

**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.

### **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. A autoadministração e a perfusão em ambulatório devem ser consideradas em doentes que toleraram bem o tratamento em centros de tratamento especializados. A decisão da possibilidade de autoadministração e perfusão em ambulatório deve ser tomada após avaliação e recomendação pelo médico assistente.

### Posologia

O pegcetacoplano pode ser administrado por um profissional de saúde ou ser administrado pelo doente ou prestador de cuidados seguindo as instruções adequadas.

O pegcetacoplano é administrado duas vezes por semana sob a forma de uma perfusão subcutânea de 1080 mg com um sistema de bomba de perfusão com seringa comercialmente disponível que possa administrar doses até 20 ml. A dose de duas vezes por semana deve ser administrada no dia 1 e no dia 4 de cada semana de tratamento.

A HPN é uma doença crónica e recomenda-se que o tratamento com ASPAVELI seja vitalício, a menos que a descontinuação deste medicamento seja clinicamente indicada (ver secção 4.4).

### *Doentes que mudam de um inibidor do C5 para ASPAVELI*

Durante as primeiras 4 semanas, o pegcetacoplano é administrado sob a forma de doses subcutâneas de 1080 mg duas vezes por semana para além da dose atual do tratamento com o inibidor do C5, de forma a minimizar o risco de hemólise decorrente da descontinuação repentina do tratamento. Após 4 semanas, o doente deve descontinuar o inibidor do C5 antes de continuar com ASPAVELI em monoterapia.

As mudanças de inibidores do complemento que não o eculizumab não foram estudadas. A descontinuação de outros inibidores do complemento antes de se atingir o estado estacionário do pegcetacoplano deve ser efetuada com cuidado (ver secção 5.2).

### *Ajuste da dose*

O regime posológico pode ser alterado para 1080 mg a cada terceiro dia (p. ex., Dia 1, Dia 4, Dia 7, Dia 10, Dia 13 e assim por diante) se o doente tiver um nível de lactato desidrogenase (LDH) superior a 2 x o limite superior do normal (LSN). No caso de um aumento da dose, a LDH deve ser monitorizada duas vezes por semana durante, pelo menos, 4 semanas (ver secção 4.4).

### *Omissão de dose*

Caso seja omitida uma dose de pegcetacoplano, esta deve ser administrada logo que possível, devendo depois ser retomado o regime posológico habitual.

### Populações especiais

#### *Idosos*

Apesar de em estudos clínicos não terem sido observadas diferenças aparentes relacionadas com a idade, o número de doentes com idade igual ou superior a 65 anos não é suficiente para determinar se respondem de forma diferente de doentes mais jovens. Não existem evidências que indiquem a necessidade de precauções especiais para o tratamento da população idosa.

#### *Compromisso renal*

O compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min) não teve qualquer efeito na farmacocinética do pegcetacoplano; por conseguinte, não é necessário proceder a um ajuste posológico de pegcetacoplano em doentes com compromisso renal. Não existem dados disponíveis sobre a utilização de pegcetacoplano em doentes com doença renal terminal (DRT) que necessitam de hemodiálise (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.

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças com <12 anos de idade, uma vez que não existem dados de segurança pré-clínicos disponíveis para este grupo etário.

### Modo de administração

ASPAVELI deve ser administrado apenas por via subcutânea com um sistema de bomba de perfusão com seringa comercialmente disponível. Este medicamento pode ser autoadministrado. Quando a autoadministração é iniciada, o doente será instruído por um profissional de saúde qualificado em técnicas de perfusão, na utilização de um sistema de bomba de perfusão com seringa, na manutenção de um registo do tratamento, no reconhecimento de possíveis reações adversas e nas medidas a serem tomadas se estas ocorrerem.

ASPAVELI deve ser perfundido no abdómen, nas coxas, ancas ou nos braços (região superior). Os locais de perfusão devem estar a uma distância mínima de 7,5 cm uns dos outros. Os locais de perfusão devem ser alternados entre administrações. A perfusão deve ser evitada em áreas em que a pele está sensível ao toque, com equimoses, vermelha ou dura. A perfusão deve ser evitada em tatuagens, cicatrizes ou estrias. O tempo habitual de perfusão é de, aproximadamente, 30 minutos (no caso de utilização de dois locais) ou de, aproximadamente, 60 minutos (no caso de utilização de um local). A perfusão deve ser iniciada imediatamente após ter retirado este medicamento para dentro da seringa. A administração deve ser concluída no prazo de 2 horas após a preparação da seringa. 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 pegcetacoplano com os doentes.

#### Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade. Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade grave (incluindo anafilaxia), a perfusão com pegcetacoplano tem de ser imediatamente descontinuada e ser instituído tratamento apropriado.

### Reações no local de injeção

Foram notificadas reações no local de injeção com a utilização de pegcetacoplano 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 pegcetacoplano 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 pegcetacoplano, 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 pegcetacoplano, devem ser atentamente monitorizados relativamente a sinais e sintomas de hemólise intravascular grave. A hemólise intravascular grave é identificada por níveis elevados de LDH juntamente com uma diminuição brusca do tamanho do clone HPN ou da hemoglobina, ou pelo reaparecimento de sintomas tais como fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, dispneia, acontecimento vascular adverso grave (incluindo trombose), disfagia ou disfunção erétil. Se a descontinuação deste medicamento for necessária, deve ser considerada terapêutica alternativa. Caso ocorra hemólise grave após a descontinuação, devem ser considerados os seguintes procedimentos/tratamentos: transfusão de sangue (concentrado de eritrócitos), transfusão-permuta, anticoagulação e corticosteroides. Os doentes devem ser atentamente monitorizados durante, pelo menos, 8 semanas a partir da última dose, representando mais de 5 semividas deste medicamento, para permitir a eliminação do medicamento (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 pegcetacoplano e durante, pelo menos, 8 semanas após a última dose de pegcetacoplano (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 coroide 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

