

PROYECTO DE FICHA TÉCNICA

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

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada mL contiene:

Ravulizumab 100 mg

Excipientes: fosfato de sodio monobásico 4,57 mg, fosfato de sodio dibásico 4,42mg, l-arginina 4,33mg, sacarosa 50 mg, polisorbato 80 0,5 mg y agua para inyectables c.s.p 1 ml.

Viales de 3 mL y 11 mL.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Agente Inmunosupresor selectivo

Código ATC: L04AA43 - Ravulizumab

INDICACIONES

ULTOMIRIS está indicado para:

- Tratamiento de pacientes adultos con Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN).
- Tratamiento de adultos y niños a partir de un mes de vida con Síndrome Urémico Hemolítico atípico (SUHa) 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).

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.

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 SUHa.

FARMACOCINÉTICA:

La farmacocinética del ravulizumab aumenta proporcionalmente en un intervalo de dosis de 200 a 5400 mg. Los parámetros $C_{m\acute{a}x}$ y $C_{v\grave{a}l\grave{e}}$ del ravulizumab se presentan en la Tabla 1 y la Tabla 2.

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

		N	No tratados previamente con inhibidores del complemento (ALXN1210-PNH-301)	N	Tratados previamente con eculizumab (ALXN1210-PNH-302)
$C_{m\acute{a}x}$ (µg/ml)	DC	125	771 (21,5)	95	843 (24,1)
	DM	124	1379 (20,0)	95	1386 (19,4)
$C_{v\grave{a}l\grave{e}}$ (µg/ml)	DC	125	391 (35,0)	96	405 (29,9)
	DM	124	473 (33,4)	95	501 (28,6)

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

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

		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
$C_{m\acute{a}x}$ (µg/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)
$C_{v\grave{a}l\grave{e}}$ (µg/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.

Distribución

El volumen de distribución medio (CV%) en equilibrio fue de 5,34 (17,2) litros y de 5,22 (35,4) litros en pacientes con HPN y SUHa, respectivamente.

Eliminación

La vida media (CV%) del ravulizumab en pacientes con HPN y SUHa es de 49,7 (18,0) días y de 51,8 (31,3) días, respectivamente. El aclaramiento medio (CV%) del ravulizumab en pacientes con HPN y SUHa es de 0,08 (29,5) l/día y de 0,08 (53,3) l/día, respectivamente.

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 que reciben diálisis.

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

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 con HPN y en la mayoría (93 %) de pacientes adultos y pediátricos con SUH.

El alcance y la duración de la respuesta farmacodinámica en pacientes con HPN y SUHa 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.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN)

Se evaluó la seguridad y la eficacia de ULTOMIRIS en pacientes 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. El estudio 302 incluyó a pacientes con HPN que estuvieran clínicamente estables después de haber sido tratados con

eculizumab durante al menos los últimos 6 meses.

En ambos estudios, ULTOMIRIS se administró por vía intravenosa 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 meningococcicas 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 con HPN no tratados previamente con un inhibidor del complemento

El estudio en pacientes 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 o 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.

Tabla 3: 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)

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 complementaria 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 hemoglobina estabilizada.

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 4: 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 con HPN tratados previamente con eculizumab

El estudio en pacientes tratados previamente con eculizumab [ALXN1210-PNH-302; NCT03056040] fue un estudio en 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 5: 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 6: Resultados de eficacia en los pacientes con HPN previamente tratados con eculizumab con HPN

	ULTOMIRIS n = 97	Eculizumab n = 98	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.

Síndrome Urémico Hemolítico atípico (SUHa)

La eficacia de ULTOMIRIS en pacientes con SUHa se evaluó en 2 estudios abiertos de una sola rama. El estudio ALXN1210-aHUS-311 incluyó a pacientes adultos que demostraron signos de MAT. Para calificar para la inclusión, los pacientes debían tener un número de plaquetas $\leq 150 \times 10^9/l$, evidencia de hemólisis, como un 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 que demostraron signos de MAT. Para calificar para la inclusión, los pacientes debían tener un número de plaquetas $\leq 150 \times 10^9/l$, evidencia de hemólisis, como un aumento de la LDH sérica y la creatinina sérica $\geq 97,5 \%$ al inicio, o requerir diálisis. En ambos estudios, los criterios de inclusión excluyeron a pacientes que presentaban MAT debido a una desintegrina y metaloproteinasa con un motivo de trombospondina tipo 1, deficiencia del miembro 13 (ADAMTS13), síndrome urémico hemolítico Escherichia coli productora de toxina Shiga (STEC-HUS) y un defecto genético en el metabolismo de la cobalamina C. Los pacientes con diagnóstico confirmado de SUH-STEAC después de la inclusión fueron excluidos de la evaluación de la eficacia.

