FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ULTOMIRIS SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 300 mg/ 30 mL

Ravulizumab-cwvz

ADVERTENCIA: INFECCIONES MENINGOCÓCICAS SERIAS

Se han producido infecciones meningocócicas o sepsis potencialmente fatales en pacientes tratados con ULTOMIRIS. Si no se detectan y tratan a tiempo, pueden poner en riesgo la vida o provocar la muerte rápidamente (5.1).

- Cumpla con las recomendaciones más recientes del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]) respecto de la vacunación anti meningocócica en pacientes con deficiencias del complemento (5.1).
- Vacune a los pacientes contra el meningococo al menos 2 semanas antes de administrar la primera dosis de ULTOMIRIS, a menos que los riesgos de aplazar el tratamiento con ULTOMIRIS superen los riesgos de contraer una infección meningocócica. Consulte Advertencias y Precauciones (5.1) para obtener orientación adicional sobre cómo abordar el riesgo de infección meningocócica.
- La vacunación reduce el riesgo de infección meningocócica, pero no lo elimina. Controle a los pacientes para detectar signos precoces de infecciones meningocócicas y evalúe de inmediato si se sospecha infección.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

~~ULTOMIRIS 10 mg/mL Solución Inyectable~~

ULTOMIRIS SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 300 mg/ 30 mL

(ravulizumab-cwvz)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 30 mL contiene 300 mg de ravulizumab-cwvz (10 mg/mL).

Para conocer la lista completa de excipientes, consulte la sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable para **per**fusión intravenosa. 300 mg/30 mL (10 mg/mL) en forma de solución transparente a translúcida, de color levemente blanquecino, en un vial de dosis única.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ULTOMIRIS es un inhibidor del complemento indicado para lo siguiente:

- Tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)
- Tratamiento de adultos y niños a partir de un mes de vida con síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) para inhibir la microangiopatía trombótica (MAT) mediada por complemento.

Limitaciones de uso:

ULTOMIRIS no está indicado para el tratamiento de pacientes con síndrome hemolítico urémico por E. coli productora de toxina Shiga (SHU-STEC).

4.2 Posología y forma de administración

Vacune a los pacientes contra la meningitis meningocócica de acuerdo con las pautas actuales de ACIP para reducir el riesgo de infección seria [consulte Advertencias y Precauciones (4.4)].

Realice dos semanas de profilaxis con antibióticos si el tratamiento con ULTOMIRIS debe iniciarse de inmediato y el paciente se vacuna a 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 **per**fusión intravenosa. Administre las dosis según el peso corporal del paciente, como se muestra en la Tabla 1. Iniciando 2 semanas después de la administración de la dosis de carga, comience con la dosis de mantenimiento una vez cada 8 semanas de intervalo.

El esquema de **per**fusión puede variar dentro de los 7 días del día de **per**fusión programado (excepto para la primera dosis de mantenimiento con ULTOMIRIS). Sin embargo, las dosis posteriores deben administrarse según el esquema original.

Tabla 1: Posología de ULTOMIRIS basado en el peso (HPN)

Rango de peso corporal (kg)	Dosis de carga (mg)	Dosis de mantenimiento (mg) e intervalo de administración	
De ≥40 kg a menos de 60 kg	2400	3000	Cada 8 semanas
De ≥60 kg a menos de 100 kg	2700	3300	
≥100 kg	3000	3600	

Posología recomendada basado en el peso: SHUa

El régimen de dosificación recomendado en pacientes adultos y niños a partir de un mes de vida con SHUa que pesen 5 kg o más consiste en una dosis de carga seguida de una dosis de mantenimiento, ambas administradas mediante **per**fusión intravenosa. Administre la dosis basada en el peso corporal del paciente, como se muestra en la Tabla 2. Iniciando 2 semanas después de la administración de la dosis de carga, comience con la dosis de mantenimiento una vez cada 8 o 4 semanas (según el peso corporal).

El esquema de **per**fusión puede variar dentro de los 7 días del día de **per**fusión programado (excepto para la primera dosis de mantenimiento con ULTOMIRIS). Sin embargo, las dosis posteriores deben administrarse según el esquema original.

Tabla 2: Posología de ULTOMIRIS basado en el peso (SHUa)

Rango de peso corporal (kg)	Dosis de carga (mg)	Dosis de mantenimiento (mg) e intervalo de administración	
De ≥5 kg a menos de 10 kg	600	300	Cada 4 semanas
De ≥10 kg a menos de 20 kg	600	600	
De ≥20 kg a menos de 30 kg	900	2100	Cada 8 semanas
De ≥30 kg a menos de 40 kg	1200	2700	
De ≥40 kg a menos de 60 kg	2400	3000	
De ≥60 kg a menos de 100 kg	2700	3300	
≥100 kg	3000	3600	

Consideraciones sobre la posología

Para los pacientes que cambian desde eculizumab a ULTOMIRIS, administre la dosis de carga de ULTOMIRIS 2 semanas después de la última **per**fusión del eculizumab y, luego, administre la 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 –recambio de plasma– o la **per**fusión de plasma fresco congelado disminuyan los niveles séricos de ULTOMIRIS. No existen datos sobre la administración de dosis complementarias de ULTOMIRIS.

Preparación y administración

Preparación de ULTOMIRIS

Cada vial de ULTOMIRIS debe usarse para administrar sólo como dosis única. ULTOMIRIS debe diluirse a una concentración final de 5 mg/mL. Utilice una técnica aséptica para preparar ULTOMIRIS de la siguiente manera:

1. El número de viales que debe diluir se determina basado en el peso del paciente y de la dosis indicada.
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 de **per**fusión utilizando una inyección de cloruro de sodio al 0,9 % (USP) para lograr una concentración final de 5 mg/mL. Consulte las tablas de referencia de administración mostradas a continuación. El producto debe mezclarse con suavidad. No lo agite. Protéjalo de la luz. No lo congele.
4. Administre la solución inmediatamente después de prepararla. Consulte las tablas de referencia de

administración mostradas a continuación para conocer el tiempo mínimo de **per**fusión. La **per**fusión se debe administrar a través de un filtro de 0,2 o 0,22 micrones.

5. Si la solución de **per**fusión diluida de ULTOMIRIS no se usa inmediatamente, se debe mantener refrigerada a 2 °C-8 °C (36 °F-46 °F) no más de 24 horas tomando en cuenta el tiempo de **per**fusión previsto. Una vez retirada de la refrigeración, administre la solución de **per**fusión diluida de ULTOMIRIS dentro de 6 horas.

