

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Ultomiris 300 mg/3 ml concentrado para solución para perfusión. Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrado para solución para perfusión. Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Ultomiris es una formulación de ravulizumab producido en un cultivo celular de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante. Ultomiris 300 mg/3 ml concentrado para solución para perfusión. Cada vial de 3 ml contiene 300 mg de ravulizumab (100 mg/ml). Tras la dilución, la concentración final de la solución que se perfundirá es de 50 mg/ml. *Excipiente(s) con efecto conocido:* Sodio (4,6 mg por vial de 3 ml). Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrado para solución para perfusión. Cada vial de 11 ml contiene 1100 mg de ravulizumab (100 mg/ml). Tras la dilución, la concentración final de la solución que se perfundirá es de 50 mg/ml. *Excipiente(s) con efecto conocido:* Sodio (16,8 mg por vial de 11 ml). Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión. Cada vial de 30 ml contiene 300 mg de ravulizumab (10 mg/ml). Tras la dilución, la concentración final de la solución que se perfundirá es de 5 mg/ml. *Excipiente(s) con efecto conocido:* Sodio (115 mg por vial de 30 ml). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril). Ultomiris 300 mg/3 ml y 1100 mg/11 ml concentrados para solución para perfusión. Solución con pH 7,4, transparente a traslúcida y de color amarillento. Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión. Solución con pH 7,0, transparente a traslúcida y de color ligeramente blanquecino. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Ultomiris está indicado en el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con un peso corporal igual o superior a 10 kg con HPN: - en pacientes con hemólisis con síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad. - en pacientes que están clínicamente estables tras haber sido tratados con eculizumab durante al menos los últimos 6 meses (ver sección 5.1). Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa). Ultomiris está indicado en el tratamiento de pacientes con un peso corporal igual o superior a 10 kg con SHUa, que no han recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento o bien que han recibido eculizumab durante al menos 3 meses y presentan evidencia de respuesta a eculizumab (ver sección 5.1). Miastenia gravis generalizada (MGg). Ultomiris está indicado como tratamiento para pacientes adultos con MGg y con anticuerpos positivos frente a receptores de la acetilcolina (AChR) de forma complementaria al tratamiento convencional. Trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO). Ultomiris está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con TENMO con anticuerpos positivos frente a acuaporina-4 (AQP4) (ver sección 5.1). **4.2. Posología y forma de administración.** Ravulizumab debe ser administrado por un profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos hematológicos, renales, neuromusculares o neuroinflamatorios. **Posología. Pacientes adultos con HPN, SHUa, MGg o TENMO.** La pauta posológica recomendada consiste en una dosis de carga seguida de dosis de mantenimiento, administradas mediante perfusión intravenosa. Las dosis que se administrarán se basarán en el peso corporal del paciente, como se muestra en la Tabla 1. Para pacientes adultos ( $\geq 18$  años), las dosis de mantenimiento se deben administrar una vez cada 8 semanas, comenzando 2 semanas después de la administración de la dosis de carga. Se permiten desviaciones ocasionales de la pauta posológica de  $\pm 7$  días con respecto al día de perfusión programado (excepto para la primera dosis de mantenimiento de ravulizumab), pero la siguiente dosis se debe administrar de acuerdo con la pauta inicialmente programada. En el caso de pacientes que cambian de eculizumab a ravulizumab, la dosis de carga de ravulizumab se debe administrar 2 semanas después de la última perfusión de eculizumab y a continuación, las dosis de mantenimiento se administrarán una vez cada 8 semanas, comenzando 2 semanas después de la administración de la dosis de carga, como se muestra en la Tabla 1. **Tabla 1. Pauta posológica de ravulizumab basada en el peso para pacientes adultos con un peso corporal igual o mayor a 40 kg.**

