

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ultomiris 300 mg/3 ml concentrado para solução para perfusão
Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrado para solução para perfusão
Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ultomiris é uma formulação de ravulizumab, produzida em cultura de células de ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de DNA recombinante.

Ultomiris 300 mg/3 ml concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis de 3 ml contém 300 mg de ravulizumab (100 mg/ml).
Após a diluição, a concentração final da solução a ser perfundida é de 50 mg/ml.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Sódio (4,6 mg por frasco para injetáveis de 3 ml)

Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis de 11 ml contém 1100 mg de ravulizumab (100 mg/ml).
Após a diluição, a concentração final da solução a ser perfundida é de 50 mg/ml.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Sódio (16,8 mg por frasco para injetáveis de 11 ml)

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis de 30 ml contém 300 mg de ravulizumab (10 mg/ml).
Após a diluição, a concentração final da solução a ser perfundida é de 5 mg/ml.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Sódio (115 mg por frasco para injetáveis de 30 ml)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril)

Ultomiris 300 mg/3 ml e 1100 mg/11 ml concentrados para solução para perfusão

Solução translúcida, límpida a ligeiramente amarelada, pH 7,4.

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solução para perfusão.

Solução translúcida, límpida a ligeiramente esbranquiçada, pH 7,0.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)

Ultomiris é indicado no tratamento de doentes adultos e pediátricos com um peso corporal de 10 kg ou mais, com HPN:

- em doentes com hemólise com sintoma(s) clínico(s) indicativo(s) de alta atividade da doença.
- em doentes que estão clinicamente estáveis após terem sido tratados com eculizumab durante, pelo menos, os últimos 6 meses.

Síndrome hemolítica urémica atípica (SHUa)

Ultomiris é indicado no tratamento de doentes adultos e pediátricos com um peso corporal igual ou superior a 10 kg com SHUa, que não receberam tratamento prévio com um inibidor do complemento ou que receberam eculizumab durante, pelo menos, 3 meses e que apresentam evidência de resposta ao eculizumab.

Miastenia gravis generalizada (MGg)

Ultomiris é indicado como terapêutica adjuvante à terapêutica padrão para o tratamento de doentes adultos com MGg positivos para o anticorpo anti-recetor da acetilcolina (AChR).

Doença do espectro da neuromielite ótica (NMO)

Ultomiris é indicado no tratamento de doentes adultos com NMO com anticorpos positivos anti-aquaporina 4 (AQP4) (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O ravulizumab tem de ser administrado por um profissional de saúde e sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de doentes com doenças hematológicas, renais, neuromusculares ou neuroinflamatórias.

Posologia

Doentes adultos com HPN, SHUa, MGg ou NMO

O regime posológico recomendado consiste numa dose de carga seguida de tratamento de manutenção, administrado por perfusão intravenosa. As doses a serem administradas baseiam-se no peso corporal do doente, como indicado na Tabela 1. Para doentes adultos (≥ 18 anos de idade), as doses de manutenção devem ser administradas uma vez, em intervalos de 8 semanas, com início 2 semanas após a administração da dose de carga.

O esquema posológico pode variar ocasionalmente ± 7 dias em relação ao dia de perfusão programado (com exceção da primeira dose de manutenção de ravulizumab), mas a dose subsequente deve ser administrada de acordo com o esquema original.

Tabela 1: Regime posológico de ravulizumab com base no peso em doentes adultos com um peso corporal igual ou superior a 40 kg

Intervalo de peso corporal (kg)	Dose de carga (mg)	Dose de manutenção (mg)*	Intervalo posológico
≥ 40 a < 60	2400	3000	A cada 8 semanas
≥ 60 a < 100	2700	3300	A cada 8 semanas
≥ 100	3000	3600	A cada 8 semanas

*A primeira dose de manutenção é administrada 2 semanas depois da dose de carga

As instruções para iniciar o tratamento em doentes sem exposição prévia a inibidores do complemento ou que mudaram do tratamento com eculizumab estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: Instruções para iniciar o tratamento com ravulizumab

População	Dose de carga de ravulizumab com base no peso	Altura em que foi administrada a primeira dose de manutenção de ravulizumab com base no peso
Não está atualmente a receber tratamento com ravulizumab ou eculizumab	No início do tratamento	2 semanas após a dose de carga de ravulizumab
Está atualmente a receber tratamento com eculizumab	Na altura da dose seguinte programada de eculizumab	2 semanas após a dose de carga de ravulizumab

Doentes pediátricos com HPN ou SHUa

Doentes pediátricos com peso corporal ≥ 40 kg

Estes doentes devem ser tratados de acordo com as recomendações posológicas para adultos (ver Tabela 1).

Doentes pediátricos com peso corporal ≥ 10 kg a < 40 kg

As doses com base no peso e os intervalos posológicos para doentes pediátricos com ≥ 10 kg a < 40 kg estão apresentadas na Tabela 3.

Para os doentes que passam do eculizumab para o ravulizumab, a dose de carga de ravulizumab deve ser administrada 2 semanas após a última perfusão de eculizumab, e depois, as doses de manutenção devem ser administradas num regime posológico com base no peso, de acordo com a Tabela 3, com início 2 semanas após a administração da dose de carga.

Tabela 3: Regime posológico de ravulizumab com base no peso para doentes pediátricos com HPN ou SHUa abaixo dos 40 kg

Intervalo de peso corporal (kg)	Dose de carga (mg)	Dose de manutenção (mg)*	Intervalo posológico
≥ 10 a < 20	600	600	A cada 4 semanas
≥ 20 a < 30	900	2100	A cada 8 semanas
≥ 30 a < 40	1200	2700	A cada 8 semanas

*A primeira dose de manutenção é administrada 2 semanas depois da dose de carga

O ravulizumab não foi estudado em doentes pediátricos com HPN com um peso inferior a 30 kg. A posologia recomendada para estes doentes baseia-se na posologia utilizada para doentes pediátricos com SHUa, com base nos dados de farmacocinética/farmacodinâmica disponíveis em doentes com SHUa e HPN tratados com ravulizumab.

A HPN é uma doença crónica e recomenda-se que o tratamento com ravulizumab continue durante toda a vida do doente, a menos que a descontinuação do ravulizumab seja clinicamente indicada (ver secção 4.4).

Na SHUa, o tratamento com ravulizumab para resolver manifestações de microangiopatia trombótica (MAT) deve ter uma duração mínima de 6 meses; uma extensão da duração deverá ser considerada individualmente para cada doente. Os doentes com um maior risco de recorrência de MAT, conforme determinado pelo prestador de cuidados de saúde a efetuar o tratamento (ou clinicamente indicado), podem requerer terapêutica crónica (ver secção 4.4).

Em doentes adultos com MGg ou com NMO, o tratamento com ravulizumab só foi estudado no contexto da administração crónica (ver secção 4.4).

O ravulizumab não foi estudado em doentes com MGg de classe V, de acordo com a MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*).

Administração de doses suplementares após o tratamento com troca de plasma (TP), plasmaférese (PP) ou imunoglobulina intravenosa (IgIV)

Foi demonstrado que a troca de plasma (TP), plasmaférese (PP) e imunoglobulina intravenosa (IgIV) reduzem os níveis séricos de ravulizumab. É necessária uma dose suplementar de ravulizumab no contexto da TP, PP ou IgIV (Tabela 4).

Tabela 4: Dose suplementar de ravulizumab após PP, TP ou IgIV

Intervalo de peso corporal (kg)	Dose de ravulizumab mais recente (mg)	Dose suplementar (mg) após cada intervenção de TP ou PP	Dose suplementar (mg) após a conclusão de um ciclo de IgIV
≥ 40 a < 60	2400	1200	600
	3000	1500	
≥ 60 a < 100	2700	1500	600
	3300	1800	
≥ 100	3000	1500	600
	3600	1800	
Momento da dose suplementar de ravulizumab		No período de 4 horas após cada intervenção de TP ou PP	No período de 4 horas após a conclusão de um ciclo de IgIV

Abreviaturas: IgIV = imunoglobulina intravenosa, kg = quilograma, TP = troca de plasma, PP = plasmaférese

Populações especiais

Idosos

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com HPN, SHUa, MGg ou NMO com 65 anos ou mais de idade. Não existe evidência que indique a necessidade de precauções especiais no tratamento de uma população geriátrica, embora a experiência com ravulizumab em doentes idosos com HPN, SHUa ou NMO em estudos clínicos seja limitada.

Compromisso renal

Não são necessários ajustes posológicos nos doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

A segurança e eficácia do ravulizumab não foram estudadas em doentes com compromisso hepático, no entanto, os dados farmacocinéticos sugerem que não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático.

População pediátrica

A segurança e eficácia do ravulizumab em crianças com HPN ou SHUa, com um peso inferior a 10 kg, não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 4.8, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

A segurança e eficácia do ravulizumab em crianças com MGg ou NMO não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Apenas para perfusão intravenosa.

Este medicamento tem de ser administrado através de um filtro de 0,2 µm e não deve ser administrado sob a forma de injeção intravenosa direta ou em bólus.

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solução para perfusão não pode ser misturado com Ultomiris 300 mg/3 ml ou 1100 mg/11 ml concentrados para solução para perfusão.

Ultomiris 300 mg/3 ml e 1100 mg/11 ml concentrados para solução para perfusão

Ultomiris concentrado para solução para perfusão é apresentado em frascos para injetáveis de 3 ml e 11 ml (100 mg/ml) e tem de ser diluído até uma concentração final de 50 mg/ml. Após a diluição, Ultomiris deve ser administrado por perfusão intravenosa utilizando uma bomba tipo seringa ou uma bomba de perfusão, durante um período mínimo de 0,17 a 1,3 horas (10 a 75 minutos), dependendo do peso corporal (ver Tabela 5 e Tabela 6 a seguir).

Tabela 5: Velocidade de administração da dose para Ultomiris 300 mg/3 ml e 1100 mg/11 ml concentrados para solução para perfusão

Intervalo de peso corporal (kg) ^a	Dose de carga (mg)	Duração mínima da perfusão minutos (horas)	Dose de manutenção (mg)	Duração mínima da perfusão minutos (horas)
≥ 10 a < 20 ^b	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
≥ 20 a < 30 ^b	900	35 (0,6)	2100	75 (1,3)
≥ 30 a < 40 ^b	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)

^a Peso corporal na altura do tratamento.

^b Apenas para as indicações de HPN e SHUa.

Tabela 6: Velocidade de administração da dose para doses suplementares de Ultomiris 300 mg/3 ml e 1100 mg/11 ml concentrados para solução para perfusão

Intervalo de peso corporal (kg) ^a	Dose suplementar ^b (mg)	Duração mínima da perfusão 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)

^a Peso corporal na altura do tratamento.

^b Consultar a Tabela 4 para seleção da dose suplementar de ravulizumab

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solução para perfusão

Ultomiris concentrado para solução para perfusão é apresentado em frasco para injetáveis de 30 ml (10 mg/ml) e tem de ser diluído até uma concentração final de 5 mg/ml. Após a diluição, Ultomiris deve ser administrado por perfusão intravenosa utilizando uma bomba tipo seringa ou uma bomba de perfusão, durante um período mínimo de 0,4 a 3,3 horas (22 a 194 minutos), dependendo do peso corporal (ver Tabela 7 e Tabela 8 a seguir).

Tabela 7: Velocidade de administração da dose para Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solução para perfusão

Intervalo de peso corporal (kg) ^a	Dose de carga (mg)	Duração mínima da perfusão minutos (horas)	Dose de manutenção (mg)	Duração mínima da perfusão minutos (horas)
≥ 10 a < 20 ^b	600	113 (1,9)	600	113 (1,9)
≥ 20 a < 30 ^b	900	86 (1,5)	2100	194 (3,3)
≥ 30 a < 40 ^b	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)

^a Peso corporal na altura do tratamento.

^b Apenas para as indicações de HPN e SHUa.

Tabela 8: Velocidade de administração da dose para doses suplementares de Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solução para perfusão

Intervalo de peso corporal (kg) ^a	Dose suplementar ^b (mg)	Duração mínima da perfusão 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)

^a Peso corporal na altura do tratamento.

^b Consultar a Tabela 4 para seleção da dose suplementar de ravulizumab

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes com infeção não resolvida por *Neisseria meningitidis* no início do tratamento (ver secção 4.4)
- Doentes que não tenham a vacinação contra a *Neisseria meningitidis* atualizada, a menos que recebam tratamento profilático com os antibióticos adequados até 2 semanas após a vacinação (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Infeção meningocócica grave

Devido ao seu mecanismo de ação, a utilização de ravulizumab aumenta a suscetibilidade do doente à infeção/sépsis meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Pode ocorrer doença meningocócica causada por qualquer um dos serogrupos (ver secção 4.8). Para reduzir este risco de infeção, todos os doentes têm de ser vacinados contra as infeções meningocócicas, pelo menos, duas semanas antes de iniciarem o ravulizumab, a menos que o risco de adiar a terapêutica com o ravulizumab seja superior ao risco de desenvolver uma infeção meningocócica. Os doentes que iniciem o tratamento com ravulizumab num período inferior a 2 semanas após receberem a vacina antimeningocócica, têm de receber tratamento com os antibióticos profiláticos apropriados até 2 semanas após a vacinação. Recomendam-se as vacinas contra os serogrupos A, C, Y, W135 e B, sempre que disponíveis, para prevenção dos serogrupos meningocócicos que normalmente são patogénicos. Os doentes têm de ser vacinados ou revacinados de acordo com as normas de orientação nacionais atuais relativas à vacinação. Se o doente estiver a mudar de um tratamento com eculizumab, os médicos devem verificar se a vacinação anti-meningocócica ainda está em dia, de acordo com as normas de orientação nacionais atuais relativas à vacinação.

A vacinação pode não ser suficiente para prevenir a infeção meningocócica. Deve ter-se em consideração as normas de orientação oficiais sobre a utilização apropriada de agentes antibacterianos. Foram notificados casos graves ou fatais de infeções/sépsis meningocócicas em doentes tratados com ravulizumab e em doentes tratados com outros inibidores do complemento terminal. Todos os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais precoces de infeção e sépsis meningocócicas, imediatamente avaliados em caso de suspeita de infeção e tratados com os antibióticos apropriados. Os doentes devem ser informados sobre estes sinais e sintomas, devendo ser tomados todos os passos para consultar imediatamente um médico. Os médicos deverão fornecer aos doentes uma brochura de informação para o doente e um Cartão do doente.

Imunização

Antes de se iniciar a terapêutica com ravulizumab, recomenda-se que os doentes iniciem as imunizações de acordo com as orientações de imunização atuais.

A vacinação pode ativar ainda mais o complemento. Em consequência, os doentes com doenças mediadas pelo complemento podem ter sinais e sintomas mais intensos da sua doença subjacente. Por conseguinte, os doentes devem ser monitorizados frequentemente para deteção de sintomas da doença após a vacinação recomendada.

Os doentes com idade inferior a 18 anos têm de ser vacinados contra o *Haemophilus influenzae* e infeções pneumocócicas, necessitando de aderir rigorosamente às recomendações de vacinação nacionais para cada faixa etária.

Outras infeções sistémicas

A terapêutica com ravulizumab deve ser administrada com precaução a doentes com infeções sistémicas ativas. O ravulizumab bloqueia a ativação do complemento terminal; por conseguinte, os doentes podem ter uma maior suscetibilidade a infeções causadas por espécies de *Neisseria* e bactérias encapsuladas. Foram notificadas infeções graves causadas por espécies de *Neisseria* (além da *Neisseria meningitidis*), incluindo infeções gonocócicas disseminadas.

Deverão ser dadas aos doentes as informações que constam do folheto informativo para aumentar o seu conhecimento sobre potenciais infeções graves e os seus sinais e sintomas. Os médicos devem aconselhar os doentes sobre a prevenção da gonorreia.

Reações relacionadas com a perfusão

A administração de ravulizumab pode causar reações sistémicas relacionadas com a perfusão e reações alérgicas ou de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia (ver secção 4.8).

Em caso de reações sistémicas relacionadas com a perfusão, se ocorrerem sinais de instabilidade cardíaca ou de compromisso respiratório, a administração de ravulizumab deve ser interrompida e devem ser instituídas as medidas de suporte apropriadas.

Descontinuação do tratamento para a HPN

Se os doentes com HPN descontinuarem o tratamento com ravulizumab, deverão ser monitorizados frequentemente para deteção de sinais e sintomas de hemólise intravascular grave, identificada por níveis elevados de LDH (desidrogenase láctica), juntamente com uma diminuição súbita do tamanho do clone de HPN ou de hemoglobina, ou reaparecimento de sintomas como fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, falta de ar (dispneia), acontecimento vascular adverso grave (incluindo trombose), disfagia ou disfunção erétil. Todos os doentes que descontinuem ravulizumab devem ser monitorizados durante, pelo menos, 16 semanas para deteção de hemólise e de outras reações. Se ocorrerem sinais e sintomas de hemólise após a descontinuação, incluindo LDH elevada, considere o reinício do tratamento com ravulizumab.

Descontinuação do tratamento para a SHUa

Não existem dados específicos sobre a descontinuação do ravulizumab. Num estudo prospetivo e observacional de longo prazo, a descontinuação do tratamento com o inibidor do complemento C5 (eculizumab) resultou numa taxa 13,5 vezes mais elevada de recorrência de MAT e demonstrou uma tendência para uma redução da função renal, em comparação com doentes que continuaram com o tratamento.

Se os doentes tiverem de descontinuar o tratamento com ravulizumab, os mesmos devem ser monitorizados de perto para despistar sinais e sintomas de MAT de forma contínua. Todavia, a monitorização poderá não ser suficiente para prever ou evitar complicações graves da MAT. As complicações da MAT pós-descontinuação podem ser identificadas caso se observe algum dos seguintes:

- Pelo menos 2 dos seguintes resultados laboratoriais observados simultaneamente: uma diminuição do número de plaquetas de 25% ou mais, quando comparado com os valores no início do tratamento ou com os valores máximos das plaquetas durante o tratamento com ravulizumab; um aumento da creatinina sérica de 25% ou mais, quando comparado com os valores no início do estudo ou com os valores mais baixos durante o tratamento com ravulizumab; ou um aumento da LDH sérica de 25% ou mais, quando comparado com os valores no início do tratamento ou com os valores mais baixos durante o tratamento com ravulizumab (os resultados devem ser confirmados por uma segunda análise).

Ou

- qualquer um dos seguintes sintomas de MAT: uma mudança no estado mental ou convulsões ou outras manifestações de MAT extra-renais, incluindo anomalias cardiovasculares, pericardite, sintomas gastrointestinais/diarreia ou trombose.

Em caso de complicações da MAT depois de descontinuado o ravulizumab, deve considerar-se a reiniciação do tratamento com ravulizumab, começando com a dose de carga e a dose de manutenção (ver secção 4.2).

Descontinuação do tratamento para a MGg

Considerando que a MGg é uma doença crónica, os doentes que beneficiam do tratamento com ravulizumab e que descontinuem o tratamento devem ser monitorizados para despistar sintomas da doença subjacente. Se ocorrerem sintomas de MGg após a descontinuação, deve considerar-se reiniciar o tratamento com ravulizumab.

Descontinuação do tratamento para a NMO

Considerando que a NMO é uma doença crónica, os doentes que beneficiam do tratamento com ravulizumab e que descontinuem o tratamento devem ser monitorizados para despistar sintomas de uma recaída da NMO. Se ocorrerem sintomas de uma recaída da NMO após a descontinuação, deve considerar-se reiniciar o tratamento com ravulizumab.

Mudança do eculizumab para o ravulizumab

O tratamento com ravulizumab não é recomendado em doentes com MGg que não respondem ao regime posológico aprovado para o eculizumab.

Teor em sódio

Ultomiris 300 mg/3 ml e 1100 mg/11 ml concentrados para solução para perfusão

Quando diluído com uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%), este medicamento contém 0,18 g de sódio por 72 ml na dose máxima, equivalente a 9,1% da dose diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solução para perfusão

Quando diluído com uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%), este medicamento contém 2,65 g de sódio por 720 ml na dose máxima, equivalente a 133% da dose diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. Com base no potencial efeito inibidor do ravulizumab na citotoxicidade dependente do complemento do rituximab, o ravulizumab poderá reduzir os efeitos farmacodinâmicos previstos do rituximab.

O tratamento crónico com imunoglobulina humana intravenosa (IVIg) poderá interferir com o mecanismo de reciclagem endossomal do recetor Fc neonatal (FcRn) dos anticorpos monoclonais, como o ravulizumab, diminuindo, por conseguinte, as concentrações séricas do ravulizumab.

Ver secção 4.2 para orientação em caso de tratamento concomitante com TP, PP ou IgIV.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até 8 meses após o tratamento.

Gravidez

Não existem dados clínicos sobre a utilização de ravulizumab em mulheres grávidas.

Não foram realizados estudos não clínicos de toxicologia reprodutiva com o ravulizumab, ver secção 5.3. Realizaram-se estudos de toxicologia reprodutiva em ratinhos utilizando a molécula substituta murina BB5.1, que avaliou o efeito do bloqueio de C5 no sistema reprodutor. Nestes estudos, não se identificaram toxicidades reprodutivas específicas relacionadas com o artigo de teste. Sabe-se que as imunoglobulinas G (IgG) humanas atravessam a barreira placentar humana e, portanto, o ravulizumab pode potencialmente causar a inibição do complemento terminal na circulação fetal. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A utilização de ravulizumab pode ser considerada em mulheres grávidas após uma avaliação dos riscos e benefícios.

Amamentação

Desconhece-se se o ravulizumab é excretado no leite humano. Os estudos não clínicos de toxicologia reprodutiva realizados em ratinhos com a molécula substituta murina BB5.1 não identificaram efeitos adversos nas crias resultantes do consumo de leite das mães tratadas.

Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes.