Administración de ULTOMIRIS

Administre el producto únicamente mediante **per**fusión intravenosa.
Diluya ULTOMIRIS a una concentración final de 5 mg/mL. Administre ULTOMIRIS solo a través de un filtro de 0,2 o 0,22 micrones.

Tabla 3: Tabla de referencia de administración para dosis de carga

Rango de peso corporal (kg)[a]	Dosis de carga (mg)	Volumen de ULTOMIRIS (mL)	Volumen de diluyente NaCl[b] (mL)	Volumen total (mL)	Tiempo mínimo de ~~in~~**per**fusión (h)	Velocidad máxima de ~~in~~**per**fusión (mL/h)
De ≥5 kg a menos de 10 kg	600	60	60	120	3,8	31
De ≥10 kg a menos de 20 kg	600	60	60	120	1,9	63
De ≥20 kg a menos de 30 kg	900	90	90	180	1,5	120
De ≥30 kg a menos de 40 kg	1200	120	120	240	1,3	184
De ≥40 kg a menos de 60 kg	2400	240	240	480	1,9	252
De ≥60 kg a menos de 100 kg	2700	270	270	540	1,7	317
≥100 kg	3000	300	300	600	1,8	333

[a] Peso corporal al momento del tratamiento.
[b] Diluya ULTOMIRIS únicamente con una inyección de cloruro de sodio al 0,9 % (USP).

Tabla 4: Tabla de referencia de administración para dosis de mantenimiento

Rango de peso corporal (kg)[a]	Dosis de mantenimiento (mg)	Volumen de ULTOMIRIS (mL)	Volumen de diluyente NaCl[b] (mL)	Volumen total (mL)	Tiempo mínimo de ~~in~~**per**fusión (h)	Velocidad máxima de ~~in~~**per**fusión (mL/h)
De ≥5 kg a menos de 10 kg	300	30	30	60	1,9	31
De ≥10 kg a menos de 20 kg	600	60	60	120	1,9	63
De ≥20 kg a menos de 30 kg	2100	210	210	420	3,3	127

De ≥30 kg a menos de 40 kg	2700	270	270	540	2,8	192
De ≥40 kg a menos de 60 kg	3000	300	300	600	2,3	257
De ≥60 kg a menos de 100 kg	3300	330	330	660	2	330
≥100 kg	3600	360	360	720	2,2	327

[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 **per**fusión puede administrarse más lentamente o detenerse según lo decida el médico. Controle al paciente durante al menos una hora después de completar la **per**fusión para detectar signos o síntomas de una reacción a la **per**fusión.

4.3 Contraindicaciones

ULTOMIRIS está contraindicado en los siguientes casos:

- Pacientes con infección activa por Neisseria meningitidis [consulte Advertencias y Precauciones (4.4)].
- 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 [consulte Advertencias y Precauciones (4.4)].

4.4 Advertencias y Precauciones

Infecciones meningocócicas serias
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 serias (septicemia y/o meningitis). Es posible que el paciente contraiga meningitis meningocócica por cualquier serogrupo del meningococo.
Vacune contra la meningitis meningocócica a los pacientes con deficiencias de complemento según las recomendaciones más recientes del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP). Revacune a los pacientes según las recomendaciones de ACIP teniendo en cuenta la duración del tratamiento con ULTOMIRIS.

Vacune a los pacientes sin antecedentes de vacunación anti meningocócica al menos 2 semanas antes de recibir la primera dosis de ULTOMIRIS. Si se indica tratamiento de urgencia con ULTOMIRIS en un paciente

no vacunado, vacúnelo contra el meningococo lo antes posible y trate a los pacientes por 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 anti meningocócica. 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 serias 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 discontinuar el tratamiento con ULTOMIRIS en pacientes que están en tratamiento por una infección meningocócica seria.

Otras infecciones

ULTOMIRIS bloquea la activación del complemento terminal; por lo tanto, los pacientes pueden tener 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 pueden tener un mayor riesgo de contraer infecciones serias 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 de ACIP. Si el tratamiento con ULTOMIRIS se administra a pacientes con infecciones sistémicas activas, controle estrictamente los signos y síntomas de empeoramiento de la infección.

Seguimiento de las manifestaciones de enfermedad tras la discontinuación de ULTOMIRIS

Discontinuación de tratamiento en pacientes con HPN

Después de discontinuar el tratamiento con ULTOMIRIS, controle estrictamente los signos y síntomas de hemólisis, identificados por un aumento de LDH junto con disminución repentina del tamaño del clon PNH o hemoglobina. Otra pauta de alarma es la reaparición de síntomas como fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, acortamiento de la respiración (disnea), evento adverso vascular mayor (incluido trombosis), disfagia o disfunción eréctil. Controle a cualquier paciente que discontinúe 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 discontinuación, incluido el aumento de LDH, considere reiniciar el tratamiento con ULTOMIRIS.

Discontinuación de 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 los eventos de SHUa y los factores de riesgo específicos del paciente, se debe decidir en cada caso si es aconsejable prolongar el tratamiento después de los primeros 6 meses.

No existen datos específicos sobre discontinuación del tratamiento con ULTOMIRIS.
Después de la discontinuación del 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 MAT (microangiopatía trombótica).

Es posible identificar complicaciones de MAT después de la discontinuación del medicamento en los siguientes casos:

- Los síntomas clínicos de MAT incluyen cambios en el estado mental, convulsiones, angina, 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 de 25% o más en el recuento de plaquetas en comparación con el estado basal o con el máximo del recuento de plaquetas durante el tratamiento con ULTOMIRIS.
  - Aumento de 25% o más en la creatinina sérica en comparación con el estado basal o el mínimo durante el tratamiento con ULTOMIRIS.
  - Aumento de 25% o más de LDH sérico en comparación con el estado basal o mínimo durante el tratamiento con ULTOMIRIS.

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

Manejo del evento tromboembólico

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 debe alterar el tratamiento con anticoagulantes.

Reacciones de **per**fusión

La administración de ULTOMIRIS puede producir reacciones de **per**fusión. En ensayos clínicos, 5 de 296 pacientes tratados con ULTOMIRIS presentaron reacciones de **per**fusión (dolor lumbar, disminución de la presión arterial, dolor relacionado con la **per**fusión, 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 **per**fusión de ULTOMIRIS y tome las medidas complementarias que sean necesarias si aparecen signos de inestabilidad cardiovascular o compromiso respiratorio.

