

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** ASPAVELI 1 080 mg solución para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada vial de 20 ml contiene 1 080 mg de pegcetacoplán. Cada mililitro contiene 54 mg de pegcetacoplán. **Excipientes con efecto conocido** Cada mililitro contiene 41 mg de sorbitol. Cada vial contiene 820 mg de sorbitol. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Solución acuosa transparente, entre incolora y ligeramente amarillenta, con un pH de 5,0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas ASPAVELI está indicado en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que presenten anemia hemolítica. **4.2 Posología y forma de administración** El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos hematológicos. La autoadministración y la perfusión en el domicilio deben considerarse para los pacientes que han tolerado bien el tratamiento en centros de tratamiento experimentados. La decisión sobre la posibilidad de la autoadministración y de las perfusiones en el domicilio debe tomarse después de la evaluación y la recomendación del médico responsable. **Posología:** Pegcetacoplán puede ser administrado por un profesional sanitario, o por el paciente o el cuidador, tras ser debidamente instruido. Pegcetacoplán se administra dos veces por semana como una perfusión subcutánea de 1 080 mg con un sistema de bomba de perfusión de jeringa disponible en el mercado que pueda administrar dosis de hasta 20 ml. La dosis de dos veces por semana se debe administrar el Día 1 y el Día 4 de cada semana de tratamiento. La HPN es una enfermedad crónica y se recomienda continuar el tratamiento con ASPAVELI durante toda la vida del paciente, a menos que la interrupción de este medicamento esté clínicamente indicada (ver sección 4.4). **Pacientes que cambian a ASPAVELI desde un inhibidor de C5:** Durante las primeras 4 semanas, pegcetacoplán se administra en dosis subcutáneas de 1 080 mg dos veces por semana, además de la dosis de tratamiento con el inhibidor de C5 que está recibiendo el paciente, para minimizar el riesgo de hemólisis con la interrupción brusca del tratamiento. Después de 4 semanas, el paciente debe suspender el inhibidor de C5 de forma definitiva antes de continuar con ASPAVELI en monoterapia. No se ha estudiado el cambio desde inhibidores del complemento distintos de eculizumab. La interrupción de otros inhibidores del complemento antes de alcanzar el estado estacionario de pegcetacoplán debe realizarse con precaución (ver sección 5.2). **Ajuste de la dosis:** La pauta posológica puede cambiarse a 1 080 mg cada tres días (p. ej., Día 1, Día 4, Día 7, Día 10, Día 13 y así sucesivamente) si el paciente tiene un nivel de lactato deshidrogenasa (LDH) más de 2 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN). En caso de aumento de la dosis, la LDH debe controlarse dos veces por semana durante al menos 4 semanas (ver sección 4.4). **Dosis omitida:** Si se omite una dosis de pegcetacoplán, deberá administrarse tan pronto como sea posible y, a continuación, reanudarse la pauta habitual. **Poblaciones especiales:** **Pacientes de edad avanzada:** Aunque no se han observado diferencias aparentes relacionadas con la edad en los estudios clínicos, el número de pacientes de 65 años o más no es suficiente para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes. No hay pruebas que indiquen que se deban adoptar precauciones especiales para tratar a la población de edad avanzada. **Insuficiencia renal:** La insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) no tuvo efecto sobre la farmacocinética (PK) de pegcetacoplán; por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de pegcetacoplán en los pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de datos sobre el uso de pegcetacoplán en pacientes con insuficiencia renal terminal (IRT) que requieren hemodiálisis (ver sección 5.2). **Insuficiencia hepática:** No se ha estudiado la seguridad y eficacia de pegcetacoplán en pacientes con insuficiencia hepática; sin embargo, no se recomienda ningún ajuste posológico, ya que no se espera que la insuficiencia hepática afecte al aclaramiento de pegcetacoplán. **Población pediátrica:** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ASPAVELI en niños con HPN de 0 a menos de 18 años. No se dispone de datos. Este medicamento no se debe utilizar en niños menores de 12 años, ya que no se dispone de datos preclínicos de seguridad para este grupo etario. **Forma de administración:** ASPAVELI solo se debe administrar por vía subcutánea utilizando un sistema de bomba de perfusión de jeringa disponible en el mercado. Este medicamento puede ser autoadministrado. Cuando se inicie la autoadministración, el paciente será instruido por un profesional sanitario cualificado en las técnicas de perfusión, el uso de un sistema de bomba de perfusión de jeringa, el mantenimiento de un registro del tratamiento, el reconocimiento de las posibles reacciones adversas y las medidas a tomar en caso de que se produzcan. ASPAVELI se debe perfundir en el abdomen, los muslos, las caderas o los brazos. Los lugares de perfusión deben estar separados por una distancia mínima de 7,5 cm. Los lugares de perfusión se deben ir rotando de una administración a otra. Debe evitarse la perfusión en zonas en las que la piel esté sensible, contusionada, enrojecida o endurecida. Debe evitarse la perfusión en tatuajes, cicatrices o estrías. El tiempo de perfusión habitual es de aproximadamente 30 minutos (si se utilizan dos lugares) o de aproximadamente 60 minutos (si se utiliza uno solo). La perfusión debe iniciarse sin demora después de cargar este medicamento en la jeringa. La administración debe realizarse dentro de las 2 horas siguientes a la preparación de la jeringa. Para consultar las instrucciones de preparación y perfusión del medicamento, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones Hipersensibilidad al pegcetacoplán o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. El tratamiento con pegcetacoplán no debe iniciarse en pacientes: con una infección no resuelta causada por bacterias encapsuladas, incluyendo *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* (ver sección 4.4), que no estén actualmente vacunados contra *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, a menos que reciban tratamiento profiláctico con los antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación (ver sección 4.4). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** **Infecciones graves causadas por bacterias encapsuladas:** El uso de pegcetacoplán puede predisponer a los individuos a infecciones graves causadas por bacterias encapsuladas, incluyendo *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Para reducir el riesgo de infección, todos los pacientes deben haber sido vacunados contra estas bacterias según las directrices locales pertinentes al menos 2 semanas antes de recibir pegcetacoplán, a menos que el riesgo de retrasar la terapia supere al riesgo de desarrollar una infección. **Pacientes con antecedentes de vacunación conocidos:** Antes de recibir tratamiento con pegcetacoplán, en los pacientes con antecedentes de vacunación conocidos, se debe comprobar que hayan recibido las vacunas contra bacterias encapsuladas, incluyendo *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* tipos A, C, W, Y y B, y *Haemophilus influenzae* tipo B dentro de los 2 años anteriores al inicio de pegcetacoplán. **Pacientes sin antecedentes de vacunación conocidos:** En los pacientes sin antecedentes de vacunación conocidos, las vacunas requeridas deben administrarse al menos 2 semanas antes de recibir la primera dosis de pegcetacoplán. Si está indicada la terapia inmediata, las vacunas requeridas deberán administrarse lo antes posible y el paciente deberá recibir tratamiento con los antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. **Vigilancia de los pacientes para detectar infecciones graves:** La vacunación puede no ser suficiente para prevenir una infección grave. Se deben tener en cuenta las orientaciones oficiales sobre el uso adecuado de los antibióticos. Todos los pacientes deben ser vigilados para detectar signos tempranos de infecciones causadas por bacterias encapsuladas, incluyendo *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, evaluados inmediatamente si se sospecha de infección y tratados con los antibióticos adecuados en caso necesario. Se debe informar a los pacientes de estos signos y síntomas, así como de las medidas para solicitar atención médica inmediatamente. Los médicos deben discutir con los pacientes los beneficios y riesgos del tratamiento con pegcetacoplán. **Hipersensibilidad:** Se han notificado reacciones de hipersensibilidad. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave (incluida la anafilaxia), debe interrumpirse inmediatamente la perfusión de pegcetacoplán e instaurarse el tratamiento adecuado. **Reacciones en el lugar de la inyección:** Se han notificado reacciones en el lugar de la inyección con la administración de pegcetacoplán por vía subcutánea (ver sección 4.8). Los pacientes deben recibir una formación adecuada sobre la técnica de inyección correcta. **Controles analíticos de la HPN:** Los pacientes con HPN que reciben pegcetacoplán deben ser controlados regularmente para detectar signos y síntomas de hemólisis, incluyendo la medición de los niveles de LDH, y pueden requerir un ajuste de la dosis dentro de la pauta posológica recomendada (ver sección 4.2). **Efectos sobre las pruebas analíticas:** Puede producirse una interferencia entre los reactivos de sílice de las pruebas de coagulación y pegcetacoplán que dé lugar a una prolongación artificial del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa); por lo tanto, debe evitarse el uso de reactivos de sílice en las pruebas de coagulación. **Interrupción del tratamiento para la HPN:** Si los pacientes con HPN interrumpen el tratamiento con pegcetacoplán, deben ser vigilados estrechamente para detectar signos o síntomas de hemólisis intravascular grave. La hemólisis intravascular grave se identifica por la elevación de los niveles de LDH, junto con una disminución repentina del tamaño del clon HPN o de la hemoglobina, o por la reaparición de síntomas como fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, disnea, acontecimiento adverso vascular grave (incluyendo trombosis), disfagia o disfunción eréctil. Si es necesaria la interrupción de este medicamento, debe considerarse una terapia alternativa. Si se produce una hemólisis grave tras la interrupción, considere los siguientes procedimientos/tratamientos: transfusión de sangre (concentrado de hemáties), exanguinotransfusión, tratamiento anticoagulante y corticosteroides. Los pacientes deben ser vigilados estrechamente durante al menos 8 semanas desde la última dosis, lo que equivale a más de 5 semividas de este medicamento, para permitir el lavado del medicamento (ver sección 5.2) con el fin de detectar hemólisis graves y otras reacciones. Además, debe considerarse la disminución gradual lenta de la dosis. **Anticoncepción en las mujeres en edad fértil:** Se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos efectivos para prevenir el embarazo durante el tratamiento con pegcetacoplán y durante al menos 8 semanas después de la última dosis de pegcetacoplán (ver sección 4.6). **Acumulación de polietilenglicol (PEG):** ASPAVELI es un medicamento PEGilado. Se desconocen los posibles efectos a largo plazo de la acumulación de PEG en los riñones, el plexo coroideo cerebral y otros órganos (ver sección 5.3). Se recomienda la realización de análisis periódicos de la función renal. **Material informativo:** Todos los médicos que deseen prescribir ASPAVELI deben asegurarse de haber recibido el material informativo para el médico y de familiarizarse con él. Los médicos deben explicar y discutir con el paciente los beneficios y riesgos del tratamiento con ASPAVELI y proporcionar el paquete de información para el paciente y la tarjeta de información para el paciente. Se debe indicar al paciente que solicite atención médica sin demora si experimenta cualquier signo o síntoma de infección grave o de hipersensibilidad durante el tratamiento con ASPAVELI, especialmente si son indicativos de una infección por bacterias encapsuladas. **Excipientes con efecto conocido:** **Contenido de sorbitol:** ASPAVELI 1 080 mg contiene 820 mg de sorbitol en cada vial. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar/recibir este medicamento. **Contenido de sodio:** Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** No se han realizado estudios de interacciones. Según los datos *in vitro*, pegcetacoplán tiene un potencial bajo de interacciones farmacológicas clínicas. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** **Mujeres en edad fértil:** Se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos efectivos para prevenir el embarazo durante el tratamiento con pegcetacoplán y durante al menos 8 semanas después de la última dosis de pegcetacoplán. En las mujeres que tienen intención de quedarse embarazadas, se puede considerar el uso de pegcetacoplán tras una evaluación de los riesgos y beneficios (ver Embarazo). **Embarazo:** No hay datos o estos son limitados relativos al uso de pegcetacoplán en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar pegcetacoplán durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. **Lactancia:** Se desconoce si pegcetacoplán se excreta en la leche materna. Se desconoce el potencial de absorción y daño para el lactante amamantado. Los datos en animales sugieren una baja excreción (menor del 1 %, no significativa desde el punto de vista farmacológico) de pegcetacoplán en la leche de mono (ver sección 5.3). Es poco probable que los

