

FICHA TÉCNICA

ULTOMIRIS®
Ravulizumab 300mg/3mL y 1100mg/11mL
Concentrado para solución para perfusión
Para uso intravenoso

NOMBRE DEL PRODUCTO

Ultomiris® 300 mg/3 mL Concentrado para solución para perfusión
 Ultomiris® 1100 mg/11mL Concentrado para solución para perfusión

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada ml contiene:

Ravulizumab 100 mg

Excipientes: fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, l-arginina, sacarosa, polisorbato 80 y agua para inyección c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Agente Inmunosupresor selectivo

Código ATC: L04AA43 - Ravulizumab

INDICACIONES

ULTOMIRIS es un inhibidor del complemento indicado para:

- ✓ Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de un mes con Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN).
- ✓ Tratamiento de adultos y pediátricos a partir de un mes de vida con Síndrome Urémico Hemolítico atípico (SHUa) para inhibir la Microangiopatía Trombótica (MAT) mediada por el complemento

Limitaciones de uso:

ULTOMIRIS no está indicado para el tratamiento de pacientes con Síndrome Urémico Hemolítico por *E. coli* productora de toxina Shiga (SUH-STEC).

- ✓ El tratamiento para pacientes adultos con Miastenia Gravis generalizada (MGg) positivos para anticuerpos contra el receptor acetilcolina.

1. DESCRIPCIÓN

El ravulizumab, un inhibidor del complemento es un anticuerpo monoclonal (AcM) humanizado que se fabrica en células de ovario de hámster chino (CHO). El ravulizumab consta de 2 cadenas pesadas idénticas de 448 aminoácidos y 2 cadenas livianas idénticas de 214 aminoácidos, y tiene un peso molecular de aproximadamente 148 kDa. Las regiones constantes del ravulizumab incluyen la región constante de la cadena liviana kappa humana y la región constante de la cadena pesada de proteínas genomodificadas "IgG_{2/4}".

El dominio CH₁ de la cadena pesada, la región de bisagra y los primeros 5 aminoácidos del dominio CH₂ coinciden con la secuencia de aminoácidos de la IgG₂ humana, los residuos 6 a 36 de la región de CH₂ (presentes en ambas secuencias de aminoácidos de la IgG₂ y la IgG₄ humanas), mientras que el resto del dominio CH₂ y el dominio CH₃ coinciden con la secuencia de aminoácidos de la IgG₄ humana. Las regiones variables de las cadenas pesada y liviana que forman el sitio de unión al C5 humano consisten en regiones estructurales humanas injertadas en regiones murinas determinantes de la complementariedad.

2. ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

El ravulizumab es un inhibidor del complemento terminal que se une específicamente a la proteína del complemento C5 con alta afinidad, con lo cual inhibe su escisión en C5a (la anafilatoxina proinflamatoria) y C5b (la subunidad iniciadora de la vía terminal del complemento [C5b-9]) y evita la formación de la vía terminal del complemento (C5b9). ULTOMIRIS inhibe la hemólisis intravascular mediada por la vía terminal del complemento en pacientes con HPN y la microangiopatía trombótica (MAT) mediada por el complemento en pacientes con SHUa.

Se desconoce el mecanismo exacto mediante el cual ULTOMIRIS ejerce su efecto terapéutico en los pacientes con MGg, pero se cree que involucra la reducción del depósito del complejo C5b-9 del complemento terminal en la unión neuromuscular.

3. FARMACOCINÉTICA

Siguiendo el tratamiento de ULTOMIRIS intravenoso, la farmacocinética del ravulizumab aumenta proporcionalmente en un intervalo de dosis de 200 a 5400 mg. Los parámetros $C_{máx}$ y C_{valle} del ravulizumab se presentan en la Tabla 1 y la Tabla 2.

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos medios (CV%) de ULTOMIRIS intravenoso en pacientes con HPN no tratados previamente con inhibidores del complemento y pacientes con HPN tratados previamente con eculizumab.

		Pacientes pediátricos				Pacientes Adultos			
		ALXN1210-PNH-304				ALXN1210-PNH-301		ALXN1210-PNH-302	
		N	Pacientes no tratados con inhibidores del complemento	N	Previamente tratados con Eculizumab	N	Pacientes no tratados con inhibidores del complemento	N	Previamente tratados con Eculizumab
$C_{máx}$ ($\mu\text{g/ml}$)	DC	4	733 (14,5)	8	885 (19,3)	125	771 (21,5)	95	843 (24,1)
	DM	4	1490 (26,7)	8	1705 (9,7)	124	1,379 (20,0)	95	1,386 (19,4)
C_{valle} ($\mu\text{g/ml}$)	DC	4	368 (14,7)	8	452 (15,1)	125	391 (35,0)	95	405 (29,9)
	DM	4	495 (21,3)	8	566 (12,2)	124	473 (33,4)	95	501 (28,6)

DC: dosis de carga; DM: dosis de mantenimiento.

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos medios (CV%) de ULTOMIRIS intravenoso en pacientes con SHUa

		Pacientes pediátricos (ALXN1210-aHUS-312)				Pacientes adultos (ALXN1210-aHUS-311)	
		N	DM: <20 kg c/ 4 semanas	N	DM: >20 a <40 kg c/ 8 semanas	N	DM: >40 kg c/ 8 semanas
$C_{máx}$ ($\mu\text{g/ml}$)	DC	8	656 (38,1)	4	600 (17,3)	52	754 (35,2)
	DM	7	1467 (37,8)	6	1863 (15,3)	46	1458 (17,6)
C_{valle} ($\mu\text{g/ml}$)	DC	9	241 (52,1)	5	186 (16,5)	55	313 (33,9)
	DM	7	683 (46,1)	6	549 (34,1)	46	507 (42,5)

DC: dosis de carga; DM: dosis de mantenimiento; c/: cada.

Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos promedio (% CV) después del tratamiento con ULTOMIRIS intravenoso en pacientes adultos con MGg

		N	Pacientes adultos (ALXN1210-MG-306)
C_{max} (m $\mu\text{g/mL}$)	DC	86	874 (21,1)
	DM	76	1548 (23,2)
C_{valle} (m $\mu\text{g/mL}$)	DC	85	418 (27,6)
	DM	70	587 (29,6)

Abreviaturas: DC = dosis de carga; DM = dosis de mantenimiento

Distribución

La Tabla N° 4 muestra los Parámetros de distribución, biotransformación, y eliminación después de la administración de ULTOMIRIS intravenoso

Eliminación

La vida media de eliminación terminal media (desviación estándar [DE]) y el aclaramiento de ravulizumab se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Parámetros de distribución, biotransformación, y eliminación después de la administración de ULTOMIRIS intravenoso

	Pacientes adultos y pediátricos con HPN (IV)	Pacientes adultos y pediátricos con SHUa (IV)	Pacientes adultos con MGg (IV)
Distribución			
Volumen de distribución en régimen estacionario (litros) Promedio (DE)	5,30 (0,95)	5,22 (1,85)	5,74 (1,16)
Biotransformación y Eliminación			
Vida media de eliminación terminal (días) Promedio (DE)	49,6 (9,08)	51,8 (16,2)	56,6 (8,36)
Depuración (litros/día) Promedio (DE)	0,08 (0,02)	0,08 (0,04)	0,08 (0,02)

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del ravulizumab en función del sexo, la edad (de 10 meses a 83 años), la raza, la insuficiencia hepática o cualquier grado de insuficiencia renal, incluidos los pacientes con proteinuria o en los que se realiza diálisis.

El peso corporal fue una covariable de trascendencia clínica en la farmacocinética del ravulizumab.

4. FARMACODINAMIA

La inhibición completa del C5 libre en suero (concentración de menos de 0,5 µg/ml) se observó hacia el final de la primera infusión de ULTOMIRIS y se mantuvo durante todo el período de tratamiento de 26 semanas en todos los pacientes adultos como pediátricos con HPN y en la mayoría (93 %) de pacientes adultos como pediátricos con SHUa (93%), en todos los pacientes con MGg.

El alcance y la duración de la respuesta farmacodinámica en pacientes con HPN, SHUa, y MGg dependieron de la exposición a ULTOMIRIS. Las concentraciones de C5 libre <0,5 µg/ml se correlacionaron con el control máximo de hemólisis intravascular y la inhibición total de la vía terminal del complemento en pacientes con HPN.

La inhibición total de la vía terminal del complemento después del inicio del tratamiento con ULTOMIRIS condujo a la normalización de la LDH sérica en la semana 4 en pacientes con HPN no tratados previamente con inhibidores del complemento, y mantuvo la normalización de la LDH en pacientes con HPN previamente tratados con eculizumab.

5. ESTUDIOS CLÍNICOS

5.1 Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN)

Se evaluó la seguridad y la eficacia de ULTOMIRIS por vía intravenosa en pacientes adultos, con HPN en dos estudios en fase III, abiertos, aleatorizados, de no inferioridad y comparativos con principio activo: el estudio 301 y el estudio 302.

El estudio 301 incluyó a pacientes con HPN que no hubieran recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento y que tuvieran hemólisis activa. En el estudio 302 se incluyeron pacientes con HPN que estaban clínicamente estables después de haber sido tratados con eculizumab durante al menos los últimos 6 meses. La seguridad y eficacia de ULTOMIRIS administrado por vía intravenosa en pacientes pediátricos con HPN se evaluó en el estudio 304 de HPN, un estudio abierto de fase III realizado en pacientes pediátricos con HPN previamente tratados con eculizumab y con inhibidores del complemento.

En el estudio 301 y 302 ULTOMIRIS se administró por vía intravenosa en pacientes adultos con una posología que dependía del peso como se describe en la sección 2.2 (4 infusiones de ULTOMIRIS durante 26 semanas). El eculizumab se administró los días 1, 8, 15 y 22; seguido de un tratamiento de mantenimiento con 900 mg de eculizumab el día 29 y cada 2 semanas a partir de ese momento durante un total de 26 semanas de tratamiento, de conformidad con la posología autorizada del eculizumab, que era el medicamento de uso habitual contra la HPN al momento de realizar los estudios.

Los pacientes fueron vacunados contra infecciones por meningococo, antes de iniciar el tratamiento con ULTOMIRIS o eculizumab o en ese momento, o recibieron tratamiento preventivo con antibióticos hasta 2 semanas después de la vacunación. La prolongación del tratamiento preventivo con antibióticos después de las 2 semanas posteriores a la vacunación quedaba a criterio del médico.

Estudio en pacientes adultos con HPN no tratados previamente con un inhibidor del complemento – Administración intravenosa

El estudio en pacientes adultos no tratados previamente con un inhibidor del complemento [ALXN1210-PNH- 301; NCT02946463] fue un estudio en fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico, comparativo con principio activo, de no inferioridad y de 26 semanas de duración realizado en 246 pacientes no tratados previamente con un inhibidor del complemento antes de ingresar en el estudio.

