

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ 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 secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

ASPAVELI 1080 mg solução para perfusão

2. 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.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão.

Solução aquosa límpida, incolor a ligeiramente amarelada com pH 5,0.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

ASPAVELI é indicado na forma de monoterapia no tratamento de doentes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) que têm anemia hemolítica.

ASPAVELI é indicado para o tratamento de doentes adultos e adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade com glomerulopatia C3 (GC3) ou glomerulonefrite membranoproliferativa mediada por imunocomplexos (GNMP-IC) primária, em associação com um inibidor do sistema renina-angiotensina (SRA), a menos que o tratamento com um inibidor do SRA não seja tolerado ou seja contraindicado.

4.2 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 ou renais. 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.

HPN

Doentes adultos com HPN

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 ou com um dispositivo de administração no corpo, 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 secção 4.4).

Doentes com HPN 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 (ver secção 5.2).

Ajuste da dose na HPN

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 secção 4.4).

GC3 e GNMP-IC primária

O pegcetacoplano é administrado duas vezes por semana sob a forma de perfusão subcutânea com um sistema de bomba de perfusão com seringa ou com um dispositivo de administração no corpo 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 GC3 e a GNMP-IC primária são doenças crónicas. A descontinuação deste medicamento não é recomendada, a menos que seja clinicamente indicada.

Doentes adultos com GC3 ou GNMP-IC primária

O pegcetacoplano é administrado duas vezes por semana sob a forma de perfusão subcutânea de 1080 mg.

Doentes adolescentes com GC3 ou GNMP-IC primária

Para doentes adolescentes, o regime posológico baseia-se no peso corporal do doente e consiste no seguinte:

Peso corporal	Primeira dose (volume de perfusão)	Segunda dose (volume de perfusão)	Dose de manutenção (volume de perfusão)
≥ 50 kg	1080 mg duas vezes por semana (20 ml)		
35 a < 50 kg	648 mg (12 ml)	810 mg (15 ml)	810 mg duas vezes por semana (15 ml)
30 a < 35 kg	540 mg (10 ml)	540 mg (10 ml)	648 mg duas vezes por semana (12 ml)

Omissão de dose

Caso seja omitida uma dose de pegcetacoplano para o tratamento de HPN, GC3 ou GNMP-IC primária, esta deve ser administrada logo que possível, devendo depois ser retomado o regime posológico habitual, mesmo que isto resulte num intervalo inferior a 3 dias entre a dose de substituição e a dose subsequente.

Doentes com GC3 ou GNMP-IC primária recorrente pós-transplante

O diagnóstico de GC3 ou GNMP-IC primária recorrente pós-transplante deve ser efetuado com base numa biópsia do aloenxerto renal. A recorrência de GC3 ou GNMP-IC primária pode ser detetada numa biópsia pós-transplante de rotina; caso contrário, deve ser realizada uma biópsia quando os sinais clínicos indicam doença recorrente. Tal como realizado no estudo APL2-GC3-204 (ver secção 5.1), o tratamento com pegcetacoplano pode ser iniciado antes do aparecimento de sinais clínicos, tais como uma diminuição da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ou um aumento da relação creatinina/proteína urinária (RCPU). A experiência com a utilização de pegcetacoplano em doentes com GC3 ou GNMP-IC primária recorrente pós-transplante é limitada em estudos clínicos (ver secção 5.1).

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 diálise (ver secção 5.2).

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.

A segurança e eficácia de ASPAVELI em crianças com GC3 ou GNMP-IC primária com idade inferior a 12 anos não foram 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 ou com um dispositivo de administração no corpo 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 ou com um dispositivo de administração no corpo, na manutenção de um registo do tratamento, no reconhecimento de possíveis reações adversas e nas medidas a serem tomadas se estas ocorrerem.

- Quando é utilizado um sistema de bomba de perfusão com seringa, 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. O tempo 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).
- Quando é utilizado um dispositivo de administração no corpo, ASPAVELI deve ser perfundido num local do abdómen. Os locais de perfusão devem ser alternados entre administrações, seguindo as instruções do fabricante do dispositivo. O tempo de perfusão varia de doente para doente e situa-se, tipicamente, entre 30 e 60 minutos.

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. 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. Para instruções acerca da preparação e perfusão do medicamento, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao pegcetacoplano ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

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 4.4).
- 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 4.4).

4.4 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 pegcetacopano com os doentes.

Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade. Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade grave (incluindo anafilaxia), a perfusão com pegcetacopano 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 secção 4.8). 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 4.2).

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 (Hb), 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 (ver secção 5.2), 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 (ver secção 4.6).

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 (ver secção 5.3). 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”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. Com base em dados *in vitro*, o pegcetacoplano apresenta um baixo potencial para interações medicamentosas clínicas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

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 pegcetacoplano e durante, pelo menos, 8 semanas após a última dose de pegcetacoplano. Nas mulheres que planeiam engravidar, a utilização de pegcetacoplano pode ser considerada após uma avaliação dos riscos e benefícios (ver “Gravidez”).

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de pegcetacoplano em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

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

Amamentação

Desconhece-se se o pegcetacoplano é excretado no leite humano. O potencial para absorção e efeitos nefastos no lactente amamentado é desconhecido. Dados em animais sugerem uma baixa excreção (inferior a 1%, farmacologicamente não significativa) do pegcetacoplano no leite em macacos (ver secção 5.3). É improvável que os lactentes amamentados tenham uma exposição clinicamente relevante.

Recomenda-se a descontinuação da amamentação durante o tratamento com pegcetacoplano.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis em seres humanos ou animais relativos ao efeito do pegcetacoplano na fertilidade. Em estudos de toxicidade, não se observaram anomalias microscópicas nos órgãos reprodutores masculinos ou femininos nos macacos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

HPN

As reações adversas notificadas com mais frequência em doentes com HPN tratados com pegcetacopiano 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 infecção do trato respiratório superior, diarreia, hemólise, dor abdominal, cefaleia, fadiga, pirexia, tosse, infecção 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.

GC3 e GNMP-IC primária

As reações adversas notificadas com maior frequência em doentes com GC3 ou GNMP-IC primária tratados com pegcetacopiano foram reações no local de perfusão e infecções do trato respiratório superior. As reações adversas graves notificadas com maior frequência foram lesão renal aguda e pneumonia.

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 1 apresenta as reações adversas observadas em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização com pegcetacopiano em doentes com HPN, GC3 e GNMP-IC primária. 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 ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10\,000$), 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.

Tabela 1: Reações adversas de estudos clínicos¹ e da experiência pós-comercialização

Classe de sistemas de órgãos segundo o MedDRA	Frequência na HPN	Frequência na GC3 ou GNMP-IC primária
Infecções e infestações		
Gripe		Muito frequentes
Infecções do trato respiratório superior ²	Muito frequentes	Muito frequentes
Infecção do trato urinário	Muito frequentes	Frequentes
Sepsia	Frequentes ³	
Infecções oportunistas		Frequentes ⁴
COVID-19, infecção gastrointestinal, infecção fúngica, infecção cutânea, infecção oral	Frequentes	
Infecção do ouvido	Frequentes	Frequentes
Infecção, infecção do trato respiratório ⁵ , infecção viral, infecção bacteriana, infecção vaginal, infecção ocular	Frequentes	
Cervicite, infecção da virilha	Pouco frequentes	
Pneumonia	Pouco frequentes	Frequentes
Abcesso nasal, tuberculose, candidíase esofágica, pneumonia por COVID-19, abcesso anal	Pouco frequentes	
Doenças do sistema imunitário		
Reação de hipersensibilidade		Muito frequentes ⁶
Doenças do sangue e do sistema linfático		
Hemólise	Muito frequentes	
Trombocitopenia	Frequentes	Frequentes ⁷
Neutropenia	Frequentes	Frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição		
Hipocaliemia	Frequentes	Frequentes
Doenças do sistema nervoso		
Cefaleia	Muito frequentes	Muito frequentes
Tonturas	Muito frequentes	

Classe de sistemas de órgãos segundo o MedDRA	Frequência na HPN	Frequência na GC3 ou GNMP-IC primária
Vasculopatias		
Hipertensão	Frequentes	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
Tosse	Muito frequentes	Frequentes
Dispneia, dor orofaríngea, congestão nasal	Frequentes	
Epistaxe	Frequentes	Frequentes
Doenças gastrointestinais		
Dor abdominal	Muito frequentes	
Diarreia	Muito frequentes	Muito frequentes
Náuseas	Frequentes	Muito frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Eritema, erupção cutânea, urticária	Frequentes	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
Artralgia, dor nas costas	Muito frequentes	
Dor nas extremidades	Muito frequentes	Frequentes
Mialgia	Frequentes	Frequentes
Espasmos musculares	Frequentes	
Doenças renais e urinárias		
Lesão renal aguda	Frequentes	Muito frequentes
Cromatúria	Frequentes	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Pirexia	Muito frequentes	Muito frequentes
Fatigue	Muito frequentes	Frequentes
Reações no local de perfusão ⁸	Muito frequentes	Muito frequentes
Exames complementares de diagnóstico		
Alanina aminotransferase aumentada, bilirrubina aumentada	Frequentes	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		
Complicações da vacinação	Muito frequentes	

¹Estudos APL2-308, APL2-302, APL2-202, APL2-CP-PNH-204 e APL-CP0514 em doentes com HPN e estudos APL2-C3G-310, APL2-C3G-314, APL2-201 e APL2-C3G-204 em doentes com GC3 e GNMP-IC primária.

Os termos clinicamente semelhantes encontram-se agrupados, quando apropriado, com base no conceito clínico semelhante.

²Inclui nasofaringite, infeção do trato respiratório superior, faringite, rinite e sinusite.

³Sepsia inclui um caso de choque séptico e um caso com *Neisseria meningitidis* não encapsulada.

⁴Infeção por *Herpes zoster* (incluindo *Herpes zoster meningoencephalitis*) e *Pneumocystis jirovecii*.

⁵Inclui infeção do trato respiratório e infeção viral do trato respiratório.

⁶Inclui erupção cutânea e eczema.

⁷Inclui diminuição da contagem de plaquetas.

⁸Termos preferidos (TP) incluídos nas reações no local de perfusão: eritema no local de perfusão, prurido no local de perfusão, tumefação no local de perfusão, equimose no local de perfusão, dor no local de perfusão, induração no local de perfusão.

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções

Não foram notificadas infeções graves causadas por bactérias encapsuladas durante o Estudo APL2-302 de HPN. Quarenta e oito doentes apresentaram uma infeção durante o estudo. As infeções mais frequentes em doentes tratados com pegcetacoplano durante o Estudo APL2-302 de HPN foram infeções do trato respiratório superior (28 casos, 35%). A maioria das infeções notificadas em doentes tratados com pegcetacoplano durante o Estudo APL2-302 de HPN 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 pegcetacoplano num doente) e gastroenterite (3 casos); todas ficaram resolvidas.

Nos estudos clínicos de GC3 e GNMP-IC primária, foram notificadas quatro infeções do trato respiratório graves causadas por uma bactéria encapsulada em doentes tratados com pegcetacoplano: uma epiglote, uma pneumonia pneumocócica e uma pneumonia atípica que levou à interrupção do medicamento, e uma pneumonia por *Haemophilus* sem ajuste da dose. Ocorreu recuperação e resolução dos acontecimentos, exceto os acontecimentos de pneumonia por *Haemophilus* e de pneumonia atípica que se resolveram com sequelas. Além disso, foi notificada uma infeção grave do trato urinário por *Escherichia*, tendo ocorrido recuperação e resolução do acontecimento sem necessidade de ajuste da dose.

Hemólise

Dezanove doentes notificaram hemólise durante o Estudo APL2-302 de HPN em doentes tratados com pegcetacoplano. Sete casos foram notificados como graves e 5 levaram à descontinuação do pegcetacoplano, tendo a dose de pegcetacoplano sido aumentada em 10 doentes. Ocorreram 3 casos de hemólise durante o estudo APL2-308 de HPN em doentes tratados com pegcetacoplano. Nenhum destes casos foi notificado como sendo grave ou como tendo levado à descontinuação do pegcetacoplano. A dose de pegcetacoplano foi aumentada nos 3 doentes.

Lesão renal aguda

Nos estudos clínicos de GC3 e GNMP-IC primária, foram notificados 10 casos graves de lesão renal aguda em 8 doentes (5,7%) tratados com pegcetacoplano, dos quais 5 acontecimentos foram observados em 4 doentes pós-transplante. Destes acontecimentos graves, apenas um resultou em abandono do medicamento e um em interrupção da dose. Ocorreu recuperação e resolução de todos os acontecimentos, exceto o acontecimento único que levou a abandono do medicamento.

Doentes com GC3 ou GNMP-IC primária recorrente pós-transplante

Em doentes com GC3 ou GNMP-IC primária recorrente pós-transplante (N = 22), incluídos nos estudos APL2-C3G-310 e APL2-C3G-204, o perfil de segurança pareceu ser consistente com o da população global, embora com frequências superiores de reações adversas graves e intensas, tal como esperado nesta população de doentes.

