

Aspaveli - Informações essenciais compatíveis com o RCM

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver Efeitos indesejáveis.

Nome do medicamento: ASPAVELI 1080 mg solução para perfusão. **Composição qualitativa e quantitativa:** Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 1080 mg de pegcetacoplano. Cada ml contém 54 mg de pegcetacoplano. **Excipientes com efeito conhecido** Cada ml contém 41 mg de sorbitol. Cada frasco para injetáveis contém 820 mg de sorbitol. **Forma farmacêutica:** Solução para perfusão. Solução aquosa límpida, incolor a ligeiramente amarelada com pH 5,0. **Indicações terapêuticas:** ASPAVELI é indicado na forma de monoterapia no tratamento de doentes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) que têm anemia hemolítica. **Posologia e modo de administração:** A terapêutica deve ser iniciada sob a supervisão de um profissional de saúde com experiência no controlo de doentes com alterações hematológicas. A autoadministração e a perfusão em ambulatório devem ser consideradas em doentes que toleraram bem o tratamento em centros de tratamento especializados. A decisão da possibilidade de autoadministração e perfusão em ambulatório deve ser tomada após avaliação e recomendação pelo médico assistente. **Posologia** O pegcetacoplano pode ser administrado por um profissional de saúde ou ser administrado pelo doente ou prestador de cuidados seguindo as instruções adequadas. O pegcetacoplano é administrado duas vezes por semana sob a forma de uma perfusão subcutânea de 1080 mg com um sistema de bomba de perfusão com seringa comercialmente disponível que possa administrar doses até 20 ml. A dose de duas vezes por semana deve ser administrada no dia 1 e no dia 4 de cada semana de tratamento. A HPN é uma doença crónica e recomenda-se que o tratamento com ASPAVELI seja vitalício, a menos que a descontinuação deste medicamento seja clinicamente indicada (ver Advertências e precauções especiais de utilização). **Doentes que mudam de um inibidor do C5 para ASPAVELI** Durante as primeiras 4 semanas, o pegcetacoplano é administrado sob a forma de doses subcutâneas de 1080 mg duas vezes por semana para além da dose atual do tratamento com o inibidor do C5, de forma a minimizar o risco de hemólise decorrente da descontinuação repentina do tratamento. Após 4 semanas, o doente deve descontinuar o inibidor do C5 antes de continuar com ASPAVELI em monoterapia. As mudanças de inibidores do complemento que não o eculizumab não foram estudadas. A descontinuação de outros inibidores do complemento antes de se atingir o estado estacionário do pegcetacoplano deve ser efetuada com cuidado. **Ajuste da dose** O regime posológico pode ser alterado para 1080 mg a cada terceiro dia (p. ex., Dia 1, Dia 4, Dia 7, Dia 10, Dia 13 e assim por diante) se o doente tiver um nível de lactato desidrogenase (LDH) superior a 2 x o limite superior do normal (LSN). No caso de um aumento da dose, a LDH deve ser monitorizada duas vezes por semana durante, pelo menos, 4 semanas (ver Advertências e precauções especiais de utilização). **Omissão de dose** Caso seja omitida uma dose de pegcetacoplano, esta deve ser administrada logo que possível, devendo depois ser retomado o regime posológico habitual. **Populações especiais Idosos** Apesar de em estudos clínicos não terem sido observadas diferenças aparentes relacionadas com a idade, o número de doentes com idade igual ou superior a 65 anos não é suficiente para determinar se respondem de forma diferente de doentes mais jovens. Não existem evidências que indiquem a necessidade de precauções especiais para o tratamento da população idosa. **Compromisso renal** O compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min) não teve qualquer efeito na farmacocinética do pegcetacoplano; por conseguinte, não é necessário proceder a um ajuste posológico de pegcetacoplano em doentes com compromisso renal. Não existem dados disponíveis sobre a utilização de pegcetacoplano em doentes com doença renal terminal (DRT) que necessitam de hemodiálise **Compromisso hepático** A segurança e eficácia de pegcetacoplano em doentes com compromisso hepático não foram estabelecidas; contudo, não é recomendado qualquer ajuste posológico uma vez que não se prevê que o compromisso hepático tenha impacto na depuração do pegcetacoplano. **População pediátrica** A segurança e eficácia de ASPAVELI em crianças com HPN com idade entre os 0 e <18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Este medicamento não deve ser utilizado em crianças com <12 anos de idade, uma vez que não existem dados de segurança pré-clínicos disponíveis para este grupo etário. **Modo de administração** ASPAVELI deve ser administrado apenas por via subcutânea com um sistema de bomba de perfusão com seringa comercialmente disponível. Este medicamento pode ser autoadministrado. Quando a autoadministração é iniciada, o doente será instruído por um profissional de saúde qualificado em técnicas de perfusão, na utilização de um sistema de bomba de perfusão