

▼ **ULTOMIRIS[®]**
(RAVULIZUMAB)
INFORMACIÓN PARA
PROFESIONALES SANITARIOS

ALEXION

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión: Noviembre 2020

Lea estos materiales conjuntamente con la Ficha Técnica del producto disponible en www.aemps.gob.es

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Ultomiris[®] es un medicamento biológico.
Disponible en la web de la AEMPS: www.aemps.gob.es

PERFIL DE SEGURIDAD¹

El uso de ravulizumab aumenta la susceptibilidad del paciente a las infecciones/sepsis meningocócicas (*Neisseria meningitidis*).

Administre a sus pacientes vacunas antimeningocócicas y/o antibióticos:

- Vacune a sus pacientes con una vacuna antimeningocócica al menos 2 semanas antes de comenzar ravulizumab, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento o el riesgo de activación del complemento amplificado por la vacunación supere el riesgo de desarrollar una infección meningocócica.
- Se recomiendan las vacunas contra los serogrupos A, C, Y, W135 y B (si están disponibles).
- La vacunación o la revacunación pueden activar adicionalmente el complemento. Como consecuencia, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, la HPN entre otras, pueden presentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, como la hemólisis (HPN).
- Revacune de acuerdo con las guías nacionales de vacunación vigentes.
- Los pacientes que no hayan sido vacunados antes de iniciar el tratamiento deben recibir **antibióticos profilácticos** antes y durante al menos 2 semanas después de la vacunación meningocócica.
- Los **pacientes que no puedan vacunarse** deben recibir **profilaxis** antibiótica durante **todo el período de tratamiento y durante los 8 meses posteriores a la última dosis**.

- **Monitorice** a sus pacientes para detectar signos/síntomas tempranos de infecciones meningocócicas. Evalúe inmediatamente si se sospecha una infección y trate con antibióticos si es necesario.
- **Proporcione/explique la Guía para los Pacientes/Padres/Cuidadores** con el fin de aumentar su conocimiento sobre posibles infecciones meningocócicas y los signos/síntomas relevantes, que incluyen:

- Cefalea con náuseas o vómitos
- Cefalea y fiebre
- Cefalea con rigidez del cuello o la espalda
- Fiebre

- Fiebre y erupción
- Confusión
- Dolor muscular con síntomas tipo gripal
- Sensibilidad ocular a la luz

- **Proporcione una tarjeta de información para el paciente**, explique que deben llevarla en todo momento y hasta 8 meses después de la última dosis y mostrarlo a los profesionales sanitarios que les atiendan. Para los pacientes pediátricos proporcione la tarjeta de información para padres/cuidadores.
- **Informe a los pacientes que, si sospechan que pueden tener una infección, deben buscar atención médica urgente.**

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, en pacientes tratados con otros inhibidores del complemento terminal. Se debe proporcionar a los pacientes 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.**

Fertilidad, embarazo y lactancia: No se dispone de datos clínicos en embarazos. Solo se debe administrar ravulizumab a una mujer embarazada si es claramente necesario.

Las mujeres en **edad fértil** deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 8 meses después del tratamiento. Los pacientes varones en tratamiento con ravulizumab no deben engendrar un hijo ni donar semen hasta 8 meses después del tratamiento.

Debe interrumpirse **la lactancia** durante el tratamiento y hasta 8 meses después del tratamiento.

Reacciones asociadas a la perfusión: La administración de ravulizumab puede causar reacciones asociadas a la perfusión. En los ensayos clínicos en pacientes con HPN y SHUa, los pacientes (4 de 296 con HPN y 4 de 89 con SHUa) presentaron reacciones asociadas a la perfusión que fueron de intensidad leve y transitorias (p. ej., lumbalgia, disminución de la presión sanguínea, aumento de la presión sanguínea, molestias en las extremidades, hipersensibilidad al medicamento [reacción alérgica] y disgeusia [mal gusto]). 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.

Inmunogenicidad: El tratamiento con cualquier proteína terapéutica puede inducir una respuesta inmunitaria. En los estudios de pacientes con HPN (N = 261) y en los estudios de SHUa (N = 89), solo se han notificado 2 casos (0,57 %) con desarrollo de anticuerpos antifármaco emergentes del tratamiento con ravulizumab. 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.

Anomalías hematológica y malignidad: Debido a la evolución natural de la enfermedad, existe el riesgo de que los pacientes con HPN desarrollen anomalías hematológicas o neoplasias malignas como anemia aplásica o síndrome mielodisplásico. No se ha estudiado el papel potencial de ravulizumab en tales anomalías o neoplasias malignas. Se recuerda a los médicos que los pacientes con HPN deben ser monitorizados para detectar posibles cambios hematológicos.