Como muitos medicamentos e imunoglobulinas são excretados no leite humano e, devido ao potencial de reações adversas graves em lactentes, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com ravulizumab e até 8 meses após o tratamento.

Fertilidade

Não se realizaram estudos não clínicos específicos de fertilidade com o ravulizumab.

Os estudos não clínicos de toxicologia reprodutiva realizados em ratinhos com uma molécula substituta murina (BB5.1) não identificaram efeitos adversos sobre a fertilidade de fêmeas e machos tratados.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Ultomiris sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes com o ravulizumab são cefaleias (30%), infecção das vias respiratórias superiores (21,1%), nasofaringite (20,1%), diarreia (18,1%), pirexia (17,6%), náuseas (14,6%), artralgia (14,1%), lombalgia (13,5%), fadiga (13,1%), dor abdominal (12,3%), tonturas (10,5%) e infecção do trato urinário (10,2%). As reações adversas mais graves são infecção meningocócica (0,7%), incluindo sépsis meningocócica, encefalite meningocócica, infecção meningocócica (ver secção 4.4) e infecção gonocócica disseminada (0,2%).

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 9 apresenta as reações adversas observadas em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização. As reações adversas são indicadas por classes de sistemas de órgãos (SOC) e frequência segundo o MedDRA, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), muito raras ($< 1/10\ 000$); e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 9: Reações adversas medicamentosas em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos segundo o MedDRA	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100)
Infeções e infestações	Infeção do trato urinário ^a Infeção das vias respiratórias superiores, Nasofaringite		Infeção meningocócica ^b , Infeção gonocócica disseminada ^c
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade ^e	Reação anafilática ^d
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias, Tonturas		
Doenças gastrointestinais	Diarreia, Náuseas, Dor abdominal	Vómitos, Dispepsia	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Urticária, Prurido, Erupção cutânea	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia, Lombalgia	Mialgia, Espasmos musculares	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia, Fadiga	Doença de tipo gripal, Arrepios, Astenia	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Reação relacionada com a perfusão	

^a Infeção do trato urinário é um termo de grupo que inclui os termos preferidos: infeção do trato urinário, infeção bacteriana do trato urinário, infeção enterocócica do trato urinário e infeção do trato urinário por *Escherichia*.

^b Infeção meningocócica inclui os termos preferidos de infeção meningocócica, sépsis meningocócica e encefalite meningocócica

^c Infeção gonocócica disseminada inclui os termos preferidos de infeção gonocócica disseminada e infeção gonocócica

^d Estimada com base na experiência pós-comercialização

^e A hipersensibilidade é um termo de grupo para o termo preferido de hipersensibilidade medicamentosa de causalidade relacionada e para o termo preferido de hipersensibilidade

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeção/sépsis/encefalite meningocócicas

A vacinação reduz, mas não elimina, o risco de infeções meningocócicas. Em ensaios clínicos, <1% dos doentes desenvolveram infeções meningocócicas graves durante o tratamento com ravulizumab, todos eram doentes adultos com HPN ou NMO e tinham sido vacinados.

Queira consultar a secção 4.4 para informações sobre prevenção e tratamento de infeção meningocócica suspeita. Em doentes tratados com ravulizumab, as infeções meningocócicas manifestaram-se como sépsis meningocócica e encefalite meningocócica. Os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas da infeção meningocócica e aconselhados a consultarem imediatamente um médico.

Reações relacionadas com a perfusão

Em ensaios clínicos, as reações relacionadas com a perfusão foram frequentes ($\geq 1\%$). Estes acontecimentos, os quais foram ligeiros a moderados em termos de gravidade, e de natureza transitória, incluíram dores de costas, dor abdominal, espasmos musculares, descida da tensão arterial, aumento da tensão arterial, calafrios, desconforto dos membros, hipersensibilidade medicamentosa (reação alérgica), disgeusia (alteração do paladar) e sonolência. Estas reações não exigiram a descontinuação do ravulizumab.

Imunogenicidade

Em estudos de doentes adultos com HPN (N = 475), num estudo pediátrico com HPN (N = 13), em estudos com SHUa (N = 89), num estudo com MGg (N = 86) e num estudo com NMO (N = 58), 2 (0,3%) casos de desenvolvimento de anticorpo anti-medimento emergente do tratamento foram notificados com ravulizumab (1 doente adulto com HPN e 1 doente adulto com SHUa). Estes anticorpos anti-medimento foram de natureza transitória, com um título baixo, e não estavam correlacionados com a resposta clínica ou com acontecimentos adversos.

População pediátrica

Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)

Nos doentes pediátricos com HPN (N = 13, com idade entre os 9 e 17 anos) incluídos no estudo pediátrico da HPN (ALXN1210-PNH-304), o perfil de segurança pareceu ser semelhante ao que se observou em doentes adultos com HPN. As reações adversas mais frequentes notificadas em doentes pediátricos com HPN foram dor abdominal, náuseas, nasofaringite e cefaleias, que ocorreram em 3 doentes (23,1%).

Síndrome hemolítica urémica atípica (SHUa)

Nos doentes pediátricos com evidência de SHUa (N = 34, entre os 10 meses a menos de 18 anos de idade) incluídos no estudo ALXN1210-aHUS-312, o perfil de segurança do ravulizumab pareceu ser semelhante ao que foi observado em doentes adultos com evidência de SHUa. Os perfis de segurança nos diferentes subgrupos etários pediátricos parecem ser semelhantes. Os dados de segurança em doentes com menos de 2 anos de idade estão limitados a quatro doentes. As reações adversas mais frequentes (> 20%) notificadas em doentes pediátricos foram pirexia, vômitos, diarreia, cefaleia, nasofaringite, infecção das vias respiratórias superiores e dor abdominal.

Miastenia gravis generalizada (MGg)

O ravulizumab não foi estudado em doentes pediátricos com MGg.

Doença do espectro da neuromielite ótica (NMO)

O ravulizumab não foi estudado em doentes pediátricos com NMO.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Nos doentes com uma sobredosagem deve interromper-se imediatamente a sua perfusão, e os mesmos devem ser monitorizados com frequência para despistar quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e deve instituir-se tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores do complemento, código ATC: L04A J02

Mecanismo de ação

O ravulizumab é um anticorpo monoclonal IgG_{2/4K} que se liga especificamente à proteína C5 do complemento, inibindo assim a sua clivagem em C5a (a anafilatoxina pró-inflamatória) e em C5b (a subunidade de iniciação do complexo de ataque à membrana [MAC ou C5b-9]) e prevenindo a produção de C5b-9. O ravulizumab preserva os componentes iniciais da ativação do complemento que são essenciais para a opsonização de micro-organismos e para a depuração de complexos imunitários.

Efeitos farmacodinâmicos

Após o tratamento com ravulizumab de doentes adultos e pediátricos com HPN previamente não tratados com inibidores do complemento e de doentes com HPN previamente tratados com eculizumab, em estudos de fase 3, observou-se a inibição imediata, completa e sustida de C5 livre no soro (concentração de < 0,5 µg/ml) no fim da primeira perfusão, que se manteve durante todo o período de tratamento de 26 semanas, em todos os doentes. Também se observou a inibição total e imediata de C5 livre no soro em doentes adultos e pediátricos com SHUa, em doentes adultos com MGg e em doentes adultos com NMO, no fim da primeira perfusão e durante o período de tratamento primário.

A extensão e duração da resposta farmacodinâmica em doentes com HPN, SHUa, MGg ou NMO foram dependentes da exposição ao ravulizumab. Níveis de C5 livre inferiores a 0,5 µg/ml foram correlacionados com controlo máximo da hemólise intravascular e inibição completa do complemento terminal. Na MGg, a ativação terminal do complemento leva à deposição do MAC na junção neuromuscular e a compromisso da transmissão neuromuscular. Na NMO, a ativação do complemento terminal leva à formação de MAC e a inflamação dependente de C5a, necrose dos astrócitos e lesão das células da glia e dos neurónios circundantes.

Eficácia e segurança clínicas

Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)

A segurança e eficácia do ravulizumab em doentes adultos com HPN foram avaliadas em dois ensaios de fase 3 controlados com comparador ativo, aleatorizados, em aberto:

- um estudo sem exposição prévia a inibidores do complemento em doentes adultos com HPN que não tinham sido tratados previamente com inibidores do complemento,
- um estudo com exposição prévia ao eculizumab em doentes adultos com HPN que permaneceram clinicamente estáveis após terem sido tratados com eculizumab durante, pelo menos, os 6 meses precedentes.

O ravulizumab foi administrado de acordo com a posologia recomendada na secção 4.2 (4 perfusões de ravulizumab durante 26 semanas), enquanto que o eculizumab foi administrado de acordo com o regime posológico aprovado do eculizumab de 600 mg semanalmente durante as primeiras 4 semanas e de 900 mg em intervalos de 2 semanas (15 perfusões durante 26 semanas).

Os doentes foram vacinados contra a infeção meningocócica, antes ou na altura do início do tratamento com ravulizumab ou com eculizumab, ou receberam tratamento profilático com os antibióticos apropriados até 2 semanas após a vacinação.

Não houve diferenças relevantes nas características demográficas e iniciais entre os grupos de tratamento com ravulizumab e eculizumab em qualquer dos estudos de fase 3. Os antecedentes transfusionais de 12 meses foram semelhantes entre os grupos de tratamento com ravulizumab e eculizumab em cada um dos estudos de fase 3.

Estudo em doentes adultos com HPN sem exposição prévia a inibidores do complemento (ALXN1210-PNH-301)

O estudo sem exposição prévia a inibidores do complemento consistiu num estudo de fase 3, controlado com comparador ativo, aleatorizado, aberto, multicêntrico, com a duração de 26 semanas, realizado em 246 doentes que não tinham sido tratados previamente com inibidores do complemento antes da entrada no estudo e foi seguido por um período de extensão a longo prazo, durante o qual todos os doentes receberam ravulizumab. Os doentes elegíveis para entrarem neste ensaio tinham de demonstrar uma alta atividade da doença, definida como um nível da LDH $\geq 1,5 \times$ o limite superior dos valores normais (LSN) no rastreio, juntamente com a presença de 1 ou mais dos seguintes sinais ou sintomas relacionados com a HPN no período de 3 meses após o rastreio: fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, falta de ar (dispneia), anemia (hemoglobina < 10 g/dl), antecedentes de um acontecimento adverso vascular grave (incluindo trombose), disfagia, ou disfunção erétil, ou antecedentes de transfusão com concentrado de eritrócitos (CE) devido à HPN.

Mais de 80% dos doentes nos dois grupos de tratamento tinham antecedentes transfusionais no período de 12 meses após a entrada no estudo. A maior parte da população do estudo sem exposição prévia a inibidores do complemento tinha uma hemólise elevada no início do estudo; 86,2% dos doentes incluídos apresentou-se com uma LDH elevada $\geq 3 \times$ LSN, a qual é uma medição direta de hemólise intravascular, no enquadramento da HPN.

A Tabela 10 apresenta as características iniciais dos doentes com HPN incluídos no estudo sem exposição prévia a inibidores do complemento, sem diferenças clinicamente significativas aparentes observadas entre os braços de tratamento.

Tabela 10: Características iniciais no estudo sem exposição prévia a inibidores do complemento

Parâmetro	Estatística	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)
Idade (anos) na altura do diagnóstico de HPN	Média (DP)	37,9 (14,90)	39,6 (16,65)
	Mediana	34,0	36,5
	Min., max.	15, 81	13, 82
Idade (anos) aquando da primeira perfusão no estudo	Média (DP)	44,8 (15,16)	46,2 (16,24)
	Mediana	43,0	45,0
	Min., max.	18, 83	18, 86
Sexo (n, %)	Masculino	65 (52,0)	69 (57,0)
	Feminino	60 (48,0)	52 (43,0)
Níveis da LDH pré-tratamento	Média (DP)	1633,5 (778,75)	1578,3 (727,06)
	Mediana	1513,5	1445,0
Número de doentes com transfusões de concentrado de eritrócitos (CE) no período de 12 meses antes da primeira dose	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Unidades de CE transfundidas no período de 12 meses antes da primeira dose	Total	925	861
	Média (DP)	9,0 (7,74)	8,6 (7,90)
	Mediana	6,0	6,0
Tamanho total dos clones de eritrócitos na HPN	Mediana	33,6	34,2
Tamanho total dos clones de granulócitos na HPN	Mediana	93,8	92,4

Parâmetro	Estatística	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)
Doentes com qualquer afeção ^a de HPN antes do consentimento informado	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
Anemia		103 (82,4)	105 (86,8)
Hematúria ou hemoglobinúria		81 (64,8)	75 (62,0)
Anemia aplástica		41 (32,8)	38 (31,4)
Insuficiência renal		19 (15,2)	11 (9,1)
Síndrome mielodisplásica		7 (5,6)	6 (5,0)
Complicação na gravidez		3 (2,4)	4 (3,3)
Outras ^b		27 (21,6)	13 (10,7)

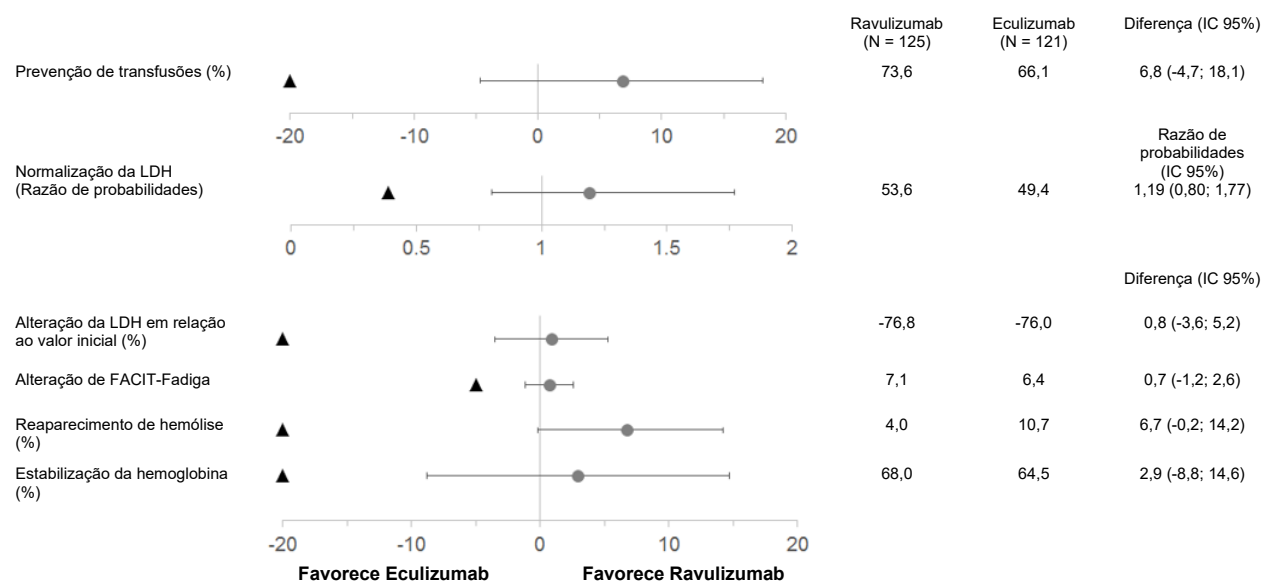
^a Com base na anamnese.

^b “Outras” como especificado no formulário de notificação de caso incluíram trombocitopenia, doença renal crónica e pancitopenia, assim como várias outras afeções.

Os critérios de avaliação coprimários foram prevenção de transfusões e hemólise diretamente medida pela normalização dos níveis de LDH (níveis de LDH $\leq 1 \times$ LSN; o LSN para a LDH é de 246 U/l). Os critérios de avaliação secundários principais incluíram a alteração em percentagem desde o início dos níveis de LDH, a alteração da qualidade de vida (FACIT-Fadiga), a proporção de doentes com reaparecimento de hemólise e a proporção de doentes com estabilização da hemoglobina.

O ravulizumab foi não inferior em comparação com o eculizumab para os dois critérios de avaliação coprimários, prevenção de transfusão de CE segundo as normas de orientação especificadas no protocolo e a normalização da LDH desde o dia 29 até ao dia 183, bem como para os 4 critérios de avaliação secundários (Figura 1).

Figura 1: Análise dos critérios de avaliação coprimários e secundários – Conjunto completo de análises (estudo sem exposição prévia a inibidores do complemento)



Nota: O triângulo preto indica as margens de não inferioridade e os pontos cinzentos indicam estimativas pontuais.

Nota: LDH = desidrogenase láctica, IC = intervalo de confiança; FACIT = avaliação funcional da terapêutica para doença crónica.

A análise final da eficácia do estudo incluiu todos os doentes alguma vez tratados com ravulizumab (n=244) e tinha uma duração mediana de tratamento de 1423 dias. A análise final confirmou que as respostas ao tratamento com ravulizumab, observadas durante o Período de Avaliação Primário, mantiveram-se ao longo de toda a duração do estudo.

O estudo com exposição prévia ao eculizumab consistiu num estudo de fase 3, controlado com comparador ativo, aleatorizado, aberto, multicêntrico, com a duração de 26 semanas, realizado em 195 doentes com HPN que permaneceram clinicamente estáveis ($LDH \leq 1,5 \times LSN$) após terem sido tratados com eculizumab durante, pelo menos, os 6 meses precedentes e foi seguido por um período de extensão a longo prazo, durante o qual todos os doentes receberam ravulizumab.

Os antecedentes médicos de HPN foram semelhantes entre os grupos de tratamento com ravulizumab e eculizumab. Os antecedentes transfusionais aos 12 meses foram semelhantes entre os grupos de tratamento com ravulizumab e eculizumab e mais de 87% dos doentes nos dois grupos de tratamento não tinham recebido uma transfusão no período de 12 meses após a entrada no estudo. O tamanho total médio dos clones de eritrócitos na HPN foi de 60,05%, o tamanho total médio dos clones de granulócitos na HPN foi de 83,30% e o tamanho total médio dos clones de monócitos na HPN foi de 85,86%.

A Tabela 11 apresenta as características iniciais dos doentes com HPN incluídos no estudo com exposição prévia ao eculizumab, sem diferenças clinicamente significativas aparentes observadas entre os braços de tratamento.

Tabela 11: Características iniciais no estudo com exposição prévia ao eculizumab

Parâmetro	Estatística	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)
Idade (anos) na altura do diagnóstico de HPN	Média (DP)	34,1 (14,41)	36,8 (14,14)
	Mediana	32,0	35,0
	Min., max.	6, 73	11, 74
Idade (anos) aquando da primeira perfusão no estudo	Média (DP)	46,6 (14,41)	48,8 (13,97)
	Mediana	45,0	49,0
	Min., max.	18, 79	23, 77
Sexo (n, %)	Masculino	50 (51,5)	48 (49,0)
	Feminino	47 (48,5)	50 (51,0)
Níveis da LDH pré-tratamento	Média (DP)	228,0 (48,71)	235,2 (49,71)
	Mediana	224,0	234,0
Número de doentes com transfusões de CE/sangue total no período de 12 meses antes da primeira dose	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
Unidades de CE/sangue total transfundidas no período de 12 meses antes da primeira dose	Total	103	50
	Média (DP)	7,9 (8,78)	4,2 (3,83)
	Mediana	4,0	2,5
Doentes com qualquer afeção ^a de HPN antes do consentimento informado	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
Anemia		64 (66,0)	67 (68,4)
Hematúria ou hemoglobinúria		47 (48,5)	48 (49,0)
Anemia aplástica		34 (35,1)	39 (39,8)
Insuficiência renal		11 (11,3)	7 (7,1)
Síndrome mielodisplásica		3 (3,1)	6 (6,1)
Complicação na gravidez		4 (4,1)	9 (9,2)
Outras ^b		14 (14,4)	14 (14,3)

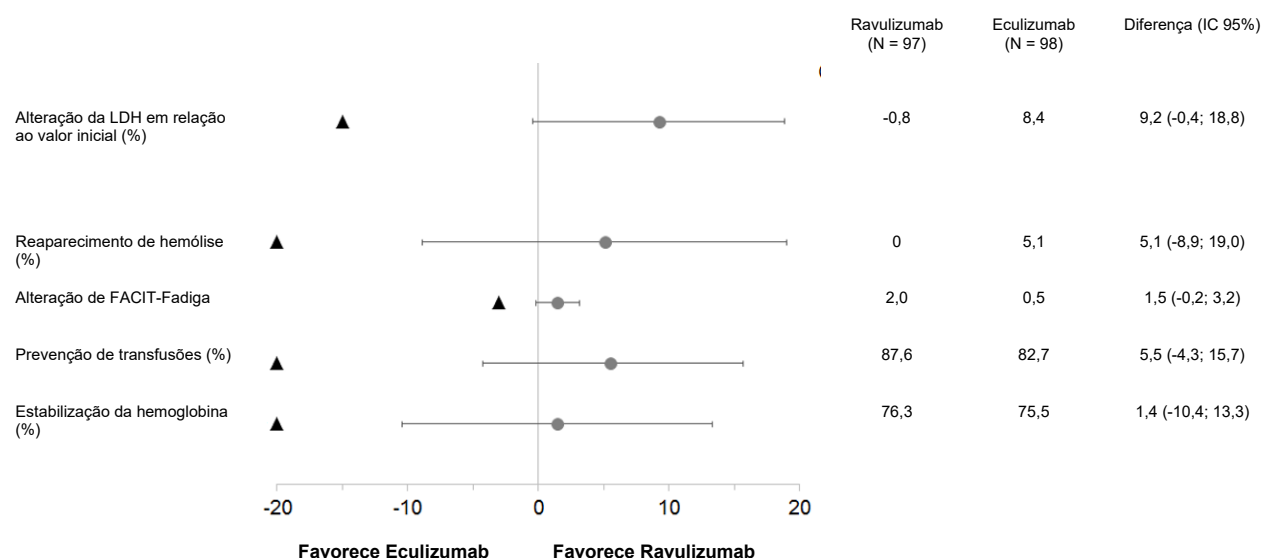
^a Com base na anamnese.