com seringa, na manutenção de um registo do tratamento, no reconhecimento de possíveis reações adversas e nas medidas a serem tomadas se estas ocorrerem. ASPAVELI deve ser perfundido no abdómen, nas coxas, ancas ou nos braços (região superior). Os locais de perfusão devem estar a uma distância mínima de 7,5 cm uns dos outros. Os locais de perfusão devem ser alternados entre administrações. A perfusão deve ser evitada em áreas em que a pele está sensível ao toque, com equimoses, vermelha ou dura. A perfusão deve ser evitada em tatuagens, cicatrizes ou estrias. O tempo habitual de perfusão é de, aproximadamente, 30 minutos (no caso de utilização de dois locais) ou de, aproximadamente, 60 minutos (no caso de utilização de um local). A perfusão deve ser iniciada imediatamente após ter retirado este medicamento para dentro da seringa. A administração deve ser concluída no prazo de 2 horas após a preparação da seringa. **Contraindicações:** Hipersensibilidade a pegcetacoplano ou a qualquer um dos excipientes (Sorbitol (E 420), Acido acético glacial, Acetato de sódio tri-hidratado, Hidróxido de sódio (para ajuste do pH), Água para preparações injetáveis). A terapêutica com pegcetacoplano não pode ser iniciada em doentes: com infeção não resolvida causada por bactérias encapsuladas, incluindo *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* (ver secção Advertências e precauções especiais de utilização) e que não estejam atualmente vacinados contra *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, a menos que recebam tratamento profilático com antibióticos apropriados até 2 semanas após a vacinação (ver secção Advertências e precauções especiais de utilização). **Advertências e precauções especiais de utilização** **Infeções graves causadas por bactérias encapsuladas** A utilização de pegcetacoplano pode predispor os indivíduos para infeções graves causadas por bactérias encapsuladas, incluindo *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. Para reduzir o risco de infeção, todos os doentes têm de ser vacinados contra estas bactérias, de acordo com as diretrizes locais aplicáveis, pelo menos, 2 semanas antes de receberem pegcetacoplano, a menos que o risco de adiar a terapêutica supere o risco de desenvolver uma infeção. **Doentes com antecedentes conhecidos de vacinação** Antes do tratamento com pegcetacoplano, em doentes com antecedentes conhecidos de vacinação, deve ser assegurado que os doentes receberam vacinas contra bactérias encapsuladas, incluindo *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* dos tipos A, C, W, Y e B e *Haemophilus influenzae* do tipo B nos 2 anos anteriores ao início do tratamento com pegcetacoplano. **Doentes sem antecedentes conhecidos de vacinação** Em doentes sem antecedentes conhecidos de vacinação, as vacinas necessárias devem ser administradas, pelo menos, 2 semanas antes de receberem a primeira dose de pegcetacoplano. No caso de indicação de terapêutica imediata, as vacinas necessárias devem ser administradas logo que possível e o doente tratado com antibióticos apropriados até 2 semanas após a vacinação. **Monitorização dos doentes relativamente a infeções graves** A vacinação poderá não ser suficiente para prevenir infeções graves. Devem ser consideradas as orientações oficiais relativas à utilização apropriada de agentes antibacterianos. Todos os doentes devem ser monitorizados relativamente a sinais precoces de infeções causadas por bactérias encapsuladas, incluindo *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, devendo ser imediatamente avaliados caso se suspeite de infeção e tratados com antibióticos apropriados, se necessário. Os doentes devem ser informados sobre estes sinais e sintomas, e sobre as medidas a tomar para procurar assistência médica imediata. Os médicos devem discutir os riscos e benefícios da terapêutica com pegcetacoplano com os doentes. **Hipersensibilidade** Foram notificadas reações de hipersensibilidade. Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade grave (incluindo anafilaxia), a perfusão com pegcetacoplano tem de ser imediatamente descontinuada e ser instituído tratamento

apropriado. **Reações no local de injeção** Foram notificadas reações no local de injeção com a utilização de pegcetacopano por via subcutânea (ver Efeitos indesejáveis). Os doentes devem ser formados adequadamente em técnicas de injeção apropriadas. **Monitorização laboratorial da HPN** Os doentes com HPN a receberem pegcetacopano devem ser monitorizados regularmente relativamente a sinais e sintomas de hemólise, incluindo a medição dos níveis de LDH, podendo necessitar de um ajuste da dose dentro do regime posológico recomendado (ver secção Posologia e modo de administração). **Efeitos em análises laboratoriais** Pode ocorrer interferência entre os reagentes de sílica dos painéis de coagulação e pegcetacopano, que resulta num tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) artificialmente prolongado; por conseguinte, a utilização de reagentes de sílica nos painéis de