INICIO DEL TRATAMIENTO¹

- Deberá explicar/asegurarse de que el paciente ha comprendido:
 - El riesgo de infección meningocócica asociado al tratamiento con ravulizumab.
 - Por qué los pacientes deben vacunarse antes de comenzar el tratamiento, la necesidad de revacunación y si necesitarán profilaxis antibiótica antes del tratamiento.
 - Por qué deben recibir profilaxis antibiótica si ravulizumab se inicia antes de 2 semanas tras la vacunación o en caso de que no puedan ser vacunados.
 - Proporcione una Tarjeta de información para el paciente/Tarjeta de información para padres/cuidadores y explíquelo que debe llevarla en todo momento y mostrarla a los profesionales de la salud.
 - Fórmelo para reconocer los signos/síntomas de una infección meningocócica y solicitar atención médica inmediata.
- Advértale sobre el riesgo de interrumpir el tratamiento (*ver la sección sobre interrupción del tratamiento*).
- Planifique/acuerde un programa de citas para la administración de las dosis.
- Propóngale participar en el Registro de pacientes de HPN (en inglés *PNH registry*)/ SHUa (en inglés *aHUS registry*) un registro de pacientes que recogerá información sobre seguridad de HPN/SHUa.

El Registro de HPN y SHUa es un estudio observacional, no intervencionista, multicéntrico y multinacional en el que participan pacientes que padecen HPN/SHUa y cuyo objetivo es:

- Recopilar datos para caracterizar la progresión del HPN/SHUa, así como los resultados clínicos asociados, la mortalidad y la morbilidad
- Recopilar y evalúa datos de seguridad y eficacia en pacientes con HPN/SHUa
- Aumentar el conocimiento en la comunidad médica y la población de pacientes/pacientes potenciales

Para ayudarle a su paciente en el inicio del tratamiento con ravulizumab, se le proporcionará un "kit de iniciación".

INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO¹

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.²

Se controlará estrechamente a los pacientes con HPN que interrumpan 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 controlará 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/síntomas de hemólisis tras interrumpir el tratamiento, incluidos niveles elevados de LDH, se debe considerar la posibilidad de reiniciar el tratamiento con ravulizumab.

Hay hemólisis GRAVE cuando¹:

LDH sérica > LDH basal



Cualquiera de los siguientes criterios:

- Disminución del tamaño del clon de HPN de >25 % en 1 semana o menos
- Hb <5 g/dl
- Disminución de Hb >4 g/dl en 1 semana o menos
- Angina
- Cambio en el estado mental
- Aumento de creatinina sérica del 50 %
- Trombosis

SI OCURRE UNA HEMÓLISIS GRAVE, considere los siguientes procedimientos/tratamiento:

Transfusión sanguínea (concentrado de eritrocitos) o exanguinotransfusión (si los eritrocitos HPN son >50% de los eritrocitos totales por medición mediante citometría de flujo)



Anticoagulación



Corticoesteroides



Reinstauración del tratamiento con ravulizumab

INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO EN SHUa¹

Si es necesario que los pacientes interrumpan 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.

SE PRODUCEN COMPLICACIONES GRAVES DE MAT CUANDO¹:

Las complicaciones por la MAT posteriores a la interrupción del tratamiento se pueden identificar si se presenta cualquiera de lo siguiente:

1. Se observan de forma simultánea al menos dos de los siguientes resultados en las pruebas analíticas: disminución del 25 % o más en el número de plaquetas, en comparación con el valor basal o el valor máximo de plaquetas durante el tratamiento con ravulizumab; 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 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).

o

2. 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

SHUa

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 descritas en la sección 4.2 de la Ficha Técnica.

Notificación de sospecha de reacciones adversas:

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente

(http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serf_v.pdf) o

a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>.

Adicionalmente puede notificar al Departamento de Farmacovigilancia de Alexion:

E-mail: Pharmacovigilance.Spain@alexion.com

Teléfono: +34 610 53 03 72

REFERENCIAS

1. Ficha Técnica de Ultomiris® (ravulizumab)
2. Rosse WF, Hillmen P, Schreiber AD. Immune-mediated hemolytic anemia. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program). 2004:48-62.

Alexion Pharma Spain S.L.
Av. Diagonal 601, 1ª planta
08028 Barcelona
España