- Se debe dejar que la solución diluida alcance la temperatura ambiente (18 °C–25 °C) antes de administrarla, dejándola expuesta al aire ambiente durante aproximadamente 30 minutos.
- La solución diluida no se debe calentar en el microondas ni en otra fuente de calor que no sea la temperatura ambiente.
- Deseche cualquier parte del medicamento que haya quedado en el vial, ya que no contiene conservantes.
- La solución preparada se debe administrar inmediatamente después de la preparación. La perfusión se debe administrar a través de un filtro de 0,2 µm.
- Si el medicamento no se utiliza inmediatamente después de la dilución, los tiempos de conservación no deben superar las 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C o 4 horas a temperatura ambiente teniendo en cuenta el tiempo de perfusión previsto.

3- Administración

- No administrar Ultomiris mediante inyección intravenosa directa ni en inyección en bolus.
- Ultomiris solo se debe administrar mediante perfusión intravenosa.
- La solución diluida de Ultomiris se administrará por perfusión intravenosa durante 45 minutos aproximadamente utilizando una bomba de tipo jeringa o una bomba de perfusión. No es necesario proteger la solución de Ultomiris diluida de la luz durante su administración al paciente.

El paciente debe permanecer en observación durante una hora después de la perfusión. Si se produce un efecto adverso durante la administración de Ultomiris, se puede interrumpir o reducir la velocidad de la perfusión, a discreción del médico.

4- Condiciones especiales de conservación y manipulación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Ultomiris 245 mg solución inyectable en cartucho ravulizumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ultomiris y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ultomiris
3. Cómo usar Ultomiris
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ultomiris
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ultomiris y para qué se utiliza

Qué es Ultomiris

Ultomiris es un medicamento que contiene el principio activo ravulizumab y pertenece a la clase de medicamentos llamados anticuerpos monoclonales, que se unen a una diana específica del organismo. Ravulizumab ha sido diseñado para que se una a la proteína del complemento C5, que es parte del sistema de defensa del organismo llamado el “sistema del complemento”.

Ultomiris debe ser autoadministrado o administrado por un cuidador tras recibir formación por un profesional sanitario cualificado.

Para qué se utiliza Ultomiris

Ultomiris se utiliza para tratar a pacientes adultos con una enfermedad denominada hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), lo que incluye a pacientes que no han sido tratados con un inhibidor del complemento, y a pacientes que han recibido eculizumab durante al menos los últimos 6 meses. En los pacientes con HPN, el sistema del complemento es hiperactivo y ataca los glóbulos rojos, lo que provoca una reducción del número de glóbulos rojos (anemia), cansancio, dificultad funcional, dolor, dolor abdominal, orina de color oscuro, falta de aliento, dificultad para tragar, disfunción eréctil y coágulos en la sangre. Al unirse y bloquear la proteína C5 del complemento, este medicamento puede impedir que las proteínas del complemento ataquen los glóbulos rojos y, así, controlar los síntomas de la enfermedad.

Ultomiris también se utiliza para tratar a pacientes adultos con una enfermedad que afecta el sistema sanguíneo y los riñones, que se denomina síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), lo que incluye a pacientes que no han sido tratados con un inhibidor del complemento y a los pacientes que han recibido eculizumab durante al menos 3 meses. En los pacientes con SHUa, los riñones y los vasos sanguíneos, incluidas las plaquetas, pueden inflamarse, lo que puede provocar una reducción del número de células sanguíneas (trombocitopenia y anemia), la reducción o pérdida de la función renal, la formación de coágulos en la sangre, cansancio y dificultad funcional. Ravulizumab puede bloquear la respuesta inflamatoria del organismo, así como su capacidad de atacar y destruir sus propios vasos

sanguíneos vulnerables y, de este modo, controlar los síntomas de la enfermedad, como la lesión en los riñones, entre otros.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ultomiris

No use Ultomiris

- si es alérgico a ravulizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si no se ha vacunado contra la infección meningocócica;
- si tiene una infección meningocócica.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Ultomiris.

Síntomas de infecciones meningocócicas y otras infecciones por *Neisseria*

Dado que el medicamento bloquea el sistema del complemento, que forma parte de las defensas del organismo contra las infecciones, el uso de Ultomiris aumenta el riesgo de infección meningocócica causada por *Neisseria meningitidis*. Se trata de infecciones graves que afectan al revestimiento del cerebro y se pueden extender a la sangre y al organismo (sepsis).