Los pacientes con HPN con confirmación por citometría de flujo de al menos 5 % de células HPN se distribuyeron al azar 1:1 para recibir tratamiento con ULTOMIRIS administrado vía intravenosa con eculizumab. El tamaño medio total del clon de granulocitos HPN fue del 85 %, el tamaño medio total del clon de monocitos HPN fue del 88 %, y el tamaño medio total del clon de eritrocitos HPN fue del 39 %. El 98 % de los pacientes tenían una afección documentada asociada con el HPN y diagnosticada antes del ingreso en el ensayo: anemia (85 %), hemoglobinuria (63 %), antecedentes de anemia aplásica (32 %), antecedentes de insuficiencia renal (12 %), síndrome mielodisplásico (5 %), complicaciones del embarazo (3 %) y otras (16 %). Las principales características iniciales fueron similares entre los grupos de tratamiento.

La Tabla 5 proporciona las características iniciales de los pacientes inscritos en el estudio sin tratamiento previo con inhibidores del complemento.

Tabla 5: Características iniciales en el estudio con pacientes no tratados previamente con un inhibidor del complemento

Parámetro	Estadística	ULTOMIRIS (n = 125)	Eculizumab (n = 121)
Edad (años) al momento de la primera infusión del estudio	Media (DE) [mín., máx.]	44,8 (15,2) [18, 83]	46,2 (16,2) [18, 86]
Sexo			
Varones	n (%)	65 (52,0)	69 (57,0)
Raza			
Asiática		72 (57,6)	57 (47,1)
Blanca		43 (34,4)	51 (42,1)
Negra o afroamericanos	n (%)	2 (1,6)	4 (3,3)
Indioamericano o nativo de Alaska		1 (0,8)	1 (0,8)
Otra		4 (3,2)	4 (3,3)
No informada		3 (2,4)	4 (3,3)
Concentración de LDH previa al tratamiento (U/l)	Promedio (mín.; máx.)	1513,5 (378,0; 3759,5)	1445,0 (423,5; 3139,5)
Unidades de concentrado de eritrocitos o sangre entera transfundidas dentro de los 12 meses previos a la primera dosis	Promedio (mín.; máx.)	6,0 (1, 44)	6,0 (1, 32)
Antitrombóticos utilizados en los 28 días previos a la primera dosis	n (%)	22 (17,6)	22 (18,2)
Pacientes con antecedentes de complicaciones vasculares graves	n (%)	17 (13,6)	25 (20,7)
Pacientes con antecedentes de trombosis	n (%)	17 (13,6)	20 (16,5)
Pacientes con tratamiento simultáneo con anticoagulantes	n (%)	23 (18,4)	28 (23,1)

Abreviaturas: LDH = lactato deshidrogenasa; máx = máximo; mín = mínimo; MAVE = evento vascular adverso mayor; DE = desviación estándar

La eficacia se determinó en función de la ausencia de necesidad de transfusiones y de la hemólisis medida directamente por la normalización de las concentraciones de LDH. La ausencia de necesidad de transfusiones se definió como la cantidad de pacientes que no recibieron una transfusión y que no cumplieron con las pautas especificadas por el protocolo de transfusión desde el inicio hasta el día 183.

Los datos complementarios de la eficacia incluyeron, el cambio porcentual desde el inicio en las concentraciones de LDH, la proporción de pacientes con hemólisis avanzada (definida como al menos un síntoma nuevo o que empeora, o un signo de hemólisis intravascular en presencia de LDH elevada $\geq 2 \times$

LSN, después de la reducción previa de la LDH a $<1,5 \times$ LSN en tratamiento), y la proporción de pacientes con estabilización en los niveles de hemoglobina.

Se demostró la no inferioridad de ULTOMIRIS frente a eculizumab, respecto de todos los criterios de valoración analizados en la población sin tratamiento previo con inhibidores del complemento, según se indica en la siguiente tabla.

Tabla 6: Resultados de eficacia en el estudio con pacientes no tratados previamente con inhibidores del complemento

	ULTOMIRIS (n = 125)	Eculizumab (n = 121)	Estadística comparada	Efecto terapéutico (IC del 95 %)
Tasa de ausencia de necesidad de transfusiones	73,6 %	66,1 %	Diferencia en la tasa	6,8 (-4,66; 18,14)
Normalización de la LDH	53,6 %	49,4 %	Oportunidad relativa	1,19 (0,80; 1,77)
Cambio porcentual en la LDH	-76,84 %	-76,02 %	Diferencia en el cambio porcentual desde el inicio	-0,83 (-5,21; 3,56)
Hemólisis de escape	4,0 %	10,7 %	Diferencia en la tasa	-6,7 (-14,21; 0,18)
Estabilización de la hemoglobina	68,0 %	64,5 %	Diferencia en la tasa	2,9 (-8,80; 14,64)

Aclaración: LDH: lactato-deshidrogenasa; IC: intervalo de confianza.

Para el criterio de valoración "ausencia de necesidad de transfusiones", las diferencias en el tratamiento (IC del 95 %) se basan en las diferencias porcentuales estimadas en el IC del 95 %. Para el criterio de valoración "normalización de la lactato-deshidrogenasa", se muestra la prevalencia ajustada dentro de cada tratamiento.

No hubo diferencias observables en el cansancio extremo entre ULTOMIRIS y eculizumab tras 26 semanas de tratamiento en comparación con el valor inicial medido por la escala *FACIT-fatigue*. El cansancio extremo informado por el paciente puede estar infra- o sobrevalorado, puesto que los pacientes sabían qué tratamiento estaban recibiendo.

Estudio en pacientes adultos, con HPN tratados previamente con eculizumab – Administración Intravenosa

El estudio en pacientes adultos tratados previamente con eculizumab. [ALXN1210-PNH-302; NCT03056040] fue un estudio de fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico, comparativo con principio activo, de no inferioridad y de 26 semanas de duración realizado en 195 pacientes con HPN clínicamente estables después de haber sido tratados con eculizumab durante al menos los últimos 6 meses.

Los pacientes que demostraron una enfermedad clínicamente estable, después de haber sido tratados con eculizumab durante al menos los últimos 6 meses se distribuyeron al azar 1:1 para continuar con eculizumab o para cambiar a ULTOMIRIS. El tamaño medio total del clon de granulocitos HPN fue del 83 %, el tamaño medio total del clon de monocitos HPN fue del 86 %, y el tamaño medio total del clon de eritrocitos HPN fue del 60 %. El 95 % de los pacientes tenían una afección documentada asociada con el HPN y diagnosticada antes del ingreso en el ensayo: anemia (67 %), hematuria o hemoglobinuria (49 %), antecedentes de anemia aplásica (37%), antecedentes de insuficiencia renal (9 %), síndrome mielodisplásico (5 %), complicaciones del embarazo (7 %) y otras (14 %). Las principales características iniciales fueron similares entre ambos grupos de tratamiento.

Tabla 7: Características iniciales en el estudio en pacientes con HPN tratados previamente con eculizumab

Parámetro	Estadística	ULTOMIRIS (n = 97)	Eculizumab (n = 98)
-----------	-------------	--------------------	---------------------

Edad (años) al momento de la primera infusión del estudio	Media (DE) [mín., máx.]	46,6 (14,41) [18, 79]	48,8 (13,97) [23, 77]
Sexo	n (%)	50 (51,5)	61 (62,2)
Varones		23 (23,7)	19 (19,4)
		5 (5,2)	3 (3,1)
		2 (2,1)	1 (1,0)
		13 (13,4)	13 (13,3)
		3 (3,1)	1 (1,0)
		1 (1,0)	0
Raza	n (%)	50 (51,5)	48 (49,0)
Asiática			
Blanca			
Negra o afroamericano			
Indioamericano o nativo de Alaska			
Otra			
No informada			
Concentración de LDH previa al tratamiento (U/l)	Mediana (mín.; máx.)	224,0 (135,0; 383,5)	234,0 (100,0; 365,5)
Unidades de concentrado de eritrocitos o sangre entera transfundidas dentro de los 12 meses previos a la primera dosis	Mediana (mín.; máx.)	4,0 (1, 32)	2,5 (2, 15)
Antitrombóticos utilizados en los 28 días previos a la primera dosis	n (%)	20 (20,6)	13 (13,3)
Pacientes con antecedentes de complicaciones vasculares graves	n (%)	28 (28,9)	22 (22,4)
Pacientes con antecedentes de trombosis	n (%)	27 (27,8)	21 (21,4)
Pacientes con tratamiento simultáneo con anticoagulantes	n (%)	22 (22,7)	16 (16,3)

La eficacia se determinó en función de la hemólisis medida por el cambio en el porcentaje de la LDH desde el inicio hasta el día 183, y los datos complementarios de la eficacia fueron la ausencia de necesidad de transfusiones, la proporción de pacientes con hemoglobina estabilizada y la proporción de pacientes con hemólisis intercurrente hasta el día 183.

La no inferioridad de ULTOMIRIS frente a eculizumab se demostró a través de los criterios de valoración en los pacientes con HPN previamente tratados con eculizumab, como se describe en la siguiente tabla.

Tabla 8: Resultados de eficacia en los pacientes con HPN previamente tratados con eculizumab con HPN

	ULTOMIRIS n = 125	Eculizumab n = 121	Estadística comparada	Efecto terapéutico (IC del 95 %)
Cambio porcentual en la LDH	-0,82 %	8,4 %	Diferencia en el cambio porcentual desde el inicio	9,2 (-0,42; 18,8)
Hemólisis de escape	0 %	5,1 %	Diferencia en la tasa	5,1 (-8,9; 19,0)
Ausencia de necesidad de transfusiones	87,6 %	82,7 %	Diferencia en la tasa	5,5 (-4,3; 15,7)
Estabilización de la hemoglobina	76,3 %	75,5 %	Diferencia en la tasa	1,4 (-10,4; 13,3)

Aclaración: IC: intervalo de confianza.

No hubo diferencias observables en el cansancio extremo entre ULTOMIRIS y eculizumab tras 26 semanas de tratamiento en comparación con el valor inicial medido por la escala *FACIT-fatigue*. El cansancio extremo informado por el paciente puede estar infra- o sobrevalorado, puesto que los pacientes sabían qué tratamiento estaban recibiendo.

Estudio en pacientes pediátricos con HPN previamente tratados con eculizumab y sin tratamiento previo con inhibidores de complemento– administración intravenosa

El estudio pediátrico, ALXN1210-PNH-304 (NCT03406507), fue un estudio en fase III multicéntrico, de etiqueta abierta – realizado a pacientes pediátricos con HPN previamente tratados con eculizumab y sin tratamiento previo con inhibidores del complemento.

En total de 13 pacientes pediátricos con HPN , completaron el tratamiento con ULTOMIRIS , administrado por vía intravenosa durante el tiempo de evaluación principal (26 semanas). 5 de los 13 pacientes nunca habían sido tratados con inhibidores del complemento, mientras que 8 pacientes fueron tratados previamente con eculizumab. 11 de los 13 pacientes se encontraban entre los 13 y 17 años al momento de su primera infusión y 2 pacientes tenían menos de 13 años de edad (11 y 9 años de edad). La tabla 9 presenta las características iniciales de los pacientes pediátricos enrolados en el estudio ALXN1210-PNH-304.