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

\*La primera dosis de mantenimiento se administra 2 semanas después de la dosis de carga. *Administración complementaria tras el tratamiento con recambio plasmático (RP), plasmaféresis (PF) o perfusión de inmunoglobulina intravenosa (IgIV).* El recambio plasmático (RP), la plasmaféresis (PF) o la inmunoglobulina intravenosa (IgIV) han mostrado reducir los niveles séricos de ravulizumab. Se requiere una dosis complementaria de ravulizumab en el contexto de RP, PF o IgIV (Tabla 2). **Tabla 2. Dosis complementaria de ravulizumab tras RP, PF o IgIV.**

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

Abreviaturas: IgIV = inmunoglobulina intravenosa; kg = kilogramo; RP = recambio plasmático; PF = plasmaféresis. La HPN es una enfermedad crónica y se recomienda utilizar el tratamiento con ravulizumab de por vida, a menos que la interrupción de ravulizumab esté clínicamente indicada (ver sección 4.4). En el SHUa, el tratamiento con ravulizumab para resolver las manifestaciones de microangiopatía trombótica (MAT) se debe administrar durante un mínimo de 6 meses; después de este periodo, es necesario analizar la duración del tratamiento caso por caso. Es posible que los pacientes con mayor riesgo de recurrencia de MAT, según lo determine el profesional sanitario responsable (o según indicación clínica), necesiten tratamiento crónico (ver sección 4.4). En pacientes con MGg o TENMO, el tratamiento con ravulizumab se ha estudiado en el contexto de la administración crónica (ver sección 4.4). No se ha estudiado ravulizumab en pacientes con MGg de clase V de la clasificación MGFA (Fundación de miastenia gravis de América). **Poblaciones especiales. Edad avanzada.** No se requiere ajustar la dosis en pacientes con HPN, SHUa, MGg o TENMO de 65 años o mayores. No hay evidencias que indiquen la necesidad de tomar precauciones especiales en la población geriátrica, si bien la experiencia con ravulizumab en pacientes de edad avanzada con HPN, SHUa o TENMO en estudios clínicos es limitada. **Insuficiencia renal.** No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). **Insuficiencia hepática.** No se ha estudiado la seguridad y eficacia de ravulizumab en pacientes con insuficiencia hepática; sin embargo, los datos farmacocinéticos indican que no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. **Población pediátrica.** Los pacientes pediátricos con HPN y SHUa con un peso corporal  $\geq 40$  kg se tratan de acuerdo con las recomendaciones posológicas en adultos (Tabla 1). Las dosis basadas en el peso y los intervalos de administración para los pacientes pediátricos con un peso  $\geq 10$  kg y  $< 40$  kg se detallan en la Tabla 3. Para los pacientes que cambian de eculizumab a ravulizumab, la dosis de carga de ravulizumab se debe administrar 2 semanas después de la última perfusión de eculizumab, y luego se deben administrar dosis de mantenimiento según la pauta posológica basada en el peso que se muestra en la Tabla 3, comenzando 2 semanas después de la administración de la dosis de carga. **Tabla 3. Pauta posológica de ravulizumab basada en el peso para pacientes pediátricos con HPN o SHUa que pesan menos de 40 kg.**

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

\*La primera dosis de mantenimiento se administra 2 semanas después de la dosis de carga. Los datos que respaldan la seguridad y eficacia de ravulizumab en pacientes con un peso corporal inferior a 10 kg son limitados. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 4.8; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica para los pacientes con un peso corporal inferior a 10 kg. No se ha estudiado ravulizumab en pacientes pediátricos con HPN que pesen menos de 30 kg. La posología de ravulizumab para los pacientes pediátricos con un peso inferior a 30 kg se basa en la posología utilizada para los pacientes pediátricos con SHUa, en función de los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos (FC/FD) disponibles en pacientes con SHUa y HPN tratados con ravulizumab. No se ha estudiado ravulizumab en pacientes pediátricos con MGg o TENMO. **Forma de administración.** Perfusión intravenosa únicamente. Este medicamento se debe administrar utilizando un filtro de 0,2  $\mu$ m y no se debe administrar mediante inyección intravenosa directa ni mediante inyección en bolus. Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión

no debe mezclarse con Ultomiris 300 mg/3 ml o 1100 mg/11 ml concentrados para solución para perfusión. *Ultomiris 300 mg/3 ml y 1100 mg/11 ml concentrados para solución para perfusión.* Ultomiris concentrado para solución para perfusión se presenta en viales de 3 ml y 11 ml (100 mg/ml) y se debe diluir hasta una concentración final de 50 mg/ml. Tras la dilución, Ultomiris se debe administrar mediante perfusión intravenosa utilizando una bomba de tipo jeringa o una bomba de perfusión durante un tiempo mínimo de 0,17 a 1,3 horas (10 a 75 minutos), en función del peso corporal (ver Tabla 4 y Tabla 5 a continuación). **Tabla 4. Velocidad de administración de la dosis de Ultomiris 300 mg/3 ml y 1100 mg/11 ml concentrados para solución para perfusión.**

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

<sup>a</sup> Peso corporal en el momento del tratamiento. <sup>b</sup> Para las indicaciones de HPN y SHUa únicamente. **Tabla 5. Velocidad de administración de las dosis complementarias de Ultomiris 300 mg/3 ml y 1100 mg/11 ml concentrados para solución para perfusión.**

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

<sup>a</sup> Peso corporal en el momento del tratamiento. <sup>b</sup> Consultar la Tabla 2 para elegir la dosis complementaria de ravulizumab. *Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión.* Ultomiris concentrado para solución para perfusión se presenta en un vial de 30 ml (10 mg/ml) y se debe diluir hasta una concentración final de 5 mg/ml. Tras la dilución, Ultomiris se debe administrar mediante perfusión intravenosa utilizando una bomba de tipo jeringa o una bomba de perfusión durante un tiempo mínimo de 0,4 a 3,3 horas (22 a 194 minutos) en función del peso corporal (ver Tabla 6 y Tabla 7 a continuación). **Tabla 6. Velocidad de administración de la dosis de Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión.**

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

<sup>a</sup> Peso corporal en el momento del tratamiento. <sup>b</sup> Para las indicaciones de HPN y SHUa únicamente. **Tabla 7. Velocidad de administración de las dosis complementarias de Ultomiris 300 mg/3 ml concentrados para solución para perfusión.**

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

<sup>a</sup>Peso corporal en el momento del tratamiento. <sup>b</sup>Consultar la Tabla 2 para elegir la dosis complementaria de ravulizumab. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

