



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-000778-23-1

VISTO el expediente 1-47-2002-000778-23-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la autorización de nueva indicación, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ULTOMIRIS/RAVULIZUMAB, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 59.866.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A. la nueva indicación para la Especialidad Medicinal

denominada ULTOMIRIS/RAVULIZUMAB, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 59.866, la que quedará redactada de la siguiente manera: “ULTOMIRIS es un inhibidor del complemento terminal indicado para: Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de un mes de vida con Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN). Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de un mes de vida con Síndrome Urémico Hemolítico atípico (SHUa) para inhibir la Microangiopatía Trombótica (MAT) mediada por el complemento. Tratamiento de pacientes adultos con miastenia gravis generalizada (gMG) positiva para anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (AChR). Tratamiento de pacientes adultos con trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) con anticuerpos antiacuaporina 4 (AQP4) positivos. 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)”.

ARTICULO 2°.- Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A. los nuevos prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ULTOMIRIS/RAVULIZUMAB, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 59.866 que constan como IF-2024-54237365-APN-DECBR#ANMAT e IF-2024-54237310-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 3°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.866, consignando lo autorizado por los Artículos precedentes, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 4°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000778-23-1

Mdg

rl

Información para el paciente

Ultomiris® **Ravulizumab 10 mg/ml y 100 mg/ml** Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Irlandesa

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

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha indicado a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es Ultomiris® y para qué se utiliza

El principio activo de **Ultomiris®** es el ravulizumab-cwvz. Se trata de un anticuerpo monoclonal, indicado para:

- Tratamiento de adultos y niños a partir de un mes de vida 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.
- Tratamiento de adultos con miastenia gravis generalizada (gMG) con anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (AChR) positivos.
- Tratamiento de adultos con trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) con anticuerpos anti-acuaporina 4 (AQP4) positivos.

Limitaciones de uso:

Ultomiris® no está indicado para el tratamiento de pacientes con Síndrome Hemolítico Urémico por toxina Shiga de *E.coli* (SHU-STEC).

No se sabe si **Ultomiris®** es seguro y eficaz en niños menores de 1 mes de edad.

No se sabe si **Ultomiris®** es seguro y eficaz para el tratamiento de gMG o NMOSD en niños.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir tratamiento con Ultomiris®

Ultomiris® es un medicamento que afecta su sistema inmune. **Ultomiris®** puede reducir la capacidad de su sistema inmunológico para luchar contra algunas infecciones, en especial contra una bacteria llamada meningococo y algunos gérmenes encapsulados. Usted debe completar o actualizar su vacunación con dos tipos de vacunas antimeningocócicas (para infecciones por serogrupo B e infecciones por serogrupo A, C, W e Y) al menos 2 semanas antes de su primera dosis de **Ultomiris®** si aún no ha recibido estas vacunas.

Si su médico tratante decidió que es necesario un tratamiento urgente con **Ultomiris®**, debe recibir la vacuna meningocócica lo antes posible.

Si usted no ha completado o actualizado sus vacunas contra infecciones meningocócicas al menos 2 semanas antes de su primera dosis de **Ultomiris®** y debe comenzar tratamiento con **Ultomiris®** de inmediato, debe también recibir antibióticos.

Si usted recibió una vacuna meningocócica en el pasado, es posible que necesite vacunación adicional antes de comenzar con **Ultomiris®**. Su médico tratante decidirá si necesita vacunación meningocócica adicional.

Las vacunas meningocócicas no previenen todas las infecciones meningocócicas.

Las personas que en tratamiento con **Ultomiris®** pueden tener un mayor riesgo de contraer infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.

Si su hijo recibe tratamiento con **Ultomiris®**, asegúrese de que sea vacunado contra *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib).

Ciertas personas también pueden tener un mayor riesgo de infección por gonorrea. Hable con su médico tratante para saber si usted corre riesgo de contraer una infección por gonorrea, sobre la prevención de la gonorrea y sobre los análisis periódicos necesarios.

No debe recibir Ultomiris®

- Si tiene una infección activa por *Neisseria meningitidis* (meningococo).

Antes de comenzar el tratamiento con Ultomiris®:

Avise a su doctor si usted tiene:

- Infección o fiebre
- Si está embarazada o en proceso para quedar embarazada. No se conocen los riesgos para el feto.
- Si está amamantando o planeando amamantar. Se desconoce si **Ultomiris®** pasa a la leche materna. Usted debe dejar de amamantar durante el tratamiento y hasta 8 meses después de la dosis final de **Ultomiris®**.

Avise a su doctor si usted está tomando medicamentos de venta bajo receta, de venta libre, vitaminas y suplementos de origen vegetal. **Ultomiris®** puede interactuar con otros medicamentos causando efectos colaterales.

Conozca los medicamentos que toma y las vacunas que recibe. Mantenga una lista de ellos para mostrársela a su médico cuando reciba un medicamento nuevo.

3. Cómo recibir tratamiento con Ultomiris®

Su médico le indicará la vacuna contra la meningitis a fin de reducir el riesgo de infecciones serias.

Si el tratamiento con **Ultomiris®** debe iniciarse de inmediato y usted se vacuna menos de dos semanas antes, su médico le indicará dos semanas de profilaxis con antibióticos.

LA ADMINISTRACIÓN DEBE ESTAR A CARGO DE PERSONAL SANITARIO

Si usted es un adulto con HPN, SHUa, gMG o NMOSD:

La administración de **Ultomiris®** es realizada directamente por personal especializado bajo la directa supervisión de su médico.

Ultomiris® se administra mediante infusión intravenosa. El tiempo de infusión puede variar de 40 minutos a 2 horas. La infusión se debe administrar a través de un filtro de 0,2 o 0,22 µm. La dosis de carga inicial depende de su peso corporal. Las dosis de mantenimiento se administran una vez cada 8 semanas, comenzando a las dos semanas de la dosis de carga.

El esquema de administración puede variar dentro de los 7 días del día programado (excepto para la primera dosis de mantenimiento con **Ultomiris®**) de acuerdo con el criterio de su médico.

Después de cada infusión usted debe ser monitoreado por al menos 1 hora.

Niños mayores de 1 mes de edad con Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) o Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa):

La administración de **Ultomiris®** es realizada directamente por personal especializado bajo la directa supervisión de su médico.

Ultomiris® se administra mediante infusión intravenosa. La dosis de carga inicial es determinada según su peso corporal. Las dosis de mantenimiento se administran una vez cada 8 o 4 semanas (según el peso corporal) comenzando dos semanas después de la administración de la dosis de carga.

El esquema de administración puede variar dentro de los 7 días del día programado (excepto para la primera dosis de mantenimiento con **Ultomiris®**) de acuerdo con el criterio de su médico.

Después de cada infusión, el niño será monitoreado por al menos 1 hora.

Si discontinúa el tratamiento con Ultomiris® en caso de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

Su médico decidirá si debe dejar de usar **Ultomiris®** y lo controlará durante al menos 16 semanas para detectar hemólisis (ruptura de glóbulos rojos) y otras reacciones. De acuerdo con los resultados, el médico contemplará reiniciar el tratamiento con **Ultomiris®**.

Los síntomas o problemas que pueden suceder debido a la ruptura de los glóbulos rojos incluyen:

- Caída en el recuento de glóbulos rojos
- Cansancio
- Sangre en la orina
- Dolor abdominal
- Dificultad para respirar
- Coágulos
- Dificultad para tragar
- En hombres: disfunción eréctil

Si discontinúa el tratamiento con Ultomiris® en caso de Síndrome Hemolítico Urémico atípico.

El tratamiento mínimo tendrá una duración de 6 meses. Su médico decidirá la discontinuación del tratamiento y le controlará durante al menos 12 meses por empeoramiento de la enfermedad o problemas relacionados a un tipo anormal de coagulación y ruptura de glóbulos rojos llamado microangiopatía trombótica (MAT). De acuerdo con los hallazgos clínicos y de laboratorio, el médico podrá decidir reiniciar el tratamiento con **Ultomiris®** o tomar las medidas complementarias adecuadas y específicas de acuerdo con el caso.