4.5 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Resumen de riesgos

No existen datos sobre el uso de ULTOMIRIS en embarazadas como para informar un riesgo de defectos congénitos mayores, aborto o desenlaces maternos o fetales adversos debido al medicamento. Durante el embarazo, existen 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-cwvz (anticuerpo murino anti-C5) mostraron mayores tasas de alteraciones del desarrollo y de crías muertas y moribundas con dosis de entre 0,8 y 2,2 veces la dosis en humanos (consulte Datos).

Se desconoce el riesgo preexistente estimado de defectos congénitos mayores y aborto en la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de defectos congénitos mayores, aborto u otros desenlaces adversos. En la población general de los EE.UU., el riesgo preexistente estimado de defectos congénitos mayores y aborto en embarazos confirmados clínicamente es de 2% a 4% y de 15% a 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 empeoramiento de las citopenias, eventos trombóticos, infecciones, sangrado, abortos y aumento de la mortalidad materna, y con desenlaces fetales adversos, como muerte fetal 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 retardo del crecimiento intrauterino (RCIU), muerte fetal y bajo peso al nacer.

Datos

Datos de estudios realizados con animales

Los estudios de reproducción en animales se realizaron en ratas usando dosis de un anticuerpo murino anti-C5 de aproximadamente 1 a 2,2 veces (dosis de carga) y 0,8 a 1,8 veces (dosis de mantenimiento) la dosis recomendada de ULTOMIRIS en seres humanos basado 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 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 pérdida fetal o muerte neonatal. Cuando la exposición materna al anticuerpo ocurrió desde la implantación hasta el destete, una mayor cantidad de crías macho se volvieron moribundas o murieron (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 puede causar una inhibición del complemento terminal en la circulación fetal.

Lactancia

Resumen de riesgos

No existen datos sobre la presencia de ravulizumab-cwvz en la leche humana, el efecto sobre el amamantamiento del niño 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 serias en los lactantes, se debe discontinuar 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 efectividad de ULTOMIRIS para el tratamiento del SHUa en pacientes pediátricos de un mes o más. El uso de ULTOMIRIS para esta indicación está respaldado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados en adultos, con datos de farmacocinética, seguridad y eficacia adicionales en pacientes pediátricos de 10 meses a <17 años. La seguridad y eficacia de ULTOMIRIS para el tratamiento del SHUa parecen ser similares en pacientes pediátricos y adultos [consulte Reacciones adversas (4.7) y Estudios clínicos (4.7)].

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. Otras experiencias clínicas informadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes.

4.6 Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Asimismo, la incidencia observada de anticuerpos positivos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo depende de varios factores, incluidas la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y enfermedades subyacentes. 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, puede ser engañosa.

La inmunogenicidad de ravulizumab-cwvz se ha evaluado utilizando un ensayo de inmunoabsorción unido a enzimas (ELISA) para detectar anticuerpos de unión anti-ravulizumab-cwvz. En los pacientes cuyas

muestras de suero dieron positivo en el inmunoensayo de screening, se realizó un ensayo biológico in vitro para detectar anticuerpos neutralizantes.

En los estudios clínicos, se detectaron anticuerpos tratamiento-emergentes contra ravulizumab-cwvz en 1 de 206 (0,5%) pacientes con HPN y en 1 de 71 (1,4%) pacientes con SHUa. No se observó una correlación aparente entre la formación de anticuerpos y el perfil farmacocinético alterado, respuesta clínica o eventos adversos.

4.7 Reacciones adversas

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

- infecciones meningocócicas serias [consulte Advertencias y precauciones (4.4)].
- Otras infecciones [consulte Advertencias y precauciones (4.4)].
- Seguimiento de las manifestaciones de enfermedad tras la discontinuación de ULTOMIRIS [consulte Advertencias y precauciones (4.4)].
- Reacciones de **per**fusión [consulte Advertencias y precauciones (4.4)].

Experiencia en estudios clínicos

Debido que los estudios clínicos se realizaron en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en los estudios clínicos de otro medicamento, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica diaria.

Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)

Los datos que aparecen a continuación reflejan la exposición de 441 pacientes adultos con HPN en estudios 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 (≥10 %) con ULTOMIRIS fueron infección del tracto respiratorio superior y cefalea. La Tabla 5 describe las reacciones adversas que ocurrieron en el 5% o más de los pacientes tratados con ULTOMIRIS en estudios de HPN.

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

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

Tabla 5: **Reacciones adversas notificadas en el 5% o más de los pacientes tratados con ULTOMIRIS en pacientes adultos con HPN sin tratamiento previo con inhibidores del complemento y con eculizumab**

Sistema Corporal Reacción adversa	Número 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 Condiciones en el Sitio de Administración		
Pirexia	15 (7)	18 (8)
Infecciones e Infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior[a]	86 (39)	86 (39)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo		
Dolor en extremidad	14 (6)	11 (5)
Artralgia	11 (5)	12 (5)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	71 (32)	57 (26)
Vértigo	12 (5)	14 (6)

[a] Incluye los siguientes términos agrupados: nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, dolor orofaríngeo, infección viral del tracto respiratorio superior, rinitis, infección del tracto respiratorio, rinorrea, faringitis e inflamación del tracto respiratorio superior.

Síndrome hemolítico urémico 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 esquema de administración recomendados en estudios de grupo único. Las reacciones adversas más frecuentes en ≥20 % de los pacientes tratados con ULTOMIRIS fueron infección del tracto respiratorio superior, diarrea, náuseas, vómitos, cefalea, hipertensión arterial y pirexia. Las Tablas 6, 7 y 8 describen las reacciones adversas que ocurrieron en el 10% o más de los pacientes tratados con ULTOMIRIS en estudios de SHUa. Se reportaron reacciones adversas serias en 42 (57 %) pacientes con SHUa tratados con ULTOMIRIS. Las reacciones adversas más frecuentes reportadas en más de 2 pacientes (2,7%) tratados con ULTOMIRIS fueron hipertensión, neumonía y dolor abdominal. Cuatro pacientes murieron durante el estudio ALXN1210-aHUS-311. La causa de muerte fue sepsis en dos pacientes y hemorragia intracraneana en un paciente. El cuarto paciente, que fue excluido del estudio después de un diagnóstico de SHU-STEC, murió debido a trombosis arterial cerebral previa al tratamiento.