Não existem dados ou existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de pegcetacoplano em mulheres grávidas. 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

As reações adversas notificadas com mais frequência em doentes tratados com pegcetacoplano foram reações no local de injeção: eritema no local de injeção, prurido no local de injeção, tumefação no local de injeção, dor no local de injeção, equimose no local de injeção. Outras reações adversas notificadas em mais de 10% dos doentes durante os estudos clínicos foram infeção do trato respiratório superior, diarreia, hemólise, dor abdominal, cefaleia, fadiga, pirexia, tosse, infeção do trato urinário, complicações da vacinação, dor nas extremidades, tonturas, artralgia e dor nas costas. As reações adversas graves notificadas com mais frequência foram hemólise e sepsia.

### Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 1 apresenta as reações adversas observadas em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização com pegcetacoplano em doentes com HPN. As reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos segundo a MedDRA e frequência, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ) ou raras ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ ), 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 clínicos<sup>1</sup> e da experiência pós-comercialização**

<b>Classe de sistemas de órgãos segundo a MedDRA</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
Infecções e infestações	Muito frequentes	Infeção do trato respiratório superior Infeção do trato urinário
	Frequentes	Sepsia <sup>2</sup> COVID-19 Infeção gastrointestinal Infeção fúngica Infeção cutânea Infeção oral Infeção do ouvido Infeção Infeção do trato respiratório Infeção viral Infeção bacteriana Infeção vaginal Infeção ocular
	Pouco frequentes	Cervicite Infeção da virilha Pneumonia Abscesso nasal Tuberculose Candidíase esofágica Pneumonia por COVID-19 Abscesso anal
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Hemólise
	Frequentes	Trombocitopenia Neutropenia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Hipocaliemia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia Tonturas
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Tosse
	Frequentes	Dispneia Epistaxe Dor orofaríngea Congestão nasal
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Dor abdominal Diarreia
	Frequentes	Náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Eritema Erupção cutânea
	Pouco frequentes	Urticária <sup>3</sup>

Classe de sistemas de órgãos segundo a MedDRA	Frequência	Reação adversa
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia Dor nas costas Dor nas extremidades
	Frequentes	Mialgia Espasmos musculares
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Lesão renal aguda Cromatúria
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Eritema no local de injeção Prurido no local de injeção Tumefação no local de injeção Equimose no local de injeção Fadiga Pirexia Dor no local de injeção
	Frequentes	Reação no local de injeção Induração no local de injeção
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Aumento da alanina aminotransferase Aumento da bilirrubina
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Muito frequentes	Complicações da vacinação <sup>4</sup>

<sup>1</sup>Estudos APL2-308, APL2-302, APL2-202, APL2-CP-PNH-204 e APL-CP0514 em doentes com HPN.

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

<sup>2</sup>Sepsia inclui um caso de choque séptico.

<sup>3</sup>Calculado a partir da experiência pós-comercialização.

<sup>4</sup>As complicações da vacinação foram relacionadas com as vacinas obrigatórias.

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### *Infeções*

Com base no seu mecanismo de ação, a utilização de pegcetacoplano poderá potencialmente aumentar o risco de infeções, particularmente infeções causadas por bactérias encapsuladas, incluindo *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* tipos A, C, W, Y e B, e *Haemophilus influenzae* (ver secção 4.4). Não foram notificadas infeções graves causadas por bactérias encapsuladas durante o Estudo APL2-302. Quarenta e oito doentes apresentaram uma infeção durante o estudo. As infeções mais frequentes em doentes tratados com pegcetacoplano durante o Estudo APL2-302 foram infeções do trato respiratório superior (28 casos, 35%). A maioria das infeções notificadas em doentes tratados com pegcetacoplano durante o Estudo APL2-302 foram não graves e de intensidade predominantemente ligeira. Dez doentes desenvolveram infeções notificadas como graves, incluindo um doente que morreu devido a COVID-19. As infeções graves mais frequentes foram sepsia (3 casos) (o que levou à descontinuação do pegcetacoplano num doente) e gastroenterite (3 casos); todas ficaram resolvidas. Onze doentes apresentaram uma infeção durante o estudo APL2-308. Todas as infeções, exceto uma, foram de intensidade ligeira ou moderada. Um doente que teve uma infeção desenvolveu choque séptico e faleceu.

#### *Hemólise*

Dezanove doentes notificaram hemólise durante o Estudo APL2-302 em doentes tratados com 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 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.



### *Imunogenicidade*

A incidência de anticorpos antifármaco (AAF) (AAF seroconvertidos ou AAF potenciados relativamente ao nível preexistente) foi baixa e, quando presentes, não tiveram um impacto perceptível na farmacocinética/farmacodinâmica, na eficácia ou no perfil de segurança do 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 por seroconversão e nove potenciados pelo tratamento.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

## **4.9 Sobredosagem**

Até à data não foram notificados casos de sobredosagem. 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 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 respetivo 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.

#### Efeitos farmacodinâmicos

No Estudo APL2-302, a concentração 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 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.

### Eficácia e segurança clínicas

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 hemoglobina  $<10,5$  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 ( $<4$ ;  $\geq 4$ ) e na contagem de plaquetas na triagem ( $<100\ 000/\text{mm}^3$ ;  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ). 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 hemoglobina. 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.

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 acontecimentos adversos. 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.