População pediátrica

Em doentes adolescentes com GC3 ou GNMP-IC (N = 28, idade dos 12 aos 17 anos) incluídos no estudo APL2-C3G-310, o perfil de segurança pareceu ser consistente com os resultados globais. A reação adversa notificada com maior frequência nesta população de doentes foi reações no local de perfusão. A segurança do pegcetacoplano não foi estudada em doentes com menos de 12 anos de idade.

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/submissaoram> (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

4.9 Sobredosagem

No período pós-comercialização, foram notificados casos de sobredosagem sem que tenham sido observados novos acontecimentos de segurança. Em caso de sobredosagem, recomenda-se que o doente seja monitorizado relativamente a sinais e sintomas de reações adversas e que seja instituído um tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: imunossuppressores, inibidores do complemento, código ATC: L04AJ03

Mecanismo de ação

O pegcetacoplano é uma molécula simétrica composta por dois pentadecapeptídeos idênticos ligados covalentemente às extremidades de uma molécula linear de PEG de 40 kDa. As frações peptídicas ligam-se ao C3 e ao C3b do complemento e exercem uma inibição ampla da cascata do complemento. A fração de PEG de 40 kDa proporciona uma melhor solubilidade e um maior tempo de permanência no corpo após a administração do medicamento.

O pegcetacoplano liga-se com elevada afinidade à proteína C3 do complemento e ao respectivo fragmento de ativação C3b, regulando deste modo a clivagem do C3 e a criação de moléculas efetoras a jusante da ativação do complemento. Na HPN, a hemólise extravascular é facilitada pela opsonização mediada pelo C3b, ao passo que a hemólise intravascular é mediada pelo complexo de ataque à membrana (MAC - *membrane attack complex*) a jusante. O pegcetacoplano exerce uma regulação ampla da cascata do complemento, com ação proximal à formação de C3b e MAC controlando, assim, os mecanismos que provocam hemólise extravascular e intravascular.

Na GC3 e GNMP-IC primária, ocorre uma deposição excessiva de produtos da degradação do C3 nos glomérulos renais, levando a lesão do parênquima renal e compromisso da função renal. O pegcetacoplano visa efetores a montante da ativação do complemento (C3 e C3b), inibindo assim a ativação iniciada por todas as vias do complemento (alternativa, clássica e lectina). Ao inibir o C3, o pegcetacoplano aborda diretamente a ativação inapropriada do C3 e modifica a doença subjacente ao reduzir a deposição excessiva de produtos da degradação do C3 nos glomérulos renais. Ao visar o C3b, o pegcetacoplano também inibe a atividade da C3-convertase da via alternativa (VA), através de um mecanismo de ação adicional na cascata do complemento. Isto previne adicionalmente a deposição de produtos da degradação do C3 nos glomérulos.

Efeitos farmacodinâmicos

HPN

No Estudo APL2-302, a concentração sérica média de C3 aumentou de 0,94 g/l no início do estudo para 3,83 g/l na semana 16 no grupo de pegcetacoplano e manteve-se até à semana 48. No estudo APL2-308, a concentração sérica média de C3 aumentou de 0,95 g/l no início do estudo para 3,56 g/l na semana 26.

No estudo APL2-302, a percentagem média de eritrócitos HPN de tipo II + III aumentou de 66,80% no início do estudo para 93,85% na semana 16 e manteve-se até à semana 48. No estudo APL2-308, a percentagem média de eritrócitos HPN de tipo II + III aumentou de 42,4% no início do estudo para 90,0% na semana 26.

No estudo APL2-302, a percentagem média de eritrócitos HPN de tipo II + III com deposição de C3 diminuiu de 17,73% no início do estudo para 0,20% na semana 16 e manteve-se até à semana 48. No estudo APL2-308, a percentagem média de eritrócitos HPN de tipo II + III com deposição de C3 diminuiu de 2,85% no início do estudo para 0,09% na semana 26.

GC3 e GNMP-IC primária

No Estudo APL2-C3G-310, a concentração sérica média de C3 aumentou de 0,62 g/l no início do estudo para 3,71 g/l na semana 26 no grupo de pegcetacoplano e o efeito manteve-se até à semana 52. No grupo do placebo, as concentrações de C3 mantiveram-se estáveis até à semana 26 (0,57 g/l no início do estudo; 0,58 g/l na semana 26) e aumentaram para 3,59 g/l na semana 52 com a mudança para o pegcetacoplano.

A concentração sérica média de sC5b-9 diminuiu de 902,5 ng/ml no início do estudo para 290,2 ng/ml na semana 26 no grupo de pegcetacopiano e o efeito manteve-se até à semana 52. No grupo do placebo, as concentrações de sC5b-9 mantiveram-se estáveis (768,3 ng/ml no início do estudo; 759,9 ng/ml na semana 26) e diminuíram para 272,9 ng/ml na semana 52 com a mudança para o pegcetacopiano.

Observou-se depuração dos depósitos de C3 nos glomérulos aos 6 meses, com base numa maior proporção de doentes que alcançaram uma pontuação de coloração de zero no grupo do pegcetacopiano (71,4%) em comparação com o placebo (8,8%).

Eficácia e segurança clínicas

HPN

A eficácia e segurança de pegcetacopiano em doentes com HPN foram avaliadas em dois estudos de Fase 3, abertos, controlados e aleatorizados: em doentes com experiência com inibidores do complemento no estudo APL2-302 e em doentes sem experiência com inibidores do complemento no estudo APL2-308. Em ambos os estudos, a dose de pegcetacopiano foi de 1080 mg duas vezes por semana. Se necessário, a dose podia ser ajustada para 1080 mg a cada 3 dias.

Estudo em doentes adultos com experiência com inibidores do complemento (APL2-302)

O estudo APL2-302 foi um estudo aberto, aleatorizado, com um período controlado com comparador ativo de 16 semanas, seguido por um período de tratamento aberto (OLP; *open label period*) de 32 semanas. Este estudo recrutou doentes com HPN que tinham sido tratados com uma dose estável de eculizumab durante, pelo menos, os últimos 3 meses e com níveis de Hb <10,5 g/dl. Os doentes elegíveis entraram num período inicial (*run-in*) de 4 semanas durante o qual receberam pegcetacopiano 1080 mg por via subcutânea duas vezes por semana para além da dose atual de eculizumab. Os doentes foram, em seguida, aleatorizados segundo um rácio 1:1 para receberem 1080 mg de pegcetacopiano duas vezes por semana ou a dose atual de eculizumab ao longo da duração do período controlado e aleatorizado (RCP—*randomised controlled period*) de 16 semanas. A aleatorização foi estratificada com base no número de transfusões com concentrado de eritrócitos nos 12 meses anteriores ao dia -28 (<4; ≥4) e na contagem de plaquetas na triagem (<100 000/mm³; ≥100 000/mm³). Os doentes que concluíram o RCP entraram no OLP, durante o qual todos os doentes receberam pegcetacopiano durante até 32 semanas (os doentes que receberam eculizumab durante o RCP entraram num período inicial [*run-in*] de 4 semanas antes de mudarem para a monoterapia com pegcetacopiano).

Os parâmetros de eficácia primários e secundários foram avaliados na semana 16. O parâmetro de eficácia primário foi a alteração desde o início do estudo até à semana 16 (durante o RCP) no nível de Hb. O valor inicial foi definido como a média de medições antes da primeira dose de pegcetacopiano (no início do período inicial). Os principais parâmetros de avaliação secundários foram a prevenção de transfusão, definida como a proporção de doentes que não necessitaram de uma transfusão durante o RCP, e a alteração desde o início do estudo até à semana 16 na contagem absoluta de reticulócitos (CAR), o nível de LDH e a pontuação na escala de fadiga FACIT (*functional assessment of chronic illness therapy*).

No total, foram incluídos 80 doentes no período inicial. No final do período inicial, todos os 80 doentes foram aleatorizados, 41 para pegcetacopiano e 39 para eculizumab. Os dados demográficos e as características da doença no início do estudo estavam, no geral, bem equilibrados entre os grupos de tratamento (ver Tabela 2). Um total de 38 doentes no grupo tratado com pegcetacopiano e 39 doentes no grupo com eculizumab concluíram o RCP de 16 semanas e continuaram para o período aberto de 32 semanas. No total, 12 dos 80 doentes (15%) a receberem pegcetacopiano descontinuaram devido a reações adversas. De acordo com o protocolo, 15 doentes tiveram um ajuste da dose para 1080 mg a cada 3 dias. Doze doentes foram avaliados relativamente ao benefício e 8 de 12 doentes demonstraram beneficiar do ajuste da dose.

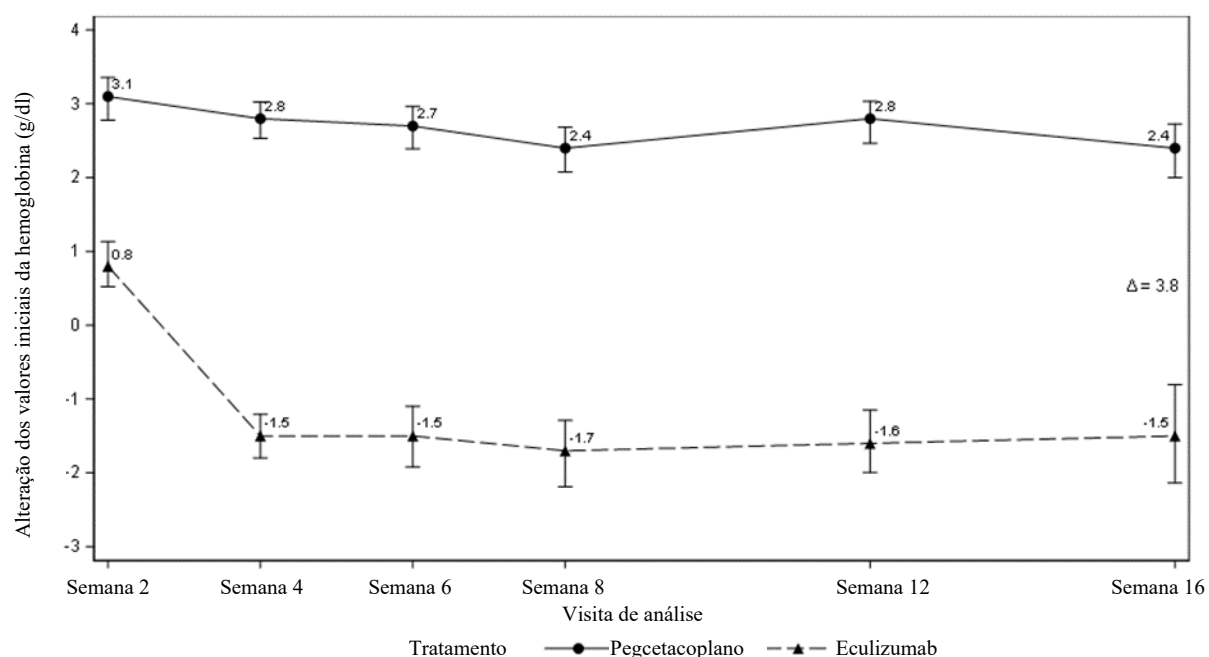
Tabela 2: Dados demográficos e características dos doentes no início do estudo no Estudo APL2-302

Parâmetro	Estatísticas	Pegcetacoplano (N=41)	Eculizumab (N=39)
Idade (anos)	Média (DP)	50,2 (16,3)	47,3 (15,8)
18-64 anos	n (%)	31 (75,6)	32 (82,1)
≥65 anos	n (%)	10 (24,4)	7 (17,9)
Nível de dose de eculizumab no início do estudo			
900 mg IV a cada 2 semanas	n (%)	26 (63,4)	29 (74,4)
900 mg IV a cada 11 dias	n (%)	1 (2,4)	1 (2,6)
1200 mg IV a cada 2 semanas	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
1500 mg IV a cada 2 semanas	n (%)	2 (4,9)	0
Sexo feminino	n (%)	27 (65,9)	22 (56,4)
Tempo desde o diagnóstico de HPN (anos) até ao dia -28	Média (DP)	8,7 (7,4)	11,4 (9,7)
Nível de hemoglobina (g/dl)	Média (DP)	8,7 (1,1)	8,7 (0,9)
Contagem de reticulócitos ($10^9/l$)	Média (DP)	218 (75,0)	216 (69,1)
Nível de LDH (U/l)	Média (DP)	257,5 (97,6)	308,6 (284,8)
Pontuação total na escala de fadiga FACIT*	Média (DP)	32,2 (11,4)	31,6 (12,5)
Número de transfusões nos últimos 12 meses anteriores ao dia -28	Média (DP)	6,1 (7,3)	6,9 (7,7)
<4	n (%)	20 (48,8)	16 (41,0)
≥4	n (%)	21 (51,2)	23 (59,0)
Contagem de plaquetas na triagem ($10^9/l$)	Média (DP)	167 (98,3)	147 (68,8)
Contagem de plaquetas na triagem $<100\ 000/mm^3$	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Contagem de plaquetas na triagem $\geq 100\ 000/mm^3$	n (%)	29 (70,7)	30 (76,9)
Antecedentes de anemia aplásica	n (%)	11 (26,8)	9 (23,1)
Antecedentes de síndrome mielodisplásica	n (%)	1 (2,4)	2 (5,1)

*A fadiga - FACIT é medida numa escala de 0-52, sendo os valores mais elevados indicativos de menor fadiga.