^b A categoria “Outras” incluiu neutropenia, disfunção renal e trombopenia, assim como várias outras afeções.

O critério de avaliação primário foi a hemólise medida pela alteração em percentagem da LDH desde o início. Os critérios de avaliação secundários incluíram a proporção de doentes com reaparecimento de hemólise, a alteração da qualidade de vida (FACIT-Fadiga), a prevenção de transfusões e a proporção de doentes com estabilização da hemoglobina.

O ravulizumab foi não inferior em comparação com o eculizumab para o critério de avaliação primário, a alteração em percentagem da LDH desde o início até ao dia 183, bem como para os 4 critérios de avaliação secundários (Figura 2).

Figura 2: Análise dos critérios de avaliação primário e secundários – Conjunto completo de análises (estudo com exposição prévia ao eculizumab)



Nota: O triângulo preto indica as margens de não inferioridade e os pontos cinzentos indicam estimativas pontuais.

Nota: LDH = desidrogenase láctica, IC = intervalo de confiança.

A análise final da eficácia do estudo incluiu todos os doentes alguma vez tratados com ravulizumab (n = 192) e com uma duração mediana de tratamento de 968 dias. A análise final confirmou que as respostas ao tratamento com ravulizumab, observadas durante o Período de Avaliação Primário mantiveram-se durante toda a duração do estudo.

Síndrome hemolítica urémica atípica (SHUa)

Estudo em doentes adultos com SHUa (ALXN1210-aHUS-311)

O estudo em adultos foi um estudo de fase 3, multicêntrico, de braço único, conduzido em doentes com SHUa documentada sem exposição prévia a tratamento com inibidores do complemento antes da entrada no estudo, e com evidência de microangiopatia trombótica (MAT). O estudo consistiu num período de avaliação inicial de 26 semanas, sendo que os doentes podiam entrar num período de extensão de até 4,5 anos.

Foram incluídos um total de 58 doentes com SHUa documentada. Os critérios de inclusão excluíram doentes que apresentassem MAT, devido a uma deficiência de desintegrina e metaloproteínase com um domínio de trombospondina tipo 1, membro 13 (ADAMTS13) ou síndrome hemolítica urémica relacionada com a toxina Shiga de *Escherichia coli* (SHU STEC) e um defeito genético do metabolismo da cobalamina C. Dois doentes foram excluídos do conjunto de análise completo devido a um diagnóstico confirmado de SHU STEC. Noventa e três por cento dos doentes apresentavam sinais extra-renais (cardiovascular, pulmonar, sistema nervoso central, gastrointestinal, pele, musculoesquelético) ou sintomas de SHUa no início do estudo.

A Tabela 12 apresenta os dados demográficos e as características iniciais dos 56 doentes adultos incluídos no estudo ALXN1210-aHUS-311 e que constituíram o conjunto de análise completo.

Tabela 12: Características iniciais no estudo com adultos

Parâmetro	Estatística	Ravulizumab (N = 56)
Idade aquando da primeira perfusão (anos)	Média (DP) Min., max.	42,2 (14,98) 19,5; 76,6
Sexo Masculino	n (%)	19 (33,9)

Raça	n (%)	
Asiática		15 (26,8)
Branca		29 (51,8)
Desconhecida/outra		12 (21,4)
Antecedentes de transplante	n (%)	8 (14,3)
Plaquetas (10 ⁹ /l) sangue	n	56
	Média (min., max.)	95,25 (18; 473)
Hemoglobina (g/l) sangue	n	56
	Média (min., max.)	85,00 (60,5; 140)
LDH (U/l) sérica	n	56
	Média (min., max.)	508,00 (229,5; 3249)
TFGe (ml/min/1,73 m ²)	n (%)	55
	Média (min., max.)	10,00 (4; 80)
Doentes em diálise	N (%)	29 (51,8)
Doentes pós-parto	N (%)	8 (14,3)

Nota: as percentagens baseiam-se no número total de doentes.

Abreviaturas: TFGe = taxa de filtração glomerular estimada; LDH = desidrogenase láctica; max. = máximo; min. = mínimo.

O critério de avaliação primário foi a resposta completa da MAT durante o período de avaliação inicial de 26 semanas, conforme evidenciado pela normalização dos parâmetros hematológicos (contagem de plaquetas $\geq 150 \times 10^9/l$ e LDH ≤ 246 U/l) e uma melhoria $\geq 25\%$ da creatinina sérica em relação aos valores no início do estudo. Os doentes tinham de cumprir cada um dos critérios de resposta completa da MAT em 2 avaliações separadas obtidas com um intervalo de, pelo menos, 4 semanas (28 dias) e qualquer valor obtido no intervalo das mesmas.

Observou-se uma resposta completa da MAT em 30 dos 56 doentes (53,6%) durante o período de avaliação inicial de 26 semanas, conforme apresentado na Tabela 13.

Tabela 13: Resposta completa da MAT e análise das componentes da resposta completa da MAT para o período de avaliação inicial de 26 semanas (ALXN1210–aHUS-311)

	Total	Respondedor	
		n	Proporção (IC 95%) ^a
Resposta completa da MAT	56	30	0,536 (0,396; 0,675)
Componentes da resposta completa da MAT			
Normalização da contagem de plaquetas	56	47	0,839 (0,734; 0,944)
Normalização da LDH	56	43	0,768 (0,648; 0,887)
Melhoria $\geq 25\%$ da creatinina sérica desde o início do estudo	56	33	0,589 (0,452; 0,727)
Normalização hematológica	56	41	0,732 (0,607; 0,857)

^a Os IC de 95% para a proporção basearam-se no método de aproximação assintótico de Gauss com correção de continuidade.

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; LDH = desidrogenase láctica; MAT = microangiopatia trombótica.

Foi observada uma resposta completa da MAT em seis doentes adicionais durante o período de extensão nos dias 169, 302, 401, 407, 1247 e 1359, o que resultou numa resposta completa global da MAT em 36 dos 56 doentes (64,3%; IC 95%: 50,8%; 77,7%) até ao fim do estudo. A resposta da componente individual aumentou para 48 (85,7%; IC 95%: 75,7%; 95,8%) doentes para a normalização da contagem de plaquetas, 49 (87,5%; IC 95%: 77,9%; 97,1%) doentes para a normalização da LDH e 37 (66,1%; IC 95%: 52,8%; 79,4%) doentes para a melhoria da função renal.

A mediana do tempo até se atingir uma resposta completa da MAT foi de 86 dias (7 a 1359 dias). Observou-se um aumento rápido da contagem média de plaquetas após o início do ravulizumab, aumentando de $118,52 \times 10^9/l$ no início do estudo para $243,54 \times 10^9/l$ no dia 8, e permanecendo acima de $227 \times 10^9/l$ em todas as visitas subsequentes no período de avaliação inicial (26 semanas). Analogamente, o valor médio da LDH diminuiu ao longo dos primeiros 2 meses de tratamento, em

relação ao valor no início do estudo, e manteve-se ao longo da duração do período de avaliação inicial (26 semanas).

Mais de dois terços da população de doentes que estavam maioritariamente no estadio 4 ou 5 de DRC no início do estudo, tinham melhorado em 1 ou mais estadios de DRC no dia 743 do estudo. A melhoria na função renal, tal como medida pela TFG_e, continuou estável até ao fim do estudo. O estadio de doença renal crónica continuou a melhorar em muitos doentes (19/30) após atingirem uma resposta completa da MAT durante o período de avaliação inicial de 26 semanas.

Dos 27 doentes que não necessitavam de diálise na entrada no estudo, 19 doentes permaneceram sem necessidade de diálise durante todo o período do estudo e 8 doentes iniciaram a diálise durante o estudo, com 2 desses doentes a descontinuar a diálise durante o estudo. Um dos doentes que descontinuaram a diálise durante o período de extensão do estudo, reiniciou a diálise, tendo prosseguido com a mesma até à conclusão do estudo.

Tabela 14: Resultados secundários da eficácia para o período de avaliação inicial de 26 semanas do estudo ALXN1210-aHUS-311

Parâmetro	Estudo ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
Parâmetros Hematológicos da MAT, dia 183	Valor observado (n = 48)	Alteração desde a base (n = 48)
Plaquetas (10 ⁹ /l) sangue		
Média (DP)	237,96 (73,528)	114,79 (105,568)
Mediana	232,00	125,00
LDH (U/l) sérica		
Média (DP)	194,46 (58,099)	-519,83 (572,467)
Mediana	176,50	-310,75
Aumento da hemoglobina ≥ 20 g/l desde o início do estudo com um resultado confirmatório durante o período de avaliação inicial		
n/m	40/56	
Proporção (IC 95%)**	0,714 (0,587; 0,842)	
Alteração do estadio da DRC desde o início do estudo, dia 183		
Melhorou ^a		
n/m	32/47	
Proporção (IC 95%)*	0,681 (0,529; 0,809)	
Piorou ^b		
n/m	2/13	
Proporção (95% IC)*	0,154 (0,019; 0,454)	
TFG _e (ml/min/1,73 m ²), dia 183	Valor observado (n = 48)	Alteração desde o início do estudo (n = 47)
Média (DP)	51,83 (39,162)	34,80 (35,454)
Mediana	40,00	29,00

Nota: n: número de doentes com dados disponíveis para uma avaliação específica na visita do dia 183. m: número de doentes que cumprem determinados critérios. O estadio de doença renal crónica (DRC) é classificado com base nas classificações da *National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage*. O estadio 5 é considerado a pior categoria, ao passo que o estadio 1 é considerado a melhor categoria. A linha de base (início do estudo) é derivada tendo em conta a última TFG_e disponível antes de iniciar o tratamento. Melhorou/Piorou: em comparação com o estadio de DRC no início do estudo. *Os intervalos de confiança de 95% (IC 95%) têm por base os limites de confiança exatos utilizando o método de Clopper-Pearson. ^aExclui os doentes com DRC de estadio 1 no início do estudo, uma vez que não podem melhorar. ^bExclui os doentes de estadio 5 no início do estudo, uma vez que não podem piorar.

Abreviaturas: TFG_e = taxa de filtração glomerular estimada; LDH = desidrogenase láctica; MAT = microangiopatia trombótica.

A análise final da eficácia do estudo, que incluiu todos os doentes tratados com ravulizumab durante uma duração mediana de tratamento de 130,36 semanas, confirmou que as respostas ao tratamento com ravulizumab observadas durante o período de avaliação primário mantiveram-se durante a duração do estudo.

Miastenia gravis generalizada (MGg)

Estudo em doentes adultos com MGg

A eficácia e a segurança do ravulizumab em doentes adultos com MGg foi avaliada num estudo de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo (ALXN1210-MG-306). Os doentes que participaram neste estudo foram subsequentemente autorizados a entrar num período de extensão sem ocultação durante o qual todos os doentes receberam ravulizumab.

Os doentes com MGg (diagnosticada há, pelo menos, 6 meses) com um teste serológico positivo para anticorpos anti-recetor da acetilcolina (AChR), uma classificação clínica de classe II a IV da MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*) e sintomatologia restante, conforme evidenciada por uma pontuação total na escala de Atividades da Vida Diária na Miastenia Gravis (*Myasthenia Gravis Activities of Daily Living* - MG-ADL) ≥ 6 foram aleatorizados de modo a receber ravulizumab (N = 86) ou placebo (N = 89). Foi permitido aos doentes que estava a receber terapêuticas imunossupressoras (corticosteroides, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, micofenolato de mofetilo ou tacrolimus) continuarem com a terapêutica durante o estudo. Além disso, foi permitida terapêutica de alívio (incluindo corticosteroides em dose elevada, TP/PP ou IgIV) se um doente apresentasse deterioração clínica, conforme definido no protocolo do estudo.

Um total de 162 (92,6%) doentes completaram o período de estudo aleatorizado e controlado, de 26 semanas, ALXN1210-MG-306. As características dos doentes no início do estudo estão apresentadas na Tabela 15. A maioria (97%) dos doentes incluídos no estudo tinham sido tratados com, pelo menos, uma terapêutica imunomoduladora, incluindo terapêuticas imunossupressoras, TP/PP ou IgIV nos últimos dois anos antes do recrutamento.

Tabela 15: Características da doença no início do estudo do estudo ALXN1210-MG-306

Parâmetro	Estatísticas	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Sexo	n (%)		
Masculino		44 (49,4)	42 (48,8)
Feminino		45 (50,6)	44 (51,2)
Idade aquando da primeira dose do fármaco em estudo (anos)	Média (DP) (min, max)	53,3 (16,05) (20; 82)	58,0 (13,82) (19; 79)
Idosos (≥ 65 anos de idade) aquando da entrada no estudo	n (%)	24 (27,0)	30 (34,9)
Duração da MG desde o diagnóstico (anos)	Média (DP) (min, max) Mediana	10,0 (8,90) (0,5; 36,1) 7,6	9,8 (9,68) (0,5; 39,5) 5,7
Pontuação da MG-ADL no início do estudo	Média (DP) (min, max) Mediana	8,9 (2,30) (6,0; 15,0) 9,0	9,1 (2,62) (6,0; 24,0) 9,0
Pontuação da QMG no início do estudo	Média (DP) (min, max) Mediana	14,5 (5,26) (2,0; 27,0) 14,0	14,8 (5,21) (6,0; 39,0) 15,0
Classificação da MGFA no início do estudo	n (%)		
Classe II (fraqueza ligeira)		39 (44)	39 (45)
Classe III (fraqueza moderada)		45 (51)	41 (48)
Classe IV (fraqueza grave)		5 (6)	6 (7)
Qualquer intubação anterior desde o diagnóstico (Classe V da MGFA)	n (%)	9 (10,1)	8 (9,3)
Número de doentes com crises anteriores de MG desde o diagnóstico^a	n (%)	17 (19,1)	21 (24,4)
Número de terapêuticas imunossupressoras estáveis^b aquando da entrada no estudo	n (%)		
0		8 (9,0)	10 (11,6)
1		34 (38,2)	40 (46,5)
≥ 2		47 (52,8)	36 (41,9)

^a A informação anterior sobre crises de MG foi recolhida como parte dos antecedentes clínicos e não foi avaliada conforme a definição do protocolo clínico.

^b As terapêuticas imunossupressoras incluem corticosteroides, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, micofenolato de mofetilo ou tacrolímus.

Abreviaturas: max = máximo; min = mínimo; MG = miastenia gravis; MG-ADL = Atividades da Vida Diária na Miastenia Gravis; MGFA = *Myasthenia Gravis Foundation of America*; QMG = Miastenia Gravis Quantitativa; DP = desvio padrão

O critério de avaliação primário foi a alteração na pontuação total da MG-ADL desde o início do estudo até à semana 26.

Os critérios de avaliação secundários, que também avaliavam as alterações desde o início do estudo até à semana 26, incluíram a alteração na pontuação total da Miastenia Gravis Quantitativa (QMG), a proporção de doentes com melhorias de, pelo menos, 5 e 3 pontos nas pontuações totais da QMG e da MG-ADL, respetivamente, assim como, alterações nas avaliações da qualidade de vida.

O ravulizumab demonstrou uma alteração estatisticamente significativa na pontuação total da MG-ADL em comparação com o placebo. Os resultados dos critérios de avaliação primário e secundários estão apresentados na Tabela 16.

Tabela 16: Análise dos critérios de avaliação primário e secundário da eficácia

Critérios de avaliação da eficácia na semana 26	Placebo (N = 89) Média dos mínimos quadrados (MQ) (EPM)	Ravulizumab (N = 86) Média MQ (EPM)	Estatística para comparação	Efeito do tratamento (IC 95%)	Valor de <i>p</i> (utilizando medidas repetidas de efeito misto)
MG-ADL	-1,4 (0,37)	-3,1 (0,38)	Diferença na alteração em relação ao início do estudo	-1,6 (-2,6; -0,7)	0,0009
QMG	-0,8 (0,45)	-2,8 (0,46)	Diferença na alteração em relação ao início do estudo	-2,0 (-3,2; -0,8)	0,0009
MG-QoL15r	-1,6 (0,70)	-3,3 (0,71)	Diferença na alteração em relação ao início do estudo	-1,7 (-3,4; 0,1)	0,0636
Neuro-QoL-fadiga	-4,8 (1,87)	-7,0 (1,92)	Diferença na alteração em relação ao início do estudo	-2,2 (-6,9; 2,6)	0,3734 ^a

^a O critério de avaliação não foi formalmente testado em termos de significado estatístico; foi comunicado um valor de *p* nominal.

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; MQ = mínimos quadrados; MG-ADL = escala de Atividades da Vida Diária na Miastenia Gravis; MG-QoL15r = escala de qualidade de vida da Miastenia Gravis de 15 itens revista; Neuro-QoL-fadiga = Qualidade de Vida Neurológica-Fadiga; QMG = Miastenia Gravis Quantitativa; EPM = erro padrão da média.

No estudo ALXN1210-MG-306, um respondedor clínico, em termos de pontuação total da MG-ADL, foi definido como tendo uma melhoria de, pelo menos, 3 pontos. A proporção de respondedores clínicos na semana 26 foi de 56,7% para o ravulizumab em comparação com 34,1% para o placebo (*p* nominal = 0,0049). Um respondedor clínico, em termos de pontuação total de QMG, foi definido como tendo uma melhoria de, pelo menos, 5 pontos. A proporção de respondedores clínicos na semana 26 foi de 30,0% para o ravulizumab em comparação com 11,3% para o placebo (*p* = 0,0052).

A Tabela 17 apresenta uma perspetiva global dos doentes com deterioração clínica e dos doentes com necessidade de terapêutica de alívio, ao longo do período aleatorizado e controlado de 26 semanas.

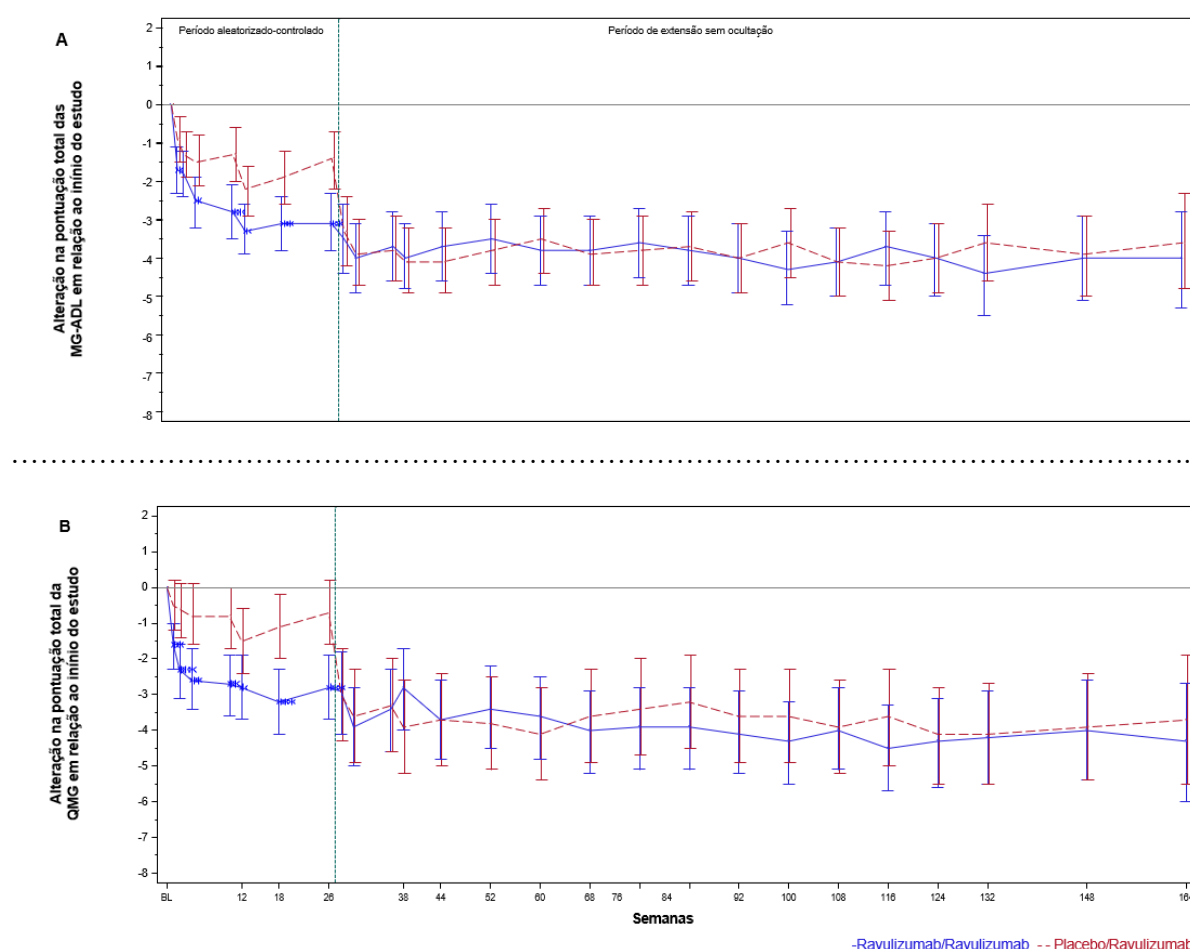
Tabela 17: Deterioração clínica e terapêutica de alívio

Variável	Estatística	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Número total de doentes com deterioração clínica	n (%)	15 (16,9)	8 (9,3)
Número total de doentes com necessidade de terapêutica de alívio ^a	n (%)	14 (15,7)	8 (9,3)

^a A terapêutica de alívio incluía corticosteroides em doses elevadas, troca de plasma/plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa.