lactantes amamantados tengan una exposición clínicamente relevante. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con pegcetacoplán. **Fertilidad** No se dispone de datos en animales ni en seres humanos sobre el efecto de pegcetacoplán sobre la fertilidad. En los estudios de toxicidad, no se observaron alteraciones microscópicas en los órganos reproductores masculinos o femeninos en monos (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de ASPAVELI sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas Resumen del perfil de seguridad** Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con pegcetacoplán fueron reacciones en el lugar de la inyección: eritema en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección y cardenales en la zona de inyección. Otras reacciones adversas notificadas en más del 10 % de los pacientes durante los estudios clínicos fueron infección del tracto respiratorio superior, diarrea, hemólisis, dolor abdominal, cefalea, fatiga, pirexia, tos, infección del tracto urinario, complicación de la vacunación, dolor en una extremidad, mareo, artralgia y dolor de espalda. Las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia fueron hemólisis y sepsis. **Tabla de reacciones adversas** La Tabla 1 recoge las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización con pegcetacoplán en pacientes con HPN. Las reacciones adversas se presentan según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y según su frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente. **Descripción de reacciones adversas seleccionadas Infecciones** Debido a su mecanismo de acción, existe la posibilidad de que el uso de pegcetacoplán pueda

Tabla 1: Reacciones adversas en los estudios clínicos¹ y en la experiencia poscomercialización		
Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior Infección del tracto urinario
	Frecuentes	Sepsis ² COVID-19 Infección gastrointestinal Infección fúngica Infección cutánea Infección oral Infección de oído Infección Infección del tracto respiratorio Infección vírica Infección bacteriana Infección vaginal Infección ocular
	Poco frecuentes	Cervicitis Infección inguinal Neumonía Absceso nasal Tuberculosis Candidiasis esofágica Neumonía asociada a COVID-19 Absceso anal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Hemólisis
	Frecuentes	Trombocitopenia Neutropenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipopotasemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea Mareo
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos
	Frecuentes	Disnea Epistaxis Dolor orofaríngeo Congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal Diarrea
	Frecuentes	Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Eritema Exantema Urticaria ³
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia Dolor de espalda Dolor en una extremidad
	Frecuentes	Mialgia Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Lesión renal aguda Cromaturia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Eritema en la zona de inyección Prurito en la zona de inyección Hinchazón en la zona de inyección Cardenales en la zona de inyección Fatiga Pirexia Dolor en la zona de inyección
	Frecuentes	Reacción en la zona de inyección Induración de la zona de inyección
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada Bilirrubina elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes	Complicación de la vacunación ⁴

¹ Estudios APL2-308, APL2-302, APL2-202, APL2-CP-PNH-204 y APL-CP0514 en pacientes con HPN. Los términos médicamente similares se agrupan, cuando corresponda, en función de un concepto médico similar.
² La sepsis incluye un caso de choque séptico.
³ Estimada a partir de los estudios clínicos y de la experiencia poscomercialización.
⁴ Las complicaciones de la vacunación aparecieron en relación con las vacunaciones obligatorias

aumentar el riesgo de infecciones, especialmente de las causadas por bacterias encapsuladas, incluidas *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* tipos A, C, W, Y y B y *Haemophilus influenzae* (ver sección 4.4). Durante el estudio APL2 302, no se notificó ninguna infección grave causada por bacterias encapsuladas. Cuarenta y ocho pacientes sufrieron una infección durante el estudio. Las infecciones más frecuentes en los pacientes tratados con pegcetacoplán durante el estudio APL2 302 fueron infección del tracto respiratorio superior (28 casos, 35 %). La mayoría de las infecciones notificadas en los pacientes tratados con pegcetacoplán durante el estudio APL2 302 no fueron graves y su intensidad fue predominantemente leve. Diez pacientes presentaron infecciones notificadas como graves, incluido un paciente que falleció de COVID 19. Las infecciones graves más frecuentes fueron sepsis (3 casos) (que llevaron a la suspensión de pegcetacoplán en un paciente) y gastroenteritis (3 casos); todas ellas se resolvieron. Once pacientes sufrieron una infección durante el estudio APL2 308. Todas las infecciones excepto una se notificaron como de intensidad leve o moderada. Un paciente que sufrió una infección presentó choque séptico y falleció. *Hemólisis* Diecinueve pacientes notificaron hemólisis durante el estudio APL2 302 en los pacientes tratados con pegcetacoplán. Siete casos se notificaron como graves, y 5 casos llevaron a la suspensión de pegcetacoplán y la dosis de pegcetacoplán se aumentó en 10 pacientes. Hubo 3 casos de hemólisis durante el estudio APL2 308 en pacientes tratados con pegcetacoplán. Ninguno de estos casos se notificó como grave ni llevó a la suspensión de pegcetacoplán. La dosis de pegcetacoplán se aumentó en los 3 pacientes. *Immunogenicidad* La incidencia de anticuerpos contra el fármaco (ADA, por sus siglas en inglés) (ADA seroconvertidos o ADA potenciados a partir del nivel preexistente) fue baja y, cuando estuvieron presentes, no tuvieron un impacto apreciable en la farmacocinética/farmacodinámica, la eficacia o el perfil de seguridad de pegcetacoplán. A lo largo de los estudios APL2 302 y APL2 308, 3 de 126 pacientes que habían recibido tratamiento con pegcetacoplán tenían un resultado positivo confirmado para anticuerpos contra los péptidos de pegcetacoplán. Los 3 pacientes también dieron positivo a anticuerpos neutralizantes (NAb). La respuesta de los NAb no tuvo un impacto claro sobre la farmacocinética o la eficacia clínica. Dieciocho de los 126 pacientes presentaron anticuerpos contra el PEG; 9 fueron seroconversiones y 9 fueron potenciados por el tratamiento. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos

de Uso Humano: www.notificaRAM.es **4.9 Sobredosis** Hasta la fecha, no se ha notificado ningún caso de sobredosis. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacción adversa e instaurar un tratamiento sintomático adecuado. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 5.1 Propiedades farmacodinámicas** Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, inhibidores del complemento, código ATC: L04AJ03. **Mecanismo de acción:** Pegcetacoplán es una molécula simétrica compuesta por dos pentadecapéptidos idénticos unidos con enlaces covalentes a los extremos de una molécula lineal de PEG de 40 kDa. Las fracciones peptídicas se unen al complemento C3 y ejercen una amplia inhibición de la cascada del complemento. La fracción de PEG de 40 kDa proporciona una mejor solubilidad y un mayor tiempo de permanencia en el organismo tras la administración del medicamento. Pegcetacoplán se une a la proteína C3 del complemento y a su fragmento de activación C3b con una

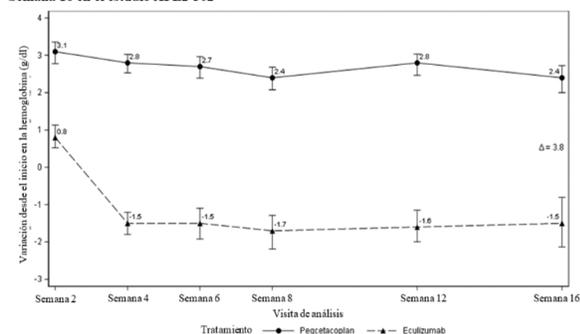
alta afinidad, regulando así la escisión de C3 y la generación de los efectores posteriores de la activación del complemento. En la HPN, la hemólisis extravascular (HEV) se ve facilitada por la opsonización de C3b, mientras que la hemólisis intravascular (HIV) está mediada por el complejo de ataque a la membrana (CAM) posterior. Pegcetoplán ejerce una amplia regulación de la cascada del complemento actuando de forma proximal al C3b y a la formación del CAM, controlando así los mecanismos que conducen a la HEV y la HIV. **Efectos farmacodinámicos:** En el estudio APL2-302, la concentración media de C3 aumentó de 0,94 g/l al inicio a 3,83 g/l en la Semana 16 en el grupo de pegcetoplán. El porcentaje inicial de hematíes HPN tipo II + III fue del 66,80 %, aumentando después al 93,85 % en la Semana 16 y se mantuvo hasta la Semana 48. En el estudio APL2 308, la concentración media de C3 aumentó de 0,95 g/l al inicio a 3,56 g/l en la Semana 26. En el estudio APL2 302, el porcentaje medio de hematíes HPN tipo II + III aumentó del 66,80 % al inicio al 93,85 % en la Semana 16 y se mantuvo hasta la Semana 48. En el estudio APL2 308, el porcentaje medio de hematíes HPN tipo II + III aumentó del 42,4 % al inicio al 90,0 % en la Semana 26. En el estudio APL2 302, el porcentaje medio de hematíes HPN tipo II + III con depósito de C3 disminuyó del 17,73 % al inicio al 0,20 % en la Semana 16 y se mantuvo hasta la Semana 48. En el estudio APL2 308, el porcentaje medio de hematíes HPN tipo II + III con depósito de C3 disminuyó del 2,85 % al inicio al 0,09 % en la Semana 26. **Eficacia clínica y seguridad:** La eficacia y seguridad de pegcetoplán en los pacientes con HPN fue evaluada en dos estudios de fase 3, abiertos, aleatorizados y controlados: en pacientes tratados previamente con inhibidores del complemento en el estudio APL2 302 y en pacientes no tratados previamente con inhibidores del complemento en el estudio APL2 308. En ambos estudios, la dosis de pegcetoplán fue de 1 080 mg dos veces por semana. En caso necesario, la dosis podía ajustarse a 1 080 mg cada 3 días. **Estudio en pacientes adultos tratados previamente con inhibidores del complemento (APL2 302)** El APL2 302 fue un estudio abierto y aleatorizado con un periodo controlado con tratamiento activo de referencia de 16 semanas de duración seguido de un periodo abierto (PA) de 32 semanas de duración. En este estudio se incluyó a pacientes con HPN que habían sido tratados con una dosis constante de eculizumab durante al menos los 3 meses anteriores y con niveles de hemoglobina < 10,5 g/dl. Los pacientes que reunieron los criterios entraron en un periodo de preinclusión de 4 semanas durante el cual recibieron pegcetoplán 1 080 mg por vía subcutánea dos veces por semana además de su dosis actual de eculizumab. A continuación, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 a recibir 1 080 mg de pegcetoplán dos veces por semana o su dosis actual de eculizumab durante el periodo controlado aleatorizado (PCA) de 16 semanas. La aleatorización se estratificó en función del número de transfusiones de concentrados de hematíes (CH) recibidas en los 12 meses anteriores al Día -28 (< 4; ≥ 4) y del recuento de plaquetas en el momento del cribado (< 100 000/mm³; ≥ 100 000/mm³). Los pacientes que completaron el PCA entraron en el PA, durante el que todos los pacientes recibieron pegcetoplán durante un máximo de 32 semanas (los pacientes que recibieron eculizumab durante el PCA entraron en un periodo de preinclusión de 4 semanas antes de cambiar a monoterapia con pegcetoplán). Las variables primarias y secundarias de eficacia se evaluaron en la Semana 16. La variable primaria de la eficacia fue la variación del nivel de hemoglobina desde el inicio hasta la Semana 16 (durante el PCA). El estado inicial se definió como el promedio de las mediciones anteriores a la primera dosis de pegcetoplán (al comienzo del periodo de preinclusión). Las variables secundarias clave de la eficacia fueron la evitación de transfusiones, definida como la proporción de pacientes que no necesitaron una transfusión durante el PCA, y la variación desde el inicio hasta la Semana 16 del recuento absoluto de reticulocitos (RAR), el nivel de LDH y la puntuación de la escala FACIT Fatiga. Un total de 80 pacientes entraron en el periodo de preinclusión. Al final del periodo de preinclusión, se aleatorizaron los 80, 41 a pegcetoplán y 39 a eculizumab. Los datos demográficos y las características basales de la enfermedad estaban en general bien equilibrados entre los grupos de tratamiento (ver la Tabla 2). Un total de 38 pacientes en el grupo tratado con pegcetoplán y de 39 pacientes en el grupo del eculizumab completaron el PCA de 16 semanas y pasaron al periodo abierto de 32 semanas. En total, 12 de los 80 (15 %) pacientes que recibieron pegcetoplán se retiraron debido a acontecimientos adversos. De acuerdo con el protocolo, se ajustó la dosis de 15 pacientes a 1 080 mg cada 3 días. Se realizó una evaluación del beneficio en 12 pacientes y 8 de los 12 pacientes demostraron un beneficio derivado del ajuste de la dosis. Pegcetoplán fue superior al eculizumab en la variable primaria de la variación de la hemoglobina con respecto al valor inicial (p < 0,0001). Se demostró la no inferioridad en