Estudio en pacientes adultos con SUHa

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 período de evaluación inicial de 26 semanas, y se permitió a los pacientes ingresar en un período de extensión de hasta 4,5 años.

Se evaluó la eficacia en un total de 56 pacientes con SUHa. El 93 % de los pacientes tenían signos extrarrenales (cardiovasculares, pulmonares, del sistema nervioso central, digestivos, cutáneos, de los músculos esqueléticos) o síntomas de SUHa 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 % recibía 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 5 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 7: 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 $400 \times 10^9/l$]	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)
IFGe (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: IFGe: filtración glomerular estimada; LDH: lactato-deshidrogenasa; máx.: máxima; mín.: mínima.

La evaluación de la eficacia se basó en la respuesta completa de la MAT durante el período de evaluación inicial de 26 semanas, como lo demuestra la normalización de los parámetros hemáticos (número de plaquetas y LDH), y una mejora $\geq 25 \%$ en la creatinina sérica con respecto al inicio. Los pacientes tenían que cumplir con cada uno de los criterios de respuesta completa de la MAT en 2 evaluaciones separadas realizadas con al menos 4 semanas (28 días) de diferencia,

y en todas las mediciones intermedias.

Se observó una respuesta completa de la MAT en 30 de los 56 pacientes (54 %) durante el período de evaluación inicial de 26 semanas, como se muestra en la Tabla 8..

Tabla 8: Resultados de la eficacia en el SUHa durante el período 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 ≥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 más tuvo una respuesta completa de la MAT que se confirmó después del período 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 el Índice de filtrado glomerular estimado (IFGe).

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 período de evaluación inicial (26 semanas).

La actividad renal, medida por la IFGe, mejoró o se mantuvo durante el tratamiento con ULTOMIRIS. La media del IFGe (\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 que no recibían diálisis al inicio del estudio sí la requirieron en el último seguimiento realizado.

Estudio en pacientes pediátricos con SUHa

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

En este análisis preliminar, se incluyó un total de 14 pacientes sin tratamiento previo con eculizumab y con diagnóstico confirmado de SUH. La mediana de edad al momento de la primera infusión fue de 5,2 años (intervalo: 0,9 a 17,3 años). El peso promedio global al inicio fue de 19,8 kg; la mitad de los pacientes estaban en la categoría de peso inicial de ≥ 10 a < 20 kg. La mayoría de los pacientes (71 %) tenían signos extrarrenales (cardiovasculares, pulmonares, del sistema nervioso central, digestivos, cutáneos, de los músculos esqueléticos) previos al tratamiento o síntomas de SUHa al inicio del estudio.

Al inicio del estudio, el 35,7 % (n = 5) de los pacientes tenían ERC en estadio 5. El 7 % tenía antecedentes de trasplante de riñón, y el 35,7 % recibía diálisis al ingresar en el estudio.

La Tabla 9 muestra las características iniciales de los pacientes pediátricos incluidos en el estudio ALXN1210-aHUS-312.

Tabla 9: Características demográficas e iniciales en el estudio ALXN1210-aHUS-312

Parámetro	Estadística	ULTOMIRIS (n = 14)
Categoría de edad al momento de la primera infusión (años)		
De 0 a <2 años	n (%)	2 (14,3)
De 2 a <6 años		7 (50,0)
De 6 a <12 años		4 (28,6)
De 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) [valor de referencia: entre 229 y 533 × 10 ⁹ /l]	Mediana (mín.; máx.)	64,00 (14, 125)
Hemoglobina (g/l) [valor de referencia: entre 107 y 131 g/l]	Mediana (mín.; máx.)	74,25 (32, 106)
LDH (U/l) sérica [valor de referencia: entre 165 y 395 U/l]	Mediana (mín.; máx.)	2077,00 (772, 4985)
IFGe(ml/min/1,73 m ²) [valor de referencia: ≥60 ml/min/1,73 m ²]	Media (DE)	28,4 (23,11)
	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: IFGe: Índice de filtrado glomerular estimado; LDH: lactato-deshidrogenasa; máx.: máxima; mín.: mínima.

La evaluación de la eficacia se basó en la respuesta completa de la MAT durante el período de evaluación inicial de 26 semanas, como lo demuestra la normalización de los parámetros hemáticos (número de plaquetas y LDH), y una mejora ≥25 % en la creatinina sérica con respecto al inicio. Los pacientes tenían que cumplir todos los criterios de respuesta completa de la MAT en 2 evaluaciones separadas realizadas con al menos 4 semanas (28 días) de diferencia, y en todas las mediciones intermedias.