Tabla 9: Características iniciales de los pacientes pediátricos con HPN

Variable	Pacientes no tratados con inhibidores del complemento (N = 5)	Pacientes tratados previamente con eculizumab (N = 8)	Todos los pacientes (N = 13)
Sexo, n (%)			
Masculino	4 (80,0)	1 (12,5)	5 (38,5)
Femenino	1 (20,0)	7 (87,5)	8 (61,5)
Edad en primera infusión (años)			
Promedio (DE)	14,4 (2,2)	14,4 (3,1)	14,4 (2,7)
Mediana (mín., máx.)	15,0 (11, 17)	15,0 (9, 17)	15,0 (9, 17)
Edad a la primera infusión (años) categoría, n (%)			
<12 años	1 (20,0)	1 (12,5)	2 (15,4)
≥12 años	4 (80,0)	7 (87,5)	11 (84,6)
Peso inicial (kg)			
Promedio (DE)	56,3 (11,6)	56,3 (12,2)	56,3 (11,5)
Mediana (mín., máx.)	55,6 (39,5, 72,0)	55,5 (36,7, 69,0)	55,6 (36,7, 72,0)
Categoría por peso inicial (kg), n (%)			
≥ 30 a < 40 kg	1 (20,0)	1 (12,5)	2 (15,4)
≥ 40 a < 60 kg	3 (60,0)	4 (50,0)	7 (53,8)
≥ 60 a < 100 kg	1 (20,0)	3 (37,5)	4 (30,8)
Unidades de GRE/sangre entera transfundidos dentro de los 12 meses antes de la primera dosis			
Mediana (mín., máx.)	7,0 (3, 11)	2,0 (2, 2)	-
Niveles de LDH antes del tratamiento (U/L)			
Mediana (mín., máx.)	588,5 (444, 2269,7)	251,5 (140,5, 487)	-

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

Abreviaturas: LDH = lactato deshidrogenasa; kg = kilogramo; máx. = máxima; mín. = mínima; GRE = glóbulos rojos empaquetados; DE = desviación estándar

Con relación a su peso corporal, los pacientes recibieron una dosis de carga de ULTOMIRIS el día 1, seguida de mantenimiento de tratamiento el día 15 y una vez cada 8 semanas (C8S) de ahí en adelante para los pacientes con un peso ≥ 20 kg, o una vez cada 4 semanas (C4S) para los pacientes con un peso < 20 kg. Para los pacientes en terapia de eculizumab que entraron al estudio, el día 1 del tratamiento de estudio se proyectó para que se realizara cada 2 semanas después de la última dosis de eculizumab del paciente.

El régimen posológico de ravulizumab basado en el peso, proporciono una inhibición inmediata, completa y sostenida del complemento terminal en todos los pacientes a lo largo de todo el periodo de evaluación principal de 26 semanas, independientemente si los pacientes habían recibido tratamiento previo con eculizumab. Después de iniciar el tratamiento con ravulizumab, se alcanzaron concentraciones sericas terapéuticas en régimen estacionario de ravulizumab, después de la primera dosis, los cuales se mantuvieron durante todo el periodo de la evaluación principal en ambas cohortes. 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.

Un paciente experimentó hemólisis intercurrente durante el periodo de extensión. La **tabla 10** presenta los criterios de valoración de eficacia secundarios para el periodo de evaluación principal.

Tabla 10: Desenlaces de eficacia del periodo de evaluación principal de 26 semanas del estudio de pacientes pediátricos con HPN (ALXN1210-PNH-304)

Criterio de valoración	Pacientes no tratados con inhibidores del complemento (N = 5)	Pacientes tratados previamente con eculizumab (N = 8)
Cambio porcentual en LDH desde el valor inicial (%)	-47,9 (-113,4, 17,5)	4,7 (-36,7, 46,0)
Evitar transfusiones (%)	60,0 (14,7, 94,7)	100,0 (63,1, 100,0)
Cambio en FACIT-fatiga	3,4 (-4,2, 11,0)	1,3 (-3,1, 5,7)
Estabilización de la hemoglobina (%)	60,0 (14,7, 94,7)	75,0 (34,9, 96,8)
Hemólisis intercurrente (%)	0	0 ^c

^a Se presentaron los IC 95 % promedios obtenidos de la distribución-t.

^b Los IC 95 % para la proporción se basaron en límites de confianza exactos utilizando el método Clopper-Pearson.

^c Ningún paciente experimentó hemólisis intercurrente durante el periodo de evaluación principal. Un paciente experimentó hemólisis intercurrente a los 1,8 años durante el periodo de extensión; sin embargo, al momento del evento de hemólisis intercurrente, el paciente tenía una inhibición adecuada del C5 (C5 libre < 0,5 mcg/mL).

Abreviaturas: FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; LDH = lactato deshidrogenasa

Una mejora clínicamente relevante desde el inicio en la fatiga según evaluación mediante peds FACIT-F (se evidencia una mejora promedio > 3 unidades en los puntajes de peds FACIT-F) se conservó durante todo el periodo de evaluación principal en los 5 pacientes no tratados con inhibidores del complemento. También se observó una leve mejora en los pacientes con tratamiento previo con eculizumab. Pero se observó, que la fatiga reportada por los pacientes puede estar subestimada o- sobreestimada debido a que los pacientes no ignoraban la asignación del tratamiento.

La eficacia de ULTOMIRIS administrado por vía intravenosa en pacientes pediátricos con HPN es similar a la observada en los pacientes adultos con HPN incluidos en los pacientes pivotaes.

5.2 Síndrome Urémico Hemolítico atípico (SHUa)

La eficacia de ULTOMIRIS administrado por vía intravenosa en pacientes con SHUa se evaluó en 2 estudios, abiertos multicéntrico, de un solo brazo. El estudio ALXN1210-aHUS-311, incluyó a pacientes adultos que presentaban signos de MAT. Para ser incluidos, los pacientes debían tener un recuento de plaquetas $\leq 150 \times 10^9/l$, evidencia de hemólisis medida por aumento de la LDH sérica y la creatinina sérica por encima de los límites superiores de la normalidad, o requerir diálisis.

El estudio ALXN1210-aHUS-312 incluyó a pacientes pediátricos con signos de MAT. Para ser incluidos, los pacientes debían tener un recuento de plaquetas $\leq 150 \times 10^9/l$, evidencia de hemólisis medida por aumento de la LDH sérica y la creatinina sérica $\geq 97,5$ % al inicio, o requerir diálisis. En ambos estudios los criterios de exclusión fueron, pacientes que presentaban MAT debido a una deficiencia de ADAMTS13, SUH-STECC y un defecto genético en el metabolismo de la cobalamina C. Los pacientes con diagnóstico de SUH-STECC confirmado luego de haber sido incluidos en el estudio, fueron excluidos de la evaluación de eficacia.

Estudio en pacientes adultos con SHUa – Administración intravenosa

El estudio de adultos [ALXN1210-aHUS-311; NCT02949128] se realizó en pacientes no tratados previamente con inhibidores del complemento antes del ingreso en el estudio. 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 evaluó la eficacia en un total de 56 pacientes con SHUa. El 93 % de los pacientes tenían signos extrarrenales (cardiovasculares, pulmonares, del sistema nervioso central, digestivos, cutáneos, de los músculos esqueléticos) o síntomas de SHUa al inicio del estudio. Al inicio del estudio, el 71,4 % (n = 40) de los pacientes tenían enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 5. El 14 % tenía antecedentes médicos de trasplante de riñón, y el 51,8 % se realizaba diálisis al ingresar en el estudio.

Ocho pacientes ingresaron en el estudio con signos de MAT durante >3 días después del parto (post parto).

La Tabla 11 presenta las características demográficas e iniciales de los 56 pacientes adultos incluidos en el estudio ALXN1210-aHUS-311 que constituyeron el conjunto de análisis completo.

Tabla 11: Características demográficas e iniciales en el estudio ALXN1210-aHUS-311

Parámetro	Estadística	ULTOMIRIS (n = 56)
-----------	-------------	--------------------

Edad al momento de la primera infusión (años)	Media (DE) [mín., máx.]	42,2 (14,98) [19,5; 76,6]
Sexo		
Mujeres	n (%)	37 (66,1)
Raza ^a		
Blanca	n (%)	29 (51,8)
Asiática		15 (26,8)
Desconocida		8 (14,3)
Otra		4 (7,1)
Número de plaquetas (10 ⁹ /l) [valor de referencia: entre 130 y 400 × 10 ⁹ /l]	n Promedio (mín.; máx.)	56 95,25 (18, 473)
Hemoglobina (g/l) [valor de referencia: entre 115 y 160 g/l (mujeres), entre 130 y 175 g/l (varones)]	n Promedio (mín.; máx.)	56 85,00 (60,5; 140)
LDH (U/l) sérica [valor de referencia: entre 120 y 246 U/l]	n Promedio (mín.; máx.)	56 508,00 (229,5; 3249)
TFGe (ml/min/1,73 m ²) [valor de referencia: ≥60 ml/min/1,73 m ²]	n (%) Media (DE) Promedio (mín.; máx.)	55 15,86 (14,815) 10,00 (4, 80)

Aclaración: Los porcentajes se basan en el total de pacientes.

^a Entre los pacientes se podían elegir varias razas.

Abreviaturas: TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; LDH: lactato-deshidrogenasa; máx.: máxima; mín.: mínima.

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 una respuesta completa de la MAT en 30 de los 56 pacientes (54 %) durante el periodo de evaluación inicial de 26 semanas, como se muestra en la Tabla 12.

Tabla 12: Resultados de la eficacia en el SHUa durante el periodo de evaluación inicial de 26 semanas (ALXN1210-aHUS-311)

	Total	Pacientes que respondieron	
		n	Proporción (IC del 95 %) ^a
Respuesta completa de la MAT	56	30	0,54 (0,40; 0,67)
Componentes de la respuesta completa de la MAT	56	47	0,84 (0,72; 0,92)
Normalización de las plaquetas	56	43	0,77 (0,64; 0,87)
Normalización de la LDH	56	33	0,59 (0,45; 0,72)
Mejora $\geq 25 \%$ en la creatinina sérica con respecto al inicio			
Normalización de los valores hemáticos	56	41	0,73 (0,60; 0,84)

^a El IC del 95 % para la proporción se basó en límites de confianza exactos utilizando el método de Clopper-Pearson.

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

Un paciente adicional, tuvo una respuesta completa de la MAT que se confirmó después del periodo de evaluación inicial de 26 semanas. La respuesta completa de la MAT se logró en una mediana de tiempo de 86 días (intervalo: 7 a 169 días). La mediana de duración de la respuesta completa de la MAT fue de 7,97 meses (intervalo: 2,52 a 16,69 meses). Todas las respuestas se mantuvieron durante todo el seguimiento realizado.

Otros criterios de valoración fueron el cambio en el número de plaquetas con respecto al inicio, la necesidad de diálisis y la actividad renal según lo evaluado por la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe).

Se observó un aumento en el número medio de plaquetas después del inicio del tratamiento con ULTOMIRIS: de $118,52 \times 10^9/l$ al inicio del estudio a $240,34 \times 10^9/l$ en el día 8. El valor se mantuvo por encima de $227 \times 10^9/l$ en todas las consultas posteriores del periodo de evaluación inicial (26 semanas).