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

**4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. Trazabilidad.** Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. **Infección meningocócica grave.** Debido a su mecanismo de acción, el uso de ravulizumab aumenta la susceptibilidad del paciente a la infección/sepsis meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Puede producirse una enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo. Para reducir el riesgo de infección, se debe vacunar a todos los pacientes contra las infecciones meningocócicas al menos dos semanas antes de la administración de ravulizumab, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con ravulizumab supere el riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que vayan a iniciar el tratamiento con ravulizumab menos de 2 semanas después de haber recibido la vacuna meningocócica, deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la vacunación contra los serogrupos A, C, Y, W135 y B cuando estén disponibles, para prevenir la infección meningocócica por los serogrupos patógenos más frecuentes. Los pacientes se deben vacunar o revacunar de acuerdo con las guías nacionales vigentes de vacunación. Si el paciente estaba siendo tratado con ecuzimab, los médicos deben verificar que la vacunación meningocócica está al día de acuerdo con las guías nacionales vigentes de vacunación. Puede que la vacunación no sea suficiente para prevenir una infección meningocócica. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. Se han notificado casos graves de infecciones/sepsis meningocócicas en pacientes tratados con ravulizumab. Se han notificado casos graves o mortales de infecciones/sepsis meningocócicas en pacientes tratados con otros inhibidores del complemento terminal. Se debe monitorizar a todos los pacientes para detectar cualquier signo precoz de infección y sepsis meningocócicas; si se sospecha una infección, se hará una evaluación inmediata y se tratará con antibióticos adecuados. Se debe informar a los pacientes sobre estos signos y síntomas, y se deben tomar medidas para que acudan al médico inmediatamente. Los médicos deben facilitar a los pacientes una guía de información para el paciente y una tarjeta de información para el paciente. **Inmunización.** Antes de iniciar el tratamiento con ravulizumab, se recomienda que los pacientes sean vacunados de acuerdo con las directrices vigentes sobre vacunación. La vacunación puede activar adicionalmente el complemento. Como consecuencia, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente. Por ello, después de la vacunación recomendada, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar síntomas de la enfermedad. Los pacientes menores de 18 años deben ser vacunados contra *Haemophilus influenzae* e infecciones neumocócicas y seguir estrictamente las recomendaciones locales vigentes sobre vacunación para cada grupo de edad. **Otras infecciones sistémicas.** El tratamiento con ravulizumab se debe administrar con precaución a los pacientes con infecciones sistémicas activas. Ravulizumab bloquea la activación del complemento terminal, por lo que los pacientes pueden presentar una mayor susceptibilidad a las infecciones por especies de *Neisseria* y bacterias encapsuladas. Se han notificado casos de infecciones graves por especies de *Neisseria* (que no son *Neisseria meningitidis*), incluidas infecciones gonocócicas diseminadas. Se debe proporcionar a los pacientes la información del prospecto para que tengan un mayor conocimiento de las posibles infecciones graves y sus signos y síntomas. Los médicos deben informar a los pacientes sobre la prevención de la gonorrea. **Reacciones asociadas a la perfusión.** La administración de ravulizumab puede causar reacciones asociadas a la perfusión y reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluida anafilaxia). En los ensayos clínicos, las reacciones asociadas a la perfusión fueron frecuentes (1,6 %). Estos acontecimientos, que fueron de intensidad leve o moderada y transitorios, incluyeron lumbalgia, dolor abdominal, espasmos musculares, disminución de la presión sanguínea, aumento de lapresión sanguínea, rigidez, molestias en las extremidades, hipersensibilidad al medicamento (reacción alérgica), disgeusia (mal gusto) y somnolencia. En caso de reacción asociada a la perfusión, se debe interrumpir la perfusión de ravulizumab y se deben instaurar las medidas de apoyo adecuadas en caso de inestabilidad cardiovascular o compromiso respiratorio. **Interrupción del tratamiento en la HPN.** Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes con HPN que interrumpen el tratamiento con ravulizumab para detectar los posibles signos y síntomas de hemólisis intravascular grave, que se identificaría mediante un nivel sérico elevado de LDH (lactato deshidrogenasa) junto con una disminución repentina del tamaño del clon HPN o de la hemoglobina, o la reaparición de síntomas como fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, falta de aliento (disnea), acontecimiento adverso vascular grave (incluida trombosis), disfagia o disfunción eréctil. Se debe monitorizar estrechamente a cualquier paciente que interrumpa el tratamiento con ravulizumab durante al menos 16 semanas para detectar hemólisis y otras reacciones. Si se producen signos y síntomas de hemólisis tras interrumpir el tratamiento, incluidos niveles elevados de LDH, se debe considerar la posibilidad de reiniciar el tratamiento con ravulizumab. **Interrupción del tratamiento en el SHUa.** No se dispone de datos específicos sobre la interrupción del tratamiento con ravulizumab. En un estudio observacional, prospectivo y a largo plazo, la interrupción del tratamiento con un inhibidor del complemento C5 (ecuzimab) generó una tasa de recurrencia de MAT 13,5 veces mayor y evidenció una tendencia hacia la reducción de la función renal, en comparación con los pacientes que continuaron con el tratamiento. Si es necesario que los pacientes interrumpen el tratamiento con ravulizumab, estos deben ser monitorizados estrechamente y de forma continua para detectar cualquier signo y síntoma de la MAT. Sin embargo, la monitorización puede resultar insuficiente para predecir o prevenir las complicaciones graves por la MAT. Las complicaciones de la MAT posteriores a la interrupción del tratamiento se pueden identificar si se presenta cualquiera de lo siguiente: - Se observan de forma simultánea al menos dos de los siguientes resultados en las pruebas analíticas: una disminución del 25 % o más en el recuento de plaquetas, en comparación con el valor basal o el valor máximo de plaquetas durante el tratamiento con ravulizumab; un aumento del 25 % o más en los niveles séricos de creatinina, en comparación con el valor basal o el valor mínimo durante el tratamiento con ravulizumab; o un aumento del 25 % o más en los niveles séricos de LDH, en comparación con el valor basal o el valor mínimo durante el tratamiento con ravulizumab (los resultados deben confirmarse con una segunda determinación). - Cualquiera de los siguientes síntomas de la MAT: cambio en el estado mental, crisis convulsivas u otras manifestaciones extrarrenales de la MAT, tales como anomalías cardiovasculares, pericarditis, síntomas gastrointestinales/diarrea o trombosis. Si se presentan complicaciones por la MAT luego de la interrupción del tratamiento con ravulizumab, debe considerarse la reanudación del tratamiento, comenzando con las dosis de carga y de mantenimiento (ver sección 4.2). **Interrupción del tratamiento en la MGg.** Teniendo en cuenta que la MGg es una enfermedad crónica, se debe monitorizar a los pacientes que se benefician del tratamiento con ravulizumab y lo interrumpen para detectar síntomas de la enfermedad subyacente. Si los síntomas de la MGg aparecen después de la interrupción, se debe considerar la posibilidad de reiniciar el tratamiento con ravulizumab. **Interrupción del tratamiento en el TENMO.** Teniendo en cuenta que el TENMO es una enfermedad crónica, se debe monitorizar a los pacientes que se benefician del tratamiento con ravulizumab y lo interrumpen para detectar síntomas de recidiva del TENMO. Si los síntomas de la recidiva del TENMO aparecen después de la interrupción, se debe considerar la posibilidad de reiniciar el tratamiento con ravulizumab. **Cambio de ecuzimab a ravulizumab.** No se recomienda el tratamiento con ravulizumab en pacientes con MGg que no han respondido a la pauta posológica aprobada con ecuzimab. **Contenido de sodio.** *Ultomiris 300 mg/3 ml y 1100 mg/11 ml concentrados para solución para perfusión.* Una vez diluido con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable, este medicamento contiene 0,18 g de sodio por 72 ml a la dosis máxima, equivalente al 9,1 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. *Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión.* Una vez diluido con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable, este medicamento contiene 2,65 g de sodio por 720 ml a la dosis máxima, equivalente al 133 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