coagulação deve ser evitada. **Descontinuação do tratamento da HPN** Se os doentes com HPN descontinuarem o tratamento com pegcetacopano, devem ser atentamente monitorizados relativamente a sinais e sintomas de hemólise intravascular grave. A hemólise intravascular grave é identificada por níveis elevados de LDH juntamente com uma diminuição brusca do tamanho do clone HPN ou da hemoglobina, ou pelo reaparecimento de sintomas tais como fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, dispneia, acontecimento vascular adverso grave (incluindo trombose), disfagia ou disfunção erétil. Se a descontinuação deste medicamento for necessária, deve ser considerada terapêutica alternativa. Caso ocorra hemólise grave após a descontinuação, devem ser considerados os seguintes procedimentos/tratamentos: transfusão de sangue (concentrado de eritrócitos), transfusão-permuta, anticoagulação e corticosteroides. Os doentes devem ser atentamente monitorizados durante, pelo menos, 8 semanas a partir da última dose, representando mais de 5 semividas deste medicamento, para permitir a eliminação do medicamento, a fim de se detetar hemólise grave e outras reações. Além disso, deve considerar-se um desmame lento. **Contraceção em mulheres com potencial para engravidar** Recomenda-se que as mulheres com potencial para engravidar utilizem métodos contraceptivos eficazes para evitar uma gravidez durante o tratamento com pegcetacopano e durante, pelo menos, 8 semanas após a última dose de pegcetacopano. **Acumulação de polietilenoglicol (PEG) ASPAVELI** é um medicamento PEGuilado. Desconhecem-se os possíveis efeitos a longo prazo da acumulação de PEG nos rins, no plexo coróide do cérebro e noutros órgãos. Recomenda-se a realização de análises laboratoriais regulares da função renal. **Materiais educacionais** Todos os médicos que tencionam prescrever ASPAVELI têm de garantir que receberam e estão familiarizados com o material educacional do médico. Os médicos têm de explicar e discutir os riscos e benefícios da terapêutica com ASPAVELI com o doente e fornecer-lhe o pacote informativo do doente e o cartão do doente. O doente deve ser instruído a procurar assistência médica imediata se apresentar qualquer sinal ou sintoma de infeção grave ou de hipersensibilidade durante a terapêutica com ASPAVELI, especialmente se for indicativo de infeção com bactérias encapsuladas. **Excipientes com efeito conhecido** *Teor em sorbitol* ASPAVELI 1080 mg contém 820 mg de sorbitol em cada frasco para injetáveis. Os/Aos doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF) não devem tomar/não lhes deve ser administrado este medicamento. *Teor em sódio* Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”. **Interações medicamentosas e outras formas de interação** Não foram realizados estudos de interação. Com base em dados in vitro, o pegcetacopano apresenta um baixo potencial para interações medicamentosas clínicas. **Efeitos indesejáveis** **Resumo do perfil de segurança** As reações adversas notificadas com mais frequência em doentes tratados com pegcetacopano foram reações no local de injeção: eritema no local de injeção, prurido no local de injeção, tumefação no local de injeção, dor no local de injeção, equimose no local de injeção. Outras reações adversas notificadas em mais de 10% dos doentes durante os estudos clínicos foram infeção do trato respiratório superior, diarreia, hemólise, dor abdominal, cefaleia, fadiga, pirexia, tosse, infeção do trato urinário, complicações da vacinação, dor nas extremidades, tonturas, artralgia e dor nas costas. As reações adversas graves notificadas com mais frequência foram hemólise e sepsia. As reações adversas listadas foram observadas em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização com pegcetacopano em doentes com HPN. As reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos segundo a MedDRA e frequência, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ou raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10000$), e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. **Infeções e infestações:** **Muito frequentes:** Infeção do trato respiratório superior, infeção do trato urinário **Frequentes:** Sepsia (Sepsia inclui um caso de choque séptico), COVID-19, infeção gastrointestinal, infeção fúngica, infeção cutânea, infeção oral, infeção do ouvido, infeção, infeção do trato respiratório, infeção viral, infeção bacteriana, infeção vaginal, infeção ocular **Pouco frequentes:** Cervicite, infeção da virilha, pneumonia, abscesso nasal, tuberculose, candidíase esofágica, pneumonia por COVID-19, abscesso anal; **Doenças do sangue e do sistema linfático:** **Muito frequentes:** Hemólise; **Frequentes:** Trombocitopenia e neutropenia; **Doenças do metabolismo e da nutrição:** **Frequentes:** Hipocaliemia; **Doenças do sistema nervoso:** **Muito frequentes:** Cefaleia, Tonturas ; **Vasculopatias** **Frequentes:** Hipertensão **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:** **Muito frequentes:** Tosse **Frequentes:** Dispneia, epistaxe, dor orofaríngea, congestão nasal; **Doenças gastrointestinais:** **Muito frequentes:** Dor abdominal, diarreia **Frequentes:** Náuseas; **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** **Frequentes:** Eritema, erupção cutânea, urticária (Calculado a partir de estudo clínicos e da experiência pós-comercialização); **Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** **Muito frequentes:** Artralgia, dor nas costas, dor nas extremidades **Frequentes:** Mialgia e espasmos musculares; **Doenças renais e urinárias:** **Frequentes:** Lesão renal aguda, cromatúria **Perturbações gerais e alterações no local de administração:** **Muito frequentes:** Eritema no local de injeção, prurido no local de injeção, tumefação no local de injeção, equimose no local de injeção, fadiga, pirexia, dor no local de injeção **Frequentes:** Reação no local de injeção, induração no local de injeção; **Exames complementares de diagnóstico:** **Frequentes:** Aumento da alanina aminotransferase, aumento da bilirrubina; **Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações:** **Muito frequentes:** Complicações da vacinação (as complicações da vacinação foram relacionadas com as vacinas obrigatórias), Estudos APL2-308, APL2 302, APL-202, APL2-CP-PNH-204 e APL-CP0514 em doentes com HPN. Os termos clinicamente semelhantes encontram-se agrupados, quando apropriado, com base no conceito clínico semelhante. **Descrição de reações adversas selecionadas** **Infeções** Com base no seu mecanismo de ação, a utilização de pegcetacopano poderá potencialmente aumentar o risco de infeções, particularmente infeções causadas por bactérias encapsuladas, incluindo *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* tipos A, C, W, Y e B, e *Haemophilus influenzae* (ver Advertências e precauções especiais de utilização). Não foram notificadas infeções graves causadas por bactérias encapsuladas durante o Estudo APL2-302. Quarenta e oito doentes apresentaram uma infeção durante o estudo. As infeções mais frequentes em doentes tratados com pegcetacopano durante o Estudo APL2 302 foram infeções do trato respiratório superior (28 casos, 35%). A maioria das infeções notificadas em doentes tratados com pegcetacopano durante o Estudo APL2-302 foram não graves e de intensidade predominantemente ligeira. Dez doentes desenvolveram infeções notificadas como graves, incluindo um doente que morreu devido a COVID-19. As infeções graves mais frequentes foram sepsia (3 casos) (o que levou à descontinuação do pegcetacopano num doente) e gastroenterite (3 casos); todas ficaram resolvidas. Onze doentes apresentaram uma infeção durante o estudo APL2-308. Todas as infeções, exceto uma, foram de intensidade ligeira ou moderada. Um doente que teve uma infeção desenvolveu choque séptico e faleceu. **Hemólise** Dezanove doentes notificaram hemólise durante o Estudo APL2 302 em doentes tratados com pegcetacopano. Sete casos foram notificados como graves e 5 levaram à descontinuação do pegcetacopano, tendo a dose de pegcetacopano sido aumentada em 10 doentes. Ocorreram 3 casos de hemólise durante o estudo APL2-308 em doentes tratados com pegcetacopano. Nenhum destes casos foi notificado como sendo grave ou como tendo levado à descontinuação do pegcetacopano. A dose de pegcetacopano foi aumentada nos 3 doentes. **Imunogenicidade** A incidência de anticorpos antifármaco (AAF) (AAF seroconvertidos ou AAF potenciados relativamente ao nível preexistente) foi baixa e, quando presentes, não tiveram um impacto perceptível na farmacocinética/farmacodinâmica, na eficácia ou no perfil de segurança do pegcetacopano. Ao longo dos estudos APL2 302 e APL2-

308, 3 dos 126 doentes que foram expostos ao pegcetacoplano tinham anticorpos anti peptídeos do pegcetacoplano positivos confirmados. Estes 3 doentes também testaram positivo para anticorpos neutralizantes (NAb). A resposta de NAb não teve um impacto aparente na farmacocinética ou na eficácia clínica. Dezoito dos 126 doentes desenvolveram anticorpos anti PEG; nove por seroconversão e nove potenciados pelo tratamento. 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 Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoam> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos, Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53, 1749-004 Lisboa, Tel: +351 21 798 73 73, Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita), E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt. **Titular da Autorização de Introdução no Mercado** Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) SE 112 76 Estocolmo Suécia **Data de revisão do texto 17/06/2025**. O RCM completo encontra-se disponível no *website* da Agência Europeia do Medicamento. Para mais informações deverá contactar o titular da Autorização de Introdução no Mercado. **Classificação do Medicamento para efeito de dispensa** Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. **Regime de comparticipação:** Medicamento com avaliação prévia aprovada.

Data: 27/06/2025
REF-11420 v8.0