Los síntomas o problemas que pueden suceder pueden incluir:

- Confusión o pérdida de conciencia
- Convulsiones
- Dolor en el pecho (angina)
- Dificultad para respirar
- Coágulos sanguíneos o derrames

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

4. Posibles efectos adversos

Este medicamento, al igual que todos los demás, puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

Reacciones a la infusión. Pueden ocurrir durante la infusión de **Ultomiris®**. Los síntomas que pueden aparecer son dolor en la espalda baja, dolor en el sitio de infusión, sensación de debilidad o malestar en brazos y piernas. Informe al médico o enfermera si está teniendo estos síntomas o cualquier otro durante la infusión de **Ultomiris®** que pueden significar que está teniendo una reacción seria a la infusión, incluyendo:

- Dolor en el pecho
- Problemas para respirar
- Inflamación de cara, lengua o garganta
- Mareos o desmayos

Los efectos adversos más comunes de Ultomiris® en pacientes tratados por HPN son:

- Infección respiratoria alta
- Reacciones locales en el lugar de la inyección
- Dolor de cabeza
- Diarrea

Los efectos adversos más comunes de Ultomiris® en pacientes tratados por SHUa son:

- Infección respiratoria alta
- Diarrea
- Nauseas
- Vómitos
- Dolor de cabeza
- Presión arterial alta
- Fiebre

Los efectos adversos más comunes de Ultomiris® en pacientes tratados por gMG son:

- Diarrea
- Infección respiratoria alta

Los efectos adversos más comunes de Ultomiris® en pacientes tratados por NMOSD son:

- Contagio de COVID-19
- Dolor de cabeza
- Dolor de espalda
- Infecciones urinarias
- Dolores en las articulaciones

Informe a su médico de cualquier efecto que lo moleste o que no se vaya.

Estos no son todos los efectos adversos que pueden aparecer. Para más información consulte a su médico. Siga los consejos del médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Mediante la comunicación de efectos adversos, usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Cómo conservar Ultomiris®

Ultomiris® debe almacenarse en refrigerador entre 2°C y 8°C, en su envase original para protegerlo de la luz. No debe congelarse ni agitarse.

El personal de salud que le administrará el medicamento conoce los detalles de conservación de las soluciones a inyectar

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ultomiris®

Ultomiris® 100 mg/ml

Cada ml contiene: Ravulizumab 100 mg

Excipientes: fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, l-arginina, sacarosa, polisorbato 80 y agua para inyectable c.s.p 1 ml.

Viales de 3 y 11 ml.

Ultomiris® 10 mg/ml

Cada ml contiene: Ravulizumab 10 mg

Excipientes: fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, cloruro de sodio, polisorbato 80 y agua para inyectable c.s.p 1 ml.

Viales de 30 ml.

Presentaciones de Ultomiris®

Ultomiris® 100 mg/ml

Inyección: 300 mg/3 ml (100 mg/ml) y 1100 mg/ 11ml (100 mg/ml) en forma de solución translúcida, de color claro a amarillento, en un vial monodosis.

Ultomiris® 10 mg/ml

Inyección: 300 mg/30 ml (10 mg/ml) en forma de solución clara a translúcida, de color blanquecino, en un vial monodosis.

Método de preparación y administración de Ultomiris®

LA ADMINISTRACIÓN DEBE ESTAR A CARGO DE PERSONAL SANITARIO

Ultomiris® 10 mg/ml: Diluir antes de usar con Solución para Inyección de cloruro de sodio al 0.9% hasta una concentración final de 5 mg/ml.

Ultomiris® 100 mg/ml: Diluir antes de usar con Solución para Inyección de cloruro de sodio al 0.9% hasta una concentración final de 50 mg/ml.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Elaborado y acondicionamiento primario en:

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company (Alexion Athlone).
Monksland Industrial State. Athlone, Roscommon, Irlanda.

Acondicionamiento secundario en:

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company (Alexion Dublin). College & Business & Technology Park, Blanchardstown Road North, Dublin, Irlanda.

Almac Pharma Services Ltd, Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon, Irlanda.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Avda Sargento Mayor Cayetano Beliera N° 3025, B1629, Pilar, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.866. Director Técnico: Juan Martín Sauné – Farmacéutico.

Ultomiris® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Info paciente ULTOMIRIS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.24 12:32:49 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.24 12:32:50 -03:00

Prospecto para prescribir

Ultomiris® **Ravulizumab 10 mg/ml y 100 mg/ml** Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Irlandesa

COMPOSICIÓN:

Ultomiris® 100 mg/ml:

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.

Ultomiris® 10 mg/ml:

Cada ml contiene: Ravulizumab 10 mg

Excipientes: fosfato de sodio monobásico 0,46 mg, fosfato de sodio dibásico 1,78mg, cloruro de sodio 8,77mg, polisorbato 80 0,2 mg y agua para inyectables c.s.p 1 ml.

Viales de 30 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Agente Inmunosupresor selectivo.

Código ATC: L04AA43

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Ultomiris® es un inhibidor del complemento terminal indicado para:

- Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de un mes de vida con Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN).
- Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de un mes de vida con Síndrome Urémico Hemolítico atípico (SHUa) para inhibir la Microangiopatía Trombótica (MAT) mediada por el complemento.
- Tratamiento de pacientes adultos con miastenia gravis generalizada (gMG) positiva para anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (AChR).
- Tratamiento de pacientes adultos con trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMO) con anticuerpos antiacuaporina 4 (AQP4) positivos.

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).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Descripción

El ravulizumab-cwvz, un inhibidor del complemento, es un anticuerpo monoclonal (AcM) humanizado que se fabrica en células de ovario de hámster chino (CHO). El ravulizumab-cwvz 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-cwvz incluyen la región constante de la cadena liviana kappa humana y la región constante de la cadena pesada de proteínas genomodificadas "IgG2/4".

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.

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 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.

Se desconoce el mecanismo preciso por el cual ravulizumab-cwvz ejerce su efecto terapéutico en pacientes con gMG, pero se presume que implica la reducción de la deposición del complejo terminal C5b-9 del complemento en la unión neuromuscular.

Se desconoce el mecanismo preciso por el cual ravulizumab-cwvz ejerce su efecto terapéutico en el NMOSD, pero se presume que implica la inhibición de la deposición de C5b-9 del complemento terminal inducida por el anticuerpo acuaporina-4.

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 infusión de **Ultomiris**[®] y se mantuvo durante todo el período de tratamiento de 26 semanas en todos los pacientes adultos con HPN, en la mayoría (93 %) de pacientes adultos y pediátricos con SUHa, en todos los pacientes adultos con gMG y en la mayoría (98,3%) de los pacientes adultos con NMOSD.

El alcance y la duración de la respuesta farmacodinámica en pacientes con HPN, SUHa, gMG o NMOSD 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 (ver sección *Estudios clínicos*).

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. La seguridad y eficacia de **Ultomiris**[®] en pacientes pediátricos con HPN se evaluó en el estudio 304 de HPN, un estudio abierto de fase 3 realizado en pacientes pediátricos con HPN experimentados con eculizumab y sin tratamiento previo con inhibidores del complemento.

En ambos estudios, **Ultomiris**[®] se administró por vía intravenosa con una posología que dependía del peso como se describe en la sección *Posología y modo de administración* (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 meningocócicas antes de iniciar el tratamiento con **Ultomiris**[®] o eculizumab o en ese momento, o recibieron tratamiento preventivo con antibióticos hasta 2 semanas después de la vacunación. La prolongación del tratamiento preventivo con antibióticos después de las 2 semanas posteriores a la vacunación quedaba a criterio del médico.

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

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.

La Tabla 1 proporciona las características iniciales de los pacientes inscritos en el estudio sin tratamiento previo con inhibidores del complemento.

Tabla 1: 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	n (%)		
Asiática		72 (57,6)	57 (47,1)
Blanca		43 (34,4)	51 (42,1)
Negra o afroamericanos		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 Tabla 2.

Tabla 2: 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.

La Tabla 3 proporciona las características iniciales de los pacientes inscritos en el estudio con eculizumab.

Tabla 3: Características iniciales en el estudio en pacientes adultos 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 (%)		
Varones		50 (51,5) 23 (23,7) 5 (5,2) 2 (2,1) 13 (13,4) 3 (3,1) 1 (1,0)	61 (62,2) 19 (19,4) 3 (3,1) 1 (1,0) 13 (13,3) 1 (1,0) 0
Raza	n (%)		
Asiática			
Blanca			
Negra o afroamericano			
Indioamericano o nativo de Alaska		50 (51,5)	48 (49,0)
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 Tabla 4.

Tabla 4: Resultados de eficacia en los pacientes adultos 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.

Estudio en pacientes pediátricos con HPN previamente tratados con eculizumab y sin tratamiento previo con inhibidores del complemento

El estudio pediátrico, ALXN1210-PNH-304 (NCT03406507), fue un estudio de fase 3, multicéntrico y abierto, realizado en pacientes pediátricos con HPN previamente tratados con eculizumab y sin tratamiento previo con inhibidores del complemento. Un total de 13 pacientes pediátricos con HPN completaron el tratamiento con **Ultomiris®** administrado por vía intravenosa durante el Período de evaluación primaria (26 semanas). Cinco de los 13 pacientes nunca habían sido tratados con inhibidores del complemento y 8 pacientes fueron tratados con eculizumab. Once de los trece pacientes tenían entre 12 y 17 años en el momento de la primera perfusión, y 2 pacientes tenían menos de 12 años (11 y 9 años). La Tabla 5 presenta las características iniciales de los pacientes pediátricos inscritos en el estudio ALXN1210-PNH-304.