O pegcetacoplano foi superior ao eculizumab no parâmetro primário de alteração da hemoglobina em relação ao início do estudo ($P < 0,0001$).

Figura 1. Alteração média ajustada na hemoglobina (g/dl) em relação ao início do estudo até à semana 16 no APL2-302



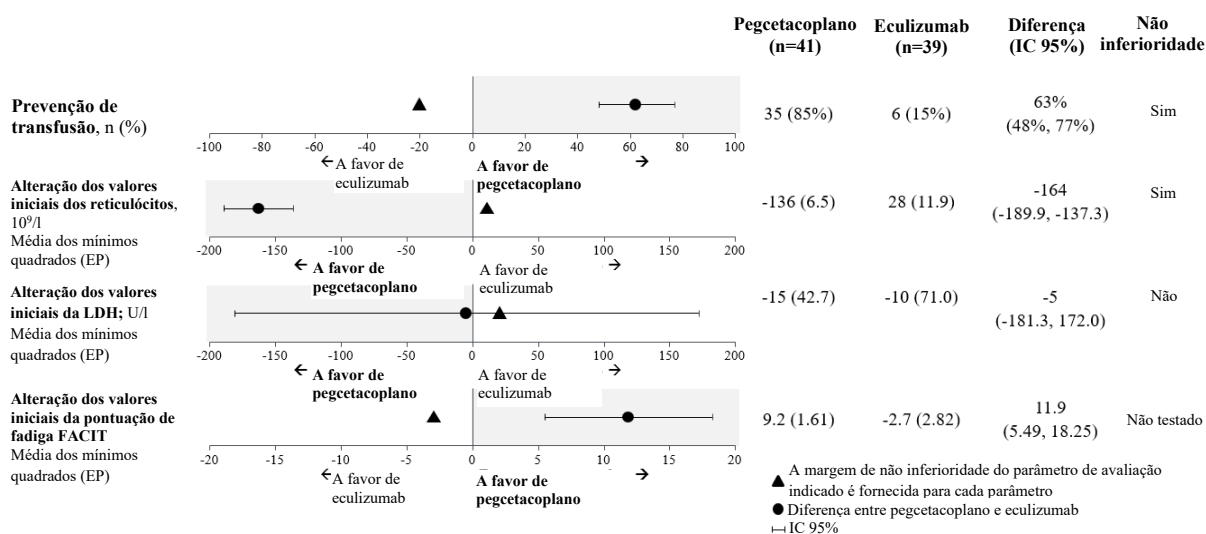
Foi demonstrada não inferioridade nos principais parâmetros de avaliação secundários de prevenção de transfusão e alteração da CAR em relação ao início do estudo.

A não inferioridade não foi atingida na alteração da LDH em relação ao início do estudo.

Devido a testes hierárquicos, não foram realizados testes estatísticos de alteração da pontuação na escala de fadiga FACIT em relação ao início do estudo.

As médias ajustadas, a diferença de tratamento, os intervalos de confiança e as análises estatísticas efetuadas para os principais parâmetros de avaliação secundários são apresentados na Figura 2.

Figura 2. Análise dos principais parâmetros de avaliação secundários no APL2-302



Os resultados foram consistentes em todas as análises de suporte do parâmetro de avaliação primário e dos principais parâmetros de avaliação secundários, incluindo todos os dados observados com dados pós-transfusão.

A normalização da Hb foi atingida em 34% dos doentes no grupo de pegcetacoplane *versus* 0% no grupo de eculizumab na semana 16. A normalização da LDH foi atingida em 71% dos doentes no grupo tratado com pegcetacoplane *versus* 15% no grupo de eculizumab.

Um total de 77 doentes entrou no OLP de 32 semanas, durante o qual todos os doentes receberam pegcetacoplane, resultando numa exposição total de até 48 semanas. Os resultados na semana 48 foram geralmente consistentes com os da semana 16 e suportam uma eficácia sustentada.

Estudo em doentes adultos sem experiência com inibidores do complemento (APL2-308)

O estudo APL2-308 foi um estudo aberto, aleatorizado e controlado que incluiu doentes com HPN que não tinham sido tratados com qualquer inibidor do complemento nos 3 meses anteriores à inclusão e com níveis de Hb inferiores ao limite inferior do normal (LIN). Os doentes elegíveis foram aleatorizados segundo um rácio 2:1 para receberem pegcetacoplane ou tratamento de suporte (p. ex., transfusões, corticosteroides, suplementos, tais como ferro, folatos e vitamina B12), doravante designados por grupo de controlo, durante o período de tratamento com 26 semanas de duração.

A aleatorização foi estratificada com base no número de transfusões com concentrado de eritrócitos nos 12 meses anteriores ao dia -28 (< 4 ; ≥ 4). Em qualquer momento, durante o estudo, um doente atribuído ao grupo de controlo que tivesse níveis de Hb ≥ 2 g/dl abaixo dos valores iniciais ou apresentasse um acontecimento tromboembólico associado a HPN podia, segundo o protocolo, transitar para o grupo de pegcetacoplane durante o resto do estudo.

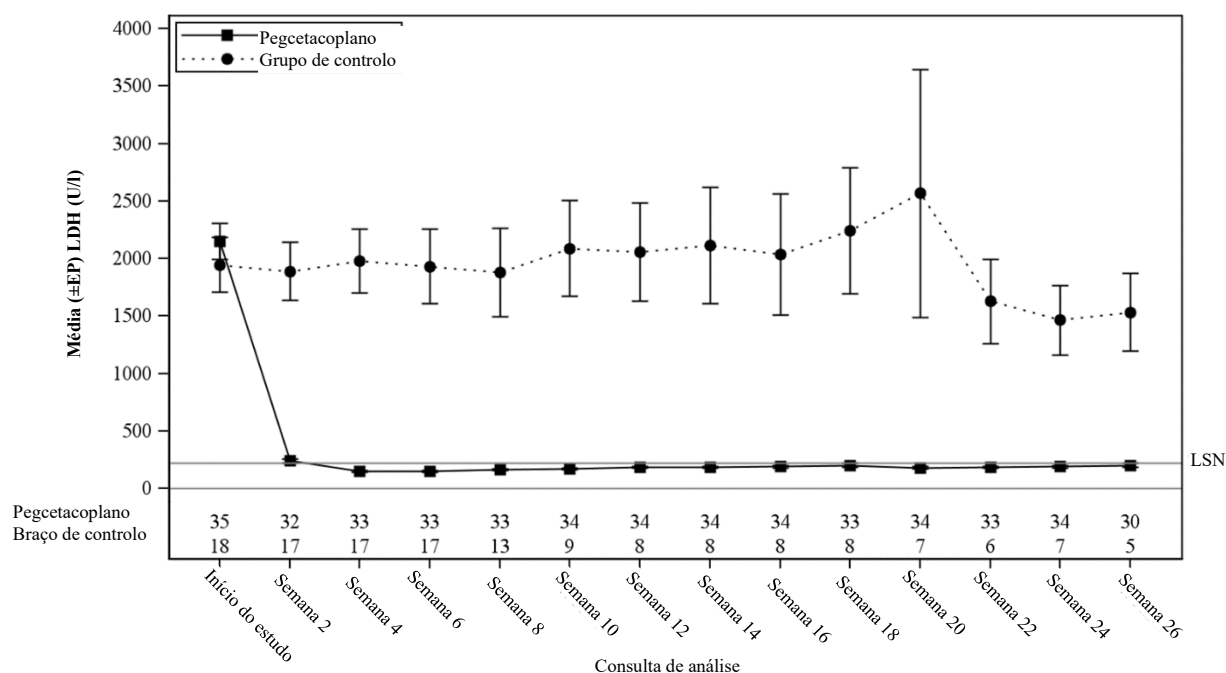
Um total de 53 doentes foi aleatorizado, 35 para pegcetacopiano e 18 doentes para o grupo de controlo. Os dados demográficos e as características da doença no início do estudo estavam, em geral, bem equilibrados entre os grupos de tratamento. A média da idade era de 42,2 anos no grupo de pegcetacopiano e de 49,1 anos no grupo de controlo. O número médio de transfusões com concentrado de eritrócitos nos 12 meses anteriores à seleção era de 3,9 no grupo de pegcetacopiano e de 5,1 no grupo de controlo. Cinco doentes em cada grupo (14,3% no grupo de pegcetacopiano e 27,8% no grupo de controlo) tinham antecedentes de anemia aplásica. Outros valores no início do estudo foram os seguintes: níveis médios de Hb no início do estudo (grupo de pegcetacopiano: 9,4 g/dl *versus* grupo de controlo: 8,7 g/dl), CAR (grupo de pegcetacopiano: $230,2 \times 10^9/l$ *versus* grupo de controlo $180,3 \times 10^9/l$), LDH (grupo de pegcetacopiano: 2151,0 U/l *versus* grupo de controlo: 1945,9 U/l) e contagem de plaquetas (grupo de pegcetacopiano: $191,4 \times 10^9/l$ *versus* grupo de controlo: $125,5 \times 10^9/l$). Onze dos 18 doentes aleatorizados para o grupo de controlo transitaram para pegcetacopiano porque os seus níveis de Hb tinham diminuído ≥ 2 g/dl abaixo os valores iniciais. Dos 53 doentes aleatorizados, 52 (97,8%) receberam antibióterápia profilática, de acordo com as diretrizes de prescrição locais.

Os parâmetros de avaliação de eficácia primários e secundários foram avaliados na semana 26. Os dois parâmetros de avaliação da eficácia coprimários foram a estabilização da Hb, definida como a prevenção de um decréscimo ≥ 1 g/dl na concentração de Hb em relação ao início do estudo na ausência de transfusão, e a alteração da concentração da LDH em relação ao início do estudo.

No grupo tratado com pegcetacopiano, 30 dos 35 doentes (85,7%) alcançaram estabilização da Hb *versus* 0 doentes no grupo de controlo. A diferença ajustada entre pegcetacopiano e o grupo de controlo foi de 73,1% (IC de 95%, 57,2% a 89,0%; $p < 0,0001$).

As alterações na média dos mínimos quadrados (MQ) (EP) em relação ao início do estudo na concentração de LDH na semana 26 foram de -1870 U/l no grupo tratado com pegcetacopiano *versus* -400 U/l no grupo de controlo ($p < 0,0001$). A diferença entre pegcetacopiano e o grupo de controlo foi de -1470 (IC de 95%, -2113 a -827). As diferenças do tratamento entre pegcetacopiano e o grupo de controlo foram evidentes na semana 2 e mantiveram-se até à semana 26 (Figura 3). As concentrações de LDH no grupo de controlo permaneceram elevadas.

Figura 3. Média ($\pm$ EP) da concentração de LDH (U/l) ao longo do tempo por grupo de tratamento no estudo APL2-308



Para os principais parâmetros de avaliação de eficácia secundários selecionados, de resposta da hemoglobina na ausência de transfusões, de alteração no nível de hemoglobina e de alteração na CAR, o grupo tratado com pegcetacoplano demonstrou uma diferença de tratamento significativa *versus* o grupo de controlo (Tabela 3).

Tabela 3: Análise dos principais parâmetros de avaliação secundários no estudo APL2-308

Parâmetro	Pegcetacoplano (N=35)	Grupo de controlo (N=18)	Diferença (IC de 95%) Valor <i>p</i>
Resposta da hemoglobina na ausência de transfusões^a n (%)	25 (71%)	1 (6%)	54% (34%, 74%) <i>p</i> < 0,0001
Alteração desde o início do estudo até à Semana 26 no nível de hemoglobina (g/dl) Média MQ, (EP)	2,9 (0,38)	0,3 (0,76)	2,7 (1,0; 4,4)
Alteração desde o início do estudo até à Semana 26 na CAR (10⁹/l) Média MO, (EP)	-123 (9,2)	-19 (25,2)	-104 (-159, -49)

^a A resposta da hemoglobina foi definida como um aumento ≥ 1 g/dl na hemoglobina desde o início do estudo até à Semana 26.

CAR = contagem absoluta de reticulócitos, IC = Intervalo de confiança, MQ = mínimos quadrados, EP = erro padrão

GC3 e GNMP-IC primária

A eficácia e segurança de pegcetacoplano em doentes com GC3 ou GNMP-IC primária foram avaliadas no estudo de Fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo APL2-C3G-310, incluindo adultos e adolescentes com GC3 ou GNMP-IC primária do rim nativo ou recorrente pós-transplante.

A dose de pegcetacoplano foi de 1080 mg duas vezes por semana para adultos e adolescentes com peso corporal ≥ 50 kg ou com base no peso para adolescentes com peso corporal < 50 kg.

Estudo em doentes adultos e adolescentes com GC3 ou GNMP-IC primária (APL2-GC3-310)

O estudo APL2-C3G-310 foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, com um período controlado por placebo de 26 semanas, seguido de um período em regime aberto (PRA) de 26 semanas. Este estudo incluiu adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade e adultos com GC3 ou GNMP-IC primária. Este estudo incluiu doentes com doença do rim nativo ou doença recorrente pós-transplante que se apresentavam com uma proteinúria ≥ 1 g/dia e uma TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 mm². Os doentes estavam a tomar um regime posológico estável e otimizado para o tratamento da GC3/GNMP-IC primária (p. ex., inibidor do SRA, inibidores do cotransportador 2 de sódio e glicose [SGLT-2], imunossuppressores, corticosteroides sistémicos com dose não superior a 20 mg/dia de prednisona equivalente) durante, no mínimo, 12 semanas antes da aleatorização.