Tabla 2: Datos demográficos y características iniciales de los pacientes del estudio APL2-302

Parámetro	Estadístico	Pegcetoplán (N=41)	Ecuzumab (N=39)
Edad (años)	Media (DE)	50,2 (16,3)	47,3 (15,8)
18-64 años	n (%)	31 (75,6)	32 (82,1)
≥65 años	n (%)	10 (24,4)	7 (17,9)
Nivel de dosis de ecuzumab al inicio			
Cada 2 semanas IV 900 mg	n (%)	26 (63,4)	30 (76,9)
Cada 11 días IV 900 mg	n (%)	1 (2,4)	0
Cada 2 semanas IV 1 200 mg	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Cada 2 semanas IV 1 500 mg	n (%)	2 (4,9)	0
Mujeres	n (%)	27 (65,9)	22 (56,4)
Tiempo desde el diagnóstico de HPN (años) hasta el Día -28	Media (DE)	8,7 (7,4)	11,7 (9,6)
Concentración de hemoglobina (g/dl)	Media (DE)	8,7 (1,1)	8,7 (0,9)
Recuento de reticulocitos (10 ⁹ /l)	Media (DE)	218 (75,0)	216 (69,1)
Concentración de LDH (U/l)	Media (DE)	257,5 (97,7)	308,6 (284,8)
Puntuación total FACIT-Fatiga*	Media (DE)	32,2 (11,4)	31,6 (12,5)
Número de transfusiones en los últimos 12 meses antes del Día -28	Media (DE)	6,1 (7,3)	6,9 (7,7)
<4	n (%)	20 (48,8)	16 (41,0)
≥4	n (%)	21 (51,2)	23 (59,0)
Recuento de plaquetas en el momento del cribado (10 ⁹ /l)	Media (DE)	167 (98,3)	147 (68,8)
Recuento de plaquetas en el momento del cribado < 100 000/mm ³	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Recuento de plaquetas en el momento del cribado ≥100 000/mm ³	n (%)	29 (70,7)	30 (76,9)
Antecedentes de anemia aplásica	n (%)	11 (26,8)	9 (23,1)
Antecedentes de síndrome mielodisplásico	n (%)	1 (2,4)	2 (5,1)

*La puntuación FACIT-Fatiga se mide en una escala de 0 a 52, donde los valores más altos indican menos fatiga.

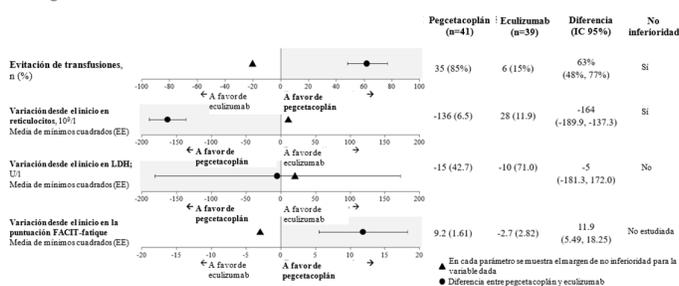
Figura 1. Variación media ajustada de la hemoglobina (g/dl) desde el inicio hasta la Semana 16 en el estudio APL2-302



las variables secundarias clave se muestran en la Figura 2. Los resultados fueron consistentes en todos los análisis complementarios de las variables primarias y secundarias clave, incluyendo todos los datos observados, entre ellos los datos posteriores a la transfusión. La normalización de la hemoglobina

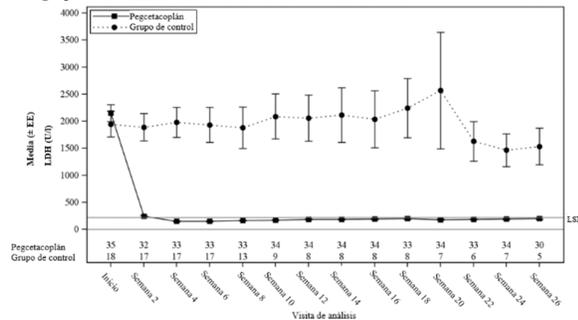
las variables secundarias clave de la evitación de transfusiones y la variación del RAR desde el inicio. No se cumplió la no inferioridad en la variación de la LDH desde el inicio. Debido a que las pruebas fueron jerárquicas, no se realizaron pruebas estadísticas formales para la variación de la puntuación FACIT Fatiga desde el inicio. Las medias ajustadas, la diferencia entre los tratamientos, los intervalos de confianza y los análisis estadísticos realizados para