O efeito do tratamento continuou sustentado nos doentes que receberam inicialmente ULTOMIRIS durante o período aleatorizado e controlado e que continuaram a receber ULTOMIRIS durante um máximo de 164 semanas do período de extensão sem ocultação (Figura 3). Nos doentes que receberam inicialmente placebo durante o período aleatorizado e controlado de 26 semanas e que iniciaram o tratamento com ULTOMIRIS durante o período de extensão sem ocultação, observou-se uma resposta rápida e sustentada ao tratamento em todos os critérios de avaliação, incluindo a MG-ADL e QMG (Figura 3), durante uma duração mediana de tratamento de cerca de 2 anos.

Figura 3: Alteração na pontuação total (A) da MG-ADL e na pontuação total (B) da QMG desde o início do período aleatorizado e controlado até à semana 164 (média e IC 95%)



Nota: os valores do período aleatorizado e controlado baseiam-se em dados de 175 doentes; os valores do período de extensão sem ocultação baseiam-se em dados de 161 doentes.

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; MG-ADL = Atividades da Vida Diária na Miastenia Gravis;
QMG = Miastenia Gravis Quantitativa

No período de extensão sem ocultação do estudo, os clínicos tinham a opção de ajustar as terapêuticas imunossupressoras. No final do período de extensão sem ocultação (a duração mediana do tratamento com ULTOMIRIS durante o período aleatorizado e controlado e o período de extensão sem ocultação foi de 759 dias), 30,1% dos doentes reduziram a sua dose diária de terapêutica com corticosteroides e 12,4% dos doentes pararam a terapêutica com corticosteroides. A razão mais frequente para a alteração nas terapêuticas com corticosteroides foi a melhoria nos sintomas da MG durante o tratamento com ravulizumab.

Doença do espectro da neuromielite ótica (NMO)

Estudo em doentes adultos com NMO

A eficácia do ravulizumab em doentes adultos com NMO com anticorpos positivos anti-AQP4 foi avaliada num estudo clínico global, sem ocultação (ALXN1210-NMO-307).

O estudo ALXN1210-NMO-307 incluiu 58 doentes adultos com NMO, com teste serológico positivo para anticorpos anti-AQP4, pelo menos, 1 recaída nos 12 meses anteriores ao Período de Rastreio e uma pontuação ≤ 7 na escala de estado de incapacidade expandida (*Expanded Disability Status Scale* - EDSS). Não era necessário ter havido tratamento anterior com terapêuticas imunossupressoras (TIS) para a inclusão e 51,7% dos doentes estavam a fazer ravulizumab em monoterapia. Era permitido aos doentes que estavam a receber TIS selecionadas (i.e., corticosteroides, azatioprina, micofenolato de mofetil, tacrolímus) continuarem com a terapêutica em associação com o ravulizumab, desde que recebessem uma dose estável até chegarem à semana 106 do estudo. Além disso, era permitida terapêutica aguda para o tratamento de uma recaída (incluindo corticosteroides em doses elevadas, TP/PF e IgIV) se um doente tivesse uma recaída durante o estudo.

Os doentes incluídos no estudo tinham uma idade média de 47,4 anos (intervalo dos 18 aos 74 anos) e a maior parte era do sexo feminino (90%). A idade mediana da apresentação clínica inicial da NMO era de 42,5 anos, variando entre os 16 aos 73 anos. As características da doença no início do estudo estão apresentadas na Tabela 18.

Tabela 18: Antecedentes de doença e características do doente no início do estudo ALXN1210-NMO-307

Variável	Estatística	ALXN1210-NMO-307 Ravulizumab (N = 58)
Tempo desde a apresentação clínica inicial da NMO até à primeira dose do medicamento em estudo (anos)	Média (DP)	5,2 (6,38)
	Mediana	2,0
	Min, max	0,19; 24,49
Antecedentes de TRA nos 24 meses anteriores ao rastreio	Média (DP)	1,87 (1,59)
	Mediana	1,44
	Min, max	0,5; 6,9
Pontuação no HAI no início do estudo	Média (DP)	1,2 (1,42)
	Mediana	1,0
	Min, max	0; 7
Pontuação na EDSS no início do estudo	Média (DP)	3,30 (1,58)
	Mediana	3,25
	Min, max	0,0; 7,0
Quaisquer antecedentes de utilização de rituximab	n (%)	21 (36,2)
Número de doentes que estavam a receber uma dose estável de corticosteroides apenas aquando da entrada no estudo	n (%)	12 (20,7)
Número de doentes que não estavam a receber qualquer TIS aquando da entrada no estudo	n (%)	30 (51,7)

Abreviaturas: TRA = taxa de recaída anualizada; EDSS = Escala de Estado de Incapacidade Expandida; HAI = Índice de Deambulação de Hauser; TIS = terapêutica imunossupressora; Max = máximo; Min = mínimo; NMO = doença do espectro da neuromielite ótica; DP = desvio padrão.

O parâmetro de avaliação primário do estudo ALXN1210-NMO-307 foi o tempo até à primeira recaída adjudicada no ensaio, conforme determinado por uma comissão de adjudicação independente. Não se observou qualquer recaída adjudicada no ensaio nos doentes tratados com ravulizumab durante o Período de Tratamento Primário. Todos os doentes tratados com ravulizumab continuaram sem recaídas ao longo do seguimento mediano de 90,93 semanas. Os doentes tratados com ravulizumab apresentaram um resultado consistente para o parâmetro de avaliação primário de ausência de recaída, com ou sem tratamento concomitante com TIS.

O ravulizumab não foi estudado no tratamento agudo de recaídas em doentes com NMO.

População pediátrica

Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)

Estudo em doentes pediátricos com HPN (ALXN1210-PNH-304)

O estudo pediátrico (ALXN1210-PNH-304) é um estudo de fase 3, multicêntrico, sem ocultação conduzido em doentes pediátricos com HPN tratados com eculizumab e previamente não tratados com inibidores do complemento. Com base em resultados interinos, um total de 13 doentes pediátricos com HPN completaram o tratamento com ravulizumab durante o período de avaliação primário (26 semanas) do estudo ALXN1210-PNH-304. Cinco dos 13 doentes nunca tinham sido tratados com um inibidor do complemento e 8 doentes receberam tratamento com eculizumab antes da entrada para o estudo.

A maior parte dos doentes tinham entre 12 e 17 anos de idade aquando da primeira perfusão (média: 14,4 anos), com 2 doentes com menos de 12 anos de idade (11 anos e 9 anos de idade). Oito dos 13 doentes eram do sexo feminino. O peso médio no início do estudo era de 56 kg, variando

entre os 37 e 72 kg. A Tabela 19 apresenta os antecedentes de doença no início do estudo e as características dos doentes pediátricos incluídos no estudo ALXN1210-PNH-304.

Tabela 19: Antecedentes de doença e características no início do estudo (conjunto de análise completo)

Variável	Doentes sem tratamento anterior com um inibidor do complemento (N = 5)	Doentes tratados com eculizumab (N = 8)
Tamanho total do clone de eritrócitos na HPN (%)	(N = 4)	(N = 6)
Mediana (min, max)	40,05 (6,9; 68,1)	71,15 (21,2; 85,4)
Tamanho total do clone de granulócitos na HPN (%)		
Mediana (min, max)	78,30 (36,8; 99,0)	91,60 (20,3; 97,6)
Número de doentes com transfusões de concentrado eritrocitário/sangue completo no período de 12 meses antes da primeira dose, n (%)	2 (40,0)	2 (25,0)
Número de transfusões de concentrado eritrocitário/sangue completo no período de 12 meses antes da primeira dose		
Total	10	2
Mediana (min, max)	5,0 (4; 6)	1,0 (1; 1)
Unidades de concentrado eritrocitário/sangue completo transfundidas no período de 12 meses antes da primeira dose		
Total	14	2
Mediana (min, max)	7,0 (3; 11)	2,0 (2; 2)
Doentes com quaisquer afeções associadas à HPN antes da obtenção do consentimento informado, n (%)	5 (100)	8 (100)
Anemia	2 (40,0)	5 (62,5)
Hematúria ou hemoglobinúria	2 (40,0)	5 (62,5)
Anemia aplástica	3 (60,0)	1 (12,5)
Insuficiência renal	2 (40,0)	2 (25,0)
Outras ^a	0	1 (12,5)
Níveis de LDH pré-tratamento (U/l)		
Mediana (min, max)	588,50 (444; 2269,7)	251,50 (140,5; 487)

^a Outras afeções associadas à HPN foram notificadas como “enfarte renal e esplênico” e “lesões múltiplas relacionadas com processos embólicos”.

Nota: As percentagens baseavam-se no número total de doentes em cada coorte.

Abreviaturas: LDH = lactato desidrogenase; max = máximo; min = mínimo; HPN = hemoglobinúria paroxística noturna.

Os doentes receberam uma dose de carga de ravulizumab no dia 1, com base no peso corporal, seguida de tratamento de manutenção no dia 15 e uma vez de 8 em 8 semanas (q8w) daí em diante, para os doentes com um peso ≥ 20 kg, ou uma vez de 4 em 4 semanas (q4w) para os doentes com um peso < 20 kg. Para os doentes que entraram para o estudo com terapêutica com eculizumab, o dia 1 do tratamento em estudo estava planeado para ocorrer 2 semanas a partir da última dose de eculizumab do doente.

O regime posológico de ravulizumab com base no peso proporcionou uma inibição imediata, completa e sustida do complemento terminal durante todo o período de avaliação primário de 26 semanas, independentemente da experiência anterior com eculizumab. Após o início do tratamento com ravulizumab, foram atingidas concentrações séricas terapêuticas de ravulizumab no estado de equilíbrio imediatamente após a primeira dose, e as mesmas mantiveram-se durante todo o período de avaliação primário de 26 semanas em ambas as coortes. Não houve quaisquer acontecimentos de reativação de hemólise no estudo e nenhum doente apresentou níveis de C5 livre após o início do estudo superiores a 0,5 µg/ml.

A alteração percentual média da LDH em relação ao início do estudo foi de -47,91% no dia 183, na coorte previamente não tratada com um inibidor do complemento, e a mesma permaneceu estável na coorte tratada com eculizumab durante o período de avaliação primário de 26 semanas. Sessenta por

cento (3/5) dos doentes não previamente tratados com um inibidor do complemento e 75% (6/8) dos doentes tratados com eculizumab conseguiram a estabilização da hemoglobina na semana 26, respetivamente. Durante o período de avaliação primário de 26 semanas, evitaram-se transfusões em 84,6% (11/13) dos doentes.

Estes resultados de eficácia interinos estão apresentados na Tabela 20 abaixo.

Tabela 20: Resultados de eficácia do estudo pediátrico em doentes com HPN (ALXN1210-PNH-304) – período de avaliação primário de 26 semanas

Parâmetro de avaliação	Ravulizumab (Sem experiência, N = 5)	Ravulizumab (Troca, N = 8)
Alteração percentual da LDH em relação ao início do estudo Média (DP)	-47,91 (52,716)	4,65 (44,702)
Transfusão evitada Percentagem (IC 95%)	60,0 (14,66; 94,73)	100,0 (63,06; 100,00)
Estabilização da hemoglobina Percentagem (IC 95%)	60,0 (14,66; 94,73)	75 (34,91; 96,81)
Reativação da hemólise (%)	0	0

Abreviaturas: LDH = lactato desidrogenase

Os resultados da eficácia a longo prazo até ao fim do estudo, ao longo de uma duração mediana de tratamento de 915 dias, resultaram em respostas sustidas ao tratamento em doentes pediátricos com HPN.

Com base nos dados destes resultados interinos, a eficácia do ravulizumab em doentes pediátricos com HPN parece ser semelhante à que se observou nos doentes adultos com HPN.

Síndrome hemolítica urémica atípica (SHUa)

A utilização de Ultomiris em doentes pediátricos para o tratamento da SHUa é suportada pelos resultados de um estudo clínico pediátrico (foram incluídos um total de 31 doentes com SHUa documentada. Vinte e oito (28) doentes com idades entre os 10 meses a 17 anos foram incluídos no conjunto de análise completo).

Estudo em doentes pediátricos com SHUa (ALXN1210 aHUS 312)

O estudo pediátrico foi um estudo de fase 3, multicêntrico, de braço único, com a duração de 26 semanas, conduzido em doentes pediátricos e era permitido aos doentes entrarem num período de extensão durante um máximo de 4,5 anos.

Foram incluídos um total de 24 doentes sem exposição prévia ao eculizumab e com diagnóstico documentado de SHUa e evidência de MAT, dos quais 20 foram incluídos no conjunto de análise completo. Os critérios de elegibilidade excluíram doentes que apresentassem MAT devido a uma deficiência de desintegrina e metaloproteínase com um domínio de trombospondina tipo 1, membro 13 (ADAMTS13) e SHU STEC e um defeito genético do metabolismo da cobalamina C. Quatro doentes receberam 1 ou 2 doses, tendo de seguida descontinuado, sendo excluídos do conjunto de análise completo por falta de confirmação de elegibilidade para SHUa. O peso geral médio no início do estudo foi de 21,2 kg; a maioria dos doentes encontrava-se na categoria de peso ≥ 10 a < 20 kg. A maioria dos doentes (70,0%) tinha sinais extra-renais pré-tratamento (cardiovascular, pulmonar, sistema nervoso central, gastrointestinal, pele, musculoesquelético) ou sintomas de SHUa no início do estudo. No início do estudo, 35,0% (n = 7) dos doentes apresentavam DRC de estadio 5.

Foram incluídos no total 10 doentes que passaram do eculizumab para o ravulizumab, que tinham um diagnóstico documentado de SHUa e evidência de MAT. Os doentes tinham de ter resposta clínica ao eculizumab antes da inclusão (i.e., LDH $< 1,5 \times$ LSN e contagem de plaquetas $\geq 150.000/\mu\text{l}$ e TFG > 30 ml/min/1,73m²). Consequentemente, não existe informação sobre a utilização do ravulizumab em doentes refratários ao eculizumab.

A Tabela 21 apresenta as características iniciais dos doentes pediátricos incluídos no estudo ALXN1210-aHUS-312.

Tabela 21: Dados demográficos e características iniciais no estudo ALXN1210-aHUS-312

Parâmetro	Estatística	Ravulizumab (S. exp., N = 20)	Ravulizumab (Troca, N = 10)
Categoria de idade (anos) aquando da primeira perfusão	n (%)	4 (20,0)	1 (10,0)
Nascimento a < 2 anos		9 (45,0)	1 (10,0)
2 a < 6 anos		5 (25,0)	1 (10,0)
6 a < 12 anos		2 (10,0)	7 (70,0)
12 a < 18 anos			
Sexo	n (%)		
Masculino		8 (40,0)	9 (90,0)
Raça ^a	n (%)		
Nativo americano ou nativo do Alasca		1 (5,0)	0 (0,0)
Asiático		5 (25,0)	4 (40,0)
Negro ou afro-americano		3 (15,0)	1 (10,0)
Branco		11 (55,0)	5 (50,0)
Desconhecida		1 (5,0)	0 (0,0)
Antecedentes de transplante	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Plaquetas (10 ⁹ /l) sangue	Mediana (min., max.)	51,25 (14; 125)	281,75 (207; 415,5)
Hemoglobina (g/l)	Mediana (min., max.)	74,25 (32; 106)	132,0 (114,5; 148)
LDH (U/l)	Mediana (min., max.)	1963,0 (772; 4985)	206,5 (138,5; 356)
TFGe (ml/min/1,73 m ²)	Mediana (min., max.)	22,0 (10; 84)	99,75 (54; 136,5)
Diálise necessária no início do estudo	n (%)	7 (35,0)	0 (0,0)

Nota: as percentagens baseiam-se no número total de doentes.

^a Os doentes podem ter várias raças seleccionadas.

Abreviaturas: TFGe = taxa de filtração glomerular estimada; LDH = desidrogenase láctica; max. = máximo; min. = mínimo.

O critério de avaliação primário foi a resposta completa da MAT durante o período de avaliação inicial de 26 semanas, conforme evidenciado pela normalização dos parâmetros hematológicos (contagem de plaquetas $\geq 150 \times 10^9/l$ e LDH ≤ 246 U/l) e uma melhoria $\geq 25\%$ da creatinina sérica desde o início do estudo nos doentes sem exposição prévia ao eculizumab. Os doentes tinham de cumprir cada um dos critérios de resposta completa da MAT nas 2 avaliações separadas obtidas com um intervalo de, pelo menos, 4 semanas (28 dias) e qualquer valor obtido no intervalo das mesmas.

Observou-se uma resposta completa da MAT em 15 dos 20 doentes sem exposição prévia (75,0%) durante o período de avaliação inicial de 26 semanas, conforme apresentado na Tabela 22.

Tabela 22: Resposta completa da MAT e análise das componentes da resposta completa da MAT durante o período de avaliação inicial de 26 semanas (ALXN1210-aHUS-312)

	Total	Respondedor	
		n	Proporção (IC 95%) ^a
Resposta completa da MAT	20	15	0,750 (0,509; 0,913)
Componentes da resposta completa da MAT			
Normalização da contagem de plaquetas	20	19	0,950 (0,751; 0,999)
Normalização da LDH	20	18	0,900 (0,683; 0,988)
Melhoria $\geq 25\%$ da creatinina sérica desde o início do estudo	20	16	0,800 (0,563; 0,943)
Normalização hematológica	20	18	0,900 (0,683; 0,988)

^a Os IC de 95% para a proporção basearam-se no método de aproximação assintótico de Gauss com correção de continuidade.

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; LDH = desidrogenase láctica; MAT = microangiopatia trombótica.

Atingiu-se resposta completa da MAT durante o período de avaliação inicial com um tempo mediano de 30 dias (15 a 99 dias). Todos os doentes com resposta completa da MAT mantiveram-na durante o período de avaliação inicial com melhorias contínuas observadas na função renal. Observou-se um aumento médio da contagem de plaquetas rapidamente após o início do ravulizumab, aumentando de $71,70 \times 10^9/l$ no início do estudo para $302,41 \times 10^9/l$ no dia 8 e permanecendo acima de $304 \times 10^9/l$ em todas as visitas subsequentes após o dia 22 no período de avaliação inicial (26 semanas).

Foi observada uma resposta completa da MAT em três doentes adicionais durante o período de extensão no dia 295 para 2 doentes e no dia 351 para 1 doente, resultando na obtenção de resposta completa da MAT em 18 dos 20 doentes pediátricos (90%; IC 95%: 68,3%; 98,8%) até ao fim do estudo. A resposta da componente individual aumentou para 19 em 20 (95,0%; IC 95%: 75,1%; 99,9%) doentes para a normalização da contagem de plaquetas, 19 em 20 (95,0%; IC 95%: 75,1%; 99,9%) doentes para a normalização da LDH e 18 em 20 (90,0%; IC 95%: 68,3%; 98,8%) doentes para a melhoria da função renal.

Os 7 doentes que precisavam de diálise aquando da entrada no estudo puderam descontinuar a diálise, 6 dos quais conseguiram fazê-lo ao dia 36. Nenhum doente iniciou ou reiniciou a diálise durante o estudo. Para os 16 doentes com dados disponíveis no início do estudo e na semana 52 (dia 351), todos apresentaram melhoria do estadió da doença renal crónica (DRC) comparado com o início do estudo. Os doentes com dados disponíveis até ao fim do estudo continuaram a apresentar melhorias ou ausência de alterações do estadió da DRC. A melhoria na função renal, tal como medido pela TFG_e, continuou estável até ao fim do estudo. A Tabela 23 resume os resultados secundários da eficácia para o estudo ALXN1210-aHUS-312.

Tabela 23: Resultados secundários da eficácia para o período de avaliação inicial de 26 semanas do estudo ALXN1210-aHUS-312

Parâmetros	Estudo ALXN1210-aHUS-312 (N = 20)	
Parâmetros Hematológicos da MAT, dia 183	Valor observado (n = 17)	Alteração desde o início do estudo (n = 17)
Plaquetas ($10^9/l$) sangue	304,94 (75,711)	245,59 (91,827)
Média (DP)	318,00	247,00
Mediana		
LDH (U/l) sérica	262,41 (59,995)	-2044,13 (1328,059)
Média (DP)	247,00	-1851,50
Mediana		
Aumento da hemoglobina ≥ 20 g/l desde o início do estudo com resultado confirmatório durante o período de avaliação inicial		
n/m	17/20	
proporção (IC 95%)*	0,850 (0,621; 0,968)	

Parâmetros	Estudo ALXN1210-aHUS-312 (N = 20)	
Alteração do estadió da DRC desde o início do estudo, dia 183		
Melhorou ^a		
n/m	15/17	
Proporção (IC 95%)*	0,882 (0,636; 0,985)	
Piorou ^b		
n/m	0/11	
Proporção (IC 95%)*	0,000 (0,000; 0,285)	
TFGe (ml/min/1,73 m ²), dia 183	Valor observado (n = 17)	Alteração desde o início do estudo (n = 17)
Média (DP)	108,5 (56,87)	85,4 (54,33)
Mediana	108,0	80,0

Nota: n: número de doentes com dados disponíveis para uma avaliação específica na visita do dia 183. m: número de doentes que cumprem determinados critérios. O estadió de doença renal crónica (DRC) é classificado com base nas classificações da *National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage*. O estadió 5 é considerado a pior categoria, ao passo que o estadió 1 é considerado a melhor categoria. O valor de base é derivado tendo em conta a última TFGe disponível antes de iniciar o tratamento. Melhorou/Piorou: em comparação com o estadió da DRC no início do estudo.

*Os intervalos de confiança (IC 95%) têm por base os limites de confiança exatos utilizando o método de Clopper-Pearson.

^aMelhorou exclui DRC de estadió 1 no início do estudo, uma vez que não podem melhorar. ^bPiorou exclui os doentes de estadió 5 no início do estudo, uma vez que não podem piorar.

Abreviaturas: TFGe = taxa de filtração glomerular estimada; LDH = desidrogenase láctica;

MAT = microangiopatia trombótica.