Consulte a su médico antes de comenzar a usar Ultomiris para asegurarse de que le vacunen contra *Neisseria meningitidis* al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento. Si no puede vacunarse 2 semanas antes, el médico le recetará antibióticos para reducir el riesgo de infección hasta dos semanas después de haber sido vacunado. Asegúrese de que su vacunación meningocócica está al día. También debe tener en cuenta que es posible que la vacunación no impida siempre este tipo de infección. De acuerdo con las recomendaciones nacionales, su médico puede considerar necesario tomar medidas complementarias para evitar la infección.

Síntomas de la infección meningocócica

Dada la importancia de identificar y tratar rápidamente la infección meningocócica en los pacientes que reciben Ultomiris, se le entregará, si no se ha hecho ya, una “tarjeta para el paciente”, que deberá llevar siempre con usted, que contiene un listado de los signos y síntomas relevantes de la infección/sepsis meningocócicas.

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

- dolor de cabeza con náuseas o vómitos;
- dolor de cabeza y fiebre;
- dolor de cabeza con rigidez del cuello o la espalda;
- fiebre;
- fiebre y erupción;
- confusión;
- dolor muscular con síntomas tipo gripal;
- sensibilidad ocular a la luz.

Tratamiento de la infección meningocócica durante los viajes

Si tiene previsto viajar a una región donde no pueda ponerse en contacto con su médico o donde no podrá recibir tratamiento médico durante algún tiempo, su médico puede recetarle un antibiótico contra *Neisseria meningitidis* para que lo lleve con usted. Si presenta cualquiera de los síntomas descritos anteriormente, debe tomar el ciclo de antibióticos de la forma prescrita. Recuerde que aun así tiene que acudir a un médico lo antes posible, aunque se encuentre mejor después de tomar el antibiótico.

Infecciones

Antes de usar Ultomiris, informe a su médico si tiene alguna infección.

Reacciones en el lugar de inyección

Cuando se administra Ultomiris, puede presentar reacciones a la inyección como dolor de cabeza, dolor de la parte baja de la espalda y dolor en el lugar de inyección.

Alergias a los adhesivos del inyector corporal

El inyector corporal de Ultomiris utiliza un adhesivo acrílico que puede causar una reacción alérgica. Antes de empezar el tratamiento con Ultomiris, informe a su médico si tiene alergia a los adhesivos acrílicos.

Si tiene una reacción alérgica durante la administración de Ultomiris, retire el inyector corporal y acuda al médico inmediatamente.

Otros medicamentos y Ultomiris

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Mujeres en edad fértil

No se conocen los efectos del medicamento en el feto. Por lo tanto, se deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 8 meses tras finalizar el tratamiento en las mujeres en edad fértil.

Embarazo/Lactancia

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

No se recomienda Ultomiris durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivos.

Conducción y uso de máquinas

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

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Ultomiris

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis de mantenimiento recomendada de Ultomiris solución inyectable es de 490 mg, administrada una vez a la semana para pacientes adultos con un peso corporal igual o superior a 40 kg. Consulte las “Instrucciones de uso” detalladas incluidas en este prospecto para obtener instrucciones sobre cómo conservar, preparar y utilizar su sistema de administración corporal.

Al menos 2 semanas antes de empezar el tratamiento con Ultomiris, su médico le administrará una vacuna contra las infecciones meningocócicas si no se ha vacunado anteriormente o si su vacunación no está al día. Si no puede vacunarse al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con Ultomiris, su médico le recetará antibióticos para reducir el riesgo de infección hasta 2 semanas después de haber sido vacunado.

Instrucciones para el uso adecuado

Si su médico decide que usted o su cuidador pueden administrar las inyecciones de Ultomiris (administrado bajo la piel mediante un inyector corporal), usted o su cuidador deben recibir formación sobre la forma correcta de preparar e inyectar Ultomiris.

Necesitará 2 sistemas de administración corporales (cada uno contiene 1 inyector corporal y 1 cartucho precargado) para una dosis completa, y cada inyección durará unos 10 minutos. Usted o su cuidador o profesional sanitario pueden administrar las inyecciones al mismo tiempo o una tras otra en el abdomen, muslo o parte superior del brazo.

Su médico determinará cuándo puede comenzar su tratamiento, ya que esto depende de si está siendo tratado con Ultomiris por vía intravenosa o con otro medicamento para la HPN y el SHUa llamado eculizumab. La Tabla 1 muestra las instrucciones para iniciar el tratamiento.