Tabla 5: Características iniciales de pacientes pediátricos con HPN

Variable	Pacientes sin tratamiento previo con inhibidores del complemento (N = 5)	Pacientes con experiencia en eculizumab (N = 8)	Todos los Pacientes (N = 13)
Sexo, n (%)			
Masculino	4 (80.0)	1 (12.5)	5 (38.5)
Femenino	1 (20.0)	7 (87.5)	8 (61.5)
Edad en la primera infusión (años)			
Media (SD)	14.4 (2.2)	14.4 (3.1)	14.4 (2.7)
Mediana (min, max)	15.0 (11, 17)	15.0 (9, 17)	15.0 (9, 17)
Categoría de edad en la primera infusión (años), n (%)			
< 12 años	1 (20.0)	1 (12.5)	2 (15.4)
≥ 12 años	4 (80.0)	7 (87.5)	11 (84.6)
Peso inicial (kg)			
Media (SD)	56.3 (11.6)	56.3 (12.2)	56.3 (11.5)
Mediana (min, max)	55.6 (39.5, 72.0)	55.5 (36.7, 69.0)	55.6 (36.7, 72.0)
Categoría de peso inicial (kg), n (%)			
≥ 30 to < 40 kg	1 (20.0)	1 (12.5)	2 (15.4)
≥ 40 to < 60 kg	3 (60.0)	4 (50.0)	7 (53.8)
≥ 60 to < 100 kg	1 (20.0)	3 (37.5)	4 (30.8)
Unidades de pRBC/sangre total transfundidas en los 12 meses anteriores a la primera dosis			
Mediana (min, max)	7.0 (3, 11)	2.0 (2, 2)	-
Niveles de LDH previos al tratamiento (U/L)			
Mediana (min, max)	588.5 (444, 2269.7)	251.5 (140.5, 487)	-

Nota: Los porcentajes se basaron en el número total de pacientes en cada cohorte o en general.
Abreviaturas: LDH = lactato deshidrogenasa; kg = kilogramo; máx = máximo; mín = mínimo; pRBC = concentrado de glóbulos rojos; DE = desviación estándar

Según el peso corporal, los pacientes recibieron una dosis de carga de **Ultomiris®** el día 1, seguida de un tratamiento de mantenimiento el día 15 y posteriormente una vez cada 8 semanas (cada 8 semanas) para pacientes que pesaban ≥ 20 kg, o una vez cada 4 semanas (cada 4 semanas) para pacientes que pesaban < 20 kilos. Para los pacientes que ingresaron al estudio con terapia con eculizumab, se planificó que el día 1 del tratamiento del estudio ocurriera 2 semanas después de la última dosis de eculizumab del paciente.

El régimen de dosis de ravulizumab-cwvz basado en el peso proporcionó inhibición del complemento terminal en todos los pacientes durante todo el período de tratamiento de 26 semanas, independientemente de la experiencia previa con eculizumab. Después del inicio del tratamiento con ravulizumab-cwvz, se alcanzaron concentraciones séricas terapéuticas de ravulizumab-cwvz en estado estacionario después de la primera dosis y se mantuvieron durante todo el período de evaluación primaria en ambas cohortes. Tres de 5 pacientes sin tratamiento previo con inhibidores del complemento y 6 de 8 pacientes experimentados con eculizumab lograron la estabilización de la hemoglobina en la semana 26, respectivamente. Se logró evitar las transfusiones en 11 de 13 pacientes durante el período de evaluación primaria de 26 semanas. Un paciente experimentó hemólisis irruptiva durante el período de extensión. La Tabla 6 presenta los resultados secundarios de eficacia para el período de evaluación primaria.

Tabla 6: Resultados de eficacia del período de evaluación primaria de 26 semanas del estudio de pacientes pediátricos con HPN (ALXN1210-PNH-304)

Punto final	Sin tratamiento previo con inhibidores del complemento (N = 5)	Experiencia previa con Eculizumab (N = 8)
Cambio porcentual de LDH desde el inicio (%) ^a	-47.9 (-113.4, 17.5)	4.7 (-36.7, 46.0)
Evitación de transfusiones (%) ^b	60.0 (14.7, 94.7)	100.0 (63.1, 100.0)
Cambio en FACIT-Fatigue ^a	3.4 (-4.2, 11.0)	1.3 (-3.1, 5.7)
Estabilización de hemoglobina (%) ^b	60.0 (14.7, 94.7)	75.0 (34.9, 96.8)
Hemólisis revolucionaria (%)	0	0 ^c

^a Se presentaron IC del 95% para la media obtenida de la distribución t.

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

^c Ningún paciente experimentó hemólisis irruptiva durante el período de evaluación primaria. Un paciente experimentó hemólisis irruptiva a los 1,8 años durante el período de extensión; sin embargo, en el momento del episodio de hemólisis irruptiva el paciente tenía una inhibición adecuada de C5 (C5 libre < 0,5 mcg/ml). Abreviaturas: FACIT = Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas; LDH = lactato deshidrogenasa

Una mejora clínicamente relevante desde el inicio en la fatiga según lo evaluado por FACIT-Fatiga pediátrica (es decir, una mejora media de > 3 unidades para las puntuaciones de fatiga FACIT pediátrica) se mantuvo durante todo el período de evaluación primaria en los pacientes que no habían recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento. También se observó una ligera mejoría en pacientes tratados con eculizumab. Sin embargo, la fatiga informada por los pacientes puede ser una estimación insuficiente o excesiva porque los pacientes no estaban cegados a la asignación del tratamiento.

La eficacia de **Ultomiris**[®] administrado por vía intravenosa en pacientes pediátricos con HPN es similar a la observada en pacientes adultos con HPN inscritos en estudios fundamentales.

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 exclusión fueron, pacientes que presentaban MAT debido a una deficiencia de ADAMTS13, SUH-STEC y un defecto genético en el metabolismo de la cobalamina C. Los pacientes con diagnóstico de SUH-STEC confirmado luego de haber sido incluidos en el estudio, 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 7 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 Asiática Desconocida Otra	n (%)	29 (51,8) 15 (26,8) 8 (14,3) 4 (7,1)
Número de plaquetas (10 ⁹ /l) [valor de referencia: entre 130 y 400 × 10 ⁹ /l]	n Promedio (mín.; máx.)	56 95,25 (18, 473)
Hemoglobina (g/l) [valor de referencia: entre 115 y 160 g/l (mujeres), entre 130 y 175 g/l (varones)]	n Promedio (mín.; máx.)	56 85,00 (60,5; 140)
LDH (U/l) sérica [valor de referencia: entre 120 y 246 U/l]	n Promedio (mín.; máx.)	56 508,00 (229,5; 3249)
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 eficacia se basó en la respuesta completa de TMA durante el período de evaluación inicial de 26 semanas, como lo demuestra la normalización de los parámetros hematológicos (número de plaquetas y LDH), y una mejora ≥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			
Normalización de las plaquetas	56	47	0,84 (0,72; 0,92)
Normalización de la LDH	56	43	0,77 (0,64; 0,87)
Mejora ≥ 25 % en la creatinina sérica con respecto al inicio	56	33	0,59 (0,45; 0,72)
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 $118,52 \times 109/l$ al inicio del estudio a $240,34 \times 109/l$ en el día 8. El valor se mantuvo por encima de $227 \times 109/l$ 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 SUHa. 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 Indioamericanos o nativo de Alaska		2 (14,3)
		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) Mediana (mín.; máx.)	28,4 (23,11) 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 $60,50 \times 109/l$ al inicio del estudio a $296,67 \times 109/l$ en el día 8. El valor se mantuvo por encima de $296 \times 109/l$ en todas las consultas posteriores del período de evaluación inicial (26 semanas). La media del IFGe (\pm 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.

Miastenia grave generalizada (gMG)

La eficacia de **Ultomiris**[®] para el tratamiento de la gMG se demostró en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (ALXN1210 MG 306; NCT03920293). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir **Ultomiris**[®] (n=86) o placebo (n=89) durante 26 semanas. **Ultomiris**[®] se administró por vía intravenosa según la dosis recomendada según el peso (ver sección *Posología y modo de administración*).

Se inscribieron pacientes con gMG con una prueba serológica positiva para anticuerpos anti-AChR, clasificación clínica de clase II a IV de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) y puntuación total de Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL) ≥ 6 . Las características iniciales y de la enfermedad fueron similares entre los grupos de tratamiento (incluida la edad en la primera dosis [media de 58 años para **Ultomiris**[®] versus 53 años para placebo], género [51% mujeres para **Ultomiris**[®] versus 51% mujeres para placebo], raza blanca, asiática, y negros o afroamericanos [78 %, 17 % y 2 % para **Ultomiris**[®] versus 69 %, 18 % y 5 % para placebo, respectivamente]), y la duración de la MG desde el diagnóstico (media de 10 años, con un rango de 0,5 a 39,5 años, para **Ultomiris**[®] versus una media de 10,0 años, que oscila entre 0,5 y 36,1 años, para placebo).