La actividad renal, medida por la TFGe, mejoró o se mantuvo durante el tratamiento con ULTOMIRIS. La media del TFGe (\pm DE) aumentó de 15,86 (14,82) al inicio del estudio a 51,83 (39,16) a las 26 semanas. En pacientes con una respuesta completa de la MAT, la actividad renal continuó mejorando después de lograr la respuesta completa de la MAT.

Diecisiete de los 29 pacientes (59 %) que requirieron diálisis al inicio del estudio interrumpieron la diálisis al final del seguimiento realizado, y 6 de 27 (22 %) pacientes en los que no se realizó diálisis al inicio del estudio, sí la requirieron en el último seguimiento realizado.

Estudio en pacientes pediátricos con SHUa – Administración intravenosa

El estudio pediátrico [ALXN1210-aHUS-312; NCT03131219] es un estudio multicéntrico de un solo grupo en curso de 26 semanas de duración realizado en 16 pacientes pediátricos.

Se incluyeron en este análisis provisional un total de 14 pacientes sin tratamiento previo con eculizumab y con diagnóstico documentado de SHUa. La mediana de edad en el momento de la primera infusión fue de 5,2 años (rango 0,9; 17,3 años). El peso medio general al inicio fue de 19,8 kg; la mitad de los pacientes estaban en la categoría de peso inicial ≥ 10 a < 20 kg. La mayoría de los pacientes (71%) tenían signos extrarrenales previos al tratamiento (cardiovasculares, pulmonares, del sistema nervioso central, gastrointestinales, cutáneos, del músculo esquelético) o síntomas de SHUa al inicio del estudio. Al inicio del estudio, el 35,7 % (n = 5) de los pacientes tenían ERC en estadio 5. El siete por ciento tenía antecedentes de trasplante de riñón previo y el 35,7 % estaba en diálisis al ingresar al estudio.

La Tabla 13 muestra las características iniciales de los pacientes pediátricos incluidos en el estudio ALXN1210-aHUS-312.

Tabla 13: Características demográficas e iniciales en el estudio ALXN1210-aHUS-312

Parámetro	Estadística	ULTOMIRIS IV (n=14)
Categoría de edad en el momento de la primera perfusión (años)		
Nacimiento a <2 años	n (%)	2 (14.3)
2 a <6 años		7 (50.0)
6 a <12 años		4 (28.6)
12 a <18 años		1 (7.1)
Sexo		
Mujeres	n (%)	9 (64.3)
Raza ^a		
Blanca	(n%)	7 (50.0)
Asiática		4 (28.6)
Negra o afroamericanos		2 (14.3)
Indioamericanos o nativo de Alaska		1 (7.1)
Desconocida		1 (7.1)
Número de plaquetas ($10^9/L$)	Mediana (mín.; máx.)	64.00 (14, 125)
Rango normal 229 to $533 \times 10^9/L$		
Hemoglobina en sangre (g/L)	Mediana (mín.; máx.)	74,25 (32; 106)
[rango normal 107 a 131 g/L]		
LDH (U/L) sérica	Mediana (mín.; máx.)	2077.00 (772, 4985)
[rango normal 165 to 395 U/L]		
TFGe($ml/min/1,73 m^2$)	Media (SD)	28.4 (23.11)
[rango normal $\geq 60 ml/min/1.73 m^2$]	Mediana (mín.; máx.)	22.0 (10, 84)

Aclaración: Los porcentajes se basan en el total de pacientes.

^a Entre los pacientes se podían elegir varias razas.

Abreviaturas:TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimado; LDH: lactato-deshidrogenasa; máx.: máxima; mín.: mínima.

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 14.

Tabla 14: Resultados de la eficacia en el SHUa durante el período de evaluación inicial de 26 semanas (ALXN1210-aHUS-312)

	Total	Pacientes que respondieron	
		n	Proporción (IC del 95 %) ^a
Respuesta completa de la MAT	14	10	0,71 (0,42; 0,92)
Componentes de la respuesta completa de la MAT			
Normalización de las plaquetas	14	13	0,93 (0,66; 0,99)
Normalización de la LDH	14	12	0,86 (0,57; 0,98)
Mejora ≥ 25 % en la creatinina sérica con respecto al inicio	14	11	0,79 (0,49; 0,95)
Normalización de los valores hemáticos	14	12	0,86 (0,57; 0,98)

Aclaración: Un paciente abandonó el estudio después de recibir 2 dosis del ravulizumab.

^a El IC del 95 % para la proporción se basó en límites de confianza exactos utilizando el método de Clopper-Pearson.

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

La respuesta completa de la MAT durante el período de evaluación inicial se logró en una mediana de tiempo de 30 días (intervalo: 15 a 88 días). La mediana de duración de la respuesta completa de la MAT fue de 5,08 meses (intervalo: 3,08 a 5,54 meses). Todas las respuestas se mantuvieron durante todo el seguimiento realizado.

Otros criterios de valoración fueron el cambio en el número de plaquetas con respecto al inicio, la necesidad de diálisis y la actividad renal según lo evaluado por el TFGe.

Se observó un aumento en el número medio de plaquetas después del inicio del tratamiento con ULTOMIRIS: de $60,50 \times 10^9/l$ al inicio del estudio a $296,67 \times 10^9/l$ en el día 8. El valor se mantuvo por encima de $296 \times 10^9/l$ en todas las consultas posteriores del período de evaluación inicial (26 semanas). La media del TFGe (\pm DE) aumentó de 28,4 (23,11) al inicio del estudio a 108,0 (63,21) a las 26 semanas.

Cuatro de los cinco pacientes que requirieron diálisis al ingresar en el estudio pudieron suspenderla después del primer mes del estudio, y durante el tratamiento con ULTOMIRIS. Ningún paciente comenzó diálisis durante el estudio.

Miastenia Gravis generalizada (MGg)

La eficacia de ULTOMIRIS para el tratamiento de MGg se demostró en un estudio aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico (ALXN1210-MG-306; NCT03920293). Los pacientes fueron aleatorios 1:1 ya fuera para recibir ULTOMIRIS (n=86) o placebo (n=89) durante 26 semanas. ULTOMIRIS se administró por vía intravenosa según la posología basada en el peso que se recomienda [vea *Posología y Administración*].

Se inscribieron pacientes con MGg con prueba serológica positiva para anticuerpos contra AChR, clase II a IV de la clasificación clínica de la Fundación de Miastenia Gravis de América (MGFA), y un puntaje total ≥ 6 en Actividades de la Vida Diaria en Miastenia Gravis (MG-ADL). Las características iniciales y de la enfermedad fueron similares entre los grupos de tratamiento (incluyendo la edad a la primera dosis [promedio de 58 años de edad para ULTOMIRIS versus 53 años de edad para placebo], el sexo [51 % mujeres para ULTOMIRIS versus 51 % mujeres para placebo], raza caucásica, asiática, y negra o Afroamericana (78 %, 17 %, y 2 % para ULTOMIRIS versus 69 %, 18 %, y 5 % para placebo, respectivamente), y la duración de la MG desde el diagnóstico (alrededor de 10 años, diferente desde 0,5 hasta 39,5 años, para ULTOMIRIS en promedio de 10,0 años, variando desde 0,5 hasta 36,1 años para placebo).

Más de 80 % de los pacientes estaban recibiendo inhibidores de la acetilcolinesterasa, 70 % estaban recibiendo corticosteroides, y 68 % estaban recibiendo inmunosupresores no esteroides (ISTs) a su ingreso al estudio. A los pacientes con medicamentos concomitantes para el tratamiento de la MGg se les permitió continuar con su terapia durante todo el curso del estudio.

El criterio de valoración de eficacia primario fue la comparación del cambio desde el inicio entre los grupos de tratamiento en el puntaje total MG-ADL a la semana 26. MG-ADL es una escala categórica que evalúa la diferencia sobre el desempeño diario de 8 signos o síntomas que típicamente se ven afectados en la MGg. Cada ítem se evalúa en una escala de 4 puntos en la cual un puntaje 0 representa una función normal y un puntaje de 3 representa la pérdida de la capacidad para desempeñar dicha función. El puntaje total varía de 0 a 24, donde un puntaje más alto indica menor deterioro.

Los criterios de valoración secundarios, evaluados también desde el inicio hasta la semana 26, incluyeron el cambio en el puntaje total Cuantitativo de MG (QMG). QMG es una escala categórica de 13 ítems que evalúa la debilidad muscular. Cada ítem se evalúa en una escala de 4 puntos en la cual un puntaje 0 representa ausencia de debilidad y un puntaje de 3 representa debilidad grave. El puntaje total varía de 0 a 39, donde un puntaje más alto indica un mayor deterioro.

Otros criterios de valoración secundarios incluyeron la proporción de pacientes con mejoras de al menos 5 y 3 puntos respectivamente, en los puntajes totales de QMG y MG-ADL.

El tratamiento con ULTOMIRIS demostró un cambio estadísticamente significativo en los puntajes totales de MG-ADL y QMG desde el inicio hasta la semana 26 en comparación con el placebo, como se muestra en la Tabla 15.

Tabla 15: Resultados de eficacia en los pacientes con MGg

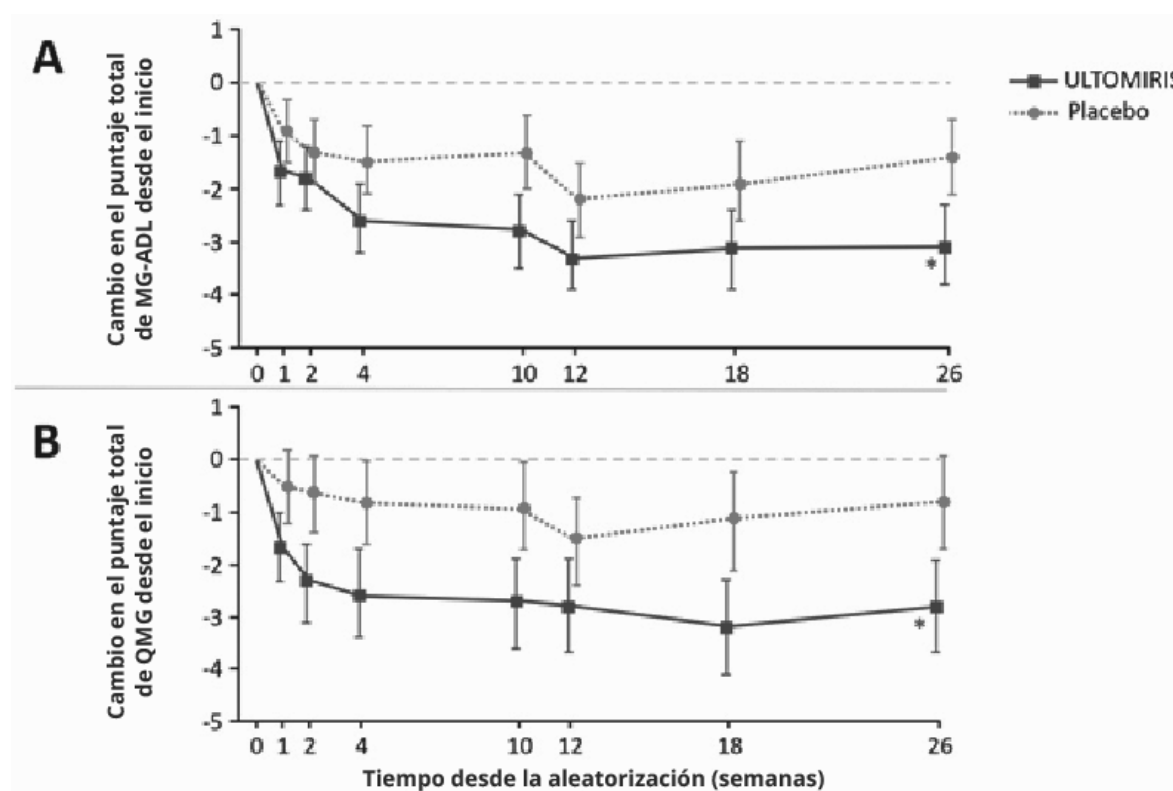
Criterios de valoración de eficacia: Cambio desde el valor inicial a la Semana 26	Placebo (n = 89) MC promedio	ULTOMIRIS (IV) (n = 86) MC promedio	Efecto del tratamiento (IC 95 %)	Valor-p*
Criterio de valoración primario:				
MG-ADL	-1,4	-3,1	-1,6 (-2,6, -0,7)	< 0,001
Criterio de valoración secundario				
QMG	-0,8	-2,8	-2,0 (-3,2, -0,8)	< 0,001