Tabla 1. Inicio del tratamiento con la formulación subcutánea de Ultomiris

| Población | Dosis de carga intravenosa de Ultomiris basada en el peso | Momento de la primera dosis de mantenimiento subcutánea de 490 mg |
|--|--|--|
| Actualmente no reciben tratamiento con Ultomiris ni con eculizumab | Al inicio del tratamiento | 2 semanas después de la dosis de carga intravenosa de Ultomiris |
| Actualmente en tratamiento con eculizumab | En el momento de la siguiente dosis programada de eculizumab | 2 semanas después de la dosis de carga intravenosa de Ultomiris |
| Actualmente en tratamiento con la formulación intravenosa de Ultomiris | No procede | 8 semanas después de la última dosis de mantenimiento intravenosa de Ultomiris |

Instrucciones detalladas para la administración:

1. Saque dos cajas de la formulación subcutánea de Ultomiris de la nevera. Se necesitan dos inyectores corporales y dos cartuchos para una dosis completa.
2. Inspeccione el embalaje. Los inyectores corporales o los cartuchos no se deben utilizar si se han caído o parecen estar rotos o dañados.
3. Espere al menos 45 minutos para que los inyectores corporales y los cartuchos precargados en las cajas alcancen de forma natural la temperatura ambiente. No los vuelva a meter en la nevera. Deséchelos después de 3 días a temperatura ambiente (20 °C-25 °C).
4. Antes de la administración, inspeccione visualmente la solución. La solución no se debe inyectar si contiene laminillas o partículas o si está turbia o presenta cambio de color.
5. Cargue el primer cartucho limpio en el primer inyector corporal y fíjelo en su sitio antes de cerrar la puerta del cartucho en el inyector. No introduzca el cartucho más de 5 minutos antes de la inyección para evitar que se seque la solución.
6. Despegue la parte posterior adhesiva del primer inyector corporal y ponga el inyector corporal en el lugar o lugares de inyección elegidos, limpios y secos (muslo, abdomen o parte superior del brazo).
7. Comience la inyección pulsando firmemente y soltando el botón de inicio azul.
8. Repita la operación con el segundo inyector corporal.
9. No lo retire hasta que la inyección haya finalizado (indicado por la luz de estado en verde, 3 pitidos y el émbolo blanco que ocupa la ventana del medicamento).

Si actualmente no está en tratamiento con Ultomiris intravenoso o eculizumab

Si actualmente no está en tratamiento con Ultomiris intravenoso o eculizumab, su médico iniciará su tratamiento con una dosis de carga de la formulación intravenosa de Ultomiris.

Si actualmente está en tratamiento con eculizumab

Si actualmente está en tratamiento con eculizumab, su médico iniciará su tratamiento con una dosis de carga intravenosa de Ultomiris en su siguiente dosis programada de eculizumab. Dos semanas después

de la dosis de carga intravenosa de Ultomiris, su médico iniciará su tratamiento con Ultomiris (administrado mediante el inyector corporal como inyección bajo la piel).

Si actualmente está en tratamiento con Ultomiris por vía intravenosa

Si actualmente está en tratamiento con Ultomiris por vía intravenosa, no necesitará una dosis de carga de Ultomiris. Su médico iniciará su tratamiento con la formulación subcutánea de Ultomiris 8 semanas después de su última dosis de mantenimiento intravenosa de Ultomiris.

Si recibe más Ultomiris del que debe

Si sospecha que le han administrado accidentalmente o que ha utilizado una dosis de Ultomiris mayor de la prescrita, póngase en contacto con su médico para que le asesore.

Si olvidó utilizar Ultomiris

Si olvidó la pauta posológica de Ultomiris, se permiten desviaciones ocasionales de ± 1 día con respecto al día de administración programado. En este caso, la siguiente dosis se debe administrar de acuerdo con la pauta original.

Si olvidó tomar su dosis y ha transcurrido más de un día desde la pauta programada y no está seguro de cuándo inyectarse Ultomiris, póngase en contacto con su médico para que le asesore y consulte la sección “Si interrumpe el tratamiento con Ultomiris” a continuación.

Si interrumpe el tratamiento con Ultomiris para la HPN

Si interrumpe o deja el tratamiento con Ultomiris, es posible que los síntomas de la HPN reaparezcan con mayor gravedad. Su médico le comentará los posibles efectos adversos y le explicará los riesgos. Además, le realizará un seguimiento estricto durante al menos 16 semanas.

Los riesgos de interrumpir el tratamiento con Ultomiris incluyen un aumento de la destrucción de los glóbulos rojos, que puede producir lo siguiente:

- un aumento en sus niveles de lactato deshidrogenasa (LDH), un marcador de laboratorio de la destrucción de los glóbulos rojos;
- un descenso notable del número de glóbulos rojos (anemia);
- orina de color oscuro;
- fatiga;
- dolor abdominal;
- falta de aliento;
- dificultad para tragar;
- disfunción eréctil (impotencia);
- confusión o cambio en el nivel de alerta;
- dolor torácico o angina;
- un aumento de los niveles séricos de creatinina (problemas con los riñones); o
- trombosis (coágulos en la sangre).