Más del 80% de los pacientes recibían inhibidores de la acetilcolinesterasa, el 70% recibían corticosteroides y el 68% recibían tratamiento con inmunosupresores (IST) al ingresar al estudio. A los pacientes que tomaban medicamentos concomitantes para tratar la gMG se les permitió continuar con el tratamiento durante todo el estudio.

El criterio de valoración principal de eficacia fue una comparación del cambio desde el inicio entre los grupos de tratamiento en la puntuación total de MG-ADL en la semana 26. La MG-ADL es una escala categórica que evalúa el impacto en la función diaria de 8 signos o síntomas que normalmente se ven afectados en gMG. Cada ítem se evalúa en una escala de 4 puntos donde una puntuación de 0 representa una función normal y una puntuación de 3 representa la pérdida de la capacidad para realizar esa función. La puntuación total oscila entre 0 y 24; las puntuaciones más altas indican mayor deterioro. Los criterios de valoración secundarios, también evaluados desde el inicio hasta la semana 26, incluyeron el cambio en la puntuación total cuantitativa de MG (QMG). La QMG es una escala categórica de 13 ítems que evalúa la debilidad muscular. Cada ítem se evalúa en una escala de 4 puntos donde una puntuación de 0 representa ninguna debilidad y una puntuación de 3 representa debilidad grave. Una puntuación total oscila entre 0 y 39, donde las puntuaciones más altas indican un deterioro más grave.

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

El tratamiento con **Ultomiris®** demostró un cambio estadísticamente significativo en las puntuaciones totales de MG ADL y QMG desde el inicio en la semana 26 en comparación con el placebo (Tabla 11).

Tabla 11: Resultados de eficacia en pacientes con gMG

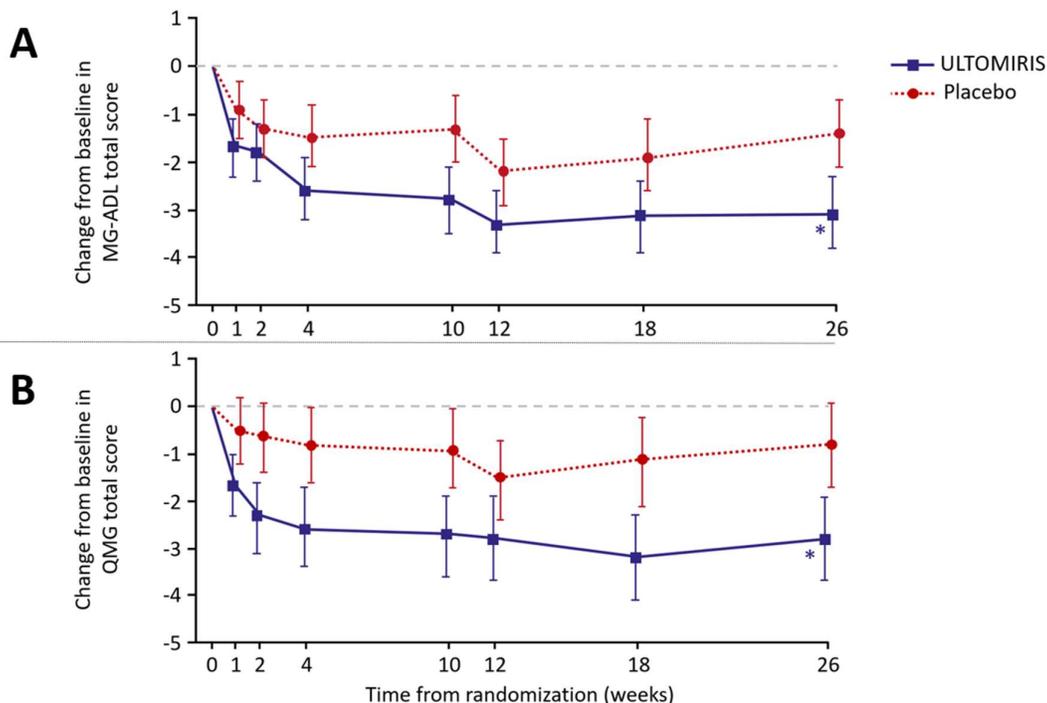
Criterios de valoración de eficacia: cambio desde el inicio en la semana 26	Placebo (n = 89) LS Media	Ultomiris® (n = 86) LS Media	Efecto del tratamiento (95% CI)	Valor p*
Punto final primario				
MG-ADL	-1.4	-3.1	-1.6 (-2.6, -0.7)	< 0.001
Punto final secundario				
QMG	-0.8	-2.8	-2.0 (-3.2, -0.8)	< 0.001

*valor p calculado utilizando el modelo de efectos mixtos para medidas repetidas

Abreviaturas: CI = intervalo de confianza, LS = cuadrados mínimos; MG-ADL = Miastenia Gravis Perfil de Actividades de la Vida Diaria; QMG = Puntuación cuantitativa de miastenia gravis para la gravedad de la enfermedad

La proporción de pacientes que respondieron a QMG con al menos una mejora de 5 puntos en la semana 26 fue mayor con **Ultomiris®** (30,0%) en comparación con placebo (11,3%) p = 0,005. La proporción de pacientes que respondieron a MG-ADL con al menos una mejora de 3 puntos en la semana 26 también fue mayor con **Ultomiris®** (56,7%) en comparación con placebo (34,1%). La proporción de respondedores clínicos con umbrales de respuesta más altos (mejoría ≥ 4, 5, 6, 7 u 8 puntos en MG-ADL, y ≥ 6, 7, 8, 9 o 10 de mejora puntual en QMG) fue consistentemente mayor para **Ultomiris®** en comparación con placebo.

Figura 1: Cambio desde el valor inicial en la puntuación total de MG-ADL (A) y la puntuación total de QMG (B) hasta la semana 26 del período controlado aleatorizado de ALXN1210-MG-306 (media e IC del 95 %)



Nota: *p<0,001 versus placebo

Trastorno del espectro de neuromielitis óptica (NMOSD)

La eficacia y seguridad de **Ultomiris**[®] en pacientes adultos con NMOSD con anticuerpos anti-AQP4 positivos se evaluaron en un estudio multicéntrico abierto, el estudio ALXN1210-NMO-307 (NCT04291262). Los pacientes que participaron en el estudio ALXN1210-NMO-307 recibieron **Ultomiris**[®] en el período de tratamiento primario que finalizó cuando el último paciente inscrito completó (o interrumpió antes) 50 semanas del estudio, lo que representa una duración media del estudio de 73,5 semanas (mínimo 13,7, máximo 117,7). Las evaluaciones de eficacia se basaron en una comparación de los pacientes del estudio ALXN1210-NMO-307 con un grupo de control externo con placebo de otro estudio (estudio ECU-NMO-301, NCT01892345) compuesto por una población comparable de pacientes adultos con NMOSD y anticuerpos anti-AQP4 positivos..

El estudio ALXN1210-NMO-307 inscribió a 58 pacientes adultos con NMOSD que tenían una prueba serológica positiva para anticuerpos anti-AQP4, al menos 1 recaída en los últimos 12 meses antes del período de selección y una puntuación de la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EDSS) ≤ 7. En el control externo con placebo, los criterios de elegibilidad fueron similares excepto que los sujetos debían tener al menos 2 recaídas en los últimos 12 meses o 3 recaídas en los últimos 24 meses con al menos 1 recaída en los 12 meses anteriores a la selección. No se requirió tratamiento previo con terapias inmunosupresoras (IST) para la inscripción. Sin embargo, a los pacientes que recibían IST seleccionados (es decir, corticosteroides, azatioprina, micofenolato mofetil, metotrexato y tacrolimus) se les permitió continuar con el tratamiento, con el requisito de una dosis estable hasta que alcanzaran la semana 106 del estudio. Se permitió un uso similar de IST en el grupo de control externo con placebo.

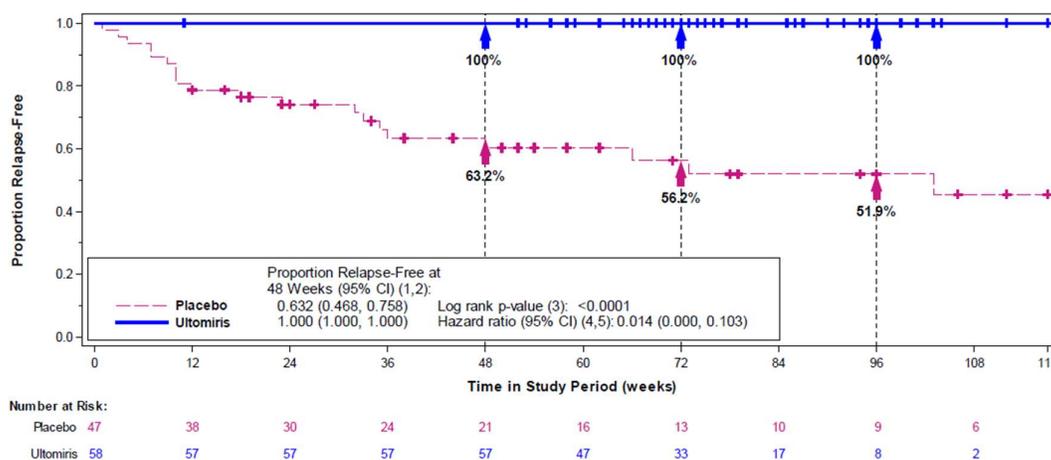
Ultomiris[®] se administró por vía intravenosa según la dosis recomendada según el peso (ver sección *Posología y modo de administración*).