*Valor-p calculado usando un modelo de efectos fijos para medidas repetidas

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza, MC = mínimos cuadrados; MG-ADL = perfil de Actividades de la Vida Diaria en la Miastenia Gravis; QMG = puntaje de Miastenia Gravis Cuantitativa para la gravedad de la enfermedad.

La proporción de respondedores a QMG con una mejora de al menos 5 puntos a la semana 26 fue superior con ULTOMIRIS (30,0 %) comparado con placebo (11,3 %) $p = 0,005$. La proporción de respondedores a MG-ADL con una mejora de al menos 3 puntos a la semana 26 fue también superior con ULTOMIRIS (56,7 %) comparado con placebo (34,1 %). La proporción de respondedores clínicos en los umbrales de mayor respuesta (mejora ≥ 4 , 5, 6, 7, u 8 puntos en MG-ADL, y mejoras ≥ 6 , 7, 8, 9, o 10 puntos en QMG) fue consistentemente superior con ULTOMIRIS comparado con placebo.

Figura 1: Cambio desde el valor inicial en el puntaje total de MG-ADL (A) y el puntaje total de QMG (B) hasta la semana 26 del Periodo Aleatorizado Controlado en ALXN1210-MG-306 (promedio e IC 95 %)



Nota: *p<0,001 versus placebo

7. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Vacunación y profilaxis recomendadas

Vacune a los pacientes contra la infección meningocócica de acuerdo con las pautas vigentes de vacunación a fin de reducir el riesgo de infecciones graves [consulte Advertencias y precauciones].

Realice dos semanas de profilaxis con antibióticos si el tratamiento con ULTOMIRIS debe iniciarse de inmediato y el paciente se vacuna menos de 2 semanas antes de comenzar el tratamiento.

Administración intravenosa en pacientes adultos y pediátricos con HPN o SHUa, y en pacientes adultos con MGg

La dosis intravenosa de ULTOMIRIS de carga y mantenimiento recomendadas para pacientes adultos y pediátricos, de un mes de edad o más, con un peso igual o superior a los 5 kg, con HPN o SHUa, o en pacientes adultos con MGg con un peso igual o superior a 40 kg, se basa en el peso corporal del paciente, como se muestra en la tabla 16, con dosis de mantenimiento administradas cada 4 u 8 semanas, comenzando 2 semanas después de la dosis de carga.

Se permite una variación ocasional en el programa de la dosis intravenosa dentro de los 7 días desde el día de infusión programado (excepto para la primera dosis de mantenimiento de ULTOMIRIS), pero las dosis posteriores deben administrarse de acuerdo con el programa original.

Después de omitir una dosis intravenosa de ULTOMIRIS, el paciente debe comunicarse inmediatamente con su proveedor de atención en salud.

Tabla 16: administración intravenosa (IV) – HPN, SHUa o MGg*

Indicaciones	Rango de peso corporal (kg)	Dosis de carga (mg)**	Dosis de Mantenimiento (mg) e Intervalo de la Dosis (mg)	
HPN o SHUa	5 a menos de 10	600	300	Cada 4 semanas
	10 a menos de 20	600	600	
	20 a menos de 30	900	2.100	Cada 8 semanas
	30 a menos de 40	1.200	2.700	
HPN, SHUa y MGg	40 a menos de 60	2.400	3.000	Cada 8 semanas
	60 a menos de 100	2.700	3.300	
	100 o más	3.000	3.600	

*Vea las tablas 19, 20 y 21 para escoger el volumen total adecuado y la máxima tasa de infusión [vea Posología y Administración]

**Vea la Tabla 17 para las indicaciones del inicio del tratamiento con ULTOMIRIS intravenoso y el momento de la dosis de carga y la dosis de mantenimiento

Consulte la tabla 17 para las indicaciones del inicio del tratamiento en pacientes sin tratamiento previo con inhibidores del complemento, o que se cambian de un tratamiento de administración intravenosa de eculizumab a ravulizumab.

Tabla 17: Instrucciones para el inicio del tratamiento con vial de ULTOMIRIS para administración intravenosa (IV) – HPN, SHUa o MGg,

Población	Dosis de carga de ULTOMIRIS IV basada en el peso	Tiempo desde la primera dosis de mantenimiento de ULTOMIRIS IV basada en el peso
Actualmente sin tratamiento con ULTOMIRIS o eculizumab	Al inicio del tratamiento	2 semanas después de la dosis de carga de ULTOMIRIS IV
Tratados actualmente con eculizumab	Al momento de la próxima dosis programada de eculizumab	2 semanas después de la dosis de carga de ULTOMIRIS IV

Dosis complementarias de ULTOMIRIS

El recambio plasmático (RP), la plasmaféresis (PF), y la inmunoglobulina intravenosa (IgIV) han demostrado reducir los niveles séricos de ULTOMIRIS. Se necesita una dosis complementaria de ULTOMIRIS en el ambiente de RP, PF, o IgIV.

Tabla 18: Dosis complementaria de ULTOMIRIS después de RP, PF, o IV*

Rango de peso corporal (kg)	Dosis más reciente de ULTOMIRIS (mg)	Dosis complementaria (mg) después de cada intervención con RP o PF	Dosis complementaria (mg) después de terminar un ciclo de IgIV
40 a menos de 60	2.400	1.200	600
	3.000	1.500	
60 a menos de 100	2.700	1.500	600
	3.300	1.800	
100 o más	3.000	1.500	600
	3.600	1.800	
Momento de las dosis complementarias de ULTOMIRIS		Dentro de las 4 horas después de cada intervención con RP o PF	Dentro de las 4 horas después de terminar un ciclo de IgIV

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

*Vea las tablas 21 para escoger el volumen total adecuado y la máxima tasa de infusión [vea Posología y Administración]

8.0 INSTRUCCIONES DE USO (Preparación y Administración)

8.1 Preparación de ULTOMIRIS: Cada vial de ULTOMIRIS deben usarse para administrar una sola dosis.

Los viales de ULTOMIRIS son para únicamente para administración intravenosa por un profesional de la salud.

Diluir antes de usar.

Utilice una técnica aséptica para preparar ULTOMIRIS de la siguiente manera:

1. La cantidad de viales que debe diluir se determina en función del peso de cada paciente y de la dosis indicada (ver tabla de dosis y administración)
2. Antes de la dilución, inspeccione visualmente la solución en los viales; la solución no debe tener partículas ni precipitados. No la use si hay partículas o precipitados.
3. Extraiga el volumen calculado de ULTOMIRIS de la cantidad de viales que corresponda y dilúyalo en una bolsa para infusión utilizando una inyección de cloruro de sodio al 0,9 % (USP) para lograr una concentración final de:
 - 50 mg/ml. para viales de 3 mL y de 11 mL

El producto debe ser mezclado adecuadamente. No agitar. Proteger de la luz. No congelar. Referirse a las siguientes tablas: **tabla 16** (dosis de carga) y (dosis de mantenimiento) para ULTOMIRIS 100 mg/mL (viales de 3 mL y 11 mL).

4. Ver tablas: Tabla 19 (dosis de carga) y Tabla 20 (dosis de mantenimiento) para ULTOMIRIS 100 mg/mL (viales de 3 mL y 11 mL) para el tiempo mínimo de infusión. La perfusión se administrará a través de un filtro de 0,2 o 0,22 µm.
5. Si la solución diluida de ULTOMIRIS para infusión no se usa inmediatamente, debe almacenarse refrigerada a 2°C - 8°C (36°F - 46°F) pero no excederse en un periodo mayor de 24 horas teniendo en cuenta el tiempo de infusión previsto. Una vez retirada de la refrigeración, administre la solución diluida de ULTOMIRIS para infusión dentro de las 4 horas si fue preparada con ULTOMIRIS viales de 3mL o 11 mL.

8.2 Administración de ULTOMIRIS

Administre el producto únicamente mediante infusión intravenosa.

Diluir ULTOMIRIS hasta una concentración final de:

- 50 mg/ml para los tamaños de vial de 3 mL y 11 mL

Administrar ULTOMIRIS únicamente a través de un filtro de 0,2 o 0,22 µm.

Tabla 19: Tabla de referencia de administración para la dosis de carga de ULTOMIRIS 100 mg/mL (viales de 3 ml y de 11 mL)

Intervalo de peso corporal (kg) ^a	Dosis de carga (mg)	ULTOMIRIS Volumen (ml)	Volumen del diluyente de NaCl ^b (ml)	Volumen total (ml)	Tiempo mínimo de infusión (h)	Velocidad máxima de infusión (ml/h)
--	---------------------	------------------------	---	--------------------	-------------------------------	-------------------------------------

5 kg a menos de 10 kg ^c	600	6	6	12	1.4	9
10 kg a menos de 20 kg ^c	600	6	6	12	0.8	15
20 kg a menos de 30 kg ^c	900	9	9	18	0.6	30
30 kg a menos de 40 kg ^c	1200	12	12	24	0.5	48
40 kg a menos de 60 kg	2400	24	24	48	0.8	60
60 kg a menos de 100 kg	2700	27	27	54	0.6	90
≥100 kg	3000	30	30	60	0.4	150

^a Peso corporal al momento del tratamiento.

^b Diluya ULTOMIRIS únicamente con una inyección de cloruro de sodio al 0,9 % (USP).

^c Únicamente para las indicaciones para HPN y SHUa.