Os doentes elegíveis foram aleatorizados segundo um rácio 1:1 para receberem pegcetacoplano ou placebo por via subcutânea duas vezes por semana durante o período controlado e aleatorizado (PCA) de 26 semanas. Foram aplicados dois fatores de estratificação à aleatorização; doentes com recorrência pós-transplante *versus* doença do rim nativo e doentes com biópsias renais no início do estudo (colhidas durante a seleção ou nas 28 semanas anteriores à aleatorização) *versus* doentes sem biópsias renais no início do estudo. Durante o PCA, as alterações dos regimes de tratamento no início do estudo para GC3/GNMP-IC primária foram minimizadas e apenas realizadas quando necessário para o bem-estar do doente. Os doentes que concluíram o PCA, entraram no PRA de 26 semanas, no qual todos os participantes foram tratados com pegcetacoplano duas vezes por semana.

Um total de 124 doentes foi aleatorizado, 63 para pegcetacoplano e 61 para placebo. Os dados demográficos e as características da doença no início do estudo estavam, em geral, equilibrados entre os dois grupos (ver Tabela 4). Um total de 118 doentes concluíram o PCA de 26 semanas, dos quais 114 doentes concluíram o PRA com pegcetacoplano (N = 59 de pegcetacoplano para pegcetacoplano; N = 55 de placebo para pegcetacoplano).

Tabela 4: Dados demográficos dos doentes e características da doença no início do estudo no estudo APL2-C3G-310

Parâmetro	Estatísticas	Pegcetacoplano (N=63)	Placebo (N=61)
Idade (anos)	Média (DP)	28,2 (17,1)	23,6 (14,3)
Adolescentes (12 – 17 anos)	n (%)	28 (44,4)	27 (44,3)
Adultos ≥ 18 anos	n (%)	35 (55,6)	34 (55,7)
Sexo			
Masculino	n (%)	26 (41,3)	28 (45,9)
Feminino	n (%)	37 (58,7)	33 (54,1)
Tipo de doença na seleção			
GC3	n (%)	51 (81,0)	45 (73,8)
GNC3	n (%)	45 (71,4)	41 (67,2)
DDD	n (%)	4 (6,3)	4 (6,6)
Indeterminada	n (%)	2 (3,2)	0
GNMP-IC	n (%)	12 (19,0)	16 (26,2)
Tempo desde o diagnóstico de GC3/GNMP-IC (anos)	Média (DP)	3,64 (3,47)	3,76 (3,62)
Transplante renal anterior	n (%)	5 (7,9)	4 (6,6)
Tempo desde o último transplante renal (anos)	Média (DP)	11,4 (6,7)	5,8 (6,4)
Tempo desde a recorrência mais recente pós-transplante (anos)	Média (DP)	1,47 (1,49)	1,38 (1,64)
RPCU na PUM em triplicado no início do estudo (mg/g)	Média (DP)	3124 (2408)	2541 (2015)
TFGe no início do estudo (ml/min/1,73 m ²)	Média (DP)	78,5 (34,1)	87,2 (37,2)
Coloração para C3c na biópsia do início do estudo			
3+	n (%)	51 (81,0)	51 (83,6)
2+	n (%)	12 (19,0)	10 (16,4)
Albumina sérica no início do estudo (g/dl)	Média (DP)	3,31 (0,61)	3,39 (0,70)
C3 sérico no início do estudo (mg/dl)	Média (DP)	60,6 (45,7)	56,3 (35,6)
Manifestações da doença			
Edema	n (%)	45 (71,4)	32 (52,5)
Fadiga	n (%)	16 (25,4)	8 (13,1)
Hematúria	n (%)	37 (58,7)	39 (63,9)
Tensão arterial elevada	n (%)	35 (55,6)	29 (47,5)
Síndrome nefrótica	n (%)	32 (50,8)	27 (44,3)
Utilização de outros tratamentos no início do estudo*			
Agentes que atuam no sistema renina-angiotensina	n (%)	59 (93,7)	54 (88,5)
Imunossupressores	n (%)	49 (77,8)	45 (73,8)
Glucocorticoides	n (%)	29 (46,0)	27 (44,3)

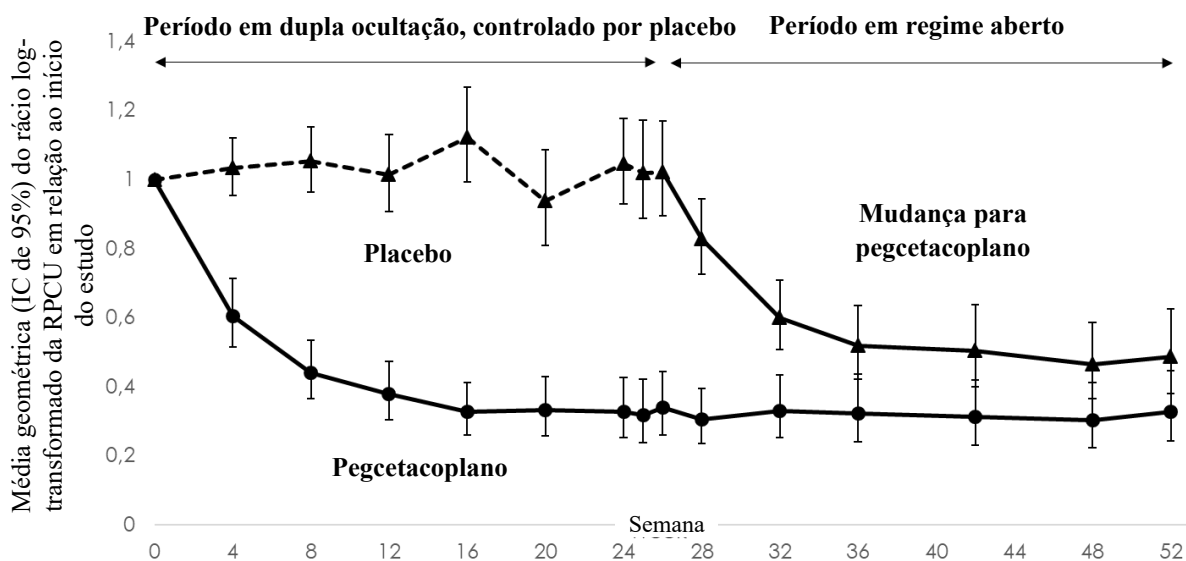
*Nas 12 semanas anteriores à entrada no estudo.

GC3 = glomerulopatia C3, GNC3 = glomerulonefrite C3, DDD = Doença dos depósitos densos, GNMP-IC = glomerulonefrite membranoproliferativa mediada por imunocomplexos, PUM = Primeira urina da manhã, RPCU = relação proteína/creatinina na urina, TFGe = Taxa de filtração glomerular estimada, DP = Desvio padrão

Os parâmetros de avaliação da eficácia primário e secundário principal foram avaliados na semana 26. O parâmetro de avaliação da eficácia primário era o rácio log-transformado da RPCU na primeira urina da manhã (PUM) na semana 26 comparado com o início do estudo.

O pegcetacoplano foi superior ao placebo, com uma redução estatisticamente significativa de 68,1% (IC de 95%: 57,3% a 76,2%, $p < 0,0001$) na RPCU desde o início do estudo comparado com o placebo após 26 semanas de tratamento (-67,2% [IC de 95%: -74,9% a -57,2%] e + 2,9% [IC de 95%: -8,6% a 15,9%] para pegcetacoplano e placebo, respetivamente. Foi observada eficácia de magnitude semelhante em subgrupos, independentemente da idade (adolescentes vs. adultos), tipo de doença (GC3 vs. GNMP-IC primária), estado da doença (nativa vs. doença recorrente pós-transplante) e utilização concomitante de imunossuppressores/glucocorticoides (sim vs. não). O efeito do pegcetacoplano na RPCU manteve-se até à semana 52 (-67,2% em relação ao início do estudo). Os doentes que mudaram do placebo para pegcetacoplano na semana 26 (Figura 4) tiveram uma redução semelhante (-51,3%) na semana 52.

Figura 4. Rácio das médias geométricas (IC de 95%) da RPCU na PUM comparado com o início do estudo ao longo do tempo por grupo de tratamento obtido de um modelo MMRM no estudo APL2-C3G-310



Nota: rácio das médias geométricas calculado a partir das médias dos MQ exponenciadas.

IC = Intervalo de confiança, MQ = Mínimos quadrados, PUM = Primeira urina da manhã, RPCU = Relação proteína/creatinina na urina, MMRM = Modelo misto para medidas repetidas.

O tratamento com pegcetacoplano durante 26 semanas demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa no parâmetro de avaliação secundário principal relacionado com a redução da proteinúria, com 60,3% dos doentes tratados com pegcetacoplano a alcançarem uma redução $\geq 50\%$ da RPCU comparado com 4,9% no grupo do placebo, uma diferença de 52,7% (IC de 95%: 29,2% - 76,2%, $p < 0,0001$).

O tratamento com pegcetacoplano durante 26 semanas resultou numa proporção superior de doentes a alcançarem uma redução de duas ordens de magnitude ou superior, numa escala de 0 a 3, na intensidade da coloração para C3 com 26 (74,3%) doentes a tomar pegcetacoplano vs. 4 (11,8%) a tomar placebo e uma diferença de 64,3% (IC de 95%: 41,4% - 87,2%, p nominal $< 0,0001$).

O tratamento com pegcetacoplano durante 26 semanas revelou estabilização da TFG_e, com uma alteração desde o início do estudo de 1,497 (2,242) com pegcetacoplano vs. -7,808 (1,919) com placebo e uma diferença entre tratamentos de 6,312 ml/min/1,73m² (IC de 95%: 0,501; 12,122, p nominal = 0,0333). O efeito do pegcetacoplano na TFG_e manteve-se até à semana 52. Os doentes que mudaram do placebo para o pegcetacoplano na semana 26 tiveram uma estabilização semelhante na semana 52.

Foi amplamente observada uma magnitude semelhante na redução da proteinúria $\geq 50\%$, depuração da coloração para C3 e estabilização da TFGe em subgrupos, independentemente da idade (adolescentes vs. adultos), tipo de doença (GC3 vs. GNMP-IC), estado da doença (nativa vs. doença recorrente pós-transplante) e utilização concomitante de imunossupressores/glucocorticoides (sim vs. não) na semana 26.

Estudo em adultos com GC3 ou GNMP-IC primária recorrente pós-transplante (APL2-C3G-204)

O estudo APL2-C3G-204 foi um estudo de Fase 2 em regime aberto, aleatorizado em 13 doentes adultos com GC3 (N = 10) ou GNMP-IC primária (N = 3) recorrente pós-transplante durante 52 semanas.

Durante as primeiras 12 semanas do estudo, 10 doentes receberam pegcetacoplano juntamente com os cuidados de saúde normais (SOC; *standard of care*) e 3 receberam apenas SOC. Todos os doentes receberam pegcetacoplano entre a semana 13 e a semana 52.

O parâmetro de avaliação primário de redução na intensidade da coloração para C3 na biópsia renal na semana 12 foi observado em 50% dos doentes tratados com pegcetacoplano (5 dos 10 doentes; 4 dos quais alcançaram uma pontuação de coloração de zero) e em 33% dos doentes no grupo de controlo (1 de 3 doentes; com este doente a alcançar uma pontuação de coloração de 1).

Em geral, as alterações e as alterações percentuais na TFGe em relação ao início do estudo (parâmetro de avaliação secundário) foram pequenas. A TFGe média (DP) alterou-se de 52,3 (12,11) ml/min/1,73 m² no início do estudo para 57,3 (25,12) ml/min/1,73 m² na semana 52 e a mediana da TFGe alterou-se de 50,5 ml/min/1,73 m² no início do estudo para 58,5 ml/min/1,73 m² na semana 52. A maioria dos doentes (9 de 13 doentes [69,2%]) em todos os grupos alcançou estabilização ou melhoria da TFGe na semana 52.

Imunogenicidade

Foram utilizados dois ensaios diferentes para a deteção de anticorpos antifármaco (AAF) anti-peptídeos do pegcetacoplano em estudos clínicos de HPN e de GC3 ou GNMP-IC primária, respetivamente. O ensaio utilizado para GC3 ou GNMP-IC primária era mais sensível. As diferenças entre os ensaios impossibilitam comparações significativas da incidência dos AAF nos estudos descritos a seguir.

Nos estudos clínicos de HPN, a incidência de AAF (AAF emergentes do tratamento 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 pegcetacoplano. 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 emergentes do tratamento e nove potenciados pelo tratamento.