**4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han realizado estudios de interacciones. Dado el posible efecto inhibidor de ravulizumab sobre la citotoxicidad de rituximab, dependiente del complemento, ravulizumab podría reducir los efectos farmacodinámicos esperados de rituximab. Ver sección 4.2 para recomendaciones en caso de tratamiento concomitante con RP, PF o IgIV.

**4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia. Mujeres en edad fértil.** Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 8 meses tras finalizar el tratamiento. **Embarazo.** No hay datos clínicos relativos al uso de ravulizumab en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios preclínicos de toxicidad para la reproducción con ravulizumab, ver sección 5.3. Se realizaron estudios de toxicidad para la reproducción en ratones utilizando la molécula murina sustitutiva BB5.1 para evaluar el efecto del bloque de C5 en el sistema reproductor. No se identificaron toxicidades específicas en la reproducción relacionadas con el producto de prueba en estos estudios. Se sabe que las IgG humanas atraviesan la barrera placentaria humana y, por tanto, es posible que ravulizumab pueda causar la inhibición del complemento terminal en la circulación fetal. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se puede considerar el uso de ravulizumab en mujeres embarazadas tras evaluar los riesgos y los beneficios. **Lactancia.** Se desconoce si ravulizumab se excreta en la leche materna. Los estudios preclínicos de toxicidad para la reproducción realizados en ratones con la molécula murina sustitutiva BB5.1 no identificaron ninguna reacción adversa en las crías por haber consumido leche de las madres en tratamiento. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Puesto que muchos medicamentos e inmunoglobulinas se excretan en la leche materna, y dado el potencial de reacciones adversas graves en los lactantes, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con ravulizumab y hasta 8 meses después del tratamiento. **Fertilidad.** No se han realizado estudios preclínicos de fertilidad específicos con ravulizumab. Los estudios preclínicos de toxicidad para la reproducción realizados en ratones con una molécula murina sustitutiva (BB5.1) no identificaron ninguna reacción adversa en la fertilidad de las hembras ni de los machos tratados.