Los datos demográficos fueron similares entre el grupo de tratamiento con **Ultomiris**[®] del estudio ALXN1210-NMO-307 y el grupo de tratamiento con placebo del estudio ECU-

NMO-301 (incluida la edad [mediana de 46,0 años para **Ultomiris**[®] frente a 44,0 años para placebo] y el sexo [89,7% mujeres para **Ultomiris**[®] versus 89,4% de mujeres para placebo]). La mayoría de los pacientes eran blancos o asiáticos. La mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis fue de 0,9 años para **Ultomiris**[®] y de 2,0 años para placebo. La mediana de la tasa anualizada de recaída (ARR) en los últimos 24 meses fue de 1,4 para **Ultomiris**[®] versus 1,9 para placebo, y la mediana del número de recaídas históricas fue de 2 para **Ultomiris**[®] versus 4 para placebo. La mediana de la puntuación EDSS inicial fue de 3,3 para **Ultomiris**[®] frente a 4,0 para placebo. Al inicio del estudio, el 48% de los sujetos del grupo de **Ultomiris**[®] recibieron IST concomitante, incluidos corticosteroides, frente al 72% de los sujetos del grupo de placebo.

El criterio de valoración principal del estudio ALXN1210-NMO-307 fue el momento en que se adjudicó por primera vez la recaída en el ensayo, según lo determinó un comité de adjudicación independiente. No se observaron recaídas adjudicadas en el ensayo en pacientes tratados con **Ultomiris**[®] durante el Período de Tratamiento Primario, lo que representa una diferencia estadísticamente significativa entre los brazos de tratamiento con **Ultomiris**[®] y placebo en el tiempo hasta la primera recaída adjudicada en el ensayo ($p < 0,0001$). El índice de riesgo (intervalo de confianza (IC) del 95%) para **Ultomiris**[®] en comparación con el placebo fue de 0,014 (0,000, 0,103), lo que representa una reducción del 98,6% en el riesgo de recaída (Figura 2). Los sujetos tratados con **Ultomiris**[®] experimentaron una mejoría similar en el tiempo hasta la primera recaída adjudicada en el ensayo con o sin tratamiento concomitante.

Figura 2: Estimaciones de supervivencia de Kaplan-Meier para el tiempo hasta la primera recaída adjudicada en el ensayo en el estudio ALXN1210-NMO-307 y el brazo comparativo de placebo del estudio ECU-NMO-301



Nota: Los datos del grupo placebo se recopilaron como parte del estudio ECU-NMO-301. Los pacientes que no experimentaron una recaída adjudicada durante el ensayo fueron censurados al final del período de estudio. Si un paciente del grupo de placebo recibió un seguimiento más prolongado que cualquiera de los pacientes del grupo de **Ultomiris**[®], entonces ese paciente fue censurado en el período de seguimiento más largo de **Ultomiris**[®].

Toxicología no clínica

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad en animales a largo plazo de ravulizumab-cwvz.

No se han realizado estudios de genotoxicidad con ravulizumab-cwvz.

No se han estudiado en animales los efectos de ravulizumab-cwvz sobre la fertilidad.

Las inyecciones intravenosas en ratones machos y hembras con un anticuerpo murino

anti-C5 de hasta 0,8 a 2,2 veces el equivalente de la dosis clínica de **Ultomiris®** no tuvieron efectos adversos sobre el apareamiento o la fertilidad.

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética del ravulizumab-cwvz aumenta proporcionalmente en un intervalo de dosis de 200 a 5400 mg. Los parámetros C_{max} y C_{min} del ravulizumab-cwvz se presentan en la Tabla 12, la Tabla 13, Tabla 14 y Tabla 15.

Tabla 12: 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

		Pacientes pediátricos				Pacientes adultos			
		ALXN1210-PNH-304				ALXN1210-PNH-301		ALXN1210-PNH-302	
		N	Inhibidor del complemento	N	Tratado previamente con eculizumab	N	Inhibidor del complemento	N	Tratado previamente con eculizumab
C_{max} (mcg/ml)	LD	4	733 (14.5)	8	885 (19.3)	125	771 (21.5)	95	843 (24.1)
	MD	4	1490 (26.7)	8	1705 (9.7)	124	1,379 (20.0)	95	1,386 (19.4)
C_{min} (mcg/ml)	LD	4	368 (14.7)	8	452 (15.1)	125	391 (35.0)	96	405 (29.9)
	MD	4	495 (21.3)	8	566 (12.2)	124	473 (33.4)	95	501 (28.6)

Abreviaturas: LD = Dosis de Carga; MD = Dosis de mantenimiento

Tabla 13: 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
$C_{máx.}$ (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)

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

Tabla 14: Parámetros farmacocinéticos medios (CV%) de Ultomiris® pacientes adultos con gMG

		N	Pacientes adultos (ALXN1210-MG-306)
C_{max} (mcg/ml)	LD	86	874 (21.1)
	MD	76	1548 (23.2)
C_{min} (mcg/ml)	LD	85	418 (27.6)
	MD	70	587 (29.6)

Abreviaturas: LD = Dosis de Carga; MD = Dosis de mantenimiento

Tabla 15: Parámetros farmacocinéticos medios (CV%) de Ultomiris® pacientes adultos con NMOSD

		N	Pacientes adultos (ALXN1210-NMO-307)
C_{max} (mcg/ml)	LD	58	935.3 (17.3)
	MD	56	1836.4 (19.4)
C_{min} (mcg/ml)	LD	58	459.1 (19.7)
	MD	54	796.9 (27.1)

Abreviaturas: LD = Dosis de Carga; MD = Dosis de mantenimiento

Distribución

El volumen de distribución medio (CV%) en equilibrio en pacientes con HPN, SUHa, gMG o NMOSD se muestran en la Tabla 13.

Eliminación

La vida media (CV%) y el aclaramiento del ravulizumab-cwvz se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16: Parámetros de distribución, biotransformación y eliminación después del tratamiento con Ultomiris®

	Pacientes adultos y pediátricos con PNH	Pacientes adultos y pediátricos con SUHa	Pacientes adultos con gMG	Pacientes adultos con NMOSD
Distribución				
Volumen de distribución en estado estacionario (litros) Media (DE)	5.30 (0.95)	5.22 (1.85)	5.74 (1.16)	4.77 (0.819)
Biotransformación y eliminación				
Vida media de eliminación terminal (días) Media (DE)	49.6 (9.08)	51.8 (16.2)	56.6 (8.36)	64.3 (11.0)
Liquidación (litros/día) Media (DE)	0.08 (0.02)	0.08 (0.04)	0.08 (0.02)	0.05 (0.016)

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del ravulizumab-cwvz 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-cwvz.

Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antidrogas depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden realizar comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos antidrogas en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de anticuerpos antidrogas en otros estudios, incluidos los de **Ultomiris®** u otros productos de ravulizumab-cwvz.

La inmunogenicidad de ravulizumab-cwvz se ha evaluado mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) para la detección de anticuerpos anti-ravulizumab-cwvz de unión. Para los pacientes cuyos sueros dieron positivo en el inmunoensayo de detección, se realizó un ensayo biológico in vitro para detectar anticuerpos neutralizantes.

En estudios clínicos con **Ultomiris®**, se detectaron anticuerpos emergentes del tratamiento contra ravulizumab cwvz en 1 de 219 (0,5%) pacientes con HPN (ver sección *Estudios clínicos*) y 1 de 71 (1,4%) pacientes con SUHa (ver sección *Estudios clínicos*). En estas 2 poblaciones de pacientes, los ADA observados no fueron neutralizantes y no tuvieron impacto aparente en la farmacocinética, la seguridad o la eficacia. En el estudio

gMG (N=86) y en el estudio NMOSD (N=58), no se detectaron anticuerpos emergentes del tratamiento contra ravulizumab-cwvz (ver sección *Estudios clínicos*).

POSOLOGÍA Y MODO DE 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 por lo menos 2 semanas antes de comenzar el tratamiento con **Ultomiris®** (ver sección *Advertencias y precauciones*).