Figura 2. Análisis de las variables secundarias clave en el estudio APL2-302



se alcanzó en el 34 % de los pacientes del grupo de pegcetacoplán frente al 0 % del grupo del eculizumab en la Semana 16. La normalización de la LDH se alcanzó en el 71 % de los pacientes del grupo tratado con pegcetacoplán frente al 15 % del grupo del eculizumab. Un total de 77 pacientes entraron en el PA de 32 semanas de duración, durante el cual todos los pacientes recibieron pegcetacoplán, lo que dio lugar a una exposición total de hasta 48 semanas. Los resultados en la Semana 48 fueron consistentes en general con los de la Semana 16 y respaldan una eficacia sostenida. **Estudio en pacientes adultos no tratados previamente con inhibidores del complemento (APL2 308)** El APL2 308 fue un estudio abierto, aleatorizado y controlado en el que se incluyó a pacientes con HPN que no habían recibido tratamiento con ningún inhibidor del complemento en los 3 meses anteriores a la inclusión y que tenían niveles de hemoglobina inferiores al límite inferior de la normalidad (LIN). Los pacientes que reunieron los criterios fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 a recibir pegcetacoplán o tratamiento complementario (p. ej., transfusiones, corticosteroides, suplementos como hierro, folato y vitamina B12), en adelante denominado grupo de control, durante el periodo de tratamiento de 26 semanas. La aleatorización se estratificó en función del número de transfusiones de concentrados de hematies (CH) recibidas en los 12 meses anteriores al Día -28 (< 4; ≥ 4). En cualquier momento durante el estudio, un paciente asignado al grupo de control que tuviera niveles de hemoglobina ≥ 2 g/dl por debajo del valor inicial o que presentara un episodio tromboembólico asociado a HPN podía, conforme al protocolo, pasar a recibir pegcetacoplán durante el resto del estudio. Se asignó aleatoriamente a un total de 53 pacientes, 35 a pegcetacoplán y 18 al grupo de control. Los datos demográficos y las características basales de la enfermedad estaban en general bien equilibrados entre los grupos de tratamiento. La media de edad era de 42,2 años en el grupo de pegcetacoplán y de 49,1 años en el grupo de control. El número medio de transfusiones de concentrado de eritrocitos en los 12 meses previos a la selección era de 3,9 en el grupo de pegcetacoplán y de 5,1 en el grupo de control. Cinco pacientes de cada grupo (14,3 % en el grupo de pegcetacoplán y 27,8 % en el grupo de control) tenían antecedentes de anemia aplásica. Otros valores iniciales fueron los siguientes: valores iniciales medios de nivel de hemoglobina (grupo de pegcetacoplán: 9,4 g/dl; grupo de control: 8,7 g/dl), RAR (grupo de pegcetacoplán: 230,2 × 109/l; grupo de control: 180,3 × 109/l), LDH (grupo de pegcetacoplán: 2 151,0 U/l; grupo de control: 1 945,9 U/l) y recuento de plaquetas (grupo de pegcetacoplán: 191,4 × 109/l; grupo de control: 125,5 × 109/l). Once de los 18 pacientes asignados aleatoriamente al grupo de control pasaron a recibir pegcetacoplán debido a que sus niveles de hemoglobina disminuyeron ≥ 2 g/dl por debajo del valor inicial. De los 53 pacientes asignados aleatoriamente, 52 (97,8 %) recibieron antibioterapia profiláctica conforme a las guías de prescripción locales. Las variables primarias y secundarias de eficacia se evaluaron en la Semana 26. Las variables coprimarias de eficacia fueron la estabilización de la hemoglobina, definida como la evitación de una disminución > 1 g/dl en la concentración de hemoglobina desde el inicio en ausencia de transfusión, y la variación de la concentración de LDH desde el inicio. En el grupo tratado con pegcetacoplán, 30 de 35 pacientes (85,7 %) alcanzaron la estabilización de la hemoglobina en comparación con 0 pacientes en el grupo de control. La diferencia ajustada entre el grupo tratado con pegcetacoplán y el grupo de control fue del 73,1 % (IC del 95 %, 57,2 % a 89,0 %; p < 0,0001). Las variaciones en la media (EE) de mínimos cuadrados (MC) de la concentración de LDH desde el inicio hasta la Semana 26 fueron de -1 870 U/l en el grupo tratado con pegcetacoplán y de -400 U/l en el grupo de control (p < 0,0001). La diferencia entre el grupo tratado con pegcetacoplán y el grupo de control fue de -1 470 (IC del 95 %, -2 113 a -827). Las diferencias entre tratamientos entre el grupo tratado con pegcetacoplán y el grupo de control fueron evidentes en la Semana 2 y se

Figura 3. Media (± EE) de la concentración de LDH (U/L) a lo largo del tiempo en función del grupo de tratamiento en el estudio APL2-308