Nos estudos clínicos de GC3 e GNMP-IC primária, a incidência de AAF (AAF emergentes do tratamento ou AAF potenciados relativamente ao nível preexistente) no estudo APL2-C3G-310 foi de 23,6% para anti-PEG e de 16,3% para anti-peptídeos do pegcetacoplano. Com base numa análise de FD e FC populacional, os AAF não tiveram um impacto significativo na eficácia ou na FC/FD numa população de análise agrupada. Cinco doentes também testaram positivo para NAb. A resposta de NAb não teve um impacto aparente na FC ou na eficácia clínica. Vinte e nove de 123 doentes desenvolveram anticorpos anti-PEG; 14 emergentes do tratamento e 15 potenciados pelo tratamento. Em doentes com doença recorrente pós-transplante do estudo APL2-C3G-204, nenhum doente desenvolveu uma resposta de AAF positiva (AAF emergentes do tratamento ou AAF potenciados relativamente ao nível preexistente) aos peptídeos do pegcetacoplano ou ao PEG. Durante o período controlado por placebo de 26 semanas no estudo APL2-C3G-310, não houve impacto detetável dos AAF na segurança do tratamento com pegcetacoplano.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ASPAVELI em um ou mais subgrupos da população pediátrica para a HPN e GC3 ou GNMP-IC primária, respetivamente (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O pegcetacoplano é administrado por perfusão subcutânea e absorvido gradualmente no sistema circulatório com uma T_{max} mediana entre 108 e 144 horas (4,5 a 6,0 dias) a seguir a uma dose única por via subcutânea em voluntários saudáveis.

As concentrações séricas do estado estacionário a seguir à administração de 1080 mg duas vezes por semana a doentes com HPN foram atingidas aproximadamente 4 a 6 semanas a seguir à primeira dose. Em doentes com experiência com inibidores do complemento (estudo APL2-302), a média geométrica (%CV) das concentrações séricas no estado estacionário variaram entre 655 (18,6%) µg/ml e 706 (15,1%) µg/ml nos doentes tratados durante 16 semanas. As concentrações séricas no estado estacionário nos doentes (n=22) que continuaram a receber pegcetacoplano até à semana 48 foram de 623 µg/ml (39,7%), indicando concentrações terapêuticas sustentáveis do pegcetacoplano até à semana 48. Em doentes sem experiência com inibidores do complemento (estudo APL2-308), a média geométrica (%CV) das concentrações séricas no estado estacionário na semana 26 foi de 744 µg/ml (25,5%) com o regime de duas vezes por semana. A biodisponibilidade de uma dose subcutânea de pegcetacoplano é estimada em 76% com base na análise de farmacocinética populacional.

As concentrações séricas do estado estacionário a seguir à administração de 1080 mg duas vezes por semana a doentes com GC3 ou GNMP-IC primária foram atingidas aproximadamente 4 a 8 semanas a seguir à primeira dose e as concentrações terapêuticas de pegcetacoplano mantiveram-se até à semana 52. Em doentes do estudo APL2-C3G-310, a concentração sérica média (%CV) do estado estacionário variou entre 715,8 (31,2%) e 765,7 (23,2%) µg/ml até à semana 26 e permaneceu entre 670,1 (30,1%) e 726,6 (30,5%) µg/ml até à semana 52.

Distribuição

O volume de distribuição médio (%CV) de pegcetacoplano é de aproximadamente 3,98 l (32%) em doentes com HPN com base na análise de farmacocinética populacional.

O volume de distribuição central médio (%CV) de pegcetacoplano é de aproximadamente 4,31 l (32,1%) em doentes adultos com GC3 ou GNMP-IC primária.

Metabolismo/eliminação

Com base na sua estrutura de peptídeo PEGuilado, prevê-se que o metabolismo de pegcetacoplano ocorra através de vias catabólicas e que seja degradado em pequenos peptídeos, aminoácidos e PEG. Os resultados de um estudo com radiomarcagem em macacos *cynomolgus* sugeriram que a via principal de eliminação da fração dos peptídeos marcados é a excreção urinária. Embora a eliminação do PEG não tenha sido estudada, sabe-se que este é excretado por via renal.

O pegcetacoplano não demonstrou inibição ou indução das isoformas das enzimas CYP testadas, conforme demonstrado pelos resultados de estudos *in vitro*. O pegcetacoplano não foi um substrato nem um inibidor dos transportadores de captação ou de efluxo humanos.

Após múltiplas administrações subcutâneas de pegcetacoplano em doentes com HPN, a depuração média (%CV) é de 0,015 l/h (30%) e a semivida de eliminação efetiva mediana ($t_{1/2}$) é de 8,6 dias, conforme estimado pela análise de farmacocinética populacional.

A média (%CV) estimada da depuração é de 0,012 l/hora (43%) em doentes adultos com GC3 ou GNMP-IC primária. A $t_{1/2}$ terminal mediana é de 10,1 dias em doentes adultos com GC3 ou GNMP-IC primária.

Linearidade/não linearidade

A exposição ao pegcetacoplano aumenta de modo proporcional à dose desde 45 mg até 1440 mg.

Populações especiais

Não foi identificado qualquer impacto da idade (12-81 anos), da raça ou do sexo na farmacocinética do pegcetacoplano, com base nos resultados da análise de farmacocinética populacional em doentes com HPN, GC3 ou GNMP-IC primária.

Comparado com um doente de referência com 70 kg, prevê-se que a concentração média no estado estacionário seja cerca de 20% mais elevada em doentes com um peso corporal de 50 kg. Prevê-se que os doentes com HPN com um peso de 40 kg tenham uma concentração média 45% mais elevada. Estão disponíveis dados mínimos sobre o perfil de segurança do pegcetacoplano em doentes com HPN com um peso corporal inferior a 50 kg.

Idosos

Apesar de nestes estudos 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 dos doentes mais jovens. Ver secção 4.2.

População pediátrica

Com base numa análise de farmacocinética populacional, o peso corporal em doentes adolescentes (12 aos 17 anos) tem um impacto na depuração e no volume de distribuição. O regime posológico para adolescentes com GC3 ou GNMP-IC primária baseia-se no peso corporal do doente. Ver secção 4.2. A exposição prevista pelo modelo para adolescentes com GC3 ou GNMP-IC primária corresponde adequadamente à exposição de referência nos adultos.

Compromisso renal

Num estudo de 8 doentes com compromisso renal grave, definido como depuração da creatinina (CrCl) inferior a 30 ml/min utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault (com 4 doentes com valores inferiores a 20 ml/min), o compromisso renal não teve qualquer impacto na farmacocinética de uma dose única de 270 mg de pegcetacoplano. Existem dados mínimos sobre doentes com HPN com compromisso renal aos quais foi administrada a dose clínica de 1080 mg duas vezes por semana. Com base na análise de farmacocinética populacional, a TFG_e não teve um impacto clinicamente significativo na exposição ao pegcetacoplano numa população de análise agrupada. Não existem dados clínicos disponíveis sobre a utilização de pegcetacoplano em doentes com DRT com necessidade de diálise. Ver secção 4.2.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dados de toxicologia *in vitro* e *in vivo* não revelam toxicidade de especial preocupação para o ser humano. Os efeitos observados em animais com níveis de exposição similares aos níveis de exposição clínica encontram-se descritos a seguir. Estes efeitos não foram observados em estudos clínicos.

Reprodução animal

O tratamento com pegcetacoplano de macacas *cynomolgus* prenhas com uma dose subcutânea de 28 mg/kg/dia (2,9 vezes a C_{max} no estado estacionário) desde o período de gestação até ao parto resultou num aumento estatisticamente significativo de abortos ou nados-mortos. Não se observou toxicidade materna ou efeitos teratogénicos nas crias de termo. Adicionalmente, não se observaram efeitos no desenvolvimento em bebés até aos 6 meses pós-parto. Foi detetada exposição sistémica ao pegcetacoplano em fetos de macacas tratadas com 28 mg/kg/dia desde o período da organogénese até ao segundo trimestre, contudo, a exposição foi mínima (inferior a 1%, não farmacologicamente significativa).

Carcinogénese

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade de longo termo em animais com pegcetacoplano.

Genotoxicidade

O pegcetacoplano não foi mutagénico quando testado em ensaios de mutação reversa bacteriana (teste de Ames) *in vitro* e não foi genotóxico num ensaio *in vitro* em células TK6 humanas ou num ensaio de micronúcleo *in vivo* em ratinhos.

Toxicidade animal

Foram realizados estudos de dose repetida em coelhos e macacos *cynomolgus* com doses subcutâneas diárias de pegcetacoplano de até 7 vezes a dose humana (1080 mg duas vezes por semana). Os resultados histológicos em ambas as espécies incluíram vacuolização do epitélio dependente da dose e infiltrados de macrófagos vacuolizados em vários tecidos. Estes resultados foram associados a grandes doses cumulativas de PEG de cadeia longa noutros medicamentos PEGuilados comercializados, não tiveram consequências clínicas e não foram considerados adversos. A reversibilidade não foi demonstrada nos estudos em animais com pegcetacoplano após um mês e não foi avaliada durante um período mais prolongado. Os dados da literatura sugerem reversibilidade dos vacúolos de PEG.

Foi observada degeneração tubular renal microscopicamente em ambas as espécies com exposições (C_{max} e AUC) inferiores ou comparáveis às da dose humana, tendo sido mínima e não-progressiva entre as 4 semanas e os 9 meses da administração diária de pegcetacoplano. Apesar de não terem sido observados sinais óbvios de disfunção renal em animais, o significado clínico e a consequência funcional destes resultados são desconhecidos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sorbitol (E 420)

Ácido acético glacial

Acetato de sódio tri-hidratado

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Um frasco para injetáveis de vidro de tipo I com uma rolha (clorobutilo ou bromobutilo) e um selo (alumínio) com uma cápsula de fecho de tipo *flip-off* (polipropileno) contendo 54 mg/ml de solução estéril.

Cada embalagem unitária contém 1 frasco para injetáveis.

Cada embalagem múltipla contém 8 (8 embalagens de 1) frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

ASPAVELI é fornecido sob a forma de uma solução pronta a utilizar em frascos para injetáveis de utilização única. Uma vez que a solução não contém conservantes, este medicamento deve ser perfundido imediatamente após a preparação da seringa.

ASPAVELI é uma solução aquosa límpida, incolor a ligeiramente amarelada. Não utilize se o líquido apresentar turvação, partículas ou uma cor amarela escura.

Deixe sempre o frasco para injetáveis chegar à temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos antes de utilizar.

Remova a cápsula de fecho destacável de proteção do frasco para injetáveis para expor a porção central da rolha de borracha cinzenta do mesmo. Limpe a rolha com um toalhete embebido em álcool novo e deixe a rolha secar. Não utilize se a cápsula de fecho destacável de proteção estiver em falta ou danificada.

Preparação da seringa:

Opção 1: Se utilizar um dispositivo de transferência sem agulha (como um adaptador para frascos de injetáveis), siga as instruções fornecidas pelo fabricante do dispositivo.

Opção 2: Se a transferência for feita com uma agulha de transferência e uma seringa, siga as instruções a seguir:

- Encaixe uma agulha de transferência estéril numa seringa estéril.
- Puxe o êmbolo para trás para encher a seringa com cerca de 20 ml de ar.
- Certifique-se de que o frasco para injetáveis se encontra na posição vertical. Não vire o frasco para injetáveis ao contrário.
- Insira a agulha de transferência da seringa cheia de ar no centro da rolha do frasco para injetáveis.
- A ponta da agulha de transferência não deve ficar dentro da solução para evitar a criação de bolhas.
- Empurre suavemente o ar do interior da seringa para dentro do frasco para injetáveis. Ou seja, injete o ar da seringa para dentro do frasco para injetáveis.
- Inverta o frasco para injetáveis.
- Com a ponta da agulha de transferência dentro da solução, puxe lentamente o êmbolo para encher a seringa com a dose de ASPAVELI prescrita.
- Remova a seringa cheia e a agulha de transferência do frasco para injetáveis.
- Não volte a colocar a tampa na agulha de transferência. Desenrosque a agulha e elimine-a no recipiente para objetos cortantes.

Administração:

ASPAVELI deve ser administrado apenas por via subcutânea com um sistema de bomba de perfusão com seringa ou com um dispositivo de administração no corpo.

- Siga as instruções do fabricante do dispositivo para preparar a bomba de perfusão e a tubagem. Quando é utilizada uma bomba de perfusão, as áreas para a perfusão incluem o abdómen, as coxas, as ancas ou os braços (região superior). Alterne os locais de perfusão nas perfusões seguintes. Se existirem vários locais de perfusão, estes devem estar a uma distância mínima de 7,5 cm uns dos outros. O tempo 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).

- Siga as instruções do fabricante do dispositivo de administração no corpo. Quando é utilizado um dispositivo de administração no corpo, ASPAVELI deve ser administrado num local do abdómen. Os locais de perfusão devem ser alternados entre administrações. O tempo de perfusão varia de doente para doente e situa-se, tipicamente, entre 30 e 60 minutos.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Suécia

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

EU/1/21/1595/001
EU/1/21/1595/002

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

Data da primeira autorização: 13 de dezembro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

15/01/2026

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) 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) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

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

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Norra Stationsgatan 93
113 64 Stockholm
Suécia

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 de ASPAVELI em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tem de acordar sobre o conteúdo e formato do programa educacional e de distribuição controlada, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição, e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Competente Nacional.