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

Posología recomendada para pacientes adultos y pediátricos con HPN o SUHa, y pacientes adultos con gMG o NMOSD

La dosis de carga y mantenimiento intravenosa recomendada de **Ultomiris®** en pacientes adultos y pediátricos, de un mes de edad o más y que pesen 5 kg o más, con HPN o SUHa, o en pacientes adultos con gMG o NMOSD que pesen 40 kg o más, se basan en la peso corporal, como se muestra en la Tabla 17, con dosis de mantenimiento administradas cada 4 u 8 semanas, comenzando 2 semanas después de la dosis de carga.

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 17: Posología de Ultomiris® según el peso (HPN, SUHa, gMG o NMOSD)*

Indicaciones	Rango de peso corporal (kg)	Dosis de carga (mg)**	Dosis de mantenimiento (mg) e intervalo de dosificación	
HPN or SUHa	5 a menos de 10	600	300	Cada 4 semanas
	10 a menos de 20	600	600	
	20 a menos de 30	900	2,100	Cada 8 semanas
	30 a menos de 40	1,200	2,700	
HPN, SUHa, gMG, or NMOSD	40 a menos de 60	2,400	3,000	Cada 8 semanas
	60 a menos de 100	2,700	3,300	
	100 o mayor	3,000	3,600	

*Consulte las Tablas 20, 21, 23 y 24 para seleccionar el volumen total adecuado y la velocidad de infusión máxima (ver sección *Posología y modo de administración*)

Consulte la Tabla 18 para conocer las instrucciones de inicio del tratamiento con **Ultomiris® y el momento de la dosis de carga y la dosis de mantenimiento.

Consulte la Tabla 18 para obtener instrucciones de inicio del tratamiento en pacientes que no han recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento o que han cambiado el tratamiento desde eculizumab.

Tabla 18: Instrucciones de inicio del tratamiento: HPN, SUHa, gMG o NMOSD

Población	Dosis de carga de Ultomiris® basada en el peso	Hora de la primera dosis de mantenimiento basada en el peso de Ultomiris®
Actualmente no está en tratamiento con Ultomiris® o eculizumab.	Al inicio del tratamiento	2 semanas después de la dosis de carga de Ultomiris®
Actualmente tratado con eculizumab	En el momento de la próxima dosis programada de eculizumab	2 semanas después de la dosis de carga de Ultomiris®

Consideraciones sobre la posología

Dosis suplementaria de Ultomiris®

Se ha demostrado que el recambio plasmático (PE), la plasmaféresis (PP) y la inmunoglobulina intravenosa (IVIg) reducen los niveles séricos de Ultomiris®. Se requiere una dosis suplementaria de Ultomiris® en caso de PE, PP o IVIg (Tabla 19).

Tabla 19: Dosis suplementaria de Ultomiris® después de PE, PP o IVIg*

Rango de peso corporal (kg)	Dosis más reciente de Ultomiris® (mg)	Dosis suplementaria (mg) después de cada intervención de PE o PP	Dosis suplementaria (mg) después de completar un ciclo de IVIg
40 a menos de 60	2,400	1,200	600
	3,000	1,500	
60 a menos de 100	2,700	1,500	600
	3,300	1,800	
≥ 100	3,000	1,500	600
	3,600	1,800	
Momento de la dosis suplementaria de Ultomiris®		Dentro de las 4 horas siguientes a cada intervención de PE o PP	Dentro de las 4 horas siguientes a la finalización de un ciclo de IVIg

Abreviaturas: IVIg = inmunoglobulina intravenosa; PE = recambio plasmático; PP = plasmaféresis

*Consulte la Tabla 22 y la Tabla 25 para seleccionar el volumen total adecuado y la velocidad de infusión máxima (ver sección *Posología y modo de administración*)

Preparación y administración

Preparación de Ultomiris®:

Cada vial de Ultomiris® debe usarse para administrar una sola dosis.

Los viales de Ultomiris® son para administración intravenosa por parte de un profesional de la salud y están destinados únicamente para administración intravenosa. Diluir antes de usar.

Ultomiris® 100 mg/ml (viales de 3 ml y de 11 ml) y 10 mg/ml (viales de 30 ml) no deben ser mezclados.

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
 - 5 mg/ml para viales de 30 ml

El producto debe ser mezclado adecuadamente. No agitar. Proteger de la luz. No congelar.

Referirse a las siguientes tablas:

- **Ultomiris**[®] 100 mg/ml (viales de 3 ml y 11 ml): consulte la Tabla 5 (dosis de carga), la Tabla 6 (dosis de mantenimiento) y la Tabla 7 (dosis suplementarias)
 - **Ultomiris**[®] 10 mg/ml (vial de 30 ml): consulte la Tabla 8 (dosis de carga), la Tabla 9 (dosis de mantenimiento) y la Tabla 10 (dosis suplementarias)
- 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) y Tabla 15 (dosis de carga) y Tabla 16 (dosis de mantenimiento) para **Ultomiris**[®] 10 mg/ml (viales de 30 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 pero no excederse de 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 6 horas si fue preparada con **Ultomiris**[®] viales de 30 ml o 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
- 5 mg/ml. para viales de 30 ml

Administre **Ultomiris**[®] solo a través de un filtro de 0,2 o 0,22 µm.

Antes de la administración, permita que la mezcla se ajuste a temperatura ambiente (18°C - 25°C). No caliente la mezcla en un microondas ni con ninguna fuente de calor que no sea la temperatura del aire ambiente.

Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.

Después de la administración de **Ultomiris**[®], enjuague toda la vía con inyección de cloruro de sodio al 0,9% (USP).

Tabla 20: Tabla de referencia de administración para la dosis de carga de **Ultomiris[®] 100 mg/ml (viales de 3 ml y de 11 ml)**

Rango 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 a menos de 10 ^c	600	6	6	12	1.4	8
10 a menos de 20 ^c	600	6	6	12	0.8	15
20 a menos de 30 ^c	900	9	9	18	0.6	30
30 a menos de 40 ^c	1200	12	12	24	0.5	48
40 a menos de 60	2400	24	24	48	0.8	60
60 a menos de 100	2700	27	27	54	0.6	90

≥100	3000	30	30	60	0.4	150
------	------	----	----	----	-----	-----

^a Peso corporal al momento del tratamiento.

^b Diluya **Ultomiris**[®] únicamente con una inyección de cloruro de sodio al 0,9 % (USP).

^c Solo para indicaciones de HPN y SUHa.

Tabla 21: Tabla de referencia de administración para la dosis de mantenimiento de Ultomiris[®] 100 mg/ml (viales de 3 ml y 11 ml)

Rango 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 ^c	300	3	3	6	0.8	8
10 a menos de 20 ^c	600	6	6	12	0.8	15
20 a menos de 30 ^c	2100	21	21	42	1.3	33
30 a menos de 40 ^c	2700	27	27	54	1.1	50
40 a menos de 60	3000	30	30	60	0.9	67
60 a menos de 100	3300	33	33	66	0.7	95
≥100	3600	36	36	72	0.5	144

^a Peso corporal al momento del tratamiento.

^b Diluya **Ultomiris**[®] únicamente con una inyección de cloruro de sodio al 0,9 % (USP).

^c Sólo para indicaciones de HPN y SUHa.

Tabla 22: Tabla de referencia de administración para la dosis suplementaria de Ultomiris[®] 100 mg/ml (viales de 3 ml y 11 ml)

Rango de peso corporal (kg) ^a	Dosis suplementaria (mg)	Volumen de Ultomiris [®] (ml)	Volumen de diluyente de NaCl ^b (ml)	Volumen Total (ml)	Tiempo mínimo de infusión (h)	Velocidad máxima de infusión (ml/h)
40 a menos de 60	600	6	6	12	0.25	48
	1,200	12	12	24	0.42	57
	1,500	15	15	30	0.5	60
60 a menos de 100	600	6	6	12	0.20	60
	1,500	15	15	30	0.36	83
	1,800	18	18	36	0.42	86
≥ 100	600	6	6	12	0.17	71
	1,500	15	15	30	0.25	120
	1,800	18	18	36	0.28	129

Nota: Consulte la Tabla 19 para seleccionar la dosis suplementaria de ravulizumab.

^a Peso corporal en el momento del tratamiento.

^b Diluya **Ultomiris**[®] únicamente usando una inyección de cloruro de sodio al 0,9%, USP.

Tabla 23: Tabla de referencia de administración para la dosis de carga de Ultomiris[®] 10 mg/ml (viales de 30 ml)

Rango 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 a menos de 10 ^c	600	60	60	120	3.8	32
10 a menos de 20 ^c	600	60	60	120	1.9	64
20 a menos de 30 ^c	900	90	90	180	1.5	120
30 a menos de 40 ^c	1200	120	120	240	1.3	185
40 a menos de 60	2400	240	240	480	1.9	253
60 a menos de 100	2700	270	270	540	1.7	318
≥100 kg	3000	300	300	600	1.8	334

^a Peso corporal al momento del tratamiento.

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

^c Solo para indicaciones de HPN y SUHa.