Tabla 6: Reacciones adversas informadas en ≥10 % de los pacientes con SHUa tratados con ULTOMIRIS en el estudio ALXN1210-aHUS-311

Sistema o aparato	ALXN1210-aHUS-311 (n = 58)

Reacción adversa	Todos los grados*** (n = 53) n (%)	≥ grado 3 (n = 14) n (%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Anemia	8 (14)	0 (0)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	18 (31)	2 (3)
Náuseas	15 (26)	2 (3)
Vómitos	15 (26)	2 (3)
Constipación	8 (14)	1 (2)
Dolor abdominal	7 (12)	1 (2)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Pirexia	11 (19)	1 (2)
Edema periférico	10 (17)	0 (0)
Fatiga	8 (14)	0 (0)
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior *	15 (26)	0 (0)
Infección del tracto urinario	10 (17)	5 (9)
Infección gastrointestinal **	8 (14)	2 (3)
Trastornos del metabolismo y nutrición		
Hipokalemia	6 (10)	1 (2)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	13 (22)	0 (0)
Dolor lumbar	7 (12)	1 (2)
Espasmos musculares	6 (10)	0 (0)
Dolor en extremidad	6 (10)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	23 (40)	1 (2)
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	8 (14)	1 (2)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos	10 (17)	0 (0)
Disnea	10 (17)	1 (2)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia	6 (10)	0 (0)
Piel seca	6 (10)	0 (0)
Trastornos vasculares		
Hipertensión	14 (24)	7 (12)

*: incluye los términos agrupados nasofaringitis, faringitis, infección del tracto respiratorio superior, rinitis, infección viral del tracto respiratorio superior, infección por rinovirus, faringitis viral, rinorrea y dolor orofaríngeo.

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

***: clasificado según CTCAE v5.0.

Reacciones adversas clínicamente relevantes en <10 % de los pacientes incluyen amigdalitis viral.

Tabla 7: Reacciones adversas informadas en ≥10 % de los pacientes con SHUa tratados con ULTOMIRIS en el estudio ALXN1210-aHUS-312

Sistema Corporal Reacción adversa	ALXN1210-aHUS-312 (n = 16)	
	Todos los grados** (n = 16) n (%)	≥ grado 3 (n = 6) n (%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Anemia	2 (13)	1 (6)
Linfadenopatía	2 (13)	0 (0)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	6 (38)	0 (0)
Constipación	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 **per**fusión		
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)
Injuria, envenenamiento y complicaciones de procedimiento		
Contusión	3 (19)	0 (0)
Investigaciones		
Disminución de la vitamina D	3 (19)	0 (0)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	2 (13)	0 (0)
Deficiencia de hierro	2 (13)	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Mialgia	3 (19)	0 (0)
Dolor en extremidad	2 (13)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	5 (31)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y y del mediastino		
Tos	3 (19)	0 (0)
Disnea	2 (13)	0 (0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Rash	3 (19)	0 (0)
Trastornos vasculares		
Hipertensión	4 (25)	1 (6)
Hipotensión	2 (13)	0 (0)

*: incluye los términos agrupados nasofaringitis, faringitis, infección del tracto respiratorio superior, rinitis, infección viral del tracto respiratorio superior, infección por rinovirus, faringitis viral, rinorrea y dolor orofaríngeo.
**: clasificado según CTCAE v5.0.

Reacciones adversas clínicamente relevantes en <10 % de los pacientes incluyen infección viral.

Tabla 8: Reacciones adversas informadas en ≥10 % de los pacientes desde el nacimiento hasta los 16 años de edad con SHUa tratados con ULTOMIRIS en el estudio ALXN1210-aHUS-312

Sistema Corporal 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 sanguíneos y del sistema linfático				
Linfadenopatía	0 (0)	2 (17)	0 (0)	2 (13)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	1 (50)	3 (25)	1 (100)	5 (33)
Constipación	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 condiciones del sitio de administración				
Pirexia	1 (50)	5 (42)	1 (100)	7 (47)
Infecciones e infestaciones				
Infección tracto respiratorio superior *	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)
Injuria, envenenamiento y complicaciones de procedimiento				
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 nutrición				
Disminución del apetito	1 (50)	1 (8)	0 (0)	2 (13)
Deficiencia de hierro	0 (0)	2 (17)	0 (0)	2 (13)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Mialgia	1 (50)	1 (8)	0 (0)	2 (13)
Dolor en extremidad	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 del mediastino				
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				
Rash	1 (50)	2 (17)	0 (0)	3 (20)
Trastornos vasculares				

Hipertensión	1 (50)	3 (25)	0 (0)	4 (27)
Hipotensión	0 (0)	2 (17)	0 (0)	2 (13)

*: incluye los términos agrupados nasofaringitis, faringitis, infección del tracto respiratorio superior, rinitis, infección viral del tracto respiratorio superior, infección por rinovirus, faringitis viral, rinorrea y dolor orofaríngeo

Reacciones adversas clínicamente relevantes en <10 % de los pacientes incluyen infección viral.

5. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

DESCRIPCION

Ravulizumab-cwvz, un inhibidor de complemento es un anticuerpo monoclonal (mAb) humanizado producido en células de ovario de hámster chino (CHO). El ravulizumab-cwvz consiste 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 de ravulizumab-cwvz incluyen la región constante de la cadena liviana kappa humana y la región constante de la cadena pesada de la proteína de ingeniería “IgG2/4”.

El dominio CH1 región bisagra y los primeros 5 aminoácidos del dominio CH2 de la cadena pesada coinciden con la secuencia de aminoácidos de la IgG_2 humana, residuos 6 a 36 en la región CH2 (comunes a ambas secuencias de aminoácidos de IgG_2 e IgG_4 humanas), mientras que el resto del dominio CH2 y el dominio CH3 coinciden con la secuencia de aminoácidos de la IgG_4 humana. Las regiones variables de la cadena pesada y liviana que forman el sitio de unión de C5 humano consisten de regiones estructurales injertadas a las regiones murinas determinantes de la complementariedad.