Se observó una respuesta completa de la MAT en 10 de los 14 pacientes (71 %) durante el período de evaluación inicial de 26 semanas, como se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10: Resultados de la eficacia en el SUHa 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 IFGe.

Se observó un aumento en el número medio de plaquetas después del inicio del tratamiento con ULTOMIRIS: de 60,50 × 10⁹/l al inicio del estudio a 296,67 × 10⁹/l en el día 8. El valor se mantuvo por encima de 296 × 10⁹/l en todas las consultas posteriores del período de evaluación inicial (26 semanas). La media del IFGe (± DE) aumentó de 28,4 (23,11) al inicio del estudio a 108,0 (63,21) a las 26 semanas.

Cuatro de los 5 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.

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 (5.1, 5.2)].

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.

Posología recomendada según el peso: HPN

La posología recomendada en pacientes adultos con HPN que pesen 40 kg o más consiste en una dosis de carga seguida de una dosis de mantenimiento, ambas administradas mediante infusión intravenosa. Administre las dosis según el peso corporal del paciente, como se muestra en la Tabla 11. Comenzando 2 semanas después de la administración de la dosis de carga, comience con las dosis de mantenimiento una vez cada 8 semanas.

El cronograma de infusión puede variar dentro de los 7 días posteriores al día de infusión programado (excepto para la primera dosis de mantenimiento con ULTOMIRIS). Sin embargo, las dosis posteriores deben administrarse según el cronograma original.

Tabla 11: Posología de ULTOMIRIS según el peso (HPN)

Intervalo de peso corporal (kg)	Dosis de carga (mg)	Dosis de mantenimiento (mg) e intervalo de administración
40 kg a menos de 60 kg	2400	3000
60 kg a menos de 100 kg	2700	3300
≥100 kg	3000	3600

Cada 8 semanas

Posología recomendada según el peso: SUHa

La posología recomendada en pacientes adultos y niños a partir de un mes de vida con SUHa que pesen 5 kg o más consiste en una dosis de carga seguida de una dosis de mantenimiento, ambas administradas mediante infusión intravenosa. Administre las dosis según el peso corporal del paciente, como se muestra en la Tabla 12. Comenzando 2 semanas después de la administración de la dosis de carga, comience con las dosis de mantenimiento una vez cada 8 o 4 semanas (según el peso corporal).

El cronograma de infusión puede variar dentro de los 7 días posteriores al día de infusión programado (excepto para la primera dosis de mantenimiento con ULTOMIRIS). Sin embargo, las dosis posteriores deben administrarse según el cronograma original.

Tabla 12: Posología de ULTOMIRIS según el peso (SUHa)

Intervalo de peso corporal (kg)	Dosis de carga (mg)	Dosis de mantenimiento (mg) e intervalo de administración
5 kg a menos de 10 kg	600	300
10 kg a menos de 20 kg	600	600
20 kg a menos de 30 kg	900	2100
30 kg a menos de 40 kg	1200	2700
40 kg a menos de 60 kg	2400	3000
60 kg a menos de 100 kg	2700	3300
≥100 kg	3000	3600

Cada 4 semanas

Cada 8 semanas

Consideraciones sobre la posología

Para los pacientes que cambian del eculizumab a ULTOMIRIS, administre la dosis de carga de ULTOMIRIS 2 semanas después de la última infusión del eculizumab y, luego, administre las dosis de mantenimiento una vez cada 8 o 4 semanas (según el peso corporal), comenzando 2 semanas después de la administración de la dosis de carga.

Es posible que la plasmaféresis –intercambio terapéutico de plasma– o la infusión de plasma fresco congelado disminuyan las concentraciones de ULTOMIRIS en sangre. No existen datos sobre la administración de dosis complementarias de ULTOMIRIS.

Preparación y administración

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

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 dosaje 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 13 (dosis de carga) y Tabla 14 (dosis de mantenimiento) para ULTOMIRIS 100 mg/mL (viales de 3 mL y 11 mL).

4. Administre la solución inmediatamente después de prepararla. Consulte las tablas: Tabla 13 (dosis de carga) y Tabla 14 (dosis de mantenimiento) para ULTOMIRIS 100 mg/mL (viales de 3 mL y 11 mL) para el tiempo mínimo de duración de la infusión. La infusión se debe administrar 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.

Administración de ULTOMIRIS

Administre el producto únicamente mediante infusión intravenosa.

Diluya ULTOMIRIS a una concentración final de:

- 50 mg/ml. para viales de 3 mL y de 11 mL

Administre ULTOMIRIS solo a través de un filtro de 0,2 o 0,22 µm.