mantuvieron hasta la Semana 26 (Figura 3). Las concentraciones de LDH en el grupo de control se mantuvieron elevadas. Para las variables secundarias clave de la eficacia seleccionadas de respuesta de la hemoglobina en ausencia de transfusiones, variación de la concentración de hemoglobina y variación del RAR, el grupo tratado con pegcetacoplán mostró una diferencia significativa entre tratamientos en comparación con el grupo de control (Tabla 3). La respuesta de la hemoglobina se definió como un aumento ≥ 1 g/dl en la concentración de hemoglobina desde el inicio hasta la semana 26. RAR = recuento absoluto de reticulocitos; IC = intervalo de confianza; MC = mínimos cuadrados; EE = error estándar. **Población pediátrica** La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con ASPAVELI en uno o más grupos de la población pediátrica en la hemoglobinuria paroxística nocturna (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **5.2 Propiedades farmacocinéticas Absorción** Pegcetacoplán se administra por perfusión subcutánea y se absorbe gradualmente en la circulación sistémica con una mediana de t_{max} de 108 a 144 horas (4,5 a 6,0 días) tras una dosis subcutánea única en voluntarios sanos. Las concentraciones séricas en estado estacionario tras una dosis de 1 080 mg dos veces por semana en pacientes con HPN se alcanzaron aproximadamente 4 a 6 semanas después de la primera dosis. En pacientes tratados previamente con inhibidores del complemento (estudio APL2 302), la media geométrica (%CV) de las concentraciones séricas en estado estacionario oscilaron entre 655 (18,6 %) y 706 (15,1 %) µg/ml en los pacientes tratados durante 16 semanas. Las concentraciones en estado estacionario en los pacientes (n = 22) que siguieron recibiendo pegcetacoplán hasta la Semana 48 fueron de 623 µg/ml (39,7 %), lo que indica la existencia de concentraciones terapéuticas sostenibles de pegcetacoplán hasta la Semana 48. En pacientes no tratados previamente con inhibidores del complemento (estudio APL2 308), la media geométrica (%CV) de la concentración sérica en estado estacionario en la Semana 26 fue de 744 µg/ml (25,5 %) con la pauta de administración de dos veces por semana. La biodisponibilidad de una dosis subcutánea de pegcetacoplán se estima que es de un 76 % según el análisis farmacocinético poblacional. **Distribución** El volumen de distribución medio (%CV) de pegcetacoplán es de aproximadamente 3,9 l (32 %) en los pacientes con HPN según el análisis farmacocinético poblacional. **Metabolismo/eliminación** Debido a su estructura de péptido PEGilado, se espera que el metabolismo de pegcetacoplán se lleve a cabo a través de vías catabólicas y se degrade en pequeños péptidos, aminoácidos y PEG. Los resultados de un estudio de radiomarcaje en monos Cynomolgus sugieren que la principal vía de eliminación de la fracción peptídica marcada es la excreción urinaria. Aunque no se ha estudiado la eliminación del PEG, se sabe que se elimina por vía renal. Pegcetacoplán no mostró ninguna inhibición o inducción de las isoenzimas CYP estudiadas, como demuestran los resultados de los estudios in vitro. Pegcetacoplán no fue sustrato ni inhibidor de los transportadores de captación o expulsión humanos. Tras la dosificación subcutánea múltiple de pegcetacoplán en pacientes con HPN, la media (%CV) del aclaramiento es de 0,015 l/h (30 %) y la mediana de la semivida de eliminación efectiva (t_{1/2}) es de 8,6 días, según la estimación del análisis farmacocinético poblacional. **Linealidad/No linealidad** La exposición al pegcetacoplán aumenta de forma proporcional a la dosis en el intervalo comprendido entre 45 y 1 440 mg. **Poblaciones especiales** No se ha identificado ningún impacto de la edad (19 a 81 años), de la raza o del sexo sobre la farmacocinética de pegcetacoplán, según los resultados del análisis farmacocinético poblacional. En comparación con un paciente de referencia de 70 kg, se prevé que la concentración media en estado estacionario sea aproximadamente un 20 % mayor en los pacientes con un peso corporal de 50 kg. Se prevé que los pacientes con un peso de 40 kg tendrán una concentración promedio un 45 % más alta. Se dispone de una cantidad mínima de datos sobre el perfil de seguridad de pegcetacoplán en los pacientes de peso corporal inferior a 50 kg. **Pacientes de edad avanzada** Aunque no se han observado diferencias aparentes relacionadas con la edad en estos estudios, el número de pacientes de 65 años o más no es suficiente para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes. Ver sección 4.2. **Insuficiencia renal** En un estudio de 8 pacientes con insuficiencia renal grave, definida como aclaramiento de creatinina (Cl_{cr}) inferior a 30 ml/min utilizando la fórmula de Cockcroft Gault (4 pacientes tenían valores inferiores a 20 ml/min), la insuficiencia renal no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de una dosis única de 270 mg de pegcetacoplán. Se dispone de una cantidad mínima de datos en pacientes con HPN e insuficiencia renal tratados con la dosis clínica de 1 080 mg dos veces por semana. No se dispone de datos clínicos sobre el uso de pegcetacoplán en pacientes con IRT que requieren hemodiálisis. Ver sección 4.2. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad** Los datos de toxicología in vitro e in vivo no muestran ninguna toxicidad de especial interés para los seres humanos. A continuación, se describen los efectos observados en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica. Estos efectos no se observaron en los estudios clínicos. **Reproducción animal** El tratamiento con pegcetacoplán de monas Cynomolgus preñadas a una dosis subcutánea de 28 mg/kg/día (2,9 veces la C_{max} en estado de equilibrio en los seres humanos) desde el periodo de gestación hasta el parto dio lugar a un aumento estadísticamente significativo de abortos o mortinatos. No se observaron toxicidad materna ni efectos teratogénicos en las crías nacidas a término. Además, no se observaron efectos en el desarrollo de la camada hasta 6 meses después del parto. Se detectó una exposición sistémica al pegcetacoplán en los fetos de monos tratados con 28 mg/kg/día desde el periodo de la organogénesis hasta el segundo trimestre de gestación, pero la exposición fue mínima (menor del 1 %, que no es farmacológicamente significativa). **Carcinogénesis** No se han realizado estudios de carcinogénesis a largo plazo con pegcetacoplán en animales. **Genotoxicidad** Pegcetacoplán no fue mutágeno cuando se probó en ensayos in vitro de mutación inversa en bacterias (Ames) ni genotóxico en un ensayo in vitro en células humanas TK6 o un ensayo in vivo de micronúcleos en ratones. **Toxicología animal** Se realizaron estudios a dosis repetidas en conejos y monos Cynomolgus con dosis subcutáneas diarias de pegcetacoplán de hasta 7 veces la dosis humana (1 080 mg dos veces por semana). Los hallazgos histológicos en ambas especies incluyeron vacuolización de células epiteliales dependiente de la dosis e infiltrados de macrófagos vacuolados en múltiples tejidos. Estos hallazgos se han asociado a grandes dosis acumuladas de PEG de cadena larga en otros fármacos PEGilados comercializados, no tuvieron consecuencias clínicas y no se consideraron adversos. No se demostró reversibilidad en los estudios realizados en animales con pegcetacoplán al cabo de un mes y no se evaluó durante periodos de tiempo más prolongados. Los datos bibliográficos sugieren la reversibilidad de las vacuolas asociadas al PEG. Se observó microscópicamente degeneración tubular renal en ambas