O programa educacional e de distribuição controlada tem como objetivo:

- Assegurar que os doentes recebem vacinação contra *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* e *H. influenzae* pelo menos 2 semanas antes de iniciarem o tratamento com ASPAVELI
- Assegurar que os doentes que não podem esperar 2 semanas antes de iniciarem o tratamento com ASPAVELI recebem antibióticos de largo espectro até 2 semanas depois de receberem as vacinas
- Assegurar que ASPAVELI só é dispensado após a confirmação escrita de que o doente recebeu vacinação contra *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* e *H. influenzae* e/ou está a receber tratamento profilático com antibióticos de acordo com as diretrizes nacionais
- Assegurar que os prescritores ou farmacêuticos recebem lembretes anuais de revacinações obrigatórias de acordo com as diretrizes de vacinação nacionais atuais (incluindo *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* e *H. influenzae*)
- Fornecer aos prestadores de cuidados de saúde e aos doentes informação sobre os sinais e sintomas de infeções graves
- Assegurar que os prescritores fornecem aos doentes o folheto informativo e o cartão do doente e explicam os principais riscos de ASPAVELI utilizando estes materiais
- Assegurar que os doentes que apresentam sintomas de infeções graves procuram tratamento médico de emergência e apresentam o seu cartão do doente ao profissional de saúde do serviço de urgência
- Instruir os prescritores e os doentes sobre o risco de hemólise intravascular após a descontinuação e adiamento da administração do medicamento e a necessidade de manter um tratamento eficaz com um inibidor do complemento (apenas para a indicação HPN)
- Instruir os prescritores sobre o risco dos possíveis efeitos a longo prazo da acumulação de PEG e a recomendação de monitorizar conforme clinicamente indicado, incluindo por meio de análises laboratoriais.

O Titular da AIM deve assegurar que em cada Estado Membro onde ASPAVELI é comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/prestadores de cuidados habilitados a prescrever e utilizar ASPAVELI têm acesso a/é-lhes fornecido o seguinte pacote de materiais educacionais:

- Material educacional do médico
- Pacote informativo do doente

Material educacional do médico:

- RCM
- Guia para profissionais de saúde
- Cartão do doente

• Guia para profissionais de saúde:

- O tratamento com ASPAVELI pode aumentar o risco de infeções graves com bactérias encapsuladas.
- Necessidade de os doentes serem vacinados contra *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* e *H. influenzae* e/ou de receberem tratamento com antibióticos profiláticos.
- Lembrete anual de revacinações obrigatórias (de acordo com as diretrizes de vacinação nacionais atuais).
- Risco de hemólise intravascular após a descontinuação e adiamento da administração do medicamento, os seus critérios, a monitorização pós-tratamento necessária e o tratamento proposto (apenas para a indicação HPN).
- Risco de possíveis efeitos de longo prazo da acumulação de PEG e recomendação de monitorizar conforme clinicamente indicado, incluindo por meio de análises laboratoriais.
- Necessidade de instruir os doentes/prestadores de cuidados sobre o seguinte:
 - dos riscos do tratamento com ASPAVELI
 - dos sinais e sintomas de infeções graves, reações de hipersensibilidade e medidas a tomar
 - dos guias do doente/prestador de cuidados e do seu conteúdo
 - da necessidade de ter consigo o cartão do doente e de informar todos os profissionais de saúde de que está a receber tratamento com ASPAVELI

- da necessidade de vacinas/profilaxia antibiótica
 - do recrutamento no PASS (se disponível)
 - Instruções sobre como gerir possíveis reações adversas.
 - Informação sobre o PASS (se disponível), a importância de contribuir para esse estudo e como incluir doentes.
 - Observações sobre a importância da notificação de reações adversas específicas, nomeadamente: infeções graves, reações de hipersensibilidade graves e risco de hemólise intravascular após a descontinuação do medicamento.
- **Cartão do doente:**
- Uma mensagem de advertência para os profissionais de saúde que tratam o doente em qualquer altura, incluindo em condições de emergência, de que o doente está a utilizar ASPAVELI.
 - Sinais ou sintomas de infeções graves e advertência para procurar assistência imediata de um profissional de saúde no caso de presença dos mesmos.
 - Informação de contacto do prescriptor de ASPAVELI.

Pacote informativo do doente:

- Folheto informativo do doente
 - Guia do doente/prestador de cuidados
- **Guia do doente/prestador de cuidados:**
- O tratamento com ASPAVELI pode aumentar o risco de infeções graves com bactérias encapsuladas, reações de hipersensibilidade graves e risco de hemólise intravascular específico da HPN após a descontinuação do medicamento.
 - Uma descrição dos sinais e sintomas de infeções graves, reações de hipersensibilidade, hemólise intravascular após a descontinuação do medicamento e necessidade de procurar cuidados de urgência no hospital mais próximo.
 - A importância da vacinação antes do tratamento com ASPAVELI e/ou de receber profilaxia antibiótica.
 - Lembrete anual de revacinações obrigatórias (de acordo com as diretrizes de vacinação nacionais atuais).
 - Descrição detalhada das modalidades utilizadas para a autoadministração de ASPAVELI.
 - Recomendação para a utilização de métodos contraceptivos eficazes em mulheres com potencial para engravidar.
 - Observações sobre a importância da notificação de reações adversas específicas, nomeadamente: infeções graves, reações de hipersensibilidade graves e risco de hemólise intravascular após a descontinuação do medicamento.
 - Instruções sobre como visualizar o vídeo de autotratamento do doente em qualquer dispositivo ligado à internet
 - Recrutamento no PASS (se disponível).

Lembrete anual de revacinações obrigatórias

O Titular da AIM deve enviar anualmente aos prescritores ou farmacêuticos que prescrevem/dispensam ASPAVELI um lembrete para que o prescriptor/farmacêutico verifique se o doente submetido a tratamento com ASPAVELI necessita de revacinação contra *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* e *H. influenzae*, de acordo com as diretrizes de vacinação nacionais.

Sistema para distribuição controlada

O Titular da AIM deve assegurar que em cada Estado Membro onde ASPAVELI é comercializado existe um sistema com o objetivo de controlar a distribuição para além do nível habitual das medidas de minimização de risco. Os seguintes requisitos têm de ser preenchidos antes da dispensa do medicamento:

- Submissão da confirmação por escrito ou equivalente, conforme permitido pela legislação nacional, da vacinação do doente contra *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, e *H. influenzae* e/ou do tratamento com antibióticos profiláticos de acordo com as diretrizes de vacinação nacional.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR CONTENDO 1 FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ASPAVELI 1080 mg solução para perfusão
pegcetacoplano

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

Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 1080 mg de pegcetacoplano (54 mg/ml)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sorbitol, ácido acético glacial, acetato de sódio tri-hidratado, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

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**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
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

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Suécia

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

EU/1/21/1595/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ASPAVELI 1080 mg

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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR CONTENDO 8 FRASCOS PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ASPAVELI 1080 mg solução para perfusão
pegcetacoplano

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

Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 1080 mg de pegcetacoplano (54 mg/ml)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sorbitol, ácido acético glacial, acetato de sódio tri-hidratado, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão
8 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

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**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
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

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Suécia

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

EU/1/21/1595/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ASPAVELI 1080 mg

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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**EMBALAGEM INTERIOR CONTENDO 1 FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ASPAVELI 1080 mg solução para perfusão
pegcetacoplano

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

Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 1080 mg de pegcetacoplano (54 mg/ml)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução para perfusão
1 frasco para injetáveis. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
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

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

EU/1/21/1595/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ASPAVELI 1080 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

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

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

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

ASPAVELI 1080 mg solução para perfusão
pegcetacoplano
Via subcutânea.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

20 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

ASPAVELI 1080 mg solução para perfusão pegcetacoplano

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

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

1. O que é ASPAVELI e para que é utilizado

O que é ASPAVELI

ASPAVELI é um medicamento que contém a substância ativa pegcetacoplano. O pegcetacoplano foi concebido para se ligar à proteína C3 do complemento, que faz parte do sistema de defesa do organismo denominado “sistema do complemento”.

Para que é utilizado ASPAVELI

Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)

ASPAVELI é utilizado no tratamento de doentes adultos com uma doença denominada hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) que têm anemia como consequência desta doença.

Em doentes com HPN, o “sistema do complemento” está hiperativo e ataca os seus glóbulos vermelhos, o que pode provocar contagens de células sanguíneas baixas (anemia), cansaço, dificuldade em funcionar, dor, dor abdominal, urina escura, falta de ar, dificuldade em engolir, disfunção erétil e coágulos sanguíneos. Ao ligar-se à proteína C3 e bloqueá-la, este medicamento pode impedir que o sistema do complemento ataque os glóbulos vermelhos e, deste modo, controlar os sintomas da doença. Demonstrou-se que este medicamento aumenta o número de glóbulos vermelhos (reduz a anemia), podendo melhorar estes sintomas.

Glomerulopatia C3 (GC3) e glomerulonefrite membranoproliferativa mediada por imunocomplexos (GNMP-IC) primária

ASPAVELI é utilizado no tratamento de doentes adultos e adolescentes (dos 12 aos 17 anos de idade) com doenças chamadas glomerulopatia do complemento C3 (GC3) ou glomerulonefrite membranoproliferativa mediada por imunocomplexos primária (GNMP-IC primária). Para estas doenças, ASPAVELI é utilizado em conjunto com um inibidor do sistema renina-angiotensina (inibidor do SRA), a menos que a utilização de um inibidor do SRA não seja considerada adequada.

A glomerulonefrite é uma doença dos rins na qual existe inflamação dos rins. GC3 e GNMP-IC primária são tipos de glomerulonefrite. Em doentes com GC3 ou GNMP-IC primária, o “sistema do complemento” está hiperativo e quando este sistema não está bem controlado, isso pode resultar em lesões nos glomérulos, uma rede de pequenos vasos sanguíneos nos rins, que filtram o sangue. Com o passar do tempo, isto impede os rins de remover os resíduos do sangue. Estes resíduos, se não forem removidos do sangue, acumulam-se no organismo e podem levar a inflamação, lesão e falência dos rins. Isto pode provocar sangue na urina (hematúria), excesso de proteínas na urina (proteinúria), função renal diminuída (tal como medido pela taxa de filtração glomerular [TFG]), níveis elevados de creatinina no sangue, cansaço e inchaço (edema) das mãos, pés ou tornozelos. Este medicamento demonstrou que é capaz de reduzir a quantidade de proteína na urina e que consegue estabilizar a função renal.

2. O que precisa de saber antes de utilizar ASPAVELI

Não utilize ASPAVELI

- se tem alergia ao pegcetacoplano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem uma infeção causada pelas chamadas bactérias encapsuladas.
- se não está vacinado contra *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar ASPAVELI.

Sintomas de infeção

Antes de iniciar ASPAVELI, informe o seu médico se tiver uma infeção.

Uma vez que o medicamento tem como alvo o sistema do complemento, que faz parte das defesas do corpo contra infeções, a utilização deste medicamento aumenta o seu risco de infeções, incluindo infeções causadas pelas chamadas bactérias encapsuladas, tais como por *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*. Estas são infeções graves que afetam o nariz, a garganta e os pulmões ou as membranas do cérebro, podendo espalhar-se pelo sangue e pelo corpo.

Fale com o seu médico antes de iniciar ASPAVELI para se certificar de que recebe vacinas contra *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* caso não tenha sido vacinado anteriormente. Se tiver recebido estas vacinas anteriormente, poderá ainda necessitar de vacinas adicionais antes de iniciar o tratamento com este medicamento. Estas vacinas devem ser administradas pelo menos 2 semanas antes do início do tratamento. Se não puder ser vacinado com 2 semanas de antecedência, o seu médico irá receitar antibióticos para reduzir o risco de infeção durante 2 semanas após ter sido vacinado. A seguir à vacinação, o seu médico poderá proceder a uma vigilância mais apertada relativamente a sintomas de infeção.

Sintomas de infeção

Informe imediatamente o seu médico se sentir algum dos seguintes sintomas:

- dor de cabeça e febre
- febre e erupção na pele
- febre com ou sem calafrios ou arrepios
- falta de ar
- ritmo cardíaco elevado
- pele pegajosa
- dor de cabeça com pescoço rígido ou costas rígidas
- dor de cabeça com náuseas (sensação de enjoo) ou vômitos
- olhos sensíveis à luz
- dores musculares com sintomas do tipo gripal
- confusão
- dor extrema ou desconforto

Certifique-se de que tem as suas vacinas em dia. Também deverá estar ciente de que as vacinas reduzem o risco de infeções graves, mas não previnem todas as infeções graves. De acordo com as recomendações nacionais, o seu médico poderá considerar que necessita de medidas adicionais, tais como medicamentos antibacterianos, para prevenir infeções.

Reações alérgicas

Em alguns doentes podem surgir reações alérgicas. No caso de uma reação alérgica grave, suspenda a perfusão de ASPAVELI e procure ajuda médica imediata. Uma reação alérgica grave pode apresentar-se na forma de dificuldade respiratória, dor ou aperto no peito e/ou sensação de tontura/desmaio, comichão intensa ou pústulas na pele, inchaço da face, lábios, língua e/ou garganta, que poderá causar dificuldade em engolir ou colapso.

Reações no local de injeção

Observaram-se reações no local de injeção com a utilização de ASPAVELI. Deve obter formação adequada na técnica de injeção apropriada antes de proceder à autoadministração.