Tabla 13: 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	600	6	6	12	1.4	8
10 kg a menos de 20 kg	600	6	6	12	0.8	16
20 kg a menos de 30 kg	900	9	9	18	0.6	30
30 kg a menos de 40 kg	1200	12	12	24	0.5	46
40 kg a menos de 60 kg	2400	24	24	48	0.8	64
60 kg a menos de 100 kg	2700	27	27	54	0.6	92
≥100 kg	3000	30	30	60	0.4	144

^a Peso corporal al momento del tratamiento.

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

Tabla 14: 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	16
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	49
40 a menos de 60 kg	3000	30	30	60	0.9	65
60 a menos de 100 kg	3300	33	33	66	0.7	99
≥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).

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.

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

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 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 de HPN, 3 de 261 pacientes con HPN contrajeron infecciones meningocócicas graves o sepsis mientras recibían tratamiento con ULTOMIRIS, y los 3 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 inhibe 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 SUHa

El tratamiento con ULTOMIRIS en pacientes con SUHa debe tener una duración mínima de 6 meses. Debido a la naturaleza heterogénea de las complicaciones del SUHa 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.

REACCIONES ADVERSAS

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

- infecciones meningocócicas graves
- Otras infecciones
- Seguimiento de las manifestaciones de la enfermedad tras la interrupción permanente de ULTOMIRIS
- 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 15 describe las reacciones adversas que ocurrieron en el 5 % o más de los pacientes 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 15: Reacciones adversas informadas en el 5 % o más de los pacientes 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.

Síndrome Urémico Hemolítico atípico (SUHa)

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición de 58 pacientes adultos y 16 pacientes pediátricos con SUHa 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 $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con ULTOMIRIS fueron infección de las vías respiratorias superiores, diarrea, náuseas, vómitos, cefalea, hipertensión arterial y

pirexia. Las Tablas 16, 17 y 18 describen las reacciones adversas que ocurrieron en el 10 % o más de los pacientes tratados con ULTOMIRIS en estudios sobre el SUHa. Se informaron reacciones adversas graves en 42 (57 %) pacientes con SUHa 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 SUH-STEC, murió debido a la trombosis arterial cerebral previa al tratamiento.

Tabla 16: Reacciones adversas informadas en ≥ 10 % de los pacientes con SUHa tratados con ULTOMIRIS 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.

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

Tabla 17: Reacciones adversas informadas en ≥ 10 % de los pacientes con SUHa tratados con ULTOMIRIS en el estudio ALXN1210-aHUS-312

Sistema o aparato Reacción adversa	ALXN1210-aHUS-312 (n = 16)	
	Todos los grados** (n = 16) n (%)	\geq 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 18: Reacciones adversas informadas en ≥ 10 % de los pacientes con SUHa 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.

Immunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogénesis. 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 ser engañosa.

La inmunogénesis 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, se detectaron anticuerpos contra ravulizumab durante el tratamiento en 1 de 206 (0,5 %) pacientes con HPN y en 1 de 71 (1,4 %) pacientes con SUH. No se observó una correlación evidente entre la formación de anticuerpos y el perfil farmacocinético alterado, la respuesta clínica o las reacciones adversas.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

Resumen de riesgos

No existen datos sobre el uso de ULTOMIRIS en 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 SUHa 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 SUHa 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 la muerte intrauterina ni neonatal. Cuando la exposición materna al anticuerpo ocurrió desde la implantación hasta el destete, 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

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

Se determinó la seguridad y la eficacia real de ULTOMIRIS para el tratamiento del SUHa en pacientes pediátricos de un mes o más. El uso de ULTOMIRIS para esta indicación está

respaldado por la evidencia de estudios adecuados y correctamente controlados en adultos, con datos complementarios de farmacocinética, seguridad y eficacia en pacientes pediátricos de 10 meses a <17 años. La seguridad y la eficacia de ULTOMIRIS para el tratamiento del SUHa parecen ser similares en pacientes pediátricos y adultos.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos con ULTOMIRIS no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes mayores de 65 años como para determinar si responden de manera diferente que los más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes.

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

SOBREDOSIFICACIÓN:

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO

PRESENTACIONES

ULTOMIRIS 100 mg/mL

Caja conteniendo 1 vial monodosis de 300 mg/3 mL (100 mg/mL) o 1100 mg/11mL (100 mg/mL) en forma de solución translúcida, de color claro a amarillento.

CONSERVACION:

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

Consulte *Posología y administración* para obtener información sobre la estabilidad y el almacenamiento de las soluciones diluidas de ULTOMIRIS.

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

Fecha de última revisión: Octubre 2020

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.