Nos doentes com exposição prévia ao eculizumab, a troca para o ravulizumab assegurou o controlo da doença, conforme evidenciado pelos parâmetros hematológicos e renais estáveis, sem impacto aparente na segurança.

A eficácia do ravulizumab no tratamento da SHUa parece ser semelhante nos doentes pediátricos e adultos. A análise final da eficácia do estudo, que incluiu todos os doentes pediátricos tratados com ravulizumab durante uma duração mediana de tratamento de 130,60 semanas, confirmou que as respostas ao tratamento com ravulizumab observadas durante o período de avaliação primário mantiveram-se durante a duração do estudo.

Miastenia gravis generalizada (MGg)

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Ultomiris em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da miastenia gravis (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Doença do espectro da neuromielite ótica (NMO)

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Ultomiris em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da NMO. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Como a via de administração do ravulizumab consiste numa perfusão intravenosa e a forma farmacêutica é uma solução, 100% da dose administrada é considerada biodisponível. Prevê-se que o tempo até à concentração máxima observada (t_{max}) seja no fim da perfusão ou pouco depois desta terminar. As concentrações terapêuticas do fármaco no estado estacionário são atingidas após a primeira dose.

Distribuição

O volume central médio (desvio padrão [DP]) e o volume de distribuição no estado de equilíbrio, em doentes adultos e pediátricos com HPN ou SHUa e em doentes adultos com MGg ou NMO, estão apresentados na Tabela 24.

Biotransformação e eliminação

Como anticorpo monoclonal na forma de uma imunoglobulina gama (IgG), prevê-se que o ravulizumab seja metabolizado da mesma maneira que qualquer IgG endógena (por degradação em pequenos péptidos e aminoácidos através de vias catabólicas) e seja sujeito a uma eliminação semelhante. O ravulizumab contém apenas aminoácidos de ocorrência natural e não tem metabolitos ativos conhecidos. Os valores médios (DP) da semivida de eliminação terminal e da depuração do ravulizumab em doentes adultos e pediátricos com HPN, em doentes adultos e pediátricos com SHUa e em doentes adultos com MGg ou NMO, estão apresentados na Tabela 24.

Tabela 24: Parâmetros do volume central estimado, distribuição, biotransformação e eliminação após a administração de ravulizumab

	Doentes adultos e pediátricos com HPN	Doentes adultos e pediátricos com SHUa	Doentes adultos com MGg	Doentes adultos com NMO
Volume central estimado (litros) Média (DP)	Adultos: 3,44 (0,66) Pediátricos: 2,87 (0,60)	Adultos: 3,25 (0,61) Pediátricos: 1,14 (0,51)	3,42 (0,756)	2,91 (0,571)
Volume de distribuição no estado de equilíbrio (litros) Média (DP)	5,30 (0,9)	5,22 (1,85)	5,74 (1,16)	4,77 (0,819)
Semivida de eliminação terminal (dias) Média (DP)	49,6 (9,1)	51,8 (16,2)	56,6 (8,36)	64,3 (11,0)
Depuração (litros/dia) Média (DP)	0,08 (0,022)	0,08 (0,04)	0,08 (0,02)	0,05 (0,016)

Abreviaturas: SHUa = síndrome hemolítica urémica atípica; MGg = miastenia gravis generalizada; NMO = doença do espectro da neuromielite ótica; HPN = hemoglobínúria paroxística noturna; DP = desvio padrão.

Linearidade/não linearidade

No intervalo de doses e regimes estudados, o ravulizumab apresentou uma farmacocinética (PK) proporcional à dose com linearidade em relação ao tempo.

Populações especiais

Peso

O peso corporal é uma covariável significativa em doentes com HPN, SHUa, MGg ou NMO, resultando em exposições mais baixas nos doentes mais pesados. A posologia baseada no peso é proposta na secção 4.2, Tabela 1, Tabela 3 e Tabela 4.

Não foram realizados ensaios formais sobre o efeito do sexo, raça, idade (geriátrica) e do compromisso hepático ou renal sobre a farmacocinética do ravulizumab. Contudo, com base numa avaliação farmacocinética populacional, não se identificou qualquer impacto do sexo, idade, raça e da função hepática ou renal sobre a PK do ravulizumab nos indivíduos voluntários saudáveis e nos doentes com HPN, SHUa, MGg ou NMO estudados e, em consequência, não se consideram necessários ajustes posológicos.

A farmacocinética do ravulizumab foi estudada em doentes com SHUa com vários compromissos renais, incluindo doentes em diálise. Não se observaram diferenças nos parâmetros farmacocinéticos nestas subpopulações de doentes, incluindo doentes com proteinúria.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não se realizaram estudos de toxicologia reprodutiva em animais com ravulizumab, mas realizaram-se em ratinhos com um anticorpo murino substituto inibidor do complemento, o BB5.1. Não se observou qualquer evidência de efeitos relacionados com o tratamento ou de efeitos adversos nos estudos de toxicologia reprodutiva em ratinhos, utilizando o substituto murino. Quando ocorreu exposição materna ao anticorpo durante a organogénese, observaram-se dois casos de displasia da retina e um caso de hérnia umbilical em 230 descendentes nascidos de mães expostas à dose mais elevada do anticorpo (aproximadamente 4 vezes a dose humana recomendada máxima de ravulizumab, baseado numa comparação de pesos corporais); contudo, a exposição não aumentou a perda fetal ou a morte neonatal.

Não foram realizados estudos em animais para avaliar o potencial genotóxico e carcinogénico do ravulizumab.

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos não clínicos utilizando uma molécula substituta murina, a BB5.1, em ratinhos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ultomiris 300 mg/3 ml e 1100 mg/11 ml concentrados para solução para perfusão

Fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado
Fosfato de sódio monobásico mono-hidratado
Polissorbato 80
Arginina
Sacarose
Água para preparações injetáveis

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solução para perfusão

Fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado
Fosfato de sódio monobásico mono-hidratado
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

Para a diluição utilizar apenas uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) como diluente.

6.3 Prazo de validade

Ultomiris 300 mg/3 ml e 1100 mg/11 ml concentrados para solução para perfusão

18 meses.

Após a diluição, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Contudo, a estabilidade física e química do medicamento diluído foi demonstrada até 24 horas entre 2 °C – 8 °C, e até 4 horas à temperatura ambiente.

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solução para perfusão

30 meses.

Após a diluição, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Contudo, a estabilidade física e química do medicamento diluído foi demonstrada até 24 horas entre 2 °C – 8 °C, e até 6 horas à temperatura ambiente.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C–8 °C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Apresentação de um frasco para injetáveis.

Ultomiris 300 mg/3 ml concentrado para solução para perfusão

3 ml de concentrado estéril num frasco para injetáveis (vidro Tipo I) com uma rolha e um selo.

Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrado para solução para perfusão

11 ml de concentrado estéril num frasco para injetáveis (vidro Tipo I) com uma rolha e um selo.

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solução para perfusão

30 ml de concentrado estéril num frasco para injetáveis (vidro Tipo I) com uma rolha e um selo.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Cada frasco para injetáveis destina-se apenas a uma única utilização.

Ultomiris 300 mg/3 ml e 1100 mg/11 ml concentrados para solução para perfusão

Este medicamento requer diluição até perfazer uma concentração final de 50 mg/ml.

Tem de ser utilizada uma técnica assética.

Prepare Ultomiris concentrado para solução para perfusão como se segue:

1. O número de frascos para injetáveis a ser diluído é determinado com base no peso de cada doente em particular e na dose prescrita, ver secção 4.2.
2. Antes da diluição, a solução nos frascos para injetáveis deve ser inspecionada visualmente; a solução deve estar isenta de partículas ou de precipitação. Não utilize se existir evidência de partículas ou precipitação.
3. O volume calculado do medicamento é retirado do número apropriado de frascos para injetáveis e diluído num saco de perfusão utilizando uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) como diluente. Consulte as tabelas de referência seguintes relativas à administração. O medicamento deve ser misturado cuidadosamente. Não deve ser agitado.
4. Após a diluição, a concentração final da solução a ser perfundida é de 50 mg/ml.

5. A solução preparada deve ser administrada imediatamente após a preparação, a não ser que seja conservada entre 2 °C – 8 °C. Se for conservada entre 2 °C – 8 °C, deixe a solução diluída aquecer até à temperatura ambiente antes da administração. Não administrar por injeção intravenosa direta ou em bólus. Consulte a Tabela 5 e a Tabela 6 relativa à duração mínima da perfusão. A perfusão tem de ser administrada através de um filtro de 0,2 µm.
6. Se o medicamento não for administrado imediatamente após a diluição, os tempos de conservação não podem exceder 24 horas a 2 °C – 8 °C ou 4 horas à temperatura ambiente, tendo em consideração o tempo de perfusão previsto.

Tabela 25: Tabela de referência relativa à administração da dose de carga para Ultomiris 300 mg/3 ml e 1100 mg/11 ml concentrados para solução para perfusão

Intervalo de peso corporal (kg) ^a	Dose de carga (mg)	Volume de Ultomiris (ml)	Volume do diluente NaCl ^b (ml)	Volume 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

^a Peso corporal na altura do tratamento.

^b Ultomiris só deve ser diluído utilizando uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%).

Tabela 26: Tabela de referência relativa à administração da dose de manutenção para Ultomiris 300 mg/3 ml e 1100 mg/11 ml concentrados para solução para perfusão

Intervalo de peso corporal (kg) ^a	Dose de manutenção (mg)	Volume de Ultomiris (ml)	Volume do diluente NaCl ^b (ml)	Volume 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

^a Peso corporal na altura do tratamento.

^b Ultomiris só deve ser diluído utilizando uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%).

Tabela 27: Tabela de referência para administração da dose suplementar para Ultomiris 300 mg/3 ml e 1100 mg/11 ml concentrados para solução para perfusão

Intervalo de peso corporal (kg) ^a	Dose suplementar (mg)	Volume de ULTOMIRIS (ml)	Volume do diluente NaCl ^b (ml)	Volume 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

^a Peso corporal na altura do tratamento.

^b Ultomiris só deve ser diluído utilizando uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solução para perfusão

Este medicamento requer diluição até perfazer uma concentração final de 5 mg/ml.

Tem de ser utilizada uma técnica assética.

Prepare Ultomiris concentrado para solução para perfusão como se segue:

1. O número de frascos para injetáveis a ser diluído é determinado com base no peso de cada doente em particular e na dose prescrita, ver secção 4.2.
2. Antes da diluição, a solução nos frascos para injetáveis deve ser inspecionada visualmente; a solução deve estar isenta de partículas ou de precipitação. Não utilize se existir evidência de partículas ou precipitação.
3. O volume calculado do medicamento é retirado do número apropriado de frascos para injetáveis e diluído num saco de perfusão utilizando uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) como diluente. Consulte as tabelas de referência seguintes relativas à administração. O medicamento deve ser misturado cuidadosamente. Não deve ser agitado.
4. Após a diluição, a concentração final da solução a ser perfundida é de 5 mg/ml.
5. A solução preparada deve ser administrada imediatamente após a preparação, a não ser que seja conservada entre 2 °C – 8 °C. Se for conservada entre 2 °C – 8 °C, deixe a solução diluída aquecer até à temperatura ambiente antes da administração. Não administrar por injeção intravenosa direta ou em bólus. Consulte a Tabela 7 e a Tabela 8 relativa à duração mínima da perfusão. A perfusão tem de ser administrada através de um filtro de 0,2 µm.
6. Se o medicamento não for administrado imediatamente após a diluição, os tempos de conservação não podem exceder 24 horas a 2 °C – 8 °C ou 6 horas à temperatura ambiente, tendo em consideração o tempo de perfusão previsto.

Tabela 28: Tabela de referência relativa à administração da dose de carga para Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solução para perfusão

Intervalo de peso corporal (kg) ^a	Dose de carga (mg)	Volume de Ultomiris (ml)	Volume do diluente NaCl ^b (ml)	Volume 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

^a Peso corporal na altura do tratamento.

^b Ultomiris só deve ser diluído utilizando uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) como diluente.

Tabela 29: Tabela de referência relativa à administração da dose de manutenção para Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solução para perfusão

Intervalo de peso corporal (kg) ^a	Dose de manutenção (mg)	Volume de Ultomiris (ml)	Volume do diluente NaCl ^b (ml)	Volume 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

^a Peso corporal na altura do tratamento.

^b Ultomiris só deve ser diluído utilizando uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) como diluente.

Tabela 30: Tabela de referência para administração da dose suplementar para Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solução para perfusão

Intervalo de peso corporal (kg) ^a	Dose suplementar (mg)	Volume de ULTOMIRIS (ml)	Volume do diluente NaCl ^b (ml)	Volume 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

^a Peso corporal na altura do tratamento.

^b Ultomiris só deve ser diluído utilizando uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
FRANÇA

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1371/001
EU/1/19/1371/002
EU/1/19/1371/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 02 de julho de 2019
Data da última renovação: 19 de abril de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E
FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da substância ativa de origem biológica

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies U.S.A., Inc.
6051 George Watts Hill Drive
Research Triangle Park, North Carolina 27709
ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Patheon Biologics LLC
4766 La Guardia Drive
St. Louis, Missouri 63134
ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Lonza Biologics Porriño, S.L.
C/ La Relba, s/n.
Porriño
Pontevedra 36400
ESPANHA

Alexion Pharma International Operations Limited
Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF)
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15, D15 R925
IRLANDA

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Alexion Pharma International Operations Limited
Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF)
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15, D15 R925
IRLANDA

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth A91 P9KD
IRLANDA

Almac Pharma Services Limited
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Armagh BT63 5QD
REINO UNIDO

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• Medidas adicionais de minimização do risco

Antes do lançamento/utilização de Ultomiris em cada Estado Membro, o titular da autorização de introdução no mercado (AIM) tem de estar de acordo com a autoridade nacional competente quanto ao conteúdo e formato do programa educativo e de distribuição controlada, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O programa educativo e de distribuição controlada tem por objetivo a educação e instrução dos profissionais de saúde/doentes em relação à deteção, monitorização cuidadosa e/ou gestão adequada das questões de segurança selecionadas associadas a Ultomiris.

O titular da AIM deverá assegurar que em cada Estado Membro no qual Ultomiris é comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes que se prevê virem a prescrever, dispensar ou utilizar Ultomiris têm acesso a/é-lhes fornecido o seguinte pacote educativo para ser distribuído através de entidades profissionais:

- Material educativo para o médico
- Pacote com informação para o doente

O material educativo para o médico deve conter:

- O Resumo das Características do Medicamento
- Guia para os profissionais de saúde

O guia para os profissionais de saúde deverá conter os seguintes elementos chave:

- Abordar os riscos de infeção meningocócica, hemólise grave após a descontinuação do fármaco em doentes com HPN, complicações graves da MAT em doentes com SHUa após a descontinuação do ravulizumab, imunogenicidade, infeções graves, doenças malignas e

anomalias hematológicas em doentes com HPN, utilização em mulheres grávidas e a amamentar.

- O tratamento com ravulizumab aumenta o risco de infeções por *N. meningitidis*.
- Todos os doentes têm de ser monitorizados para despistar sinais de meningite.
- A necessidade de os doentes serem vacinados contra *N. meningitidis* duas semanas antes de receberem o ravulizumab e/ou de receberem profilaxia com antibióticos.
- O risco de imunogenicidade e aconselhamento sobre monitorização após a perfusão.
- O risco de desenvolver anticorpos contra o ravulizumab.
- Não existem dados clínicos disponíveis sobre gravidezes expostas. O ravulizumab só deve ser administrado a uma mulher grávida se for claramente necessário. A necessidade de haver contraceção eficaz nas mulheres com potencial para engravidar durante e até oito meses após o tratamento. A amamentação deve ser descontinuada durante e até oito meses após o tratamento.
- O risco de hemólise grave no seguimento da interrupção do ravulizumab e o adiamento da sua administração, os seus critérios, a monitorização pós-tratamento necessária e a gestão proposta (HPN apenas).
- O risco de complicações graves da MAT depois de descontinuar o ravulizumab e adiar a sua administração, os sinais, sintomas, monitorização e gestão (SHUa apenas).
- A necessidade de explicar e de assegurar o entendimento por parte dos doentes:
 - o risco do tratamento com ravulizumab (incluindo os potenciais riscos de doenças malignas e de anomalias hematológicas em doentes com HPN e infeções graves)
 - os sinais e sintomas da infeção meningocócica e as ações a tomar
 - os guias do doente/dos pais e seu conteúdo
 - a necessidade de andar com o Cartão do doente e de dizer a qualquer profissional de saúde que o doente está a receber tratamento com ravulizumab
 - a necessidade de vacinas/profilaxia com antibióticos antes do tratamento
 - o recrutamento nos registos da HPN e da SHUa
- Pormenores sobre o registo da HPN, o registo da SHUa e como incluir os doentes

O pacote com informação para o doente/para os pais deve conter:

- O folheto informativo
- Um guia para o doente
- Um guia para os pais
- Um cartão do doente

O guia do doente deverá conter as seguintes mensagens chave:

- Abordar os riscos de infeção meningocócica, hemólise grave após a descontinuação do fármaco em doentes com HPN, complicações graves da MAT em doentes com SHUa após a descontinuação do ravulizumab, imunogenicidade, infeções graves, doenças malignas e anomalias hematológicas em doentes com HPN, utilização durante a gravidez e amamentação.
- O tratamento com ravulizumab aumenta o risco de infeções por *N. meningitidis*.
- Os sinais e sintomas da infeção meningocócica e a necessidade de receber tratamento médico urgente.
- O cartão de alerta do doente e a necessidade de andar com o mesmo e de informar qualquer profissional de saúde que o assista de que está a ser tratado com ravulizumab.
- A importância da vacinação contra meningococos antes do tratamento e/ou de receber profilaxia com antibióticos.
- O risco de imunogenicidade com ravulizumab, incluindo anafilaxia, e a necessidade de monitorização clínica após a perfusão.
- A necessidade de contraceção eficaz em mulheres com potencial para engravidar durante e até oito meses após o tratamento, e que a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento e até oito meses após o mesmo.
- O risco de hemólise grave após a descontinuação/adiamento das administrações de ravulizumab, os seus sinais e sintomas e a recomendação de consultar o prescriptor antes de descontinuar/adiar as administrações de ravulizumab (HPN apenas).
- Risco de complicações graves da MAT após a descontinuação/adiamento da

- administração de ravulizumab, os sinais e sintomas e a recomendação de consultar o prescritor antes de descontinuar/adiar a administração de ravulizumab (SHUa apenas)
- Os riscos potenciais de infeções graves, não causadas por *Neisseria* spp. e de doenças malignas e anomalias hematológicas em doentes com HPN tratados com ravulizumab.
- Recrutamento nos registos de HPN e da SHUa.
- **O guia para os pais** (facultado juntamente com o guia para o doente) terá de conter as seguintes mensagens chave:
 - Abordar os riscos de infeção meningocócica e infeções graves em bebés e crianças.
- **O Cartão do doente** deverá conter as seguintes mensagens chave:
 - Os sinais e sintomas de infeção meningocócica
 - Aviso para procurar de imediato os cuidados médicos, se os mesmos se manifestarem
 - Declaração de que o doente está a receber ravulizumab
 - Contactos a partir dos quais o profissional de saúde pode receber informação adicional
 - O Cartão do doente deve ser guardado durante 8 meses após a última dose de ravulizumab

O titular da AIM deverá enviar anualmente aos prescritores ou farmacêuticos que prescrevem/dispensam o ravulizumab, um lembrete de modo que o prescritor/farmacêutico verifique se existe a necessidade de nova vacinação contra a *Neisseria meningitidis* para os seus doentes que estejam a receber ravulizumab.

O titular da AIM deverá assegurar que se encontra implementado um sistema com o objetivo de controlar a distribuição de Ultomiris para além do nível das medidas de minimização do risco de rotina em cada Estado Membro no qual Ultomiris é comercializado. Os seguintes requisitos têm de ser cumpridos antes de o medicamento ser dispensado:

- Apresentação de uma confirmação por escrito da vacinação do doente contra todos os serótipos de *N. meningitidis* existentes para a infeção meningocócica e/ou de tratamento profilático com antibióticos de acordo com as diretrizes nacionais de vacinação

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Rótulo da embalagem exterior 300 mg/30 ml****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solução para perfusão
ravulizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de 30 ml contém 300 mg de ravulizumab.
(10 mg/ml)

Após a diluição com uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%), a concentração final da solução é de 5 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, fosfato de sódio monobásico mono-hidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa após a diluição.
Não misturar com Ultomiris 1100 mg/11 ml (100 mg/ml) ou Ultomiris 300 mg/3 ml (100 mg/ml).

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1371/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Frasco para injetáveis de vidro Tipo I para utilização única 300 mg/30 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado estéril
ravulizumab
(10 mg/ml)
IV após diluição.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Rótulo da embalagem exterior 1100 mg/11 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrado para solução para perfusão
ravulizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de 11 ml contém 1100 mg de ravulizumab.
(100 mg/ml)

Após a diluição com uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%), a concentração final da solução é de 50 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, fosfato de sódio monobásico mono-hidratado, polissorbato 80, arginina, sacarose e água para preparações injetáveis.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa após a diluição.
Não misturar com Ultomiris 300 mg/30 ml (10 mg/ml).

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1371/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Frasco para injetáveis de vidro Tipo I para utilização única 1100 mg/11 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrado estéril
ravulizumab
(100 mg/ml)
IV após a diluição.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Rótulo da embalagem exterior 300 mg/3 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ultomiris 300 mg/3 ml concentrado para solução para perfusão
ravulizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de 3 ml contém 300 mg de ravulizumab.
(100 mg/ml)

Após a diluição com uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%), a concentração final da solução é de 50 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, fosfato de sódio monobásico mono-hidratado, polissorbato 80, arginina, sacarose e água para preparações injetáveis.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa após a diluição.
Não misturar com Ultomiris 300 mg/30 ml (10 mg/ml).