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

Si interrumpe el tratamiento con Ultomiris para el SHUa

Si interrumpe o deja el tratamiento con Ultomiris, es posible que los síntomas del SHUa reaparezcan. Su médico le comentará los posibles efectos adversos y le explicará los riesgos. Además, le realizará un seguimiento estricto.

Los riesgos de interrumpir el tratamiento con Ultomiris incluyen un aumento del daño de los vasos sanguíneos pequeños, que puede producir lo siguiente:

- un descenso notable del número de plaquetas (trombocitopenia);
- un aumento notable de la destrucción de los glóbulos rojos;
- un aumento en sus niveles de lactato deshidrogenasa (LDH), un marcador de laboratorio de la destrucción de los glóbulos rojos;
- reducción de la micción (problemas con los riñones);
- un aumento de los niveles séricos de creatinina (problemas con los riñones);
- confusión o cambio en el nivel de alerta;

- cambios en la vista;
- dolor torácico o angina;
- falta de aliento;
- dolor abdominal, diarrea; o
- trombosis (coágulos en la sangre).

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

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Su médico le comentará los posibles efectos adversos y le explicará los riesgos y beneficios de Ultomiris antes de comenzar el tratamiento.

El efecto adverso más grave es la infección/sepsis meningocócicas.

Si presenta cualquiera de los síntomas de infección meningocócica (ver sección 2 Síntomas de infección meningocócica), informe inmediatamente a su médico.

Si no está seguro de lo que son los efectos adversos que se indican a continuación, pida a su médico que se los explique.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza
- Reacción en el lugar de inyección
- Resfriado común (nasofaringitis), infección del tracto respiratorio superior
- Fiebre (pirexia), cansancio (fatiga)
- Diarrea, náuseas, dolor abdominal
- Dolor articular (artralgia), dolor de espalda

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Debilidad (astenia)
- Dolor muscular (mialgia) y espasmos musculares
- Vómitos, molestias estomacales después de las comidas (dispepsia)
- Mareo
- Enfermedad de tipo gripal, escalofríos
- Urticaria, erupción, picor en la piel (prurito)
- Reacción asociada a la perfusión
- Reacción alérgica (hipersensibilidad)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Infección meningocócica
- Reacción alérgica grave que produce dificultad para respirar o mareos (reacción anafiláctica)
- Infección gonocócica

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ultomiris

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Ultomiris se debe conservar en la caja original a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C durante un máximo de 3 días. No volver a meter en la nevera. En caso de no utilizar, desechar después de 3 días.

Mantener los cartuchos precargados y los inyectores corporales en la caja para protegerlos de la luz y del daño físico. No deje que los inyectores corporales se mojen con agua u otros líquidos.

No debe agitar ni dejar caer su medicamento (cartucho precargado e inyector corporal).

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ultomiris

- El principio activo es ravulizumab. Cada cartucho precargado contiene 245 mg de ravulizumab (70 mg/ml).
- Los demás componentes son: fosfato de sodio monobásico monohidratado, fosfato de sodio dibásico heptahidratado, polisorbato 80, arginina, sacarosa y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Cada envase contiene un cartucho precargado y un inyector corporal.

Ultomiris es una solución traslúcida, de color transparente a amarillento y prácticamente libre de partículas.

Titular de la autorización de comercialización

Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Francia

Responsable de la fabricación

Alexion Pharma International Operations Limited
Alexion Dublin Manufacturing Facility
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15, D15 R925
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Alexion Pharma Belgium

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva

Tél/Tel: +32 0 800 200 31

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

Alexion Pharma Nordics AB
Tlf: +46 0 8 557 727 50

Deutschland

Alexion Pharma Germany GmbH
Tel: +49 (0) 89 45 70 91 300

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

Alexion Pharma Spain, S.L.
Tel: +34 93 272 30 05

France

Alexion Pharma France SAS
Tél: +33 1 47 32 36 21

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

Alexion Pharma Nordics AB
Sími: +46 0 8 557 727 50

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

Alexion Pharma Netherlands B.V.
Tel: +32 (0)2 548 36 67

Norge

Alexion Pharma Nordics AB
Tlf: +46 (0)8 557 727 50

Österreich

Alexion Pharma Austria GmbH
Tel: +41 44 457 40 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em Portugal
Tel: +34 93 272 30 05

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

Alexion Pharma Nordics AB
Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

Sverige

Alexion Pharma Nordics AB
Tel: +46 0 8 557 727 50

United Kingdom (Northern Ireland)

Alexion Europe SAS

Tel: +371 67377100

Tel: +44 (0) 800 028 4394

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.