Tabla 24: Tabla de referencia de administración para la dosis de mantenimiento de Ultomiris® 10 mg/ml (viales de 30 ml)

Rango 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 ^c	300	30	30	60	1.9	32
10 a menos de 20 ^c	600	60	60	120	1.9	64
20 a menos de 30 ^c	2100	210	210	420	3.3	128
30 a menos de 40 ^c	2700	270	270	540	2.8	193
40 a menos de 60	3000	300	300	600	2.3	261
60 a menos de 100	3300	330	330	660	2	330
≥100	3600	360	360	720	2.2	328

^a Peso corporal al momento del tratamiento.

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

^c Solo para indicaciones de HPN y SUHa.

Tabla 25: Tabla de referencia de administración para la dosis suplementaria de Ultomiris® 10 mg/ml (viales de 30 ml)

Rango de peso corporal (kg) ^a	Dosis suplementaria (mg)	Volumen de Ultomiris® (ml)	Volumen de diluyente de NaCl ^b (ml)	Volumen Total (ml)	Tiempo mínimo de infusión (h)	Velocidad máxima de infusión (ml/h)
40 a menos de 60	600	60	60	120	0.5	240

	1,200	120	120	240	1.0	240
	1,500	150	150	300	1.2	250
60 a menos de 100	600	60	60	120	0.4	300
	1,500	150	150	300	1.0	300
	1,800	180	180	360	1.1	327
≥ 100	600	60	60	120	0.4	300
	1,500	150	150	300	1.0	300
	1,800	180	180	360	1.1	327

Nota: Consulte la Tabla 19 para seleccionar la dosis suplementaria de ravulizumab.

^a Peso corporal en el momento del tratamiento.

^b Diluya **Ultomiris**[®] únicamente usando una inyección de cloruro de sodio al 0,9%, USP.

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* (ver sección *Advertencias y precauciones*).

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.

Complete o actualice la vacunación meningocócica (para los serogrupos A, C, W e Y [MenACWY] y el serogrupo B [MenB]) al menos 2 semanas antes de administrar la primera dosis de **Ultomiris**[®], de acuerdo con las pautas locales para vacunas meningocócicas en pacientes que reciben un inhibidor del complemento. Revacunar a los pacientes de acuerdo con las pautas locales considerando la duración de la terapia con **Ultomiris**[®].

Si está indicada la terapia urgente con **Ultomiris**[®] en un paciente que no está al día con las vacunas MenACWY y MenB de acuerdo con las recomendaciones del ACIP, administre la vacuna meningocócica lo antes posible y proporcione al paciente profilaxis con medicamentos antibacterianos. Se han considerado varias duraciones y regímenes de profilaxis antibiótica, pero no se han estudiado las duraciones y regímenes de medicamentos óptimos para la profilaxis y su eficacia en pacientes vacunados o no vacunados que reciben inhibidores del complemento, incluido **Ultomiris**[®]. Los beneficios y riesgos del tratamiento con **Ultomiris**[®], así como los asociados con la profilaxis con medicamentos antibacterianos en pacientes vacunados o no vacunados, deben considerarse frente a los riesgos conocidos de infección meningocócica.

Debido a la inhibición de la actividad del complemento por **Ultomiris**[®] y al riesgo de infección causada por cepas no agrupables de *N. meningitidis*, la vacunación no elimina

el riesgo de infecciones meningocócicas, a pesar del desarrollo de anticuerpos después de la vacunación.

Vigile de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas tempranos de infección meningocócica y evalúe a los pacientes de inmediato si se sospecha una infección. Informe a los pacientes sobre estos signos y síntomas e indíqueles que busquen atención médica inmediata si se presentan estos signos y síntomas. La infección meningocócica puede convertirse rápidamente en una amenaza para la vida o mortal si no se reconoce y trata a tiempo. Suspenda la administración de **Ultomiris®** en pacientes que están recibiendo tratamiento para una infección meningocócica hasta que la infección se resuelva (ver sección *Contraindicaciones*).

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. Las personas que reciben **Ultomiris®** tienen un mayor riesgo de sufrir infecciones debido a estas bacterias, incluso después de la vacunación.

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 HPN 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 con la infusión

La administración intravenosa de **Ultomiris®** puede provocar reacciones sistémicas relacionadas con la infusión, incluida anafilaxia (ver sección *Reacciones adversas*) y reacciones de hipersensibilidad. En los ensayos clínicos, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en aproximadamente del 1 al 7 % de los pacientes tratados con **Ultomiris®** (ver sección *Reacciones adversas*). Estos eventos incluyeron dolor lumbar, dolor abdominal, espasmos musculares, caída de la presión arterial, elevación de la presión arterial, escalofríos, malestar en las extremidades, hipersensibilidad a los medicamentos (reacción alérgica), disgeusia (mal sabor) y somnolencia. Estas reacciones no requirieron la interrupción de **Ultomiris®**. Si se producen signos de inestabilidad cardiovascular o compromiso respiratorio, interrumpa la infusión de **Ultomiris®** e instituya medidas de apoyo adecuadas.

REACCIONES ADVERSAS:

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

- Infecciones meningocócicas graves (ver sección *Advertencias y precauciones*)
- Otras infecciones (ver sección *Advertencias y precauciones*)
- Reacciones relacionadas a la infusión (ver sección *Advertencias y precauciones*)

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)

Población adulta con HPN tratada con **Ultomiris®** intravenoso

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 (≥10 %) con **Ultomiris®** fueron infección de las vías respiratorias superiores y cefalea. La Tabla 26 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 26: 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 Corporal Reacción adversa	Cantidad de pacientes	
	Ultomiris [®] (n = 222) n (%)	Eculizumab (n = 219) n (%)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	19 (9)	12 (5)
Náuseas	19 (9)	19 (9)
Dolor abdominal	13 (6)	16 (7)
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la infusión		
Pirexia	15 (7)	18 (8)
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías respiratorias superiores ^a	86 (39)	86 (39)
Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo		
Dolor en las extremidades	14 (6)	11 (5)
Artralgia	11 (5)	12 (5)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	71 (32)	57 (26)
Mareos	12 (5)	14 (6)

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

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

Población pediátrica con HPN tratada con Ultomiris[®] intravenoso

En pacientes pediátricos con HPN (de 9 a 17 años) incluidos en el estudio de fase 3 de HPN pediátrica, el perfil de seguridad parecía similar al observado en pacientes adultos con HPN y en pacientes pediátricos y adultos con SUHa. Las reacciones adversas más comunes (>20%) fueron infección del tracto respiratorio superior, anemia, dolor abdominal y dolor de cabeza. La Tabla 27 describe las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa del 10 % o más entre los pacientes pediátricos tratados con **Ultomiris**[®] administrado por vía intravenosa en el estudio ALXN1210-PNH-304.

Table 27: Reacciones adversas informadas en el 10 % o más de los pacientes pediátricos con HPN tratados con ULTOMIRIS en el estudio ALXN1210 PNH 304

Sistema Corporal Reacción adversa	Sin tratamiento previo con inhibidores del complemento (N=5)	Experiencia previa con Eculizumab (N=8)	Total (N=13)
	n (%)	n (%)	n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia ^a	1 (20)	2 (25)	3 (23)
Desórdenes gastrointestinales			
Dolor abdominal	0 (0)	3 (38)	3 (23)
Constipación	0 (0)	2 (25)	2 (15)
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio			
Fiebre	1 (20)	1 (13)	2 (15)
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^b	1 (20)	6 (75)	7 (54)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Dolor en las extremidades	0 (0)	2 (25)	2 (15)
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	1 (20)	2 (25)	3 (23)

^a El término agrupado incluye: anemia y anemia por deficiencia de hierro.

^b El término agrupado incluye: nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, dolor orofaríngeo e infección viral del tracto respiratorio superior.

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 $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con **Ultomiris**[®] fueron infección de las vías respiratorias superiores, diarrea, náuseas, vómitos, cefalea, hipertensión arterial y pirexia. Las Tablas 28, 29 y 30 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 frecuentemente 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 28: Reacciones adversas informadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con SUHa tratados con **Ultomiris[®] en el estudio ALXN1210-aHUS-311**

Sistema Corporal Reacción adversa	ALXN1210-aHUS-311 (n=58)	
	Todos los grados ^c (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 ^a	15 (26)	0 (0)
Infección urinaria	10 (17)	5 (9)
Infección digestiva ^b	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)

^a 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.

^b incluye los términos agrupados gastroenteritis, infección digestiva, enterocolitis infecciosa, colitis infecciosa y enterocolitis.

^c clasificado según CTCAE v5.0.

La reacción adversa de trascendencia clínica fue la amigdalitis viral (en <10% de los pacientes) y reacciones relacionadas con la infusión (en el 3% de los pacientes).