Tabla 20: Tabla de referencia de administración para la dosis de mantenimiento de ULTOMIRIS 100 mg/mL (viales de 3 mL y 11 mL)

Intervalo de peso corporal (kg) ^a	Dosis de mantenimiento (mg)	ULTOMIRIS Volumen (ml)	Volumen del diluyente de NaCl ^b (ml)	Volumen total (ml)	Tiempo mínimo de infusión (h)	Velocidad máxima de infusión (ml/h)
5 a menos de 10 kg	300	3	3	6	0.8	8
10 a menos de 20 kg	600	6	6	12	0.8	15
20 a menos de 30 kg	2100	21	21	42	1.3	33
30 a menos de 40 kg	2700	27	27	54	1.1	50
40 a menos de 60 kg	3000	30	30	60	0.9	57
60 a menos de 100 kg	3300	33	33	66	0.7	95
≥100 kg	3600	36	36	72	0.5	144

^a Peso corporal al momento del tratamiento.

^b Diluya ULTOMIRIS únicamente con una inyección de cloruro de sodio al 0,9 % (USP).

^c Únicamente para las indicaciones para HPN y SHUa.

Tabla 21: Tabla de referencia de la dosis complementaria IV de ULTOMIRIS 100 mg/mL (viales de 3 mL y 11 mL)

Rango de peso corporal (kg) ^a	Dosis complementaria (mg)	ULTOMIRIS Volumen (mL)	Volumen del diluyente de NaCl ^b (mL)	Volumen Total (mL)	Tiempo mínimo de infusión (hr)	Máxima tasa de infusión (mL/hr)
40 a menos de 60	600	6	6	12	0,25	48
	1.200	12	12	24	0,42	57
	1.500	15	15	30	0,5	60
60 a menos de 100	600	6	6	12	0,20	60
	1.500	15	15	30	0,36	83
	1.800	18	18	36	0,42	86
100 o más	600	6	6	12	0,17	71
	1.500	15	15	30	0,25	120
	1.800	18	18	36	0,28	129

Nota: Consulte la Tabla 18 para escoger la dosis complementaria de ravulizumab

^a Peso corporal al momento del tratamiento.

^b Diluya ULTOMIRIS utilizando únicamente cloruro de sodio para inyecciones al 0,9 %, USP.

Antes de la administración, deje que la solución alcance la temperatura ambiente (18 °C-25 °C, 64 °F- 77

°F). No caliente la solución en un microondas ni con ninguna fuente de calor que no sea la temperatura ambiente.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y alteraciones del color antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Si se produce una reacción adversa durante la administración de ULTOMIRIS, la infusión puede administrarse más lentamente o detenerse según lo decida el médico. Controle al paciente durante al menos una hora después de completar la infusión para detectar signos o síntomas de una reacción a la infusión.

9. CONTRAINDICACIONES

ULTOMIRIS está contraindicado en los siguientes casos:

- Pacientes con infección activa por *Neisseria meningitidis*.
- Pacientes que no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis*, a menos que los riesgos de aplazar el tratamiento con ULTOMIRIS superen los riesgos de contraer una infección meningocócica

10. INTERACCIONES

10.1 Intercambio de plasma, plasmaféresis e inmunoglobulinas intravenosas

El uso concomitante de ULTOMIRIS con intercambio plasmático (PE), plasmaféresis (PP) o tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) puede reducir las concentraciones séricas de ravulizumab y requiere una dosis suplementaria de ULTOMIRIS [ver tabla 21].

10.2 Bloqueadores de los receptores Fc neonatales

El uso concomitante de ULTOMIRIS con bloqueadores del receptor Fc neonatal (FcRn) (p. ej., efgartigimod) puede reducir la exposición sistémica y reducir la eficacia de ULTOMIRIS. Vigile de cerca la eficacia reducida de ULTOMIRIS.

11. ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES:

Infecciones meningocócicas graves

Riesgo y prevención

Se han producido infecciones meningocócicas potencialmente mortales en pacientes tratados con ULTOMIRIS. El uso de ULTOMIRIS aumenta la susceptibilidad del paciente a infecciones meningocócicas graves (septicemia o meningitis). Pueden ocurrir infecciones meningocócicas por cualquier serogrupo del meningococo.

Vacune a los pacientes con deficiencias del complemento contra la meningitis meningocócica según las recomendaciones más recientes. Revacune a los pacientes según las recomendaciones teniendo en cuenta la duración del tratamiento con ULTOMIRIS.

Vacune a los pacientes sin antecedentes de vacunación antimeningocócica al menos 2 semanas antes de recibir la primera dosis de ULTOMIRIS. Si el tratamiento de urgencia con ULTOMIRIS está indicado en un paciente no vacunado, vacúnelo contra el meningococo lo antes posible y realice 2 semanas de profilaxis con antibióticos.

En estudios clínicos, 59 pacientes con HPN y 2 pacientes adultos con MGg recibieron tratamiento con ULTOMIRIS menos de 2 semanas después de la vacunación antimeningocócica. Todos ellos recibieron antibióticos como profilaxis contra infecciones meningocócicas hasta al menos 2 semanas después de la vacunación. No se han determinado los beneficios y los riesgos de la profilaxis antibiótica para la prevención de infecciones meningocócicas en pacientes que reciben tratamiento con ULTOMIRIS.

La vacunación reduce el riesgo de infección meningocócica, pero no lo elimina. En estudios clínicos con ULTOMIRIS <1% de pacientes desarrollaron infecciones meningocócicas graves o sepsis mientras recibían tratamiento con ULTOMIRIS todos fueron pacientes adultos con HPN que habían sido vacunados. Estos 3 pacientes se recuperaron mientras continuaban el tratamiento con ULTOMIRIS.

Controle estrictamente a los pacientes para detectar signos y síntomas precoces de infecciones meningocócicas y evalúelos de inmediato si se sospecha infección. Informe a los pacientes sobre estos signos y síntomas, así como los pasos a seguir para buscar atención médica de inmediato. Si no se detectan y tratan a tiempo, las infecciones meningocócicas pueden poner en riesgo la vida o provocar la muerte rápidamente. Analice interrumpir definitivamente el tratamiento con ULTOMIRIS en pacientes que están en tratamiento por una infección meningocócica grave.

Otras infecciones

ULTOMIRIS bloquea la activación del complemento terminal; por lo tanto, los pacientes tienen una mayor susceptibilidad a infecciones causadas por bacterias encapsuladas, sobre todo las causadas por *Neisseria meningitidis*, pero también por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y, en menor medida, *Neisseria gonorrhoeae*. Los niños tratados con ULTOMIRIS tienen un mayor riesgo de contraer infecciones graves por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). Vacune a los pacientes para prevenir infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) según las pautas locales de vacunación. Si el tratamiento con ULTOMIRIS se administra a pacientes con infecciones sistémicas activas, controle estrictamente los signos y síntomas de agravamiento de la infección.

Seguimiento de las manifestaciones de la enfermedad tras la interrupción permanente de ULTOMIRIS

Interrupción permanente del tratamiento en pacientes con HPN

Después de interrumpir permanentemente el tratamiento con ULTOMIRIS, controle estrictamente los signos y síntomas de hemólisis, identificados por un aumento de la LDH junto con una disminución repentina del tamaño del clon PNH o la hemoglobina. Otra pauta de alarma es la reaparición de síntomas como cansancio extremo, hemoglobinuria, dolor abdominal, dificultad para respirar (disnea), complicaciones vasculares graves (incluida la trombosis), disfagia o disfunción eréctil. Controle a cualquier paciente que interrumpa definitivamente el tratamiento con ULTOMIRIS durante al menos 16 semanas para detectar hemólisis y otras reacciones. Si se presentan signos y síntomas de hemólisis después de la interrupción permanente, incluido el aumento de la LDH, contemple reanudar el tratamiento con ULTOMIRIS.

Interrupción permanente del tratamiento en pacientes con SHUa

El tratamiento con ULTOMIRIS en pacientes con SHUa debe tener una duración mínima de 6 meses. Debido a la naturaleza heterogénea de las complicaciones del SHUa y los factores de riesgo específicos del paciente, se debe decidir en cada caso si resulta aconsejable prolongar el tratamiento después de los primeros 6 meses.

No existen datos específicos sobre la interrupción definitiva del tratamiento con ULTOMIRIS.

Después de suspender el tratamiento con ULTOMIRIS, se debe controlar a los pacientes, durante al menos 12 meses, para detectar síntomas clínicos y hallazgos de laboratorio que indiquen complicaciones de la MAT.

Es posible identificar las complicaciones de la MAT después de la interrupción permanente del medicamento en los siguientes casos:

- Los síntomas clínicos de la MAT incluyen alteraciones mentales, convulsiones, angina de pecho, disnea, trombosis o aumento de la presión arterial.
- Además, debe haber al menos dos de los siguientes signos de laboratorio en simultáneo, y los resultados deben confirmarse mediante un segundo análisis tras 28 días corridos.
 - Disminución del 25 % o más en el número de plaquetas en comparación con el valor inicial o máximo de plaquetas durante el tratamiento con ULTOMIRIS.
 - Aumento del 25% o más de la creatinina sérica en comparación con el valor inicial o mínimo durante el tratamiento con ULTOMIRIS.
 - Aumento del 25% o más de la LDH en comparación con el valor inicial o mínimo durante el tratamiento con ULTOMIRIS.

Si se producen complicaciones de la MAT después de la interrupción permanente de ULTOMIRIS, considere la posibilidad de reanudar el tratamiento con ULTOMIRIS, o tomar las medidas complementarias adecuadas y específicas para cada órgano.

Abordaje de los episodios tromboembólicos

No se ha determinado el efecto de la interrupción de los anticoagulantes durante el tratamiento con ULTOMIRIS. Por lo tanto, el tratamiento con ULTOMIRIS no debería alterar el tratamiento con anticoagulantes.

Reacciones relacionadas a la infusión

La administración de ULTOMIRIS puede provocar reacciones relacionadas a la infusión. En ensayos clínicos, 5 de 296 pacientes tratados con ULTOMIRIS tuvieron reacciones relacionadas a la infusión (dolor lumbar, disminución de la presión arterial, dolor relacionado con la infusión, aumento de la presión arterial y molestias en las extremidades) durante la administración de ULTOMIRIS. Estas reacciones no requirieron la interrupción de ULTOMIRIS. Suspenda la infusión de ULTOMIRIS y tome las medidas complementarias que sean necesarias si aparecen signos de inestabilidad cardiovascular o afectación respiratoria.

12. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se analizan en mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Infecciones meningocócicas graves.
- Otras infecciones.
- Reacciones relacionadas a la infusión.

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento, no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro medicamento, y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica cotidiana.

Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)

Los datos que aparecen a continuación reflejan la exposición de 441 pacientes adultos con HPN en estudios en fase III que recibieron ULTOMIRIS (n = 222) o eculizumab (n = 219) según la posología recomendada, con una mediana de duración del tratamiento de 6 meses para ULTOMIRIS y 6 meses para eculizumab. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) con ULTOMIRIS fueron infección de las vías respiratorias superiores y cefalea. La Tabla 22 describe las reacciones adversas que ocurrieron en el 5 % o más de los pacientes Adultos tratados con ULTOMIRIS en estudios sobre la HPN.