Monitorização laboratorial para HPN

Durante o seu tratamento com ASPAVELI, o seu médico irá efetuar *check-ups* regulares. Incluindo análises ao sangue para a monitorização dos níveis de lactato desidrogenase (LDH) e testes da função renal, podendo ajustar a sua dose se necessário.

Efeitos nas análises laboratoriais

A utilização de reagentes de sílica em testes de coagulação deve ser evitada uma vez que poderá resultar num tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) artificialmente prolongado.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças com HPN com menos de 18 anos de idade, uma vez que não existem dados disponíveis sobre a sua segurança e eficácia neste grupo.

Não dê este medicamento a crianças com GC3 ou GNMP-IC primária com menos de 12 anos de idade, uma vez que não existem dados disponíveis sobre a sua segurança e eficácia neste grupo.

Outros medicamentos e ASPAVELI

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 no feto são desconhecidos. Em mulheres com potencial para engravidar recomenda-se a utilização de métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até 8 semanas após o tratamento. Consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Gravidez/amamentação

ASPAVELI não é recomendado durante a gravidez e a amamentação. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

ASPAVELI contém sorbitol

O sorbitol é uma fonte de frutose. Se o seu médico lhe disse que tem uma intolerância a alguns açúcares ou se foi diagnosticado com intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara em que a pessoa não consegue digerir a frutose, fale com o seu médico antes de você tomar ou receber este medicamento.

ASPAVELI contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar ASPAVELI

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Pelo menos 2 semanas antes de começar o tratamento com este medicamento, o seu médico irá rever os seus registos médicos e poderá administrar-lhe uma ou mais vacinas. Se não puder ser vacinado pelo menos 2 semanas antes de iniciar o tratamento com ASPAVELI para reduzir o risco de infeção, o seu médico irá receitar antibióticos até 2 semanas após ter sido vacinado.

Se utilizar este medicamento para tratar a HPN

Dose para adultos:

A dose inicial recomendada para adultos com HPN é de 1080 mg duas vezes por semana. Deve receber a dose duas vezes por semana no dia 1 e no dia 4 de cada semana de tratamento.

Se está a mudar de outro tipo de medicamento para a HPN, os chamados inibidores do C5, para ASPAVELI, deve tomar ASPAVELI juntamente com a sua dose atual do inibidor do C5, tal como foi receitado, durante 4 semanas. Após 4 semanas, deve parar de tomar o inibidor do C5.

Não deve alterar a dose ou o intervalo posológico sem consultar o seu médico. O seu médico poderá ajustar a sua dose para 1080 mg a cada três dias (p. ex., Dia 1, Dia 4, Dia 7, Dia 10, Dia 13 e assim por diante) se apropriado. Se pensa ter esquecido uma dose, fale com o seu médico logo que possível.

Se utilizar este medicamento para tratar a GC3 ou GNMP-IC primária

Dose para adultos:

A dose inicial recomendada para adultos com GC3 ou GNMP-IC primária é de 1080 mg duas vezes por semana. Deve receber a dose duas vezes por semana no dia 1 e no dia 4 de cada semana de tratamento.

Dose para adolescentes:

A dose inicial recomendada de duas vezes por semana para adolescentes com GC3 ou GNMP-IC primária baseia-se no peso corporal do doente. O seu médico irá calcular a sua dose com base na tabela posológica fornecida a seguir. Deve receber a dose duas vezes por semana no dia 1 e no dia 4 de cada semana de tratamento.

Peso corporal	Primeira dose (volume de perfusão)	Segunda dose (volume de perfusão)	Dose de manutenção (volume de perfusão)
50 kg ou mais	1080 mg duas vezes por semana (20 ml)		
35 kg a menos de 50 kg	648 mg (12 ml)	810 mg (15 ml)	810 mg duas vezes por semana (15 ml)
30 kg a menos de 35 kg	540 mg (10 ml)	540 mg (10 ml)	648 mg duas vezes por semana (12 ml)

Modo e via de administração

ASPAVELI destina-se à administração na forma de uma perfusão sob a pele utilizando:

- uma bomba de perfusão; ou
- um dispositivo de administração no corpo.

As suas primeiras doses do medicamento ser-lhe-ão administradas por um profissional de saúde numa clínica ou centro de tratamento. Se o tratamento correr bem, o seu médico poderá discutir consigo a possibilidade de autoadministrar o medicamento em casa. Se isto for apropriado, um profissional de saúde irá dar-lhe a si ou a um prestador de cuidados formação sobre como administrar a perfusão.

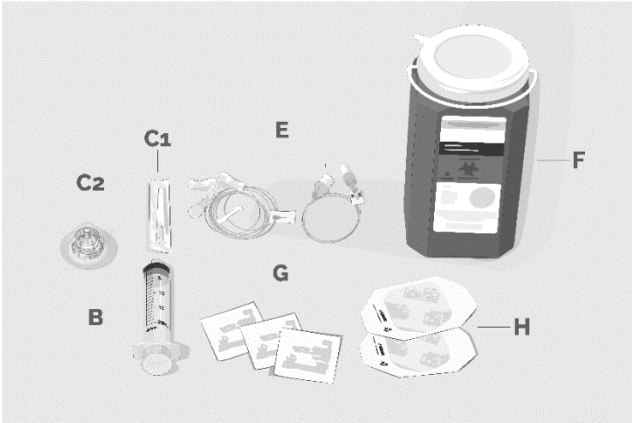
Velocidade(s) de perfusão

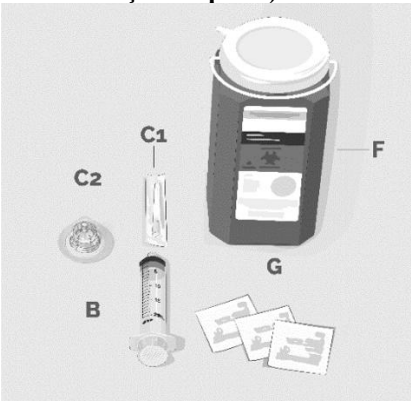
Quando é utilizada a bomba de perfusão, o tempo de perfusão é de, aproximadamente, 30 minutos se utilizar dois locais ou de, aproximadamente, 60 minutos se utilizar um local.

Quando é utilizado o dispositivo de administração no corpo, o tempo de perfusão varia, tipicamente, entre 30 a 60 minutos (dependendo da rapidez com que o medicamento flui para dentro do seu sangue).

A perfusão deve ser iniciada imediatamente após ter retirado este medicamento para dentro da seringa e concluída no prazo de 2 horas após a preparação da seringa.

Instruções de utilização – preparação da seringa

Passo 1	Preparar para a perfusão Antes de começar: 1. Retire uma embalagem unitária de frasco para injetáveis do frigorífico. Mantenha o frasco para injetáveis na embalagem à temperatura ambiente e deixe-o aquecer durante aproximadamente 30 minutos. Não tente acelerar o processo de aquecimento utilizando um micro-ondas ou outra fonte de calor. 2. Encontre uma área com uma superfície de trabalho plana e bem iluminada, p. ex., uma mesa. 3. Reúna os materiais: i. Quando é utilizada uma bomba de perfusão (Figura 1): A. Sistema de bomba de perfusão com seringa e instruções do fabricante (não apresentadas) B. Seringa compatível - C1. Agulha de transferência OU - C2. Dispositivo de transferência sem agulha para retirar o medicamento do frasco para injetáveis D. Sistema de perfusão (não apresentado; varia de acordo com as instruções do fabricante do dispositivo) E. Tubos de perfusão e conector em Y (se necessário) F. Recipiente para objetos cortantes G. Toalhetes embebidos em álcool H. Gaze e adesivo, ou material de penso transparente OU	Figura 1 Exemplo de materiais (bomba de perfusão) 
-----------------------	---	--

	ii) Quando é utilizado um dispositivo de administração no corpo (Figura 2): A. Dispositivo de administração no corpo e instruções do fabricante (não apresentadas) B. Seringa compatível C1. Agulha de transferência OU C2. Dispositivo de transferência sem agulha para retirar o medicamento do frasco para injetáveis F. Recipiente para objetos cortantes G. Toalhetes embebidos em álcool Limpe minuciosamente a sua superfície de trabalho com um toalhete embebido em álcool. Lave cuidadosamente as mãos com água e sabão. Seque as mãos.	Figura 2 Exemplo de materiais (sistema de administração corporal) 
Passo 2	Verificar o frasco para injetáveis e o líquido Retire o frasco para injetáveis da embalagem exterior. Observe cuidadosamente o líquido no frasco para injetáveis. ASPAVELI é um líquido límpido, incolor a ligeiramente amarelado. Verifique relativamente à existência de partículas ou alterações de cor (Figura 3). Não utilize o frasco para injetáveis se: - o líquido apresentar turvação, partículas ou uma cor amarela escura. - a cápsula de fecho destacável de proteção estiver em falta ou danificada. - o prazo de validade (EXP) indicado no rótulo tiver expirado.	Figura 3 
Passo 3	Preparar e encher a seringa Remova a cápsula de fecho destacável do frasco para injetáveis para expor a porção central da rolha de borracha cinzenta do mesmo (Figura 4). Elimine a cápsula de fecho. Limpe a rolha com um toalhete embebido em álcool novo e deixe a rolha secar. Opção 1: Se utilizar um dispositivo de transferência sem agulha (como um adaptador para frascos de injetáveis), siga as instruções fornecidas pelo fabricante do dispositivo. OU	Figura 4 

Opção 2: Se utilizar uma agulha de transferência e uma seringa, siga as instruções a seguir:

- A. Encaixe uma agulha de transferência estéril numa seringa estéril.
- B. Puxe o êmbolo para trás para encher a seringa com cerca de 20 ml de ar (Figura 5).
- C. Certifique-se de que o frasco para injetáveis se encontra na posição vertical. NÃO vire o frasco para injetáveis ao contrário. Insira a agulha de transferência da seringa cheia de ar no centro da rolha do frasco para injetáveis.
- D. A ponta da agulha de transferência não deve ficar dentro da solução para evitar a criação de bolhas. (Figura 6).
- E. Empurre suavemente o ar do interior da seringa para dentro do frasco para injetáveis. Ou seja, injete o ar da seringa para dentro do frasco para injetáveis.

- F. Vire o frasco para injetáveis ao contrário (Figura 7).

- G. Com a ponta da agulha de transferência dentro da solução, puxe lentamente o êmbolo para encher a seringa com a dose de ASPAVELI prescrita (Figura 8).
- H. Confirme que retirou a dose que lhe foi receitada. Qualquer volume em excesso deve ser eliminado.
- I. Remova a seringa cheia e a agulha de transferência do frasco para injetáveis.
- J. **Não volte a colocar a tampa na agulha de transferência.** Desenrosque a agulha e elimine-a no recipiente para objetos cortantes.

Figura 5

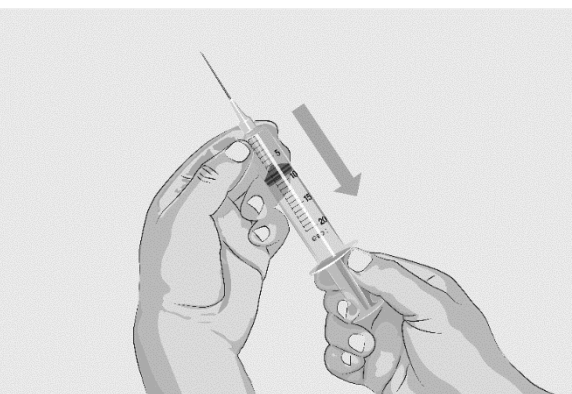


Figura 6

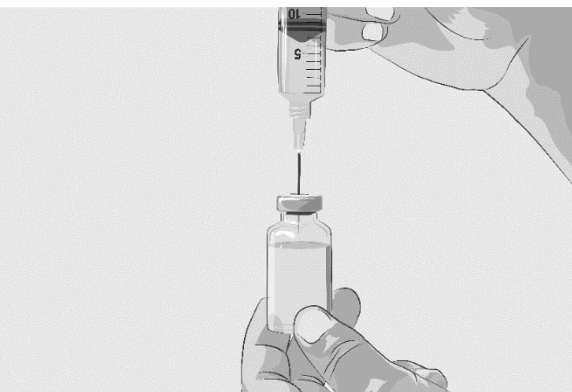
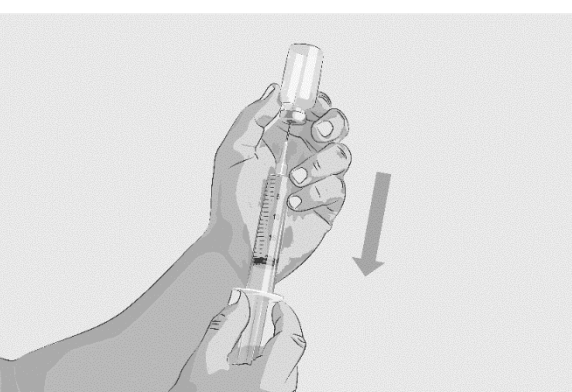