ULTOMIRIS (ravulizumab-cwvz) inyectable es una solución estéril, transparente a translúcida, de color levemente blanquecino, sin preservantes, para uso intravenoso. Cada vial de dosis única contiene 300 mg de ravulizumab-cwvz en una concentración de 10 mg/mL con un pH de 7,0. Cada mL también contiene polisorbato 80 (0,2 mg) (de origen vegetal), cloruro de sodio (8,77 mg), fosfato de sodio dibásico (1,78 mg), fosfato de sodio monobásico (0,46 mg) y agua para inyectables (USP).

Mecanismo de acción
El ravulizumab-cwvz es un inhibidor del complemento terminal que se une específicamente a la proteína del complemento C5 con alta afinidad, con lo cual inhibe su clivaje a C5a (la anafilotoxina proinflamatoria) y C5b (la subunidad inicial del complejo complemento terminal [C5b-9]) y previniendo la generación del complejo complemento terminal C5b9. ULTOMIRIS inhibe la hemólisis intravascular mediada por complemento terminal en pacientes con HPN y la microangiopatía trombótica (MAT) mediada por complemento terminal en pacientes con SHUa.

Propiedades farmacodinámicas

La inhibición completa del C5 libre en suero (concentración de menos de 0,5 µg/mL) se observó hacia el final de la primera ~~in~~**per**fusión 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 SHUa.

La extensión y la duración de la respuesta farmacodinámica en pacientes con HPN y SHUa dependieron de la exposición a ULTOMIRIS. Niveles de C5 libre <0,5 µg/mL se correlacionaron con el control máximo de hemólisis intravascular e inhibición completa del complemento terminal en pacientes con HPN.

La inhibición completa del complemento terminal después del inicio del tratamiento con ULTOMIRIS llevó a la normalización de la LDH sérica en la semana 4 en pacientes con HPN naïve a inhibidor de complemento, y mantuvo la normalización de la LDH en pacientes con HPN previamente tratados con eculizumab [consulte Estudios clínicos (4.7)].

EFICACIA CLÍNICA Y SEGURIDAD

Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)

Se evaluó la seguridad y la eficacia de ULTOMIRIS en pacientes con HPN en dos estudios fase III, aleatorios, activo-controlados, de no-inferioridad: el estudio PNH 301 y el estudio PNH 302. El estudio 301 reclutó pacientes con HPN que eran naïve a inhibidor de complemento y que tuvieran hemólisis activa. El estudio 302 reclutó 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 se basaba en el peso (como se describe en la sección 4.2): 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 acuerdo con la posología aprobada de eculizumab, que era el estándar de cuidado para HPN al momento de realizar los estudios.

Los pacientes fueron vacunados contra la meningitis meningocócica antes de iniciar el tratamiento con ULTOMIRIS o eculizumab, o recibieron tratamiento profiláctico con antibióticos apropiados hasta 2 semanas después de la vacunación. La prolongación del tratamiento profiláctico con antibióticos apropiados después de las 2 semanas posteriores a la vacunación quedaba a criterio del médico.

Estudio en pacientes con HPN Naïve a Inhibidor de Complemento

El estudio en pacientes naïve a inhibidor de complemento [ALXN1210-PNH-301; NCT02946463] fue un estudio fase III, aleatorio, abierto multicéntrico, activo-controlado, de no inferioridad de 26 semanas de duración realizado en 246 pacientes naïve a tratamiento con inhibidor de complemento antes de ingresar al 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. La media total del tamaño de clones de granulocitos HPN fue 85%, la media total del tamaño de clones de monocitos HPN fue 88%, y la media total del tamaño de clones de eritrocitos HPN fue 39%. El 98% de los pacientes tenían una condición documentada asociada con el HPN y diagnosticada antes del reclutamiento en el estudio: anemia (85%), hemoglobinuria (63%), historia de anemia aplástica (32%), historia de insuficiencia renal (12%), síndrome mielodisplásico (5%), complicaciones del embarazo (3%) y otras (16%). Las principales características basales fueron similares entre los grupos de tratamiento.

Tabla 9: Características basales en el estudio con pacientes naïve a inhibidor de complemento

Parámetro	Estadística	ULTOMIRIS (n = 125)	Eculizumab (n = 121)
Edad (años) al momento de la primera perfusión en estudio	Media (DE) [mín., máx,]	44,8 (15,2) [18, 83]	46,2 (16,2) [18, 86]
Sexo Masculino	n (%)	65 (52,0)	69 (57,0)
Raza Asiática Blanca Negra o afroestadounidense Indio estadounidense o nativo de Alaska Otra No informada	n (%)	72 (57,6) 43 (34,4) 2 (1,6) 1 (0,8) 4 (3,2) 3 (2,4)	57 (47,1) 51 (42,1) 4 (3,3) 1 (0,8) 4 (3,3) 4 (3,3)
Niveles de LDH previa al tratamiento (U/L)	Mediana (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	Mediana (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 evento adverso vascular mayor	n (%)	17 (13,6)	25 (20,7)
Pacientes con antecedentes de trombosis	n (%)	17 (13,6)	20 (16,5)
Pacientes con tratamiento anticoagulante concomitante	n (%)	23 (18,4)	28 (23,1)

La eficacia se determinó en función de transfusiones evitadas y de la hemólisis medida directamente por la normalización de los niveles de LDH. La transfusión evitada se definió como pacientes que no recibieron una transfusión y que no cumplieron con las pautas especificadas por el protocolo de transfusión desde el estado basal hasta el día 183. Los datos complementarios de eficacia incluyeron el porcentaje de cambio desde el estado basal en los niveles de LDH, la proporción de pacientes con hemólisis de escape –definida como al menos un síntoma nuevo o que empeora, o un signo de hemólisis intravascular en presencia de LDH elevada ≥2 × LSN, después de reducción previa de LDH a <1,5 × LSN en tratamiento– y la proporción de pacientes con hemoglobina estabilizada.

Se demostró la no inferioridad de ULTOMIRIS con eculizumab respecto de todos los objetivos analizados en la población naïve a tratamiento con inhibidor de complemento, según se indica en la siguiente tabla.