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

**4.8. Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes (muy frecuentes) son diarrea, infección del tracto respiratorio alto, nasofaringitis y cefalea. Las reacciones adversas más graves en los pacientes de los ensayos clínicos son infección meningocócica incluidas sepsis meningocócica y encefalitis meningocócica (ver sección 4.4). **Tabla de reacciones adversas.** En la Tabla 8 se muestran las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA y la frecuencia, utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  a

<1/1000); muy raras (<1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad. **Tabla 8. Reacciones adversas en los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización.**

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

<sup>a</sup>Frecuencia estimada a partir de la experiencia poscomercialización. <sup>b</sup>Hipersensibilidad es un término de grupo para el término preferente hipersensibilidad a fármacos con causalidad relacionada y término preferente hipersensibilidad. <sup>c</sup>Las infecciones meningocócicas incluyen los términos preferentes de infección meningocócica, sepsis meningocócica y encefalitis meningocócica. <sup>d</sup>La infección gonocócica incluye la infección gonocócica diseminada. **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas.** *Infección/sepsis/encefalitis meningocócicas.* La vacunación reduce, pero no elimina, el riesgo de infecciones meningocócicas. En los ensayos clínicos, <1 % de los pacientes desarrolló infecciones meningocócicas graves mientras recibía tratamiento con ravulizumab. Todos eran pacientes adultos con HPN o TENMO que habían sido vacunados. Consultar la sección 4.4 para obtener información sobre la prevención y el tratamiento en caso de sospecha de infección meningocócica. En los pacientes tratados con ravulizumab, las infecciones meningocócicas se han presentado en forma de sepsis meningocócica y encefalitis meningocócica. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la infección meningocócica y se les debe recomendar que acudan al médico inmediatamente. *Immunogenicidad.* El tratamiento con cualquier proteína terapéutica puede inducir una respuesta inmunitaria. En los estudios de pacientes adultos con HPN (N = 261), en un estudio de pacientes pediátricos con HPN (N = 13), en los estudios de SHUa (N = 89), en un estudio de MGg (N = 86) y en un estudio de TENMO (N = 58), solo se han notificado 2 casos (0,40 %) con desarrollo de anticuerpos antifármaco emergentes del tratamiento con ravulizumab (1 paciente adulto con HPN y 1 paciente adulto con SHUa). Estos casos de anticuerpos antifármaco fueron de naturaleza transitoria y de título bajo y no se correlacionaron con la respuesta clínica ni con acontecimientos adversos. *Población pediátrica. Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).* En los pacientes pediátricos con HPN (de 9 a 17 años) incluidos en el estudio de pacientes pediátricos con HPN (ALXN1210-PNH-304), el perfil de seguridad fue similar al observado en los pacientes adultos con HPN. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas a los pacientes pediátricos con HPN fueron dolor abdominal y nasofaringitis, que se produjeron en 2 pacientes (15,4 %). *Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa).* En los pacientes pediátricos con evidencia de SHUa (de entre 10 meses y menos de 18 años) incluidos en el estudio ALXN1210-aHUS-312, el perfil de seguridad de ravulizumab fue similar al observado en los pacientes adultos con evidencia de SHUa. Los perfiles de seguridad en los distintos subgrupos etarios pediátricos fueron similares. Los datos de seguridad para los pacientes menores de 2 años se limitan a cuatro pacientes. La reacción adversa más frecuente notificada entre los pacientes pediátricos fue la pirexia (32,3 %). *Miastenia gravis generalizada (MGg).* No se ha estudiado ravulizumab en pacientes pediátricos con MGg. *Trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO).* No se ha estudiado ravulizumab en pacientes pediátricos con TENMO. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es). **4.9. Sobredosis.** No se ha notificado ningún caso de sobredosis hasta la fecha. A los pacientes que presenten una sobredosis se les debe interrumpir la perfusión inmediatamente y se les debe controlar estrechamente. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Ultomiris 300 mg/3 ml y 1100 mg/11 ml concentrados para solución para perfusión. Fosfato de sodio dibásico heptahidratado. Fosfato de sodio monobásico monohidratado. Polisorbato 80. Arginina. Sacarosa. Agua para preparaciones inyectables. Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión. Fosfato de sodio dibásico heptahidratado. Fosfato de sodio monobásico monohidratado. Cloruro de sodio. Polisorbato 80. Agua para preparaciones inyectables. **6.2. Incompatibilidades.** Este medicamento no debe mezclarse con otros. Para la dilución se debe utilizar como diluyente únicamente cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable. **6.3. Período de validez.** Ultomiris 300 mg/3 ml y 1100 mg/11 ml concentrados para solución para perfusión. 18 meses. Tras la dilución, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad química y física del medicamento diluido durante 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C y hasta 4 horas a temperatura ambiente. Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión. 30 meses. Tras la dilución, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad química y física del medicamento diluido durante 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C y hasta 6 horas a temperatura ambiente. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Tamaño de envase de un vial. Ultomiris 300 mg/3 ml concentrado para solución para perfusión. 3 ml de concentrado estéril en un vial (de vidrio de tipo I) con un tapón y un precinto. Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrado para solución para perfusión. 11 ml de concentrado estéril en un vial (de vidrio de tipo I) con un tapón y un precinto. Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión. 30 ml de concentrado estéril en un vial (de vidrio de tipo I) con un tapón y un precinto. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Cada vial es para un solo uso. Ultomiris 300 mg/3 ml y 1100 mg/11 ml concentrados para solución para perfusión. Este medicamento requiere dilución hasta una concentración final de 50 mg/ml. Se debe utilizar una técnica aséptica. A continuación se indica cómo se debe preparar Ultomiris concentrado para solución para perfusión: 1. El número de viales a diluir se determina en función del peso del paciente individual y la dosis prescrita, ver sección 4.2. 2. Antes de la dilución, se debe inspeccionar visualmente la solución en los viales; la solución no debe presentar partículas ni precipitación. No se debe utilizar el medicamento si se observan partículas o precipitación. 3. Se extrae el volumen calculado del medicamento del número apropiado de viales y se diluye en una bolsa de perfusión utilizando como diluyente cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable. Consultar las tablas de referencia de administración a continuación. El medicamento se debe mezclar suavemente. No se debe agitar. 4. Tras la dilución, la concentración final de la solución que se perfundirá es de 50 mg/ml. 5. La solución preparada se debe administrar inmediatamente tras la preparación, a menos que se conserve entre 2 °C y 8 °C. Si se conserva entre 2 °C y 8 °C, se debe dejar que la solución diluida alcance la temperatura ambiente antes de la administración. No administrar mediante inyección intravenosa directa ni en inyección en bolus. Consultar la duración mínima de la perfusión en la tabla 6 y la tabla 7. La perfusión se debe administrar utilizando un filtro de 0,2 µm. 6. Si el medicamento no se utiliza inmediatamente después de la dilución, los tiempos de conservación no deben superar las 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C o 4 horas a temperatura ambiente teniendo en cuenta el tiempo de perfusión previsto. **Tabla 24. Tabla de referencia de administración de la dosis de carga de Ultomiris 300 mg/3 ml y 1100 mg/11 ml concentrados para solución para perfusión.**