Se informaron reacciones adversas graves en 15 (6,8 %) pacientes con HPN tratados con ULTOMIRIS. Las reacciones adversas graves en pacientes tratados con ULTOMIRIS fueron hipertermia y pirexia. No se informaron reacciones adversas graves en más de 1 paciente tratado con ULTOMIRIS.

Se identificó un caso de sepsis mortal en un paciente tratado con ULTOMIRIS.

Tabla 22: Reacciones adversas informadas en el 5 % o más de los pacientes Adultos con HPN tratados con ULTOMIRIS, tanto que no hubieran recibido tratamiento previo con un inhibidor del complemento como que hubieran recibido tratamiento previo con eculizumab.

Sistema o aparato Reacción adversa	Cantidad de pacientes	
	ULTOMIRIS (n = 222) n (%)	Eculizumab (n = 219) n (%)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	19 (9)	12 (5)
Náuseas	19 (9)	19 (9)
Dolor abdominal	13 (6)	16 (7)
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la infusión		
Pirexia	15 (7)	18 (8)
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías respiratorias superiores ^a	86 (39)	86 (39)
Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo		
Dolor en las extremidades	14 (6)	11 (5)
Artralgia	11 (5)	12 (5)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	71 (32)	57 (26)
Mareos	12 (5)	14 (6)

^a Incluye los siguientes términos agrupados: nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores, dolor orofaríngeo, infección viral de las vías respiratorias superiores, rinitis, infección de las vías respiratorias, rinorrea, faringitis e inflamación de las vías respiratorias superiores.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en 1 % de los pacientes incluyen las reacciones relacionadas con la infusión.

Población pediátrica con HPN tratada con ULTOMIRIS intravenoso

En pacientes pediátricos con HPN (9 a 17 años de edad) incluidos en el estudio pediátrico Fase 3 en HPN, el perfil de seguridad fue similar al observado en los pacientes adultos con HPN y en los pacientes pediátricos y adultos con SHUa. Las reacciones adversas más frecuentes ($> 20\%$) fueron infección del tracto respiratorio superior, anemia, dolor abdominal, y cefalea. La **Tabla 23** describe las reacciones adversas que se presentaron a una tasa de 10 % o más entre los pacientes pediátricos tratados con ULTOMIRIS administrado por vía intravenosa en el estudio ALXN1210-PNH-304.

Tabla 23: Reacciones adversas reportadas en 10 % o más de los pacientes pediátricos con HPN tratados con ULTOMIRIS intravenoso en el estudio ALXN1210-PNH-304

Sistema corporal Reacción Adversa	Pacientes no tratados con inhibidores del (N=5)	Pacientes tratados previamente con Eculizumab (N=8)	Total (N=13)
	n (%)	n (%)	n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia ^a	1 (20)	2 (25)	3 (23)
Trastornos gastrointestinales			
Dolor abdominal	0 (0)	3 (38)	3 (23)
Constipación	0 (0)	2 (25)	2 (15)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración			
Pirexia	1 (20)	1 (13)	2 (15)
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^b	1 (20)	6 (75)	7 (54)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Dolor en las extremidades	0 (0)	2 (25)	2 (15)
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	1 (20)	2 (25)	3 (23)

^a Los términos agrupados incluyen: anemia y anemia por deficiencia de hierro

^b Los términos agrupados incluyen: nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, dolor orofaríngeo, e infección viral del tracto respiratorio superior.

Síndrome Urémico Hemolítico atípico (SHUa)

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición de 58 pacientes adultos y 16 pacientes pediátricos con SHUa que recibieron tratamiento con ULTOMIRIS con la posología y el cronograma de administración recomendados en ensayos de grupo único. Las reacciones adversas más frecuentes en el ≥ 20 % de los pacientes tratados con ULTOMIRIS fueron infección de las vías respiratorias superiores, diarrea, náuseas, vómitos, cefalea, hipertensión arterial y pirexia. Las Tablas 24, 25 y 26 describen las reacciones adversas que ocurrieron en el 10 % o más de los pacientes tratados con ULTOMIRIS en estudios sobre el SHUa. Se informaron reacciones adversas graves en 42 (57 %) pacientes con SHUa tratados con ULTOMIRIS. Las reacciones adversas graves más frecuentes informadas en más de 2 pacientes (2,7 %) tratados con ULTOMIRIS fueron hipertensión arterial, neumonía y dolor abdominal. Cuatro pacientes murieron durante el estudio ALXN1210-aHUS-311. La causa de la muerte fue sepsis en dos pacientes y hemorragia intracraneal en un paciente. El cuarto paciente, que fue excluido del ensayo después del diagnóstico de SHU-STEC, murió debido a un cuadro de trombosis arterial cerebral previo al tratamiento.

Tabla 24: Reacciones adversas informadas en ≥ 10 % de los pacientes adultos con SHUa tratados con ULTOMIRIS intravenoso en el estudio ALXN1210-aHUS-311

Sistema o aparato Reacción adversa	ALXN1210-aHUS-311 (n = 58)	
	Todos los grados*** (n = 53) n (%)	\geq grado 3 (n = 14) n (%)
Trastornos hemáticos y del sistema linfático		
Anemia	8 (14)	0 (0)
Trastornos digestivos		
Diarrea	18 (31)	2 (3)
Náuseas	15 (26)	2 (3)
Vómitos	15 (26)	2 (3)
Estreñimiento	8 (14)	1 (2)
Dolor abdominal	7 (12)	1 (2)
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la infusión		
Pirexia	11 (19)	1 (2)
Edema periférico	10 (17)	0 (0)
Disnea	8 (14)	0 (0)
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías respiratorias superiores*	15 (26)	0 (0)

Infección urinaria	10 (17)	5 (9)
Infección digestiva**	8 (14)	2 (3)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Hipopotasemia	6 (10)	1 (2)
Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo		
Artralgia	13 (22)	0 (0)
Dorsalgia	7 (12)	1 (2)
Espasmos musculares	6 (10)	0 (0)
Dolor en las extremidades	6 (10)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	23 (40)	1 (2)
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	8 (14)	1 (2)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	10 (17)	0 (0)
Disnea	10 (17)	1 (2)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia	6 (10)	0 (0)
Sequedad en la piel	6 (10)	0 (0)
Trastornos vasculares		
Hipertensión arterial	14 (24)	7 (12)

*: incluye los términos agrupados nasofaringitis, faringitis, infección de las vías respiratorias superiores, rinitis, infección viral de las vías respiratorias superiores, infección por rinovirus, faringitis viral, rinorrea y dolor orofaríngeo.

** : incluye los términos agrupados gastroenteritis, infección digestiva, enterocolitis infecciosa, colitis infecciosa y enterocolitis.

***: clasificado según CTCAE v5.0.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes incluyen amigdalitis viral (en < 10 % de pacientes) y reacciones relacionadas con la infusión (en 3 % de los pacientes).

Tabla 25 Reacciones adversas informadas en ≥10 % de los pacientes pediátricos con SHUa tratados con ULTOMIRIS intravenoso en el estudio ALXN1210-aHUS-312

Sistema o aparato Reacción adversa	ALXN1210-aHUS-312 (n = 16)	
	Todos los grados** (n = 16) n (%)	≥ grado 3 (n = 6) n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	2 (13)	1 (6)
Linfadenopatía	2 (13)	0 (0)
Trastornos digestivos		
Diarrea	6 (38)	0 (0)
Estreñimiento	4 (25)	0 (0)
Vómitos	4 (25)	1 (6)
Dolor abdominal	3 (19)	0 (0)
Náuseas	2 (13)	0 (0)
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la infusión		
Pirexia	8 (50)	0 (0)
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías respiratorias superiores*	7 (44)	1 (6)
Gastroenteritis viral	2 (13)	2 (13)
Neumonía	2 (13)	1 (6)
Amigdalitis	2 (13)	0 (0)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Contusión	3 (19)	0 (0)
Investigaciones		
Disminución de la vitamina D	3 (19)	0 (0)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Hiporexia	2 (13)	0 (0)
Deficiencia de hierro	2 (13)	0 (0)
Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo		
Mialgia	3 (19)	0 (0)
Dolor en las extremidades	2 (13)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso		

Cefalea	5 (31)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	3 (19)	0 (0)
Disnea	2 (13)	0 (0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Exantema	3 (19)	0 (0)
Trastornos vasculares		
Hipertensión arterial	4 (25)	1 (6)
Hipotensión arterial	2 (13)	0 (0)

*: incluye los términos agrupados nasofaringitis, faringitis, infección de las vías respiratorias superiores, rinitis, infección viral de las vías respiratorias superiores, infección por rinovirus, faringitis viral, rinorrea y dolor orofaríngeo.

** : clasificado según CTCAE v5.0.

La reacción adversa de trascendencia clínica en <10 % de los pacientes fue la infección viral.

Tabla 26: Reacciones adversas informadas en ≥10 % de los pacientes con SHUa desde el nacimiento a los 16 años de edad tratados con ULTOMIRIS en el estudio ALXN1210-aHUS-312

Sistema o aparato Reacción adversa	ALXN1210-aHUS-312			
	De 0 a <2 (n = 2)	De 2 a <12 (n = 12)	De 12 a 16 (n = 1)	Total (n = 15)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Linfadenopatía	0 (0)	2 (17)	0 (0)	2 (13)
Trastornos digestivos				
Diarrea	1 (50)	3 (25)	1 (100)	5 (33)
Estreñimiento	0 (0)	4 (33)	0 (0)	4 (27)
Vómitos	0 (0)	3 (25)	0 (0)	3 (20)
Dolor abdominal	0 (0)	2 (17)	0 (0)	2 (13)
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la infusión				
Pirexia	1 (50)	5 (42)	1 (100)	7 (47)
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías respiratorias superiores*	1 (50)	6 (50)	0 (0)	7 (47)
Gastroenteritis viral	0 (0)	2 (17)	0 (0)	2 (13)
Amigdalitis	1 (50)	1 (8)	0 (0)	2 (13)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Contusión	0 (0)	2 (17)	0 (0)	2 (13)
Investigaciones				
Disminución de la vitamina D	0 (0)	2 (17)	1 (100)	3 (20)
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Hiporexia	1 (50)	1 (8)	0 (0)	2 (13)
Deficiencia de hierro	0 (0)	2 (17)	0 (0)	2 (13)
Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo				
Mialgia	1 (50)	1 (8)	0 (0)	2 (13)
Dolor en las extremidades	0 (0)	2 (17)	0 (0)	2 (13)
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	0 (0)	4 (33)	0 (0)	4 (27)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	0 (0)	3 (25)	0 (0)	3 (20)
Disnea	1 (50)	1 (8)	0 (0)	2 (13)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Exantema	1 (50)	2 (17)	0 (0)	3 (20)
Trastornos vasculares				
Hipertensión arterial	1 (50)	3 (25)	0 (0)	4 (27)
Hipotensión arterial	0 (0)	2 (17)	0 (0)	2 (13)

*: incluye los términos agrupados nasofaringitis, faringitis, infección de las vías respiratorias superiores, rinitis, infección viral de las vías respiratorias superiores, infección por rinovirus, faringitis viral, rinorrea y dolor orofaríngeo

La reacción adversa de trascendencia clínica en <10 % de los pacientes fue la infección viral.