Tabla 10: Resultados de eficacia en el estudio con pacientes naïve a inhibidor de complemento

	ULTOMIRIS (n = 125)	Eculizumab (n = 121)	Estadística para comparación	Efecto terapéutico (IC del 95 %)
Tasa de transfusiones evitadas	73,6 %	66,1 %	Diferencia en la tasa	6,8 (-4,66; 18,14)
Normalización de LDH	53,6 %	49,4 %	Odds ratio	1,19 (0,80; 1,77)
Cambio en el porcentaje de LDH	-76,84 %	-76,02 %	Diferencia en % de cambio desde el estado basal	-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 hemoglobina	68,0 %	64,5 %	Diferencia en la tasa	2,9 (-8,80; 14,64)

Nota: LDH: lactato-deshidrogenasa; IC: intervalo de confianza.
Para el objetivo de transfusiones evitadas, las diferencias de tratamiento (IC de 95 %) se basan en las diferencias estimadas en porcentaje con IC de 95 %. Para el objetivo "normalización de la lactato-deshidrogenasa", se muestra la prevalencia ajustada dentro de cada tratamiento.

No hubo diferencias observables en fatiga entre ULTOMIRIS y eculizumab tras 26 semanas de tratamiento en comparación con el estado basal medido por el instrumento FACIT-fatigue. La fatiga reportada por el paciente puede estar sub o sobre-estimado, puesto que los pacientes no eran ciegos a la asignación de tratamiento.

Estudio en pacientes con HPN tratados previamente con eculizumab

El estudio en pacientes tratados previamente con eculizumab [ALXN1210-PNH-302; NCT03056040] fue un estudio fase III, aleatorio, abierto, de no inferioridad, multicéntrico, activo-controlado, 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. La media total del tamaño de clones de granulocitos HPN fue 83%, la media total del tamaño de clones de monocitos HPN fue 86%, y la media total del tamaño de clones de eritrocitos HPN fue 60%. El 95% de los pacientes tenían una condición documentada asociada con el HPN y diagnosticada antes del reclutamiento en el estudio: anemia (67%), hematuria o hemoglobinuria (49%), antecedentes de anemia aplástica (37%), antecedentes de insuficiencia renal (9%), síndrome mielodisplásico (5%), complicaciones del embarazo (7%) y otras (14%). Las principales características basales fueron similares entre ambos grupos de tratamiento.

Tabla 11: 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 perfusión en el estudio	Media (DE) [mín., máx,]	46,6 (14,41) [18, 79]	48,8 (13,97) [23, 77]
Raza	n (%)		
Asiática		50 (51,5)	61 (62,2)
Blanca		23 (23,7)	19 (19,4)
Negra o afroamericana		5 (5,2)	3 (3,1)
Indio americano o nativo de Alaska		2 (2,1)	1 (1,0)
Otra		13 (13,4)	13 (13,3)
No informada		3 (3,1)	1 (1,0)
		1 (1,0)	0
Sexo	n (%)		
Masculino		50 (51,5)	48 (49,0)
Niveles 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 evento adverso vascular mayor	n (%)	28 (28,9)	22 (22,4)
Pacientes con antecedentes de trombosis	n (%)	27 (27,8)	21 (21,4)
Pacientes con tratamiento concomitante con anticoagulantes	n (%)	22 (22,7)	16 (16,3)

La eficacia se estableció basado en la hemólisis medida por el porcentaje de cambio de LDH desde el estado basal hasta el día 183, y los datos complementarios de eficacia fueron las transfusiones evitadas, la proporción de pacientes con hemoglobina estabilizada y la proporción de pacientes con hemólisis de escape hasta el día 183.

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

Tabla 12: Resultados de eficacia en los pacientes con HPN previamente tratados con eculizumab

	ULTOMIRIS n = 97	Eculizumab n = 98	Estadística para comparación	Efecto terapéutico (IC del 95 %)
Cambio en el porcentaje de LDH	-0,82 %	8,4 %	Diferencia en % de cambio desde el estado basal	9,2 (-0,42; 18,8)
Hemólisis de escape	0 %	5,1 %	Diferencia en la tasa	5,1 (-8,9; 19,0)
Transfusiones evitadas	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)

Nota: IC: intervalo de confianza.

No hubo diferencias observables en fatiga entre ULTOMIRIS y eculizumab tras 26 semanas de tratamiento en comparación con el estado basal medido por el instrumento FACIT-fatigue. La fatiga reportada por el paciente puede estar sub o sobreestimado, puesto que los pacientes no eran ciegos a la asignación de tratamiento.

Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa)

La eficacia de ULTOMIRIS en pacientes con SHUa se evaluó en 2 estudios abiertos, de grupo único. El estudio ALXN1210-aHUS-311 reclutó pacientes adultos que mostraban signos de MAT. Para calificar al reclutamiento, los pacientes debían tener un recuento de plaquetas ≤150 x 10^9/L, evidencia de hemólisis, como un aumento de LDH sérica y creatinina sérica por encima de los límites superiores de normalidad, o requerir diálisis.

El estudio ALXN1210-aHUS-312 reclutó pacientes pediátricos que mostraban signos de MAT. Para calificar al reclutamiento, los pacientes debían tener un recuento de plaquetas ≤150 x 10^9/L, evidencia de hemólisis, como un aumento de LDH sérica y nivel de creatinina sérica en percentil ≥97,5% al screening, o requerir diálisis. En ambos estudios, los criterios de reclutamiento excluyeron a pacientes que presentaban MAT debido a una desintegrina y metaloproteinasa con una trombospondina tipo 1, deficiencia del miembro 13 (ADAMTS13), síndrome hemolítico urémico relacionado con toxina Shiga de Escherichia coli (STEC-HUS) y un defecto genético en el metabolismo de cobalamina C. Los pacientes con diagnóstico confirmado de SHU-STEC después del reclutamiento fueron excluidos de la evaluación de eficacia.

Estudio en pacientes adultos con SHUa

El estudio en adultos [ALXN1210-aHUS-311; NCT02949128] se realizó en pacientes que eran naïve a tratamiento con inhibidor de complemento antes del ingreso en el estudio. El estudio consistió de un

período de evaluación inicial de 26 semanas, y se permitió a los pacientes ingresar a un período de extensión de hasta 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, gastrointestinales, cutáneos, músculoesqueléticos) o síntomas de SHUa el estado basal. En el estado basal, el 71,4% (n = 40) de los pacientes tenían enfermedad renal crónica (ERC) etapa 5. El 14% tenía antecedentes médicos de trasplante renal, y el 51,8% estaba en diálisis al ingresar en el estudio.

Ocho pacientes ingresaron en el estudio con evidencia de MAT durante >3 días después del parto (es decir, durante el postparto).