Tabla 3: Análisis de las variables secundarias clave en el estudio APL2 308

Parámetro	Pegcetacoplán (N = 35)	Grupo de control (N = 18)	Diferencia (IC del 95 % valor de p)
Respuesta de la hemoglobina en ausencia de transfusiones ^a n (%)	25 (71 %)	1 (6 %)	54 % (34 %, 74 %) p < 0,0001
Variación desde el inicio hasta la semana 26 en la concentración de hemoglobina (g/dl) Media de MC (EE)	2,9 (0,38)	0,3 (0,76)	2,7 (1,0, 4,4)
Variación desde el inicio hasta la semana 26 en el RAR (10 ⁹ /l) Media de MC (EE)	-123 (9,2)	-19 (25,2)	-104 (-159, -49)

especies a exposiciones (C_{max} y AUC) inferiores o comparables a las de la dosis humana, siendo mínima y no progresiva entre las 4 semanas y los 9 meses de administración diaria de pegcetacoplán. Aunque no se observaron signos manifiestos de disfunción renal en los animales, se desconocen la importancia clínica y las consecuencias funcionales de estos hallazgos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS** **6.1 Lista de excipientes** Sorbitol (E 420), Ácido acético glacial, Acetato de sodio trihidratado, Hidróxido de sodio (para el ajuste del pH), Agua para preparaciones inyectables **6.2 Incompatibilidades** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Período de validez** 30 meses. **6.4 Precauciones especiales de conservación** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conservar en la caja original para protegerlo de la luz. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Vial de vidrio de tipo I con un tapón (clorobutilo o bromobutilo) y un sello (aluminio) con una cápsula de cierre desprendible (polipropileno) que contiene 54 mg/ml de solución estéril. Cada envase individual contiene 1 vial. Multienvase que contiene 8 viales (8 envases de 1 vial). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** ASPAVELI se presenta como solución lista para usar en viales de un solo uso. Dado que la solución no contiene ningún conservante, este medicamento debe perfundirse inmediatamente después de preparar la jeringa. ASPAVELI es una solución acuosa transparente, entre incolora y ligeramente amarillenta. No debe utilizarse si el líquido tiene un aspecto turbio, contiene partículas o es de color amarillo oscuro. Lleve siempre el vial a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos antes de su uso. Retire la cápsula de cierre desprendible protectora del vial para descubrir la parte central del tapón de goma gris del vial. Limpie el tapón con una toallita con alcohol nueva y deje que se seque. No utilizar si falta la cápsula de cierre desprendible protectora o está dañada. Opción 1: Si se utiliza un dispositivo de transferencia sin aguja (como un adaptador de vial), siga las instrucciones proporcionadas por el fabricante del mismo. Opción 2: Si la transferencia se realiza con una aguja de transferencia y una jeringa, siga las siguientes instrucciones: Acople una aguja de transferencia estéril a una jeringa estéril. Tire del émbolo hacia atrás para llenar la jeringa de aire, unos 20 ml. Asegúrese de que el vial está en posición vertical. No ponga el vial boca abajo. Empuje la jeringa llena de aire, con la aguja de transferencia acoplada, a través del centro del tapón del vial. La punta de la aguja de transferencia no debe introducirse en la solución para evitar que se formen burbujas. Empuje suavemente el aire de la jeringa al interior del vial. Esto inyectará el aire de la jeringa en el vial. Invierta el vial. Con la punta de la aguja de transferencia introducida en la solución, tire lentamente del émbolo para llenar la jeringa con todo el líquido. Retire la jeringa llena con la aguja de transferencia del vial. No vuelva a tapar la aguja de transferencia. Desenrosque la aguja y tírela en el recipiente para objetos punzocortantes. Siga las instrucciones del fabricante del dispositivo para preparar la bomba de perfusión y los tubos. Las posibles zonas para la perfusión incluyen el abdomen, los muslos, las caderas o los brazos. Rote los lugares de perfusión de una perfusión a la siguiente. Si se usan varios lugares de perfusión, deben estar separados al menos 7,5 cm. El tiempo de perfusión habitual es de aproximadamente 30 minutos (si se utilizan dos lugares) o de aproximadamente 60 minutos (si se utiliza uno solo). La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) SE-112 76 Stockholm Suecia **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/21/1595/001 EU/1/21/1595/002 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 13/diciembre/2021 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 08/05/2025. **PRESENTACIONES, PVL Y CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL S.N.S.** ASPAVELI 1 080 mg solución para perfusión, 1 vial de 20 ml; **CN:** 732548; **PVL:** 3.337,5€; **PVP:** 3.393,41€; **PVP+IVA:** 3.529,15€. ASPAVELI 1 080 mg solución para perfusión, 8 viales de 20 ml; **CN:** 732549; **PVL:** 26.700€; **PVP:** 26.755,91€; **PVP+IVA:** 27.826,15€. Medicamento incluido en la prestación farmacéutica del SNS: **Financiación restringida para el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que están anémicos con valores de Hb < 10,5 g/dl después de haber sido tratados con un inhibidor de C5 durante al menos 3 meses a dosis estables. La presencia de anemia persistente, a pesar del tratamiento de soporte con transfusiones según criterio médico, se debe documentar de forma adecuada.** Diagnóstico hospitalario. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Fecha 26/06/2025
REF-11062 v10.0