Miastenia Gravis generalizada (MGg)

Población adulta con MGg tratada con ULTOMIRIS intravenoso

La seguridad de ULTOMIRIS ha sido evaluada en 175 pacientes adultos con MGg, incluyendo 169 pacientes que recibieron al menos una dosis de ULTOMIRIS administrado por vía intravenosa, 142 pacientes que fueron expuestos durante al menos 6 meses, y 95 que fueron expuestos durante al menos 12 meses [vea *Estudios Clínicos*]. En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (ALXN1210-MG-306), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) con ULTOMIRIS fueron diarrea e infección del tracto respiratorio superior. La tabla 27 describe las reacciones adversas que se presentaron a una tasa de 5 % o más y con mayor frecuencia que con placebo. Se reportaron reacciones adversas serias en 20 pacientes (23 %) con MGg que recibieron ULTOMIRIS y en 14 pacientes (16 %) que recibieron placebo. Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron las infecciones, reportadas en al menos 8 pacientes (9 %) tratados con ULTOMIRIS y en 4 pacientes (4 %) tratados con placebo [vea *Advertencias y Precauciones*]. De estas infecciones, se identificó un caso fatal de neumonía por COVID-19 en un paciente tratado con ULTOMIRIS y un caso de infección llevó a la suspensión de ULTOMIRIS.

Tabla 27: Reacciones adversas reportadas en $\geq 5\%$ y con mayor frecuencia que con placebo en los pacientes adultos con MGg tratados con ULTOMIRIS intravenoso en el estudio ALXN1210-MG-306

Sistema corporal Reacción Adversa	Número de pacientes	
	ULTOMIRIS (IV) (N=86) n (%)	Placebo (N=89) n (%)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	13 (15)	11 (12)
Dolor abdominal	5 (6)	0
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	12 (14)	7 (8)
Infección del tracto urinario	5 (6)	4 (4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Lumbago	7 (8)	5 (6)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	8 (9)	3 (3)

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Asimismo, la incidencia observada de positividad para anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo depende de varios factores, incluidas la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos simultáneos y la enfermedad de base. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios, o con otros productos que contienen ravulizumab, podría causar confusión.

La inmunogenicidad del ravulizumab, se ha evaluado utilizando un ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA, por sus siglas en inglés) para detectar anticuerpos de unión anti-ravulizumab. En los pacientes cuyas muestras de suero dieron positivo en el inmunoensayo de detección, se realizó un ensayo biológico *in vitro* para detectar anticuerpos neutralizantes.

En los estudios clínicos con Ultomiris administrado por vía intravenosa, se detectaron anticuerpos contra -ravulizumab surgidos del tratamiento en 1 de 219 pacientes (0,5 %) con HPN y en 1 de 71 pacientes (1,4 %) con SHUa. En estas dos 2 poblaciones de pacientes, no se observó correlación aparente del desarrollo de anticuerpos con ninguna alteración del perfil farmacocinético, la respuesta clínica o los eventos adversos. No se detectaron anticuerpos contra ravulizumab surgidos del tratamiento en los pacientes con MGg tratados con ULTOMIRIS.

Sin embargo, el ensayo utilizado para medir los anticuerpos contra el medicamento (ADA) está sujeto a interferencia por ravulizumab en suero, lo que podría resultar en una subestimación de la incidencia de la formación de anticuerpos. Debido a la limitación de las condiciones del ensayo, se desconoce el posible impacto de los anticuerpos contra ravulizumab.

Experiencia posmercado

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de ULTOMIRIS posterior a su aprobación. Debido a que estas reacciones son reportadas de manera voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación de causalidad con la exposición a ULTOMIRIS.

Reacciones Adversas Serias: Anafilaxia [vea Advertencias y Precauciones]

Para Peru: Reporte al correo electrónico patientsafety.peru@astrazeneca.com o por teléfono al número 6101515 (Anexo 1 y luego Anexo 3).

12. USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

Resumen de riesgos

No existen datos sobre el uso de ULTOMIRIS en pacientes embarazadas como para informar un riesgo de defectos congénitos graves, aborto espontáneo o desenlaces maternos o fetales adversos debido al medicamento. Durante el embarazo, existen determinados riesgos para la madre y el feto asociados con la HPN y el SHUa no tratados (consulte *Consideraciones clínicas*). Los estudios en animales que usaron un análogo de ratón de la molécula de ravulizumab (anticuerpo murino anti-C5) demostraron mayores tasas de alteraciones del desarrollo y de crías muertas y moribundas con dosis de entre 0,8 y 2,2 veces más que la dosis humana (consulte *Datos*).

Se desconoce el riesgo preexistente estimado, de defectos congénitos graves y aborto espontáneo en la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de defectos congénitos, aborto espontáneo u otros desenlaces adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo preexistente estimado de defectos congénitos graves y aborto espontáneo en embarazos confirmados clínicamente es del 2% al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno o fetal/neonatal asociado con la enfermedad

Durante el embarazo, la HPN se asocia con desenlaces maternos adversos, como agravamiento de las citopenias, episodios trombóticos, infecciones, hemorragias, abortos espontáneos y aumento de la mortalidad materna, y con desenlaces fetales adversos, como muerte intrauterina y parto prematuro.

Durante el embarazo, el SHUa se asocia con desenlaces maternos adversos, como preeclampsia y parto prematuro, y con desenlaces fetales/neonatales adversos, como retraso del desarrollo intrauterino (RDIU), muerte intrauterina y bajo peso al nacer.

Datos

Datos de estudios realizados con animales

Los estudios de reproducción en animales se realizaron en ratones; usando dosis de un anticuerpo murino anti-C5 de aproximadamente 1 a 2,2 veces más (dosis de carga), y 0,8 a 1,8 veces más (dosis de mantenimiento) que la dosis recomendada de ULTOMIRIS, en seres humanos en función de en una comparación del peso corporal. Cuando la exposición de los animales al anticuerpo ocurrió desde el período previo al apareamiento hasta las primeras etapas de la gestación, no se observó disminución en la fecundidad ni la función reproductora. Cuando la exposición materna al anticuerpo ocurrió 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 del anticuerpo; sin embargo, la exposición no aumentó ni la muerte intrauterina ni la muerte neonatal. Cuando la exposición materna al anticuerpo ocurrió desde la implantación hasta el destete, hubo una mayor cantidad de crías macho moribundas o muertas (1/25 controles, 2/25 grupo de dosis baja, 5/25 grupo de dosis alta).

Las crías que sobrevivieron tuvieron un desarrollo y una función reproductiva normales. Se sabe que las IgG humanas atraviesan la barrera placentaria humana y, por lo tanto, ULTOMIRIS podría causar una inhibición terminal del complemento en la circulación fetal.

Lactancia

Resumen de riesgos

No existen datos sobre la presencia de ravulizumab en la leche humana, el efecto sobre los lactantes o el efecto sobre la producción de leche. Dado que muchos medicamentos e inmunoglobulinas se secretan en la leche humana, y debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes, debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento y durante 8 meses después de la última dosis.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de ULTOMIRIS administrado por vía intravenosa para el tratamiento de HPN han sido establecidas en pacientes pediátricos de un mes de edad o más. El uso de ULTOMIRIS para esta indicación está respaldado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados en adultos, con datos adicionales sobre la farmacocinética, eficacia y seguridad en pacientes pediátricos de 9 a 17 años

de edad [vea Reacciones Adversas, Farmacología Clínica y Estudios Clínicos]. La seguridad y eficacia en el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos con HPN son similares.

El uso de ULTOMIRIS administrado por vía intravenosa en pacientes pediátricos con HPN de menos de 9 años de edad y con un peso corporal < 30 kg se basa en la extrapolación de los datos de seguridad farmacocinéticos / farmacodinámicos (FC/FD), y de los datos de eficacia y seguridad de los estudios clínicos de SHUa y HPN [vea Farmacología Clínica y Estudios Clínicos].

La seguridad y eficacia de ULTOMIRIS administrado por vía intravenosa para el tratamiento de SHUa han sido establecidas en pacientes pediátricos de un mes de edad o más. El uso de ULTOMIRIS para esta indicación está respaldado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados en adultos con datos adicionales sobre la farmacocinética, seguridad y eficacia en pacientes pediátricos de 10 meses a < 17 años de edad. La seguridad y eficacia de ULTOMIRIS administrado por vía intravenosa para el tratamiento de SHUa son similares en los pacientes pediátricos y adultos [vea Reacciones Adversas, y Estudios Clínicos].

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ULTOMIRIS para el tratamiento de MGg en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de ULTOMIRIS no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 o más años de edad (58 pacientes con HPN, 9 con SHUa y 54 con MGg) para determinar si responden de forma diferente a la de los pacientes más jóvenes.

Otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes adultos mayores y los más jóvenes.

15. CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y FERTILIDAD

No se han realizado estudios de carcinogénesis a largo plazo con ravulizumab en animales. No se han realizado estudios de genotoxicidad con ravulizumab.

No se han estudiado los efectos del ravulizumab sobre la función reproductiva en animales. Las inyecciones intravenosas de un anticuerpo murino anti-C5 en ratones macho y hembras con una dosis de hasta 0,8 a 2,2 veces más que la dosis clínica de ULTOMIRIS no tuvieron efectos adversos sobre el apareamiento ni la función reproductora.

16. SOBREDOSIFICACIÓN:

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.:

17. PRESENTACIONES

ULTOMIRIS 100 mg/mL, en forma de solución translúcida, de color claro a amarillento.

Caja *1 vial monodosis *300 mg/3 mL de concentrado para perfusión + prospecto para el paciente

Caja * 1 vial monodosis *1100 mg/11 mL de concentrado para perfusión + prospecto para el paciente

18. CONSERVACION:

Guarde los viales de ULTOMIRIS refrigerados a 2 °C-8 °C en el envase original para protegerlo de la luz. No lo congele. No lo agite.

Consulte condiciones de conservación de la solución diluida en INSTRUCCIONES DE USO (PREPARACION Y ADMINISTRACION).

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACION Y OTRAS MANIPULACIONES

Cualquier producto medicinal sin utilizar o material desechable debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

VIDA UTIL

No debe administrarse después de la fecha de vencimiento que aparece en el empaque. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA

MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

19. INFORMACIÓN ADICIONAL

**Ecuador:
MEDICAMENTO INNOVADOR**

Fabricado por: Alexion Pharma International Operations Limited, Athlone – Irlanda para Alexion Pharmaceuticals Inc., Boston – Estados Unidos

Acondicionador secundario: Alexion Pharma International Operations Limited, Dublin – Irlanda

Importado y distribuido por:: Dyvenpro Distribución Y Venta De Productos S.A. Guayaquil, Ecuador

20. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO:

IPP llave: I-2023

Fecha de preparación: Abril 11, 2024

Documento de referencia: USPI Revised 07-2022



ULTOMIRIS is a registered trademark of Alexion Pharmaceuticals, Inc.
© 2023 Alexion Pharmaceuticals, Inc.