La Tabla 13 presenta las características demográficas y el estado basal de los 56 pacientes adultos reclutados en el estudio ALXN1210-aHUS-311 que constituyeron el conjunto de análisis completo.

Tabla 13: Características demográficas y estado basal en el estudio ALXN1210-aHUS-311

Parámetro	Estadística	ULTOMIRIS (n = 56)
Edad al momento de la primera **per**fusión (años)	Media (DE) [mín., máx,]	42,2 (14,98) [19,5; 76,6]
Sexo Femenino	 n (%)	 37 (66,1)
Raza[a] Blanca Asiática Desconocida Otra	 n (%)	29 (51,8) 15 (26,8) 8 (14,3) 4 (7,1)
Plaquetas (10^9/L) [rango normal: entre 130 y 400 × 10^9/L]	n Mediana (mín.; máx.)	56 95,25 (18, 473)
Hemoglobina (g/L) en sangre [rango normal: entre 115 y 160 g/L (mujeres), entre 130 y 175 g/L (hombres)]	n Mediana (mín.; máx.)	56 85,00 (60,5; 140)
LDH (U/L) sérica [rango normal: entre 120 y 246 U/L]	n Mediana (mín.; máx.)	56 508,00 (229,5; 3249)
eGFR (mL/min/1,73 m^2) [rango normal: ≥60 mL/min/1,73 m^2]	n (%) Media (DE) Mediana (mín.; máx.)	55 15,86 (14,815) 10,00 (4, 80)

Nota: Los porcentajes se basan en el número total de pacientes.
[a] Los pacientes pueden tener múltiples razas seleccionadas.
Abreviaturas: eGFR = velocidad de filtración glomerular estimada; LDH: lactato-deshidrogenasa; máx.: máxima; mín.: mínima.

La evaluación de eficacia se basó en la respuesta completa de MAT durante el período de evaluación inicial de 26 semanas, evidenciado por normalización de los parámetros hematológicos (recuento de plaquetas

y LDH), y una mejoría ≥25 % en la creatinina sérica con respecto al estado basal. Los pacientes tenían que cumplir con cada uno de los criterios de respuesta completa de MAT en 2 evaluaciones separadas obtenidas con al menos 4 semanas (28 días) de diferencia, y en todas las mediciones intermedias.

Se observó una respuesta completa de MAT en 30 de los 56 pacientes (54%) durante el período de evaluación inicial de 26 semanas, como se muestra en la Tabla 14.

Tabla 14: Resultados de eficacia en SHUa 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 MAT	56	30	0,54 (0,40; 0,67)
Componentes de la respuesta completa de MAT	56	47	0,84 (0,72; 0,92)
Normalización del recuento de plaquetas	56	43	0,77 (0,64; 0,87)
Normalización de LDH	56	33	0,59 (0,45; 0,72)
Mejoría ≥25 % en la creatinina sérica desde el estado basal			
Normalización hematológica	56	41	0,73 (0,60; 0,84)

[a] El IC de 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 MAT que se confirmó después del período de evaluación inicial de 26 semanas. La respuesta completa de MAT se alcanzó en una mediana de tiempo de 86 días (intervalo: 7 a 169 días). La mediana de duración de la respuesta completa de MAT fue 7,97 meses (rango: 2,52 a 16,69 meses). Todas las respuestas se mantuvieron durante todo el seguimiento disponible.

Otros objetivos incluyeron el cambio en el recuento de plaquetas desde el estado basal, requerimiento de diálisis y la función renal evaluada por velocidad de filtración glomerular estimada (eGFR).

Se observó un aumento en la media del recuento de plaquetas después del inicio del tratamiento con ULTOMIRIS: de 118,52 × 10^9/L en el estado basal a 240,34 × 10^9/L en el día 8. El valor se mantuvo por encima de 227 × 10^9/L en todas las visitas subsecuentes en el período de evaluación inicial (26 semanas).

La función renal, medida por eGFR, se mejoró o se mantuvo durante el tratamiento con ULTOMIRIS. La media de eGFR (± DE) aumentó desde 15,86 (14,82) en el estado basal a 51,83 (39,16) a las 26 semanas. En pacientes con una respuesta completa de MAT, la función renal continuó mejorando después de lograr la respuesta completa de MAT.

Diecisiete de los 29 pacientes (59%) que requirieron diálisis al entrar al estudio discontinuaron la diálisis al final del seguimiento disponible, y 6 de 27 (22%) pacientes se retiraron de diálisis cuando en el estado basal estaban en diálisis, en el último seguimiento disponible.

Estudio en pacientes pediátricos con SHUa

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

En este análisis preliminar, se incluyó un total de 14 pacientes naïve a eculizumab y con diagnóstico documentado de SHUa. La mediana de edad al momento de la primera **per**fusión fue 5,2 años (rango: 0,9 a 17,3 años). La media general de peso en el estado basal era 19,8 kg; la mitad de los pacientes estaban en la categoría de peso ≥10 a <20 kg en el estado basal. La mayoría de los pacientes (71%) tenían signos extrarrenales (cardiovasculares, pulmonares, del sistema nervioso central, gastrointestinales, cutáneos, músculoesqueléticos) previos al tratamiento o síntomas de SHUa en el estado basal.

En el estado basal, el 35,7% (n = 5) de los pacientes tenían una ERC etapa 5. El 7% tenía antecedentes de trasplante renal previo, y el 35,7% estaban en diálisis al ingresar en el estudio.

La Tabla 15 muestra las características en el estado basal de los pacientes pediátricos reclutados en el estudio ALXN1210-aHUS-312.

Tabla 15: Características demográficas y del estado basal en el estudio ALXN1210-aHUS-312

Parámetro	Estadística	ULTOMIRIS (n = 14)
Categoría de edad al momento de la primera **per**fusión (años) Nacimiento a <2 años De 2 a <6 años De 6 a <12 años De 12 a <18 años	n (%)	 2 (14,3) 7 (50,0) 4 (28,6) 1 (7,1)
Sexo Femenino	n (%)	 9 (64,3)
Raza[a] Blanca Asiática Negra o afroamericano Indio americano o nativo de Alaska Desconocida	n (%)	 7 (50,0) 4 (28,6) 2 (14,3) 1 (7,1) 1 (7,1)
Plaquetas (10^9/L) en sangre [rango normal: 229 a 533 × 10^9/L]	Mediana (mín.; máx.)	64,00 (14, 125)
Hemoglobina (g/L) en sangre [rango normal: 107 a 131 g/L]	Mediana (mín.; máx.)	74,25 (32, 106)
LDH (U/L) sérica [rango normal: 165 a 395 U/L]	Mediana (mín.; máx.)	2077,00 (772, 4985)
eGFR (mL/min/1,73 m^2) [rango normal: ≥60 mL/min/1,73 m^2]	Media (DE) Mediana (mín.; máx.)	28,4 (23,11) 22,0 (10, 84)

Nota: Los porcentajes se basan en el número total de pacientes.
[a] Los pacientes pueden tener múltiples razas seleccionadas.
Abreviaturas: eGFR = velocidad de filtración glomerular estimada; LDH: lactato-deshidrogenasa; máx.: máxima; mín.: mínima.