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1371/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Frasco para injetáveis de vidro Tipo I para utilização única 300 mg/3 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ultomiris 300 mg/3 ml concentrado estéril
ravulizumab
(100 mg/ml)
IV após a diluição.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solução para perfusão ravulizumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Ultomiris e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Ultomiris
3. Como utilizar Ultomiris
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ultomiris
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ultomiris e para que é utilizado

O que é Ultomiris

Ultomiris é um medicamento que contém a substância ativa ravulizumab e pertence a uma classe de medicamentos designados por anticorpos monoclonais, que se ligam a um alvo específico no organismo. O ravulizumab foi concebido para se ligar à proteína C5 do complemento, que é uma parte do sistema de defesa do organismo denominado de "sistema do complemento".

Para que é utilizado Ultomiris

Ultomiris é utilizado para tratar doentes adultos e crianças com 10 kg ou mais, com uma doença chamada hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), incluindo doentes não tratados com inibidor do complemento e doentes que receberam eculizumab durante, pelo menos, os últimos 6 meses. Em doentes com HPN, o sistema do complemento é hiperativo e ataca os glóbulos vermelhos, o que pode causar contagens baixas de células do sangue (anemia), cansaço, dificuldade de desempenho, dor, dor abdominal, urina escura, falta de ar, dificuldade em engolir, disfunção erétil e coágulos de sangue. Ao ligar-se e ao bloquear a proteína C5 do complemento, este medicamento pode impedir que as proteínas do complemento ataquem os glóbulos vermelhos e, assim, controlar os sintomas da doença.

Ultomiris é ainda utilizado para tratar doentes adultos e crianças com 10 kg ou mais, com uma doença que afeta o sistema sanguíneo e os rins e que tem o nome de síndrome hemolítica urémica atípica (SHUa), incluindo doentes não tratados com inibidor do complemento e doentes que receberam eculizumab durante, pelo menos, 3 meses. Em doentes com SHUa, os rins e os vasos sanguíneos, incluindo as plaquetas, podem ficar inflamados e podem conduzir a contagens sanguíneas baixas (trombocitopenia e anemia), redução ou perda da função renal, coágulos sanguíneos, fadiga e dificuldade em funcionar. Ultomiris consegue bloquear a resposta inflamatória do organismo e a sua capacidade de atacar e destruir os seus próprios vasos sanguíneos vulneráveis, controlando desse modo os sintomas da doença, incluindo as lesões nos rins.

Ultomiris é também utilizado para tratar doentes adultos com um certo tipo de doença que afeta os músculos e chamada Miastenia Gravis generalizada (MGg). Nos doentes com MGg, os seus músculos podem ser atacados e danificados pelo sistema imunitário, o que pode levar a uma profunda fraqueza muscular, compromisso da visão e da mobilidade, falta de ar, fadiga extrema, risco de aspiração e

compromisso acentuado das atividades da vida diária. Ultomiris pode bloquear a resposta inflamatória do organismo e a sua capacidade para atacar e destruir os seus próprios músculos, para melhorar a contração muscular, reduzindo assim os sintomas da doença e o impacto da doença nas atividades da vida diária. Ultomiris é especificamente indicado para doentes que continuam sintomáticos apesar do tratamento com outras terapêuticas.

Ultomiris é também utilizado para tratar doentes adultos com uma doença do sistema nervoso central que afeta, principalmente, os nervos óticos (do olho) e a medula espinhal chamada Doença do Espetro da Neuromielite Ótica (NMO). Em doentes com NMO, os nervos óticos e a medula espinhal são atacados e danificados pelo sistema imunitário que não está a funcionar corretamente, podendo levar a perda de visão num ou em ambos os olhos, fraqueza ou perda de movimento nas pernas ou braços, espasmos dolorosos, perda da sensação, problemas de bexiga e da função intestinal e dificuldades acentuadas nas atividades do dia-a-dia. Ultomiris consegue bloquear a resposta imunitária anormal do corpo e a sua capacidade para atacar e destruir os seus próprios nervos óticos e da medula espinhal, o que reduz o risco de uma recaída ou crise de NMO.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Ultomiris

Não utilize Ultomiris

- se tem alergia ao ravulizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se não foi vacinado contra a infeção meningocócica.
- se tem uma infeção meningocócica.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Ultomiris.

Sintomas de infeções meningocócicas e por outras *Neisseria*

Uma vez que o medicamento bloqueia o sistema do complemento, que faz parte das defesas do organismo contra infeções, a utilização de Ultomiris aumenta o risco de ter uma infeção meningocócica causada pela *Neisseria meningitidis*. Estas são infeções graves que afetam os revestimentos do cérebro, podendo causar inflamação do cérebro (encefalite) e que se podem espalhar por todo o sangue e corpo (sépsis).

Consulte o seu médico antes de começar Ultomiris para se assegurar que recebe a vacinação contra a *Neisseria meningitidis*, pelo menos, 2 semanas antes de iniciar a terapêutica. Se não puder ser vacinado 2 semanas antes, o seu médico irá receitar-lhe antibióticos para diminuir o risco de infeção até 2 semanas após ter sido vacinado. Certifique-se de que a sua vacinação anti-meningocócica está em dia. Também deve estar ciente de que existe a possibilidade da vacinação nem sempre impedir este tipo de infeção. De acordo com as recomendações nacionais, o seu médico pode considerar que necessita de medidas adicionais para impedir a infeção.

Sintomas de infeção meningocócica

Devido à importância de identificar e tratar rapidamente a infeção meningocócica em doentes que recebem Ultomiris, ser-lhe-á dado o “Cartão do doente”, que terá sempre consigo, onde estão indicados os sinais e sintomas relevantes de infeção/sépsis/encefalite meningocócicas.

Deve informar imediatamente o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes sintomas:

- dores de cabeça com náuseas ou vômitos
- dores de cabeça e febre
- dores de cabeça com rigidez da nuca ou das costas
- febre
- febre e erupção na pele
- confusão
- dores nos músculos com sintomas semelhantes à gripe
- olhos sensíveis à luz

Tratamento da infecção meningocócica durante uma viagem

Se estiver a viajar numa região onde não tem possibilidades de contactar o seu médico ou se estará temporariamente impossibilitado de receber tratamento médico, o seu médico pode receitar-lhe um antibiótico contra a *Neisseria meningitidis* para levar consigo. Se tiver qualquer um dos sintomas acima descritos, deve tomar o regime de antibióticos tal como indicado. Deve ter em conta que mesmo assim deve ver um médico o mais cedo possível, mesmo que se sinta bem depois de ter tomado os antibióticos.

Infeções

Antes de iniciar Ultomiris, contacte o seu médico se tiver qualquer infeção.

Reações relacionadas com a perfusão

Quando Ultomiris é dado, pode ter reações à perfusão (gota-a-gota numa veia) como dores de cabeça, dor na região inferior das costas e dor relacionada com a perfusão. Alguns doentes poderão ter reações alérgicas ou de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia, uma reação alérgica grave que provoca dificuldade em respirar ou tonturas).

Crianças e adolescentes

Os doentes com menos de 18 anos de idade têm de ser vacinados contra o *Haemophilus influenzae* e infeções pneumocócicas.

Idosos

Não existem precauções especiais no tratamento de doentes com 65 anos ou mais de idade, embora a experiência com Ultomiris em estudos clínicos com doentes idosos com HPN, SHUa ou NMO seja limitada.

Outros medicamentos e Ultomiris

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Mulheres com potencial para engravidar

Os efeitos deste medicamento nos fetos são desconhecidos. Desta forma, devem ser utilizados métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até 8 meses após o tratamento em mulheres que possam engravidar.

Gravidez/amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

Ultomiris não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos deste medicamento sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Ultomiris contém sódio

Quando diluído com uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) para administração, este medicamento contém 2,65 g de sódio (componente principal do sal para cozinhar/de mesa) por 720 ml na dose máxima. Isto é equivalente a 133% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Deve ter isto em consideração se estiver a fazer uma dieta com ingestão controlada de sódio.

Ultomiris contém polissorbato

Este medicamento contém 6,0 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis, que é equivalente a 0,2 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como utilizar Ultomiris

Pelo menos 2 semanas antes de começar o tratamento com Ultomiris, o seu médico dar-lhe-á uma vacina contra infeções meningocócicas se não lhe tiver já sido administrada uma vacina ou se a sua vacinação já não estiver em dia. Se não puder ser vacinado, pelo menos, 2 semanas antes de começar o tratamento com Ultomiris, o seu médico receitar-lhe-á antibióticos para diminuir o risco de infeção até 2 semanas após ter sido vacinado.

Se o seu filho tiver menos de 18 anos, o seu médico irá administrar a vacina (se tal não tiver ainda sido feito) contra o *Haemophilus influenzae* e infeções pneumocócicas, de acordo com as recomendações nacionais de vacinação para cada grupo etário.

Instruções para uma utilização correta

O seu médico vai calcular a sua dose de Ultomiris com base no seu peso corporal, como indicado na Tabela 1. A sua primeira dose chama-se dose de carga. Duas semanas depois de receber a sua dose de carga, ser-lhe-á dada uma dose de manutenção de Ultomiris, e isto será repetido uma vez a cada 8 semanas em doentes com mais de 20 kg e a cada 4 semanas em doentes com menos de 20 kg.

Se tiver recebido anteriormente outro medicamento para a HPN, SHUa, MGg ou NMO chamado eculizumab, a dose de carga deve ser-lhe administrada 2 semanas após a última perfusão de eculizumab.

Tabela 1: Regime posológico de Ultomiris com base no peso

Intervalo de peso corporal (kg)	Dose de carga (mg)	Dose de manutenção (mg)
10 a menos de 20 ^a	600	600
20 a menos de 30 ^a	900	2100
30 a menos de 40 ^a	1200	2700
40 a menos de 60	2400	3000
60 a menos de 100	2700	3300
acima de 100	3000	3600

^a Apenas para doentes com HPN e SHUa.

Ultomiris é administrado por perfusão (gota-a-gota) numa veia. A perfusão durará aproximadamente 2 horas.

Se lhe for administrado mais Ultomiris do que deveria

Se suspeitar que lhe foi dada acidentalmente uma dose mais elevada de Ultomiris do que a que lhe foi receitada, consulte o seu médico.

Caso se tenha esquecido de uma marcação para a administração de Ultomiris

Caso se esqueça de comparecer a uma marcação, consulte imediatamente o seu médico e veja a secção abaixo “Se parar de utilizar Ultomiris”.

Se parar de utilizar Ultomiris para a HPN

Se interromper ou parar o tratamento com Ultomiris pode fazer com que os sintomas da HPN reapareçam com maior gravidade. O seu médico discutirá consigo os efeitos indesejáveis possíveis e explicar-lhe-á os riscos. O seu médico vai querer controlá-lo com frequência durante, pelo menos, 16 semanas.

Os riscos de parar Ultomiris incluem um aumento da destruição dos seus glóbulos vermelhos, que pode causar:

- Um aumento dos seus níveis de lactato desidrogenase (LDH), um marcador laboratorial de destruição dos glóbulos vermelhos,
- Uma baixa significativa das contagens dos glóbulos vermelhos (anemia),
- Urina escura,
- Fadiga,
- Dor abdominal,
- Falta de ar,
- Dificuldade ao engolir,
- Disfunção erétil (impotência),
- Confusão ou alteração do seu estado de atenção,
- Dor no peito ou angina,
- Um aumento do nível da sua creatinina no soro (problemas com os seus rins), ou
- Trombose (coágulo de sangue).

Se tiver qualquer um destes sintomas, contacte o seu médico.

Se parar de utilizar Ultomiris para a SHUa

Interromper ou parar o tratamento com Ultomiris pode fazer com que os sintomas da SHUa reapareçam. O seu médico discutirá consigo os efeitos indesejáveis possíveis e explicar-lhe-á os riscos. O seu médico vai querer monitorizá-lo de perto.

Os riscos de parar Ultomiris incluem um aumento da destruição dos vasos sanguíneos de menor dimensão, o que pode causar:

- Uma baixa significativa das contagens de plaquetas (trombocitopenia),
- Um aumento significativo da destruição dos seus glóbulos vermelhos,
- Um aumento dos seus níveis de lactato desidrogenase (LDH), um marcador laboratorial de destruição dos glóbulos vermelhos,
- Menos urinação (problemas de rins),
- Um aumento do nível da sua creatinina no soro (problemas com os seus rins),
- Confusão ou alteração do seu estado de atenção,
- Alterações na visão,
- Dor no peito ou angina,
- Falta de ar,
- Dor abdominal, diarreia, ou
- Trombose (coágulo de sangue).

Se tiver qualquer um destes sintomas, contacte o seu médico.

Se parar de utilizar Ultomiris para a MGg

A interrupção ou paragem do tratamento com Ultomiris pode fazer com que os sintomas da MGg reapareçam. Fale com o seu médico antes de parar o tratamento com Ultomiris. O seu médico discutirá consigo os efeitos indesejáveis possíveis e os riscos. O seu médico também querará monitorizá-lo de perto.

Se parar de utilizar Ultomiris para a NMO

A interrupção ou paragem do tratamento com Ultomiris poderá causar uma recaída da NMO. Fale com o seu médico antes de parar o tratamento com Ultomiris. O seu médico discutirá consigo os efeitos indesejáveis possíveis e os riscos. O seu médico também querará monitorizá-lo de perto.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

O seu médico discutirá consigo os efeitos indesejáveis possíveis e explicar-lhe-á os riscos e benefícios de Ultomiris antes do tratamento.

Efeitos indesejáveis graves

O efeito indesejável mais grave é a infeção meningocócica, incluindo sépsis meningocócica e encefalite meningocócica.

Se tiver quaisquer sintomas de infeção meningocócica (ver a secção 2 “Sintomas de infeções meningocócicas”), deve informar imediatamente o seu médico.

Outros efeitos indesejáveis

Se não tiver a certeza do que são os efeitos indesejáveis abaixo indicados, fale com o seu médico para que ele lhos explique.

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- Dores de cabeça
- Tonturas
- Diarreia, náuseas, dor abdominal
- Febre, sensação de cansaço (fadiga)
- Infeção das vias respiratórias superiores
- Constipação (nasofaringite)
- Dor nas costas, dor nas articulações (artralgia)
- Infeção das vias urinárias

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Vômitos, desconforto no estômago após as refeições (dispepsia)
- Urticária, erupção na pele, comichão na pele (prurido)
- Dor nos músculos (mialgia) e espasmos musculares
- Doença de tipo gripal, arrepios, fraqueza (astenia)
- Reação relacionada com a perfusão
- Reação alérgica (hipersensibilidade)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- Infeção meningocócica
- Reação alérgica grave que provoca dificuldade em respirar ou tonturas (reação anafilática)
- Infeção gonocócica disseminada

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ultomiris

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após a diluição com uma solução para injetáveis de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%), o medicamento deve ser utilizado imediatamente, ou no período de 24 horas, se refrigerado, ou de 6 horas se conservado à temperatura ambiente.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ultomiris

- A substância ativa é o ravulizumab. Cada frasco para injetáveis de solução contém 300 mg de ravulizumab.
- Os outros componentes são: fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, fosfato de sódio monobásico mono-hidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

Este medicamento contém sódio (ver secção 2 “Ultomiris contém sódio”).

Qual o aspeto de Ultomiris e conteúdo da embalagem

Ultomiris é apresentado na forma de um concentrado para solução para perfusão (30 ml num frasco para injetáveis – apresentação unitária).

Ultomiris é uma solução translúcida, límpida a ligeiramente esbranquiçada, praticamente isenta de partículas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
França

Fabricante

Alexion Pharma International Operations Limited
Alexion Dublin Manufacturing Facility
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15, D15 R925
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

Malta

Alexion Pharma Nordics AB
Tlf.: +46 0 8 557 727 50

Deutschland

Alexion Pharma Germany GmbH
Tel: +49 (0) 89 45 70 91 300

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

Alexion Pharma Spain, S.L.
Tel: +34 93 272 30 05

France

Alexion Pharma France SAS
Tél: +33 1 47 32 36 21

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

Alexion Pharma Nordics AB
Sími: +46 0 8 557 727 50

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

Alexion Pharma Netherlands B.V.
Tel: +32 (0)2 548 36 67

Norge

Alexion Pharma Nordics AB
Tlf: +46 (0)8 557 727 50

Österreich

Alexion Pharma Austria GmbH
Tel: +41 44 457 40 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em Portugal
Tel: +34 93 272 30 05

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

Alexion Pharma Nordics AB
Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

Sverige

Alexion Pharma Nordics AB
Tel: +46 0 8 557 727 50

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

<----->
A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções de utilização para profissionais de saúde
Manuseamento de Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solução para perfusão

1-Como é fornecido Ultomiris?

Cada frasco para injetáveis de Ultomiris contém 300 mg de substância ativa em 30 ml de solução do medicamento.

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

2- Antes da administração

A diluição deve ser efetuada de acordo com as normas de boas práticas, especialmente no que respeita à assepsia.

Na ausência de estudos de compatibilidade, Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solução para perfusão não pode ser misturado com Ultomiris 300 mg/3 ml ou 1100 mg/11 ml concentrados para solução para perfusão.

Ultomiris deve ser preparado para administração por um profissional de saúde qualificado utilizando uma técnica asséptica.

- Inspeção visualmente a solução de Ultomiris para deteção de partículas e descoloração.
- Retire a quantidade necessária de Ultomiris do(s) frasco(s) para injetáveis utilizando uma seringa estéril.
- Transfira a dose recomendada para um saco de perfusão.
- Dilua Ultomiris até perfazer uma concentração final de 5 mg/ml (concentração inicial dividida por 2) adicionando a quantidade apropriada de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) à perfusão de acordo com as instruções fornecidas na tabela abaixo.

Tabela 1: Tabela de referência relativa à administração da dose de carga

Intervalo de peso corporal (kg) ^a	Dose de carga (mg)	Volume de Ultomiris (ml)	Volume do diluente NaCl ^b (ml)	Volume total (ml)	Duração mínima da perfusão minutos (horas)
≥ 10 a < 20 ^c	600	60	60	120	113 (1,9)
≥ 20 a < 30 ^c	900	90	90	180	86 (1,5)
≥ 30 a < 40 ^c	1200	120	120	240	77 (1,3)
≥ 40 a < 60	2400	240	240	480	114 (1,9)
≥ 60 a < 100	2700	270	270	540	102 (1,7)
≥ 100	3000	300	300	600	108 (1,8)

^a Peso corporal na altura do tratamento

^b Ultomiris só deve ser diluído utilizando uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%)

^c Apenas para as indicações de HPN e SHUa.

Tabela 2: Tabela de referência relativa à administração da dose de manutenção

Intervalo de peso corporal (kg) ^a	Dose de manutenção (mg)	Volume de Ultomiris (ml)	Volume do diluente NaCl ^b (ml)	Volume total (ml)	Duração mínima da perfusão minutos (horas)
≥ 10 a < 20 ^c	600	60	60	120	113 (1,9)
≥ 20 a < 30 ^c	2100	210	210	420	194 (3,3)
≥ 30 a < 40 ^c	2700	270	270	540	167 (2,8)
≥ 40 a < 60	3000	300	300	600	140 (2,3)
≥ 60 a < 100	3300	330	330	660	120 (2,0)
≥ 100	3600	360	360	720	132 (2,2)

^a Peso corporal na altura do tratamento^b Ultomiris só deve ser diluído utilizando uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%)^c Apenas para as indicações de HPN e SHUa.**Tabela 3: Tabela de referência para administração da dose suplementar**

Intervalo de peso corporal (kg) ^a	Dose suplementar (mg)	Volume de ULTOMIRIS (ml)	Volume do diluente NaCl ^b (ml)	Volume total (ml)	Duração mínima da perfusão minutos (h)
≥ 40 a < 60	600	60	60	120	30 (0,5)
	1200	120	120	240	60 (1,0)
	1500	150	150	300	72 (1,2)
≥ 60 a < 100	600	60	60	120	23 (0,4)
	1500	150	150	300	60 (1,0)
	1800	180	180	360	65 (1,1)
≥ 100	600	60	60	120	22 (0,4)
	1500	150	150	300	60 (1,0)
	1800	180	180	360	65 (1,1)

^a Peso corporal na altura do tratamento^b Ultomiris só deve ser diluído utilizando uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%)

- Misture cuidadosamente o saco de perfusão que contém a solução diluída de Ultomiris para assegurar que o medicamento e o diluente ficam bem misturados. Ultomiris não deve ser agitado.
- Antes da administração, deve deixar-se a solução diluída exposta ao ar ambiente, durante aproximadamente 30 minutos, para que aqueça até atingir a temperatura ambiente (18 °C – 25 °C).
- A solução diluída não pode ser aquecida num micro-ondas ou com qualquer outra fonte de calor que não a temperatura ambiente corrente.
- Elimine qualquer porção não utilizada que reste no frasco para injetáveis.
- A solução preparada deve ser administrada imediatamente após a preparação. A perfusão tem de ser administrada através de um filtro de 0,2 µm.
- Se o medicamento não for utilizado imediatamente após a diluição, os tempos de conservação não podem exceder 24 horas a 2–°C - 8 °C ou 6 horas à temperatura ambiente, tendo em consideração o tempo de perfusão previsto.

3- Administração

- Não administrar Ultomiris por injeção intravenosa direta ou em bólus.
- Ultomiris só deve ser administrado por perfusão intravenosa.
- A solução diluída de Ultomiris deve ser administrada por perfusão intravenosa durante aproximadamente 2 horas, utilizando uma bomba tipo seringa ou uma bomba de perfusão. Não é necessário proteger a solução diluída de Ultomiris da luz durante a administração ao doente. O doente deve ser monitorizado durante uma hora após a perfusão. Se ocorrer um acontecimento adverso durante a administração de Ultomiris, pode diminuir-se a velocidade de perfusão ou interromper-se a mesma, de acordo com o critério do médico.