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

<sup>a</sup>Peso corporal en el momento del tratamiento. <sup>b</sup>Ultomiris solo se debe diluir utilizando cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable. **Tabla 25. Tabla de referencia de administración de la dosis de mantenimiento de Ultomiris 300 mg/3 ml y 1100 mg/11 ml concentrados para solución para perfusión.**

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

<sup>a</sup>Peso corporal en el momento del tratamiento. <sup>b</sup>Ultomiris se debe diluir solo con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable. **Tabla 26. Tabla de referencia de administración de la dosis complementaria de Ultomiris 300 mg/3 ml y 1100 mg/11 ml concentrados para solución para perfusión.**

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

<sup>a</sup>Peso corporal en el momento del tratamiento. <sup>b</sup>Ultomiris se debe diluir solo con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión.** Este medicamento requiere dilución hasta una concentración final de 5 mg/ml. Se debe utilizar una técnica aséptica. A continuación se indica cómo se debe preparar Ultomiris concentrado para solución para perfusión: 1. El número de viales a diluir se determina en función del peso del paciente individual y la dosis prescrita, ver sección 4.2. 2. Antes de la dilución, se debe inspeccionar visualmente la solución en los viales; la solución no debe presentar partículas ni precipitación. No se debe utilizar el medicamento si se observan partículas o precipitación. 3. Se extrae el volumen calculado del medicamento del número apropiado de viales y se diluye en una bolsa de perfusión utilizando como diluyente cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable. Consultar las tablas de referencia de administración a continuación. El medicamento se debe mezclar suavemente. No se debe agitar. 4. Tras la dilución, la concentración final de la solución que se perfundirá es de 5 mg/ml. 5. La solución preparada se debe administrar inmediatamente tras la preparación, a menos que se conserve entre 2 °C y 8 °C. Si se conserva entre 2 °C y 8 °C, se debe dejar que la solución diluida alcance la temperatura ambiente antes de la administración. No administrar mediante inyección intravenosa directa ni en inyección en bolus. Consultar la duración mínima de la perfusión en la tabla 8 y la tabla 9. La perfusión se debe administrar utilizando un filtro de 0,2 µm. 6. Si el medicamento no se utiliza inmediatamente después de la dilución, los tiempos de conservación no deben superar las 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C o 6 horas a temperatura ambiente teniendo en cuenta el tiempo de perfusión previsto. **Tabla 27. Tabla de referencia de administración de la dosis de carga de Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión.**

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

<sup>a</sup>Peso corporal en el momento del tratamiento. <sup>b</sup>Ultomiris solo se debe diluir utilizando cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable. **Tabla 28. Tabla de referencia de administración de la dosis de mantenimiento de Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solución para perfusión.**

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

<sup>a</sup>Peso corporal en el momento del tratamiento. <sup>b</sup>Ultomiris solo se debe diluir utilizando cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable. **Tabla 29. Tabla de referencia de administración de la dosis complementaria de Ultomiris 300 mg/3 ml concentrado para solución para perfusión.**

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

<sup>a</sup>Peso corporal en el momento del tratamiento. <sup>b</sup>Ultomiris solo se debe diluir utilizando cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Alexion Europe SAS, 103-105, rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, FRANCIA. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/19/1371/001. EU/1/19/1371/002. EU/1/19/1371/003. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 02/julio/2019. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 05/05/2023. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIO.** Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 11 ml. C.N: 731121. PVL notificado: 18.399,33 €. Ultomiris 300 mg/3 ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 3 ml. C.N: 731120. PVL notificado: 5.018 €. Financiación por el S.N.S restringida a determinadas indicaciones/condiciones. **12. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN. MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.** Uso Hospitalario. **Consulte la ficha técnica completa antes de prescribir este medicamento.**