La evaluación de eficacia se basó en la respuesta completa de MAT durante el período de evaluación inicial de 26 semanas, evidenciado por la normalización de los parámetros hematológicos (recuento de plaquetas y LDH), y una mejoría ≥25 % en la creatinina sérica desde el estado basal. Los pacientes tenían que cumplir todos los criterios de respuesta completa de MAT en 2 evaluaciones separadas obtenidas con al menos 4 semanas (28 días) de diferencia, y en todas las mediciones intermedias.

Se observó una respuesta completa de MAT en 10 de los 14 pacientes (71%) durante el período de evaluación inicial de 26 semanas, como se muestra en la Tabla 16.

Tabla 16: Resultados de eficacia en 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 MAT	14	10	0,71 (0,42; 0,92)
Componentes de la respuesta completa de MAT			
Normalización del recuento de plaquetas	14	13	0,93 (0,66; 0,99)
Normalización de LDH	14	12	0,86 (0,57; 0,98)
Mejoría ≥25% en la creatinina sérica con desde el estado basal	14	11	0,79 (0,49; 0,95)
Normalización hematológica	14	12	0,86 (0,57; 0,98)

Nota: Un paciente se discontinuó del estudio después de recibir 2 dosis de ravulizumab.
[a] El IC de 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 MAT durante el período de evaluación inicial se alcanzó en una mediana de tiempo de 30 días (rango: 15 a 88 días). La mediana de duración de la respuesta completa de MAT fue 5,08 meses (rango: 3,08 a 5,54 meses). Todas las respuestas se mantuvieron durante todo el seguimiento disponible.

Otros objetivos fueron el cambio en el recuento de plaquetas desde el estado basal, requerimiento de diálisis y función renal evaluado por eGFR.

Se observó un aumento en la media del recuento de plaquetas después del inicio del tratamiento con ULTOMIRIS: de $60,50 \times 10^9$/L en el estado basal a $296,67 \times 10^9$/L en el día 8. El valor se mantuvo por encima de 296×10^9/L en todas las visitas subsecuentes en el período de evaluación inicial (26 semanas). La media de eGFR (± DE) aumentó de 28,4 (23,11) en el estado basal a 108,0 (63,21) a las 26 semanas.

Cuatro de los 5 pacientes que requirieron diálisis al ingresar en el estudio pudieron discontinuar diálisis después del primer mes del estudio y durante el tratamiento con ULTOMIRIS. Ningún paciente comenzó diálisis durante el estudio.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de ravulizumab-cwvz aumenta proporcionalmente en un rango de dosis de 200 a 5400 mg. Los parámetros $C_{máx.}$ y C_{min} de ravulizumab-cwvz se presentan en la Tabla 17 y la Tabla 18.

Tabla 17: Media (CV%) de los parámetros farmacocinéticos de ULTOMIRIS en pacientes con HPN naïve a inhibidor de complemento y pacientes con HPN tratados previamente con eculizumab

		N	Naïve a Inhibidor de Complemento (ALXN1210-PNH-301)	N	Tratados previamente con eculizumab (ALXN1210-PNH-302)
$C_{máx.}$ (µg/mL)	DC	125	771 (21,5)	95	843 (24,1)
	DM	124	1379 (20,0)	95	1386 (19,4)
C_{min} (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 18: Media (CV%) de los parámetros farmacocinéticos de ULTOMIRIS 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
$C_{máx.}$ (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_{min} (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

La media (CV%) del volumen de distribución en estado estable fue 5,34 (17,2) litros y de 5,22 (35,4) litros en pacientes con HPN y SHUa, respectivamente.

Eliminación

La media (CV%) de la vida media de eliminación terminal de ravulizumab-cwvz en pacientes con HPN y SHUa es 49,7 (18,0) días y 51,8 (31,3) días, respectivamente. La media (CV%) del clearance de ravulizumab-cwvz en pacientes con HPN y SHUa es 0,08 (29,5) L/día y 0,08 (53,3) L/día, respectivamente.

Poblaciones específicas

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

El peso corporal fue una covariable clínicamente significativa en la farmacocinética de ravulizumab-cwvz.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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

No se han estudiado los efectos de ravulizumab-cwvz sobre la fertilidad en animales. Las inyecciones intravenosas de un anticuerpo murino anti-C5 en ratas machos 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 o fertilidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polisorbato 80
Cloruro de Sodio
Fosfato monobásico de Sodio
Fosfato dibásico de Sodio
Agua para inyectables

6.2 Vida útil

24 meses.

6.3 Precauciones especiales de conservación

ULTOMIRIS (ravulizumab-cwvz) inyectable es una solución transparente a translúcida, de color levemente blanquecino, sin preservantes, suministrada en un vial de dosis única de 300 mg/30 mL (10 mg/mL) por caja. NDC 25682-022-01.

Guarde los viales de ULTOMIRIS refrigerados a 2 °C-8 °C (36 °F-46 °F) en el envase original para protegerlo de la luz. No lo congele. No lo agite.

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

6.4 Naturaleza y contenido del envase

Vial de 30 mL, de una dosis única de vidrio transparente tipo I, con tapón de butilo de 20 mm, con sello laminado con FLuorotec y aluminio y una tapa TruEdge del tipo flip-off de polipropileno.

El vial está contenido en un estuche de cartulina que brinda protección de la luz al producto.

7 Titular de la autorización

TECNOFARMA S.A.
Pedro de Valdivia 1215, piso 6
Región metropolitana, Providencia
Chile

APROBADO EN CHILE BAJO EL NÚMERO DE REGISTRO SIGUIENTE:
Reg. ISP N.º XXXXXX