4- Manuseamento e conservação especiais

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após “VAL”.
O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrado para solução para perfusão ravulizumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Ultomiris e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Ultomiris
3. Como utilizar Ultomiris
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ultomiris
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ultomiris e para que é utilizado

O que é Ultomiris

Ultomiris é um medicamento que contém a substância ativa ravulizumab e pertence a uma classe de medicamentos designados por anticorpos monoclonais, que se ligam a um alvo específico no organismo. O ravulizumab foi concebido para se ligar à proteína C5 do complemento, que é uma parte do sistema de defesa do organismo denominado de "sistema do complemento".

Para que é utilizado Ultomiris

Ultomiris é utilizado para tratar doentes adultos e crianças com 10 kg ou mais, com uma doença chamada hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), incluindo doentes não tratados com inibidor do complemento e doentes que receberam eculizumab durante, pelo menos, os últimos 6 meses. Em doentes com HPN, o sistema do complemento é hiperativo e ataca os glóbulos vermelhos, o que pode causar contagens baixas de células do sangue (anemia), cansaço, dificuldade de desempenho, dor, dor abdominal, urina escura, falta de ar, dificuldade em engolir, disfunção erétil e coágulos de sangue. Ao ligar-se e ao bloquear a proteína C5 do complemento, este medicamento pode impedir que as proteínas do complemento ataquem os glóbulos vermelhos e, assim, controlar os sintomas da doença.

Ultomiris é ainda utilizado para tratar doentes adultos e crianças com 10 kg ou mais, com uma doença que afeta o sistema sanguíneo e os rins e que tem o nome de síndrome hemolítica urémica atípica (SHUa), incluindo doentes não tratados com inibidor do complemento e doentes que receberam eculizumab durante, pelo menos, 3 meses. Em doentes com SHUa, os rins e os vasos sanguíneos, incluindo as plaquetas, podem ficar inflamados e podem conduzir a contagens sanguíneas baixas (trombocitopenia e anemia), redução ou perda da função renal, coágulos sanguíneos, fadiga e dificuldade em funcionar. Ultomiris consegue bloquear a resposta inflamatória do organismo e a sua capacidade de atacar e destruir os seus próprios vasos sanguíneos vulneráveis, controlando desse modo os sintomas da doença, incluindo as lesões nos rins.

Ultomiris é também utilizado para tratar doentes adultos com um certo tipo de doença que afeta os músculos chamada Miastenia Gravis generalizada (MGg). Nos doentes com MGg, os seus músculos podem ser atacados e danificados pelo sistema imunitário, o que pode levar a uma profunda fraqueza muscular, compromisso da visão e da mobilidade, falta de ar, fadiga extrema, risco de aspiração e compromisso acentuado das atividades da vida diária. Ultomiris pode bloquear a resposta inflamatória

do organismo e a sua capacidade para atacar e destruir os seus próprios músculos, para melhorar a contração muscular, reduzindo assim os sintomas da doença e o impacto da doença nas atividades da vida diária. Ultomiris é especificamente indicado para doentes que continuam sintomáticos apesar do tratamento com outras terapêuticas.

Ultomiris é também utilizado para tratar doentes adultos com uma doença do sistema nervoso central que afeta, principalmente, os nervos óticos (do olho) e a medula espinhal chamada Doença do Espectro da Neuromielite Ótica (NMO). Em doentes com NMO, os nervos óticos e a medula espinhal são atacados e danificados pelo sistema imunitário que não está a funcionar corretamente, podendo levar a perda de visão num ou em ambos os olhos, fraqueza ou perda de movimento nas pernas ou braços, espasmos dolorosos, perda da sensação, problemas de bexiga e da função intestinal e dificuldades acentuadas nas atividades do dia-a-dia. Ultomiris consegue bloquear a resposta imunitária anormal do corpo e a sua capacidade para atacar e destruir os seus próprios nervos óticos e da medula espinhal, o que reduz o risco de uma recaída ou crise de NMO.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Ultomiris

Não utilize Ultomiris

- se tem alergia ao ravulizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se não foi vacinado contra a infeção meningocócica.
- se tem uma infeção meningocócica.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Ultomiris.

Sintomas de infeções meningocócicas e por outras *Neisseria*

Uma vez que o medicamento bloqueia o sistema do complemento, que faz parte das defesas do organismo contra infeções, a utilização de Ultomiris aumenta o risco de ter uma infeção meningocócica causada pela *Neisseria meningitidis*. Estas são infeções graves que afetam os revestimentos do cérebro, podendo causar inflamação do cérebro (encefalite) e que se podem espalhar por todo o sangue e corpo (sépsis).

Consulte o seu médico antes de começar Ultomiris para se assegurar que recebe a vacinação contra a *Neisseria meningitidis*, pelo menos, 2 semanas antes de iniciar a terapêutica. Se não puder ser vacinado 2 semanas antes, o seu médico irá receitar-lhe antibióticos para diminuir o risco de infeção até 2 semanas após ter sido vacinado. Certifique-se de que a sua vacinação anti-meningocócica está em dia. Também deve estar ciente de que existe a possibilidade da vacinação nem sempre impedir este tipo de infeção. De acordo com as recomendações nacionais, o seu médico pode considerar que necessita de medidas adicionais para impedir a infeção.

Sintomas de infeção meningocócica

Devido à importância de identificar e tratar rapidamente a infeção meningocócica em doentes que recebem Ultomiris, ser-lhe-á dado o “Cartão do doente”, que terá sempre consigo, onde estão indicados os sinais e sintomas relevantes de infeção/sépsis/encefalite meningocócicas.

Deve informar imediatamente o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes sintomas:

- dores de cabeça com náuseas ou vômitos
- dores de cabeça e febre
- dores de cabeça com rigidez da nuca ou das costas
- febre
- febre e erupção na pele
- confusão
- dores nos músculos com sintomas semelhantes à gripe
- olhos sensíveis à luz

Tratamento da infecção meningocócica durante uma viagem

Se estiver a viajar numa região onde não tem possibilidades de contactar o seu médico ou se estará temporariamente impossibilitado de receber tratamento médico, o seu médico pode receitar-lhe um antibiótico contra a *Neisseria meningitidis* para levar consigo. Se tiver qualquer um dos sintomas acima descritos, deve tomar o regime de antibióticos tal como indicado. Deve ter em conta que mesmo assim deve ver um médico o mais cedo possível, mesmo que se sinta bem depois de ter tomado os antibióticos.

Infeções

Antes de iniciar Ultomiris, contacte o seu médico se tiver qualquer infeção.

Reações relacionadas com a perfusão

Quando Ultomiris é dado, pode ter reações à perfusão (gota-a-gota numa veia) como dores de cabeça, dor na região inferior das costas e dor relacionada com a perfusão. Alguns doentes poderão ter reações alérgicas ou de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia, uma reação alérgica grave que provoca dificuldade em respirar ou tonturas).

Crianças e adolescentes

Os doentes com menos de 18 anos de idade têm de ser vacinados contra o *Haemophilus influenzae* e infeções pneumocócicas.

Idosos

Não existem precauções especiais no tratamento de doentes com 65 anos ou mais de idade, embora a experiência com Ultomiris em estudos clínicos com doentes idosos com HPN, SHUa ou NMO seja limitada.

Outros medicamentos e Ultomiris

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Mulheres com potencial para engravidar

Os efeitos deste medicamento nos fetos são desconhecidos. Desta forma, devem ser utilizados métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até 8 meses após o tratamento em mulheres que possam engravidar.

Gravidez/amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

Ultomiris não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos deste medicamento sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Ultomiris contém sódio

Quando diluído com uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) para administração, este medicamento contém 0,18 g de sódio (componente principal do sal para cozinhar/de mesa) por 72 ml na dose máxima. Isto é equivalente a 9,1% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Deve ter isto em consideração se estiver a fazer uma dieta com ingestão controlada de sódio.

Ultomiris contém polissorbato

Este medicamento contém 5,5 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis, que é equivalente a 0,5 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como utilizar Ultomiris

Pelo menos 2 semanas antes de começar o tratamento com Ultomiris, o seu médico dar-lhe-á uma vacina contra infeções meningocócicas se não lhe tiver já sido administrada uma vacina ou se a sua vacinação já não estiver em dia. Se não puder ser vacinado, pelo menos, 2 semanas antes de começar o tratamento com Ultomiris, o seu médico receitar-lhe-á antibióticos para diminuir o risco de infeção até 2 semanas após ter sido vacinado.

Se o seu filho tiver menos de 18 anos, o seu médico irá administrar a vacina (se tal não tiver ainda sido feito) contra o *Haemophilus influenzae* e infeções pneumocócicas, de acordo com as recomendações nacionais de vacinação para cada grupo etário.

Instruções para uma utilização correta

O seu médico vai calcular a sua dose de Ultomiris com base no seu peso corporal, como indicado na Tabela 1. A sua primeira dose chama-se dose de carga. Duas semanas depois de receber a sua dose de carga, ser-lhe-á dada uma dose de manutenção de Ultomiris, e isto será repetido uma vez a cada 8 semanas em doentes com mais de 20 kg e a cada 4 semanas em doentes com menos de 20 kg.

Se tiver recebido anteriormente outro medicamento para a HPN, SHUa, MGg ou NMO chamado eculizumab, a dose de carga deve ser-lhe administrada 2 semanas após a última perfusão de eculizumab.

Tabela 1 Regime posológico de Ultomiris com base no peso

Intervalo de peso corporal (kg)	Dose de carga (mg)	Dose de manutenção (mg)
10 a menos de 20 ^a	600	600
20 a menos de 30 ^a	900	2100
30 a menos de 40 ^a	1200	2700
40 a menos de 60	2400	3000
60 a menos de 100	2700	3300
acima de 100	3000	3600

^a Apenas para doentes com HPN e SHUa.

Ultomiris é administrado por perfusão (gota-a-gota) numa veia. A perfusão durará aproximadamente 45 minutos.

Se lhe for administrado mais Ultomiris do que deveria

Se suspeitar que lhe foi dada acidentalmente uma dose mais elevada de Ultomiris do que a que lhe foi receitada, consulte o seu médico.

Caso se tenha esquecido de uma marcação para a administração de Ultomiris

Caso se esqueça de comparecer a uma marcação, consulte imediatamente o seu médico e veja a secção abaixo “Se parar de utilizar Ultomiris”.

Se parar de utilizar Ultomiris para a HPN

Se interromper ou parar o tratamento com Ultomiris pode fazer com que os sintomas da HPN reapareçam com maior gravidade. O seu médico discutirá consigo os efeitos indesejáveis possíveis e explicar-lhe-á os riscos. O seu médico vai querer controlá-lo com frequência durante, pelo menos, 16 semanas.

Os riscos de parar Ultomiris incluem um aumento da destruição dos seus glóbulos vermelhos, que pode causar:

- Um aumento dos seus níveis de lactato desidrogenase (LDH), um marcador laboratorial de destruição dos glóbulos vermelhos,
- Uma baixa significativa das contagens dos glóbulos vermelhos (anemia),
- Urina escura,
- Fadiga,
- Dor abdominal,
- Falta de ar,
- Dificuldade ao engolir,
- Disfunção erétil (impotência),
- Confusão ou alteração do seu estado de atenção,
- Dor no peito ou angina,
- Um aumento do nível da sua creatinina no soro (problemas com os seus rins), ou
- Trombose (coágulo de sangue).

Se tiver qualquer um destes sintomas, contacte o seu médico.

Se parar de utilizar Ultomiris para a SHUa

Interromper ou parar o tratamento com Ultomiris pode fazer com que os sintomas da SHUa reapareçam. O seu médico discutirá consigo os efeitos indesejáveis possíveis e explicar-lhe-á os riscos. O seu médico vai querer monitorizá-lo de perto.

Os riscos de parar Ultomiris incluem um aumento da destruição dos vasos sanguíneos de menor dimensão, o que pode causar:

- Uma baixa significativa das contagens de plaquetas (trombocitopenia),
- Um aumento significativo da destruição dos seus glóbulos vermelhos,
- Um aumento dos seus níveis de lactato desidrogenase (LDH), um marcador laboratorial de destruição dos glóbulos vermelhos,
- Menos urinação (problemas de rins),
- Um aumento do nível da sua creatinina no soro (problemas com os seus rins),
- Confusão ou alteração do seu estado de atenção,
- Alterações na visão,
- Dor no peito ou angina,
- Falta de ar,
- Dor abdominal, diarreia ou
- Trombose (coágulo de sangue).

Se tiver qualquer um destes sintomas, contacte o seu médico.

Se parar de utilizar Ultomiris para a MGg

A interrupção ou paragem do tratamento com Ultomiris pode fazer com que os sintomas da MGg reapareçam. Fale com o seu médico antes de parar o tratamento com Ultomiris. O seu médico discutirá consigo os efeitos indesejáveis possíveis e os riscos. O seu médico também querará monitorizá-lo de perto.

Se parar de utilizar Ultomiris para a NMO

A interrupção ou paragem do tratamento com Ultomiris poderá causar uma recaída da NMO. Fale com o seu médico antes de parar o tratamento com Ultomiris. O seu médico discutirá consigo os efeitos indesejáveis possíveis e os riscos. O seu médico também querará monitorizá-lo de perto.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

O seu médico discutirá consigo os efeitos indesejáveis possíveis e explicar-lhe-á os riscos e benefícios de Ultomiris antes do tratamento.

Efeitos indesejáveis graves

O efeito indesejável mais grave é a infeção meningocócica, incluindo sépsis meningocócica e encefalite meningocócica.

Se tiver quaisquer sintomas de infeção meningocócica (ver a secção 2 “Sintomas de infeções meningocócicas”), deve informar imediatamente o seu médico.

Outros efeitos indesejáveis

Se não tiver a certeza do que são os efeitos indesejáveis abaixo indicados, fale com o seu médico para que ele lhe explique.

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- Dores de cabeça
- Tonturas
- Diarreia, náuseas, dor abdominal
- Febre, sensação de cansaço (fadiga)
- Infeção das vias respiratórias superiores
- Constipação (nasofaringite)
- Dor nas costas, dor nas articulações (artralgia)
- Infeção das vias urinárias

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Vômitos, desconforto no estômago após as refeições (dispepsia)
- Urticária, erupção na pele, comichão na pele (prurido)
- Dor nos músculos (mialgia) e espasmos musculares
- Doença de tipo gripal, arrepios, fraqueza (astenia)
- Reação relacionada com a perfusão
- Reação alérgica (hipersensibilidade)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- Infeção meningocócica
- Reação alérgica grave que provoca dificuldade em respirar ou tonturas (reação anafilática)
- Infeção gonocócica disseminada

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ultomiris

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após “VAL”.
O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
Após a diluição com uma solução para injetáveis de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%), o medicamento deve ser utilizado imediatamente, ou no período de 24 horas, se refrigerado, ou de 4 horas se conservado à temperatura ambiente.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ultomiris

- A substância ativa é o ravulizumab. Cada frasco para injetáveis de solução contém 1100 mg de ravulizumab.
- Os outros componentes são: fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, fosfato de sódio monobásico mono-hidratado, polissorbato 80, arginina, sacarose, água para preparações injetáveis.

Este medicamento contém sódio (ver secção 2 “Ultomiris contém sódio”).

Qual o aspeto de Ultomiris e conteúdo da embalagem

Ultomiris é apresentado na forma de um concentrado para solução para perfusão (11 ml num frasco para injetáveis – apresentação unitária).

Ultomiris é uma solução translúcida, incolor a amarelada, praticamente isenta de partículas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
França

Fabricante

Alexion Pharma International Operations Limited
Alexion Dublin Manufacturing Facility
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15, D15 R925
Irlanda

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth A91 P9KD
Irlanda

Almac Pharma Services Limited
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Armagh BT63 5QD
Reino Unido

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

Alexion Pharma Nordics AB
Tlf.: +46 0 8 557 727 50

Deutschland

Alexion Pharma Germany GmbH
Tel: +49 (0) 89 45 70 91 300

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

Alexion Pharma Spain, S.L.
Tel: +34 93 272 30 05

France

Alexion Pharma France SAS
Tél: +33 1 47 32 36 21

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

Alexion Pharma Nordics AB
Sími: +46 0 8 557 727 50

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

Alexion Pharma Netherlands B.V.
Tel: +32 (0)2 548 36 67

Norge

Alexion Pharma Nordics AB
Tlf: +46 (0)8 557 727 50

Österreich

Alexion Pharma Austria GmbH
Tel: +41 44 457 40 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em Portugal
Tel: +34 93 272 30 05

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

Alexion Pharma Nordics AB
Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Sverige

Alexion Pharma Nordics AB
Tel: +46 0 8 557 727 50

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

<----->
A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções de utilização para profissionais de saúde
Manuseamento de Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrado para solução para perfusão

1- Como é fornecido Ultomiris?

Cada frasco para injetáveis de Ultomiris contém 1100 mg de substância ativa em 11 ml de solução do medicamento.

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

2- Antes da administração

A diluição deve ser efetuada de acordo com as normas de boas práticas, especialmente no que respeita à assepsia.

Na ausência de estudos de compatibilidade, Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrado para solução para perfusão não pode ser misturado com Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solução para perfusão.

Ultomiris deve ser preparado para administração por um profissional de saúde qualificado utilizando uma técnica assética.

- Inspeção visualmente a solução de Ultomiris para deteção de partículas e descoloração.
- Retire a quantidade necessária de Ultomiris do(s) frasco(s) para injetáveis utilizando uma seringa estéril.
- Transfira a dose recomendada para um saco de perfusão.
- Dilua Ultomiris até perfazer uma concentração final de 50 mg/ml (concentração inicial dividida por 2) adicionando a quantidade apropriada de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) à perfusão de acordo com as instruções fornecidas na tabela abaixo.

Tabela 1: Tabela de referência relativa à administração da dose de carga

Intervalo de peso corporal (kg) ^a	Dose de carga (mg)	Volume de Ultomiris (ml)	Volume do diluente NaCl ^b (ml)	Volume total (ml)	Duração mínima da perfusão minutos (horas)
≥ 10 a < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 a < 30 ^c	900	9	9	18	35 (0,6)
≥ 30 a < 40 ^c	1200	12	12	24	31 (0,5)
≥ 40 a < 60	2400	24	24	48	45 (0,8)
≥ 60 a < 100	2700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3000	30	30	60	25 (0,4)

^a Peso corporal na altura do tratamento

^b Ultomiris só deve ser diluído utilizando uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%)

^c Apenas para as indicações de HPN e SHUa.

Tabela 2: Tabela de referência relativa à administração da dose de manutenção

Intervalo de peso corporal (kg) ^a	Dose de manutenção (mg)	Volume de Ultomiris (ml)	Volume do diluente NaCl ^b (ml)	Volume total (ml)	Duração mínima da perfusão minutos (horas)
≥ 10 a < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 a < 30 ^c	2100	21	21	42	75 (1,3)
≥ 30 a < 40 ^c	2700	27	27	54	65 (1,1)
≥ 40 a < 60	3000	30	30	60	55 (0,9)
≥ 60 a < 100	3300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3600	36	36	72	30 (0,5)

^a Peso corporal na altura do tratamento

^b Ultomiris só deve ser diluído utilizando uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%)

^c Apenas para as indicações de HPN e SHUa.

Tabela 3: Tabela de referência para administração da dose suplementar

Intervalo de peso corporal (kg) ^a	Dose suplementar (mg)	Volume de ULTOMIRIS (ml)	Volume do diluente NaCl ^b (ml)	Volume total (ml)	Duração mínima da perfusão minutos (h)
≥ 40 a < 60	600	6	6	12	15 (0,25)
	1200	12	12	24	25 (0,42)
	1500	15	15	30	30 (0,5)
≥ 60 a < 100	600	6	6	12	12 (0,20)
	1500	15	15	30	22 (0,36)
	1800	18	18	36	25 (0,42)
≥ 100	600	6	6	12	10 (0,17)
	1500	15	15	30	15 (0,25)
	1800	18	18	36	17 (0,28)

^a Peso corporal na altura do tratamento

^b Ultomiris só deve ser diluído utilizando uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%)

- Misture cuidadosamente o saco de perfusão que contém a solução diluída de Ultomiris para assegurar que o medicamento e o diluente ficam bem misturados. Ultomiris não deve ser agitado.
- Antes da administração, deve deixar-se a solução diluída exposta ao ar ambiente, durante aproximadamente 30 minutos, para que aqueça até atingir a temperatura ambiente (18 °C – 25 °C).
- A solução diluída não pode ser aquecida num micro-ondas ou com qualquer outra fonte de calor que não a temperatura ambiente corrente.
- Elimine qualquer porção não utilizada que reste no frasco para injetáveis.
- A solução preparada deve ser administrada imediatamente após a preparação. A perfusão tem de ser administrada através de um filtro de 0,2 µm.
- Se o medicamento não for utilizado imediatamente após a diluição, os tempos de conservação não podem exceder 24 horas a 2 °C – 8 °C ou 4 horas à temperatura ambiente, tendo em consideração o tempo de perfusão previsto.

3- Administração

- Não administrar Ultomiris por injeção intravenosa direta ou em bólus.
- Ultomiris só deve ser administrado por perfusão intravenosa.
- A solução diluída de Ultomiris deve ser administrada por perfusão intravenosa durante aproximadamente 45 minutos, utilizando uma bomba tipo seringa ou uma bomba de perfusão. Não é necessário proteger a solução diluída de Ultomiris da luz durante a administração ao doente. O doente deve ser monitorizado durante uma hora após a perfusão. Se ocorrer um acontecimento adverso durante a administração de Ultomiris, pode diminuir-se a velocidade de perfusão ou interromper-se a mesma, de acordo com o critério do médico.