Tabla 29: Reacciones adversas informadas en ≥10% de los pacientes con SUHa tratados con Ultomiris® en el estudio ALXN1210-aHUS-312

Sistema Corporal Reacción adversa	ALXN1210-aHUS-312 (n = 16)	
	Todos los grados ^b (n = 16) n (%)	≥ grado 3 (n = 6) n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	2 (13)	1 (6)
Linfadenopatía	2 (13)	0 (0)
Trastornos digestivos		
Diarrea	6 (38)	0 (0)
Estreñimiento	4 (25)	0 (0)
Vómitos	4 (25)	1 (6)
Dolor abdominal	3 (19)	0 (0)

Náuseas	2 (13)	0 (0)
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la infusión		
Pirexia	8 (50)	0 (0)
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías respiratorias superiores ^a	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)

^a 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.

^b clasificado según CTCAE v5.0.

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

Tabla 30: Reacciones adversas informadas en ≥10% de los pacientes con SUHa desde el nacimiento hasta los 16 años de edad 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 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 ^a	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)

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

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

Miastenia grave generalizada (gMG)

Población adulta con gMG tratada con **Ultomiris**[®] intravenoso

La seguridad de **Ultomiris**[®] se ha evaluado en 175 pacientes adultos con gMG, incluidos 169 pacientes que recibieron al menos una dosis de **Ultomiris**[®] administrado por vía intravenosa, 142 pacientes que estuvieron expuestos durante al menos 6 meses y 95 que estuvieron expuestos durante al menos 12 meses (ver sección *Estudios clínicos*). En un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (ALXN1210-MG-306), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) con **Ultomiris**[®] fueron diarrea e infección del tracto respiratorio superior. La Tabla 31 describe las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa del 5% o más y con mayor frecuencia que el placebo. Se informaron reacciones adversas graves en 20 (23%) pacientes con gMG que recibieron **Ultomiris**[®] y en 14 (16%) pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron infecciones notificadas en al menos 8 (9%) pacientes tratados con **Ultomiris**[®] y en 4 (4%) pacientes tratados con placebo (ver sección

Advertencias y precauciones). De estas infecciones, se identificó un caso mortal de neumonía por COVID-19 en un paciente tratado con **Ultomiris®** y un caso de infección provocó la interrupción del tratamiento con **Ultomiris®**.

Tabla 31: Reacciones adversas informadas en $\geq 5\%$ y con mayor frecuencia que el placebo en pacientes adultos con gMG tratados con Ultomiris® en el estudio ALXN1210-MG-306

Sistema Corporal Reacción adversa	Numero de Pacientes	
	Ultomiris® (N=86) n (%)	Placebo (N=89) n (%)
Desórdenes gastrointestinales		
Diarrea	13 (15)	11 (12)
Dolor abdominal	5 (6)	0
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	12 (14)	7 (8)
Infección del tracto urinario	5 (6)	4 (4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	7 (8)	5 (6)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	8 (9)	3 (3)

Trastorno del espectro de neuromielitis óptica (NMOSD)

Población adulta con NMOSD tratada con Ultomiris® intravenoso

La seguridad de **Ultomiris®** se ha evaluado en 58 pacientes adultos con NMOSD que recibieron al menos una dosis de **Ultomiris®** administrada por vía intravenosa (ver sección *Estudios clínicos*). En el estudio ALXN1210-NMO-307, un ensayo multicéntrico abierto, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) con **Ultomiris®** fueron COVID-19, dolor de cabeza, dolor de espalda, infección del tracto urinario y artralgia.

La Tabla 32 describe las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa del 5% o más en pacientes tratados con **Ultomiris®** administrado por vía intravenosa. Se informaron reacciones adversas graves en 8 (13,8%) pacientes con NMOSD que recibieron **Ultomiris®**.

Tabla 32: Reacciones adversas informadas en $\geq 5\%$ en pacientes adultos con NMOSD tratados con Ultomiris® en el estudio ALXN1210-NMO-307

Sistema Corporal Reacción adversa	Ultomiris® (N=58) n (%)
Trastorno de la sangre y del sistema linfático	
Linfadenopatía	3 (5)
Desórdenes gastrointestinales	
Constipación	4 (7)
Vómitos	4 (7)
Diarrea	3 (5)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	3 (5)
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	
Fiebre	5 (9)
Escalofríos	3 (5)
Fatiga	3 (5)
Malestar	3 (5)
Dolor torácico no cardíaco	3 (5)
Dolor en el lugar de la vacunación	3 (5)
Infecciones e infestaciones	
COVID-19	14 (24)
Infección del tracto urinario	6 (10)
Cistitis	5 (9)
Infección del tracto respiratorio superior	5 (9)
Nasofaringitis	3 (5)
Sinusitis	3 (5)
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procesales	
Reacción relacionada con la infusión	4 (7)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Dolor de espalda	7 (12)
Artralgia	6 (10)
Mialgia	3 (5)
Trastornos del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	14 (24)
Mareo	4 (7)
Migraña	3 (5)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos	3 (5)

Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de **Ultomiris®**. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a **Ultomiris®**.
Reacción adversa grave: anafilaxia (ver sección *Advertencias y precauciones*).

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

No se han realizado estudios de interacción entre medicamentos.

Recambio plasmático, plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa

El uso concomitante de **Ultomiris**[®] con intercambio plasmático (PE), plasmaféresis (PP) o tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) puede reducir las concentraciones séricas de ravulizumab y requiere una dosis suplementaria de **Ultomiris**[®] (ver sección Posología y modo de administración).

Bloqueadores de los receptores Fc neonatales

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

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 (ver sección *Consideraciones clínicas*). Los estudios en animales que usaron un análogo de ratón de la molécula de ravulizumab-cwvz (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 (ver sección *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, se

observó 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-cwvz en la leche humana, el efecto sobre los lactantes o el efecto sobre la producción de leche. Dado que muchos medicamentos e inmunoglobulinas se secretan en la leche humana, y debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes, debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento y durante 8 meses después de la última dosis.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de **Ultomiris**[®] para el tratamiento de la HPN se han establecido en pacientes pediátricos de un mes de edad o más. El uso de **Ultomiris**[®] para esta indicación está respaldado por evidencia de ensayos adecuados y bien controlados en adultos con datos farmacocinéticos, de eficacia y seguridad adicionales en pacientes pediátricos de 9 a 17 años (ver sección *Reacciones adversas, Farmacología clínica y Estudios clínicos*). La seguridad y eficacia para el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos con HPN parecen similares. El uso de **Ultomiris**[®] en pacientes pediátricos con HPN menores de 9 años y peso corporal <30 kg se basa en la extrapolación de la farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) y en los datos de eficacia y seguridad de los estudios clínicos de SUHa y HPN (ver sección *Farmacología clínica y Estudios Clínicos*).

La seguridad y eficacia de **Ultomiris**[®] para el tratamiento del SUHa se han establecido en pacientes pediátricos de un mes de edad o más. El uso de **Ultomiris**[®] para esta indicación está respaldado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados en adultos con datos farmacocinéticos, de seguridad y eficacia adicionales en pacientes pediátricos de 10 meses a < 17 años. La seguridad y eficacia de **Ultomiris**[®] para el tratamiento del SUHa parecen similares en pacientes pediátricos y adultos (ver sección *Reacciones adversas y Estudios clínicos*).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **Ultomiris**[®] para el tratamiento de gMG o NMOSD en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de **Ultomiris**[®] no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más (58 pacientes con HPN, 9 con SUHa, 54 con gMG y 7 con NMOSD) para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes.

Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y más jóvenes.

Reporte de sospecha de reacciones adversas:

El reporte de la sospecha de reacciones adversas luego de la autorización de un producto medicinal es importante. Esto permite el monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del producto médico. Se solicita a los profesionales de la salud que reporten cualquier reacción adversa sospechosa.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la [Página Web](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp) de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

SOBREDOSIS:

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES:**Ultomiris® 100 mg/ml:**

Inyección: 300 mg/3 ml (100 mg/ml) y 1100 mg/ 11ml (100 mg/ml) en forma de solución translúcida, de color claro a amarillento, en un vial monodosis.

Ultomiris® 10 mg/ml:

Inyección: 300 mg/30 ml (10 mg/ml) en forma de solución clara a translúcida, de color blanquecino, en un vial monodosis.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:

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

Ver sección *Posología y modo de administración* para obtener información sobre la estabilidad y el almacenamiento de las soluciones diluidas de **Ultomiris®**.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Elaborado y acondicionamiento primario en:

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company (Alexion Athlone).
Monksland Industrial State. Athlone, Roscommon, Irlanda.

Acondicionamiento secundario en:

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company (Alexion Dublin).
College & Business & Technology Park, Blanchardstown Road North, Dublin, Irlanda.
Almac Pharma Services Ltd, Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon, Irlanda.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Avda Sargento Mayor Cayetano Beliera N° 3025, B1629, Pilar, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.866. Director Técnico: Juan Martín Sauné – Farmacéutico.

Ultomiris® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto ULTOMIRIS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 35 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.24 12:32:52 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.24 12:32:54 -03:00