Figura 7

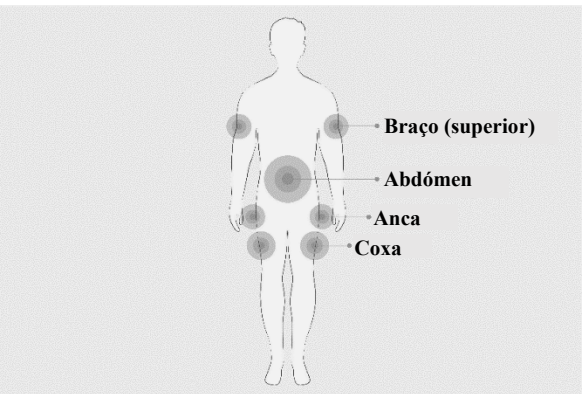
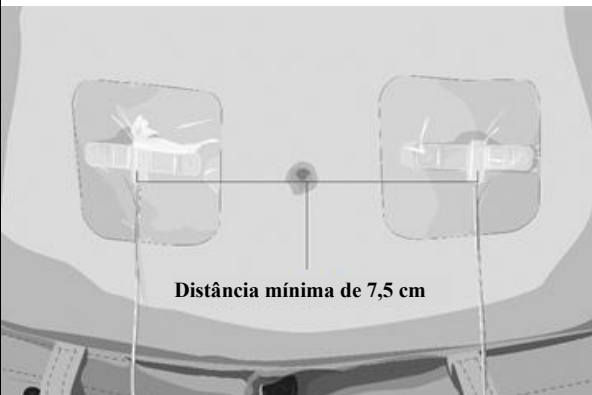
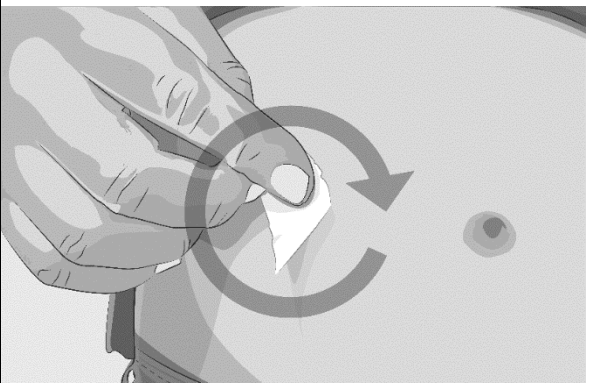


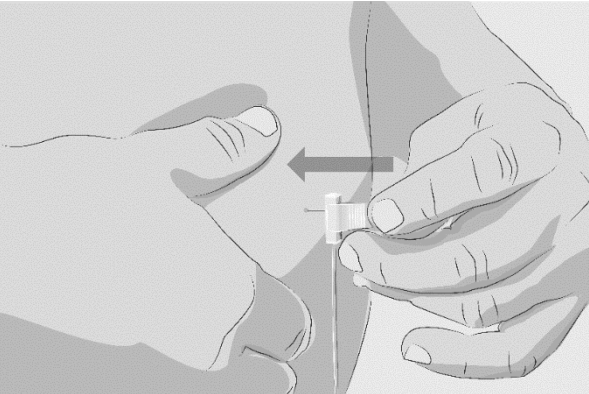
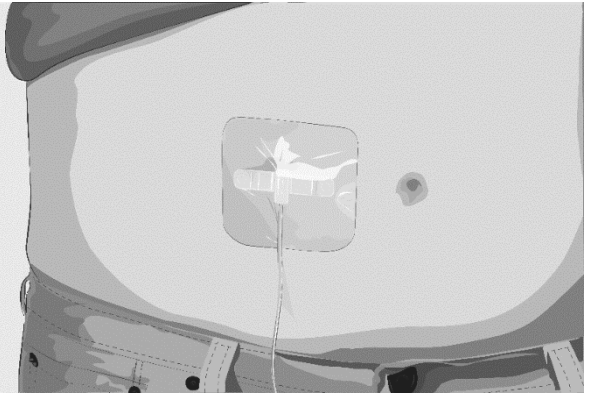
Figura 8



Para a perfusão do medicamento utilizando um dispositivo de administração no corpo, siga as instruções do fabricante do dispositivo. Elimine todos os materiais descartáveis usados bem como todo o medicamento não utilizado e o frasco para injetáveis vazio de acordo com as recomendações do seu profissional de saúde.

Para a perfusão do medicamento, utilizando um sistema de bomba de perfusão com seringa, siga os passos indicados abaixo.

Passo 4	Preparar o sistema de bomba de perfusão com seringa e a tubagem Reúna os materiais da bomba de perfusão e siga as instruções do fabricante do dispositivo para a preparação da bomba de perfusão e a tubagem.	
Passo 5	Preparar o(s) local(loais) de perfusão A. Selecione uma área no seu abdômen (barriga) (excetuando a área de cinco centímetros em redor do umbigo), coxas, ancas ou na região superior dos braços para a(s) perfusão(perfusões) (Figura 9). B. Utilize um local diferente do que utilizou na última perfusão. Se existirem vários locais de perfusão, estes devem estar a uma distância mínima de 7,5 cm uns dos outros. Alterne os locais de perfusão entre perfusões (Figura 10). C. Evite as seguintes áreas de perfusão: a. Não realize a perfusão em áreas em que a pele está sensível ao toque, com nódos negros, vermelha ou dura. b. Evite tatuagens, cicatrizes ou estrias. D. Limpe a pele de cada local de perfusão com um toalhete embebido em álcool novo, começando pelo centro e avançando para fora com movimentos circulares (Figura 11). E. Deixe a pele secar.	Figura 9  Figura 10  Figura 11 

Passo 6	Inserir e fixar a(s) agulha(s) de perfusão A. Com o polegar e o dedo indicador, aperte a pele em redor do local de perfusão (onde pretende colocar a agulha). Insira a agulha na pele (Figura 12). Siga as instruções do fabricante do dispositivo quanto ao ângulo da agulha. B. Fixe a(s) agulha(s) com gaze estéril e adesivo ou com material de penso transparente colocado sobre o(s) local(loais) de perfusão (Figura 13).	Figura 12  Figura 13 
Passo 7	Iniciar a perfusão Siga as instruções do fabricante do dispositivo para iniciar a perfusão. Inicie a perfusão imediatamente após ter retirado a solução para dentro da seringa.	
Passo 8	Concluir a perfusão Siga as instruções do fabricante do dispositivo para concluir a perfusão.	
Passo 9	Registar a perfusão Registe o seu tratamento tal como indicado pelo seu profissional de saúde.	
Passo 10	Limpar A. Depois de ter concluído a perfusão, remova o penso e retire a(s) agulha(s) lentamente. Cubra o local de perfusão com um penso novo. B. Desligue o sistema de perfusão da bomba e elimine-o no recipiente para objetos cortantes (Figura 14). C. Elimine todos os materiais descartáveis usados bem como todo o medicamento não utilizado e o frasco para injetáveis vazio de acordo com as recomendações do seu profissional de saúde. D. Limpe e guarde o sistema de bomba de perfusão com seringa de acordo com as instruções do fabricante do dispositivo.	Figura 14 

Caso se tenha esquecido de utilizar ASPAVELI

Caso se tenha esquecido de uma dose, administre-a logo que possível; depois disso, administre a dose seguinte de acordo com o plano habitual.

Se parar de utilizar ASPAVELI para o tratamento da HPN

A HPN é uma doença para a vida e, por isso, é de esperar que utilize este medicamento durante muito tempo. Se quiser parar de utilizar o medicamento, fale primeiro com o seu médico. Se parar de tomar o medicamento de repente, poderá correr o risco de agravar os seus sintomas.

Se o seu médico decidir parar o seu tratamento com este medicamento, siga as instruções de como o fazer. O seu médico irá vigiá-lo atentamente durante, pelo menos, 8 semanas depois de ter parado o tratamento relativamente a sinais de destruição dos glóbulos vermelhos (hemólise) devido à HPN. Os sintomas ou problemas que podem acontecer devido à destruição dos glóbulos vermelhos incluem:

- cansaço
- falta de ar
- sangue na urina
- dor na área da barriga (abdómen)
- redução do valor da contagem de glóbulos vermelhos
- coágulos sanguíneos (trombose)
- dificuldade em engolir
- disfunção erétil nos homens

Se tiver algum destes sinais e sintomas, consulte o seu médico.

Se parar de utilizar ASPAVELI para o tratamento da GC3 ou GNMP-IC primária

A GC3 e a GNMP-IC primária são doenças para a vida e, por isso, é de esperar que utilize este medicamento durante muito tempo. Se quiser parar de utilizar o medicamento, fale primeiro 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 irá falar consigo sobre os possíveis efeitos indesejáveis e explicar-lhe os riscos e benefícios de ASPAVELI antes do tratamento.

O efeito indesejável mais grave é infeção grave.

Se sentir algum sintoma de infeção (ver secção 2 “Sintomas de infeção”), informe imediatamente o seu médico.

Se não tiver a certeza do que são os efeitos indesejáveis a seguir indicados, peça ao seu médico para lhe os explicar.

Os efeitos indesejáveis comunicados em doentes com HPN estão listados a seguir:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Reações no local de perfusão: estas incluem vermelhidão, inchaço, comichão, nódos negros e dor ou endurecimento da pele. Estas reações desaparecem geralmente dentro de poucos dias.
- Infeção no nariz, garganta ou vias respiratórias (infeção do trato respiratório superior)
- Diarreia
- Destruição dos glóbulos vermelhos (hemólise)
- Dor de estômago (dor abdominal)
- Dor de cabeça
- Cansaço (fadiga)

- Febre ou temperatura elevada (pirexia)
- Tosse
- Infecção do trato urinário
- Complicações relacionadas com as vacinas obrigatórias
- Dor nos braços e nas pernas (dor nas extremidades)
- Tonturas
- Dor nas articulações (artralgia)
- Dor nas costas

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Infecção nos ouvidos, na boca ou na pele
- Dor de garganta
- Menor número de plaquetas no sangue (trombocitopenia) o que pode causar hemorragia ou equimoses mais facilmente do que o normal
- Náuseas (sensação de enjoo)
- Diminuição dos níveis de potássio no sangue (hipocaliemia)
- Hemorragia nasal (epistaxe)
- Vermelhidão da pele (eritema)
- Dor muscular (mialgia)
- Infecção do estômago e dos intestinos, o que pode causar sintomas ligeiros a graves de náuseas, vômitos, cólicas, diarreia (infecção gastrointestinal)
- Valores das análises ao fígado aumentados
- Dificuldade respiratória (dispneia)
- Menor número de glóbulos brancos (neutropenia)
- Compromisso da função renal
- Alteração da cor da urina
- Tensão arterial elevada
- Espasmos musculares
- Nariz entupido (congestão nasal)
- Erupção na pele
- Infecção no sangue (sepsia)
- Infecção viral
- Infecção fúngica
- Infecção do trato respiratório
- Infecção ocular
- Urticária
- COVID-19
- Infecção bacteriana
- Infecção vaginal

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

- Inflamação do colo do útero
- Infecção da virilha
- Bolsa de pus no nariz (abcesso nasal)
- Pneumonia
- Tuberculose
- Infecção por fungos no esófago
- Bolsa de pus no ânus (abcesso anal)

Os efeitos indesejáveis comunicados em doentes com GC3 ou GNMP-IC primária estão listados a seguir:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Reações no local de perfusão
- Infecção no nariz, garganta ou vias respiratórias (infecção do trato respiratório superior)
- Reações alérgicas (que incluem erupção na pele e eczema)
- Febre ou temperatura elevada (pirexia)

- Dor de cabeça
- Diarreia
- Náuseas (enjoo)
- Diminuição da função dos rins
- Gripe

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Tosse
- Pneumonia
- Cansaço (fadiga)
- Infecções oportunistas (que incluem zona e outras infeções que ocorrem quando o sistema imunitário está enfraquecido)
- Infecção do trato urinário
- Infecção do ouvido
- Menor número de plaquetas no sangue (trombocitopenia)
- Dor muscular (mialgia)
- Sangramento nasal (epistaxe)
- Menor número de glóbulos brancos (neutropenia)
- Diminuição dos níveis de potássio no sangue (hipocaliemia)
- Dor nos braços e nas pernas (dor nas extremidades)

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 sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (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

Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ASPAVELI

- 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 “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
- Conservar o frasco para injetáveis na embalagem de origem para proteger da luz.
- 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 ASPAVELI

A substância ativa é o pegcetacoplano 1080 mg (54 mg/ml num frasco para injetáveis de 20 ml).

Os outros componentes são sorbitol (E 420) (ver secção 2 “ASPAVELI contém sorbitol”), ácido acético glacial, acetato de sódio tri-hidratado (ver secção 2 “ASPAVELI contém sódio”), hidróxido de sódio (ver secção 2 “ASPAVELI contém sódio”) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de ASPAVELI e conteúdo da embalagem

ASPAVELI é uma solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada para perfusão subcutânea (54 mg/ml num frasco para injetáveis de 20 ml). As soluções turvas ou com partículas ou alterações de cor não devem ser utilizadas.

Apresentações

ASPAVELI é fornecido numa embalagem com 1 frasco para injetáveis ou numa embalagem múltipla com 8 frascos para injetáveis.

Tenha em atenção que as compressas embebidas em álcool, as agulhas e outros materiais ou equipamentos não se encontram incluídos na embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Suécia

Fabricante

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Norra Stationsgatan 93
113 64 Stockholm
Suécia

Este folheto foi revisto pela última vez em 01/2026.

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>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.