4- Manuseamento e conservação especiais

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após “VAL”.
O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ultomiris 300 mg/3 ml concentrado para solução para perfusão ravulizumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Ultomiris e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Ultomiris
3. Como utilizar Ultomiris
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ultomiris
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ultomiris e para que é utilizado

O que é Ultomiris

Ultomiris é um medicamento que contém a substância ativa ravulizumab e pertence a uma classe de medicamentos designados por anticorpos monoclonais, que se ligam a um alvo específico no organismo. O ravulizumab foi concebido para se ligar à proteína C5 do complemento, que é uma parte do sistema de defesa do organismo denominado de "sistema do complemento".

Para que é utilizado Ultomiris

Ultomiris é utilizado para tratar doentes adultos e crianças com 10 kg ou mais, com uma doença chamada hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), incluindo doentes não tratados com inibidor do complemento e doentes que receberam eculizumab durante, pelo menos, os últimos 6 meses. Em doentes com HPN, o sistema do complemento é hiperativo e ataca os glóbulos vermelhos, o que pode causar contagens baixas de células do sangue (anemia), cansaço, dificuldade de desempenho, dor, dor abdominal, urina escura, falta de ar, dificuldade em engolir, disfunção erétil e coágulos de sangue. Ao ligar-se e ao bloquear a proteína C5 do complemento, este medicamento pode impedir que as proteínas do complemento ataquem os glóbulos vermelhos e, assim, controlar os sintomas da doença.

Ultomiris é ainda utilizado para tratar doentes adultos e crianças com 10 kg ou mais, com uma doença que afeta o sistema sanguíneo e os rins e que tem o nome de síndrome hemolítica urémica atípica (SHUa), incluindo doentes não tratados com inibidor do complemento e doentes que receberam eculizumab durante, pelo menos, 3 meses. Em doentes com SHUa, os rins e os vasos sanguíneos, incluindo as plaquetas, podem ficar inflamados e podem conduzir a contagens sanguíneas baixas (trombocitopenia e anemia), redução ou perda da função renal, coágulos sanguíneos, fadiga e dificuldade em funcionar. Ultomiris consegue bloquear a resposta inflamatória do organismo e a sua capacidade de atacar e destruir os seus próprios vasos sanguíneos vulneráveis, controlando desse modo os sintomas da doença, incluindo as lesões nos rins.

Ultomiris é também utilizado para tratar doentes adultos com um certo tipo de doença que afeta os músculos chamada Miastenia Gravis generalizada (MGg). Nos doentes com MGg, os seus músculos podem ser atacados e danificados pelo sistema imunitário, o que pode levar a uma profunda fraqueza muscular, compromisso da visão e da mobilidade, falta de ar, fadiga extrema, risco de aspiração e compromisso acentuado das atividades da vida diária. Ultomiris pode bloquear a resposta inflamatória

do organismo e a sua capacidade para atacar e destruir os seus próprios músculos, para melhorar a contração muscular, reduzindo assim os sintomas da doença e o impacto da doença nas atividades da vida diária. Ultomiris é especificamente indicado para doentes que continuam sintomáticos apesar do tratamento com outras terapêuticas.

Ultomiris é também utilizado para tratar doentes adultos com uma doença do sistema nervoso central que afeta, principalmente, os nervos óticos (do olho) e a medula espinhal chamada Doença do Espetro da Neuromielite Ótica (NMO). Em doentes com NMO, os nervos óticos e a medula espinhal são atacados e danificados pelo sistema imunitário que não está a funcionar corretamente, podendo levar a perda de visão num ou em ambos os olhos, fraqueza ou perda de movimento nas pernas ou braços, espasmos dolorosos, perda da sensação, problemas de bexiga e da função intestinal e dificuldades acentuadas nas atividades do dia-a-dia. Ultomiris consegue bloquear a resposta imunitária anormal do corpo e a sua capacidade para atacar e destruir os seus próprios nervos óticos e da medula espinhal, o que reduz o risco de uma recaída ou crise de NMO.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Ultomiris

Não utilize Ultomiris

- se tem alergia ao ravulizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se não foi vacinado contra a infeção meningocócica.
- se tem uma infeção meningocócica.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Ultomiris.

Sintomas de infeções meningocócicas e por outras *Neisseria*

Uma vez que o medicamento bloqueia o sistema do complemento, que faz parte das defesas do organismo contra infeções, a utilização de Ultomiris aumenta o risco de ter uma infeção meningocócica causada pela *Neisseria meningitidis*. Estas são infeções graves que afetam os revestimentos do cérebro, podendo causar inflamação do cérebro (encefalite) e que se podem espalhar por todo o sangue e corpo (sépsis).

Consulte o seu médico antes de começar Ultomiris para se assegurar que recebe a vacinação contra a *Neisseria meningitidis*, pelo menos, 2 semanas antes de iniciar a terapêutica. Se não puder ser vacinado 2 semanas antes, o seu médico irá receitar-lhe antibióticos para diminuir o risco de infeção até 2 semanas após ter sido vacinado. Certifique-se de que a sua vacinação anti-meningocócica está em dia. Também deve estar ciente de que existe a possibilidade da vacinação nem sempre impedir este tipo de infeção. De acordo com as recomendações nacionais, o seu médico pode considerar que necessita de medidas adicionais para impedir a infeção.

Sintomas de infeção meningocócica

Devido à importância de identificar e tratar rapidamente a infeção meningocócica em doentes que recebem Ultomiris, ser-lhe-á dado o “Cartão do doente”, que terá sempre consigo, onde estão indicados os sinais e sintomas relevantes de infeção/sépsis/encefalite meningocócicas.

Deve informar imediatamente o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes sintomas:

- dores de cabeça com náuseas ou vômitos
- dores de cabeça e febre
- dores de cabeça com rigidez da nuca ou das costas
- febre
- febre e erupção na pele
- confusão
- dores nos músculos com sintomas semelhantes à gripe
- olhos sensíveis à luz

Tratamento da infecção meningocócica durante uma viagem

Se estiver a viajar numa região onde não tem possibilidades de contactar o seu médico ou se estará temporariamente impossibilitado de receber tratamento médico, o seu médico pode receitar-lhe um antibiótico contra a *Neisseria meningitidis* para levar consigo. Se tiver qualquer um dos sintomas acima descritos, deve tomar o regime de antibióticos tal como indicado. Deve ter em conta que mesmo assim deve ver um médico o mais cedo possível, mesmo que se sinta bem depois de ter tomado os antibióticos.

Infeções

Antes de iniciar Ultomiris, contacte o seu médico se tiver qualquer infeção.

Reações relacionadas com a perfusão

Quando Ultomiris é dado, pode ter reações à perfusão (gota-a-gota numa veia) como dores de cabeça, dor na região inferior das costas e dor relacionada com a perfusão. Alguns doentes poderão ter reações alérgicas ou de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia, uma reação alérgica grave que provoca dificuldade em respirar ou tonturas).

Crianças e adolescentes

Os doentes com menos de 18 anos de idade têm de ser vacinados contra o *Haemophilus influenzae* e infeções pneumocócicas.

Idosos

Não existem precauções especiais no tratamento de doentes com 65 anos ou mais de idade, embora a experiência com Ultomiris em estudos clínicos com doentes idosos com HPN, SHUa ou NMO seja limitada.

Outros medicamentos e Ultomiris

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Mulheres com potencial para engravidar

Os efeitos deste medicamento nos fetos são desconhecidos. Desta forma, devem ser utilizados métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até 8 meses após o tratamento em mulheres que possam engravidar.

Gravidez/amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

Ultomiris não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos deste medicamento sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Ultomiris contém sódio

Quando diluído com uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) para administração, este medicamento contém 0,18 g de sódio (componente principal do sal para cozinhar/de mesa) por 72 ml na dose máxima. Isto é equivalente a 9,1% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Deve ter isto em consideração se estiver a fazer uma dieta com ingestão controlada de sódio.

Ultomiris contém polissorbato

Este medicamento contém 1,5 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis, que é equivalente a 0,5 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como utilizar Ultomiris

Pelo menos 2 semanas antes de começar o tratamento com Ultomiris, o seu médico dar-lhe-á uma vacina contra infeções meningocócicas se não lhe tiver já sido administrada uma vacina ou se a sua vacinação já não estiver em dia. Se não puder ser vacinado, pelo menos, 2 semanas antes de começar o tratamento com Ultomiris, o seu médico receitar-lhe-á antibióticos para diminuir o risco de infeção até 2 semanas após ter sido vacinado.

Se o seu filho tiver menos de 18 anos, o seu médico irá administrar a vacina (se tal não tiver ainda sido feito) contra o *Haemophilus influenzae* e infeções pneumocócicas, de acordo com as recomendações nacionais de vacinação para cada grupo etário.

Instruções para uma utilização correta

O seu médico vai calcular a sua dose de Ultomiris com base no seu peso corporal, como indicado na Tabela 1. A sua primeira dose chama-se dose de carga. Duas semanas depois de receber a sua dose de carga, ser-lhe-á dada uma dose de manutenção de Ultomiris, e isto será repetido uma vez a cada 8 semanas em doentes com mais de 20 kg e a cada 4 semanas em doentes com menos de 20 kg.

Se tiver recebido anteriormente outro medicamento para a HPN, SHUa, MGg ou NMO chamado eculizumab, a dose de carga deve ser-lhe administrada 2 semanas após a última perfusão de eculizumab.

Tabela 1 Regime posológico de Ultomiris com base no peso

Intervalo de peso corporal (kg)	Dose de carga (mg)	Dose de manutenção (mg)
10 a menos de 20 ^a	600	600
20 a menos de 30 ^a	900	2100
30 a menos de 40 ^a	1200	2700
40 a menos de 60	2400	3000
60 a menos de 100	2700	3300
acima de 100	3000	3600

^a Apenas para doentes com HPN e SHUa.

Ultomiris é administrado por perfusão (gota-a-gota) numa veia. A perfusão durará aproximadamente 45 minutos.

Se lhe for administrado mais Ultomiris do que deveria

Se suspeitar que lhe foi dada acidentalmente uma dose mais elevada de Ultomiris do que a que lhe foi receitada, consulte o seu médico.

Caso se tenha esquecido de uma marcação para a administração de Ultomiris

Caso se esqueça de comparecer a uma marcação, consulte imediatamente o seu médico e veja a secção abaixo “Se parar de utilizar Ultomiris”.

Se parar de utilizar Ultomiris para a HPN

Se interromper ou parar o tratamento com Ultomiris pode fazer com que os sintomas da HPN reapareçam com maior gravidade. O seu médico discutirá consigo os efeitos indesejáveis possíveis e explicar-lhe-á os riscos. O seu médico vai querer controlá-lo com frequência durante, pelo menos, 16 semanas.

Os riscos de parar Ultomiris incluem um aumento da destruição dos seus glóbulos vermelhos, que pode causar:

- Um aumento dos seus níveis de lactato desidrogenase (LDH), um marcador laboratorial de destruição dos glóbulos vermelhos,
- Uma baixa significativa das contagens dos glóbulos vermelhos (anemia),
- Urina escura,
- Fadiga,
- Dor abdominal,
- Falta de ar,
- Dificuldade ao engolir,
- Disfunção erétil (impotência),
- Confusão ou alteração do seu estado de atenção,
- Dor no peito ou angina,
- Um aumento do nível da sua creatinina no soro (problemas com os seus rins), ou
- Trombose (coágulo de sangue).

Se tiver qualquer um destes sintomas, contacte o seu médico.

Se parar de utilizar Ultomiris para a SHUa

Interromper ou parar o tratamento com Ultomiris pode fazer com que os sintomas da SHUa reapareçam. O seu médico discutirá consigo os efeitos indesejáveis possíveis e explicar-lhe-á os riscos. O seu médico vai querer monitorizá-lo de perto.

Os riscos de parar Ultomiris incluem um aumento da destruição dos vasos sanguíneos de menor dimensão, o que pode causar:

- Uma baixa significativa das contagens de plaquetas (trombocitopenia),
- Um aumento significativo da destruição dos seus glóbulos vermelhos,
- Um aumento dos seus níveis de lactato desidrogenase (LDH), um marcador laboratorial de destruição dos glóbulos vermelhos,
- Menos urinação (problemas de rins),
- Um aumento do nível da sua creatinina no soro (problemas com os seus rins),
- Confusão ou alteração do seu estado de atenção,
- Alterações na visão,
- Dor no peito ou angina,
- Falta de ar,
- Dor abdominal, diarreia ou
- Trombose (coágulo de sangue).

Se tiver qualquer um destes sintomas, contacte o seu médico.

Se parar de utilizar Ultomiris para a MGg

A interrupção ou paragem do tratamento com Ultomiris pode fazer com que os sintomas da MGg reapareçam. Fale com o seu médico antes de parar o tratamento com Ultomiris. O seu médico discutirá consigo os efeitos indesejáveis possíveis e os riscos. O seu médico também querará monitorizá-lo de perto.

Se parar de utilizar Ultomiris para a NMO

A interrupção ou paragem do tratamento com Ultomiris poderá causar uma recaída da NMO. Fale com o seu médico antes de parar o tratamento com Ultomiris. O seu médico discutirá consigo os efeitos indesejáveis possíveis e os riscos. O seu médico também querará monitorizá-lo de perto.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

O seu médico discutirá consigo os efeitos indesejáveis possíveis e explicar-lhe-á os riscos e benefícios de Ultomiris antes do tratamento.

Efeitos indesejáveis graves

O efeito indesejável mais grave é a infeção meningocócica, incluindo sépsis meningocócica e encefalite meningocócica.

Se tiver quaisquer sintomas de infeção meningocócica (ver a secção 2 “Sintomas de infeções meningocócicas”), deve informar imediatamente o seu médico.

Outros efeitos indesejáveis

Se não tiver a certeza do que são os efeitos indesejáveis abaixo indicados, fale com o seu médico para que ele lhe explique.

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- Dores de cabeça
- Tonturas
- Diarreia, náuseas, dor abdominal
- Febre, sensação de cansaço (fadiga)
- Infeção das vias respiratórias superiores
- Constipação (nasofaringite)
- Dor nas costas, dor nas articulações (artralgia)
- Infeção das vias urinárias

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Vômitos, desconforto no estômago após as refeições (dispepsia)
- Urticária, erupção na pele, comichão na pele (prurido)
- Dor nos músculos (mialgia) e espasmos musculares
- Doença de tipo gripal, arrepios, fraqueza (astenia)
- Reação relacionada com a perfusão
- Reação alérgica (hipersensibilidade)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- Infeção meningocócica
- Reação alérgica grave que provoca dificuldade em respirar ou tonturas (reação anafilática)
- Infeção gonocócica disseminada

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ultomiris

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
Após a diluição com uma solução para injetáveis de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%), o medicamento deve ser utilizado imediatamente, ou no período de 24 horas, se refrigerado, ou de 4 horas se conservado à temperatura ambiente.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ultomiris

- A substância ativa é o ravulizumab. Cada frasco para injetáveis de solução contém 300 mg de ravulizumab.
- Os outros componentes são: fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, fosfato de sódio monobásico mono-hidratado, polissorbato 80, arginina, sacarose, água para preparações injetáveis.

Este medicamento contém sódio (ver secção 2 “Ultomiris contém sódio”).

Qual o aspeto de Ultomiris e conteúdo da embalagem

Ultomiris é apresentado na forma de um concentrado para solução para perfusão (3 ml num frasco para injetáveis – apresentação unitária).

Ultomiris é uma solução translúcida, incolor a amarelada, praticamente isenta de partículas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
França

Fabricante

Alexion Pharma International Operations Limited
Alexion Dublin Manufacturing Facility
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15, D15 R925
Irlanda

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth A91 P9KD
Irlanda

Almac Pharma Services Limited
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Armagh BT63 5QD
Reino Unido

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
Alexion Pharma Nordics AB
Tlf.: +46 0 8 557 727 50

Deutschland
Alexion Pharma Germany GmbH
Tel: +49 (0) 89 45 70 91 300

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España
Alexion Pharma Spain, S.L.
Tel: +34 93 272 30 05

France
Alexion Pharma France SAS
Tél: +33 1 47 32 36 21

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland
Alexion Pharma Nordics AB
Sími: +46 0 8 557 727 50

Italia
Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος
Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland
Alexion Pharma Netherlands B.V.
Tel: +32 (0)2 548 36 67

Norge
Alexion Pharma Nordics AB
Tlf: +46 (0)8 557 727 50

Österreich
Alexion Pharma Austria GmbH
Tel: +41 44 457 40 00

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal
Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em Portugal
Tel: +34 93 272 30 05

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
Alexion Pharma Nordics AB
Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

Sverige
Alexion Pharma Nordics AB
Tel: +46 0 8 557 727 50

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

<----->
A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções de utilização para profissionais de saúde
Manuseamento de Ultomiris 300 mg/3 ml concentrado para solução para perfusão

1- Como é fornecido Ultomiris?

Cada frasco para injetáveis de Ultomiris contém 300 mg de substância ativa em 3 ml de solução do medicamento.

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

2- Antes da administração

A diluição deve ser efetuada de acordo com as normas de boas práticas, especialmente no que respeita à assepsia.

Na ausência de estudos de compatibilidade, Ultomiris 300 mg/3 ml concentrado para solução para perfusão não pode ser misturado com Ultomiris 300 mg/30 ml concentrado para solução para perfusão.

Ultomiris deve ser preparado para administração por um profissional de saúde qualificado utilizando uma técnica assética.

- Inspeção visualmente a solução de Ultomiris para deteção de partículas e descoloração.
- Retire a quantidade necessária de Ultomiris do(s) frasco(s) para injetáveis utilizando uma seringa estéril.
- Transfira a dose recomendada para um saco de perfusão.
- Dilua Ultomiris até perfazer uma concentração final de 50 mg/ml (concentração inicial dividida por 2) adicionando a quantidade apropriada de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) à perfusão de acordo com as instruções fornecidas na tabela abaixo.

Tabela 1: Tabela de referência relativa à administração da dose de carga

Intervalo de peso corporal (kg) ^a	Dose de carga (mg)	Volume de Ultomiris (ml)	Volume do diluente NaCl ^b (ml)	Volume total (ml)	Duração mínima da perfusão minutos (horas)
≥ 10 a < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 a < 30 ^c	900	9	9	18	35 (0,6)
≥ 30 a < 40 ^c	1200	12	12	24	31 (0,5)
≥ 40 a < 60	2400	24	24	48	45 (0,8)
≥ 60 a < 100	2700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3000	30	30	60	25 (0,4)

^a Peso corporal na altura do tratamento

^b Ultomiris só deve ser diluído utilizando uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%)

^c Apenas para as indicações de HPN e SHUa.

Tabela 2: Tabela de referência relativa à administração da dose de manutenção

Intervalo de peso corporal (kg) ^a	Dose de manutenção (mg)	Volume de Ultomiris (ml)	Volume do diluente NaCl ^b (ml)	Volume total (ml)	Duração mínima da perfusão minutos (horas)
≥ 10 a < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 a < 30 ^c	2100	21	21	42	75 (1,3)
≥ 30 a < 40 ^c	2700	27	27	54	65 (1,1)
≥ 40 a < 60	3000	30	30	60	55 (0,9)
≥ 60 a < 100	3300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3600	36	36	72	30 (0,5)

^a Peso corporal na altura do tratamento

^b Ultomiris só deve ser diluído utilizando uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%)

^c Apenas para as indicações de HPN e SHUa.

Tabela 3: Tabela de referência para administração da dose suplementar

Intervalo de peso corporal (kg) ^a	Dose suplementar (mg)	Volume de ULTOMIRIS (ml)	Volume do diluente NaCl ^b (ml)	Volume total (ml)	Duração mínima da perfusão minutos (h)
≥ 40 a < 60	600	6	6	12	15 (0,25)
	1200	12	12	24	25 (0,42)
	1500	15	15	30	30 (0,5)
≥ 60 a < 100	600	6	6	12	12 (0,20)
	1500	15	15	30	22 (0,36)
	1800	18	18	36	25 (0,42)
≥ 100	600	6	6	12	10 (0,17)
	1500	15	15	30	15 (0,25)
	1800	18	18	36	17 (0,28)

^a Peso corporal na altura do tratamento

^b Ultomiris só deve ser diluído utilizando uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%)

- Misture cuidadosamente o saco de perfusão que contém a solução diluída de Ultomiris para assegurar que o medicamento e o diluente ficam bem misturados. Ultomiris não deve ser agitado.
- Antes da administração, deve deixar-se a solução diluída exposta ao ar ambiente, durante aproximadamente 30 minutos, para que aqueça até atingir a temperatura ambiente (18 °C – 25 °C).
- A solução diluída não pode ser aquecida num micro-ondas ou com qualquer outra fonte de calor que não a temperatura ambiente corrente.
- Elimine qualquer porção não utilizada que reste no frasco para injetáveis.
- A solução preparada deve ser administrada imediatamente após a preparação. A perfusão tem de ser administrada através de um filtro de 0,2 µm.
- Se o medicamento não for utilizado imediatamente após a diluição, os tempos de conservação não podem exceder 24 horas a 2 °C – 8 °C ou 4 horas à temperatura ambiente, tendo em consideração o tempo de perfusão previsto.

3- Administração

- Não administrar Ultomiris por injeção intravenosa direta ou em bólus.
- Ultomiris só deve ser administrado por perfusão intravenosa.
- A solução diluída de Ultomiris deve ser administrada por perfusão intravenosa durante aproximadamente 45 minutos, utilizando uma bomba tipo seringa ou uma bomba de perfusão. Não é necessário proteger a solução diluída de Ultomiris da luz durante a administração ao doente.

O doente deve ser monitorizado durante uma hora após a perfusão. Se ocorrer um acontecimento adverso durante a administração de Ultomiris, pode diminuir-se a velocidade de perfusão ou interromper-se a mesma, de acordo com o critério do médico.

4- Manuseamento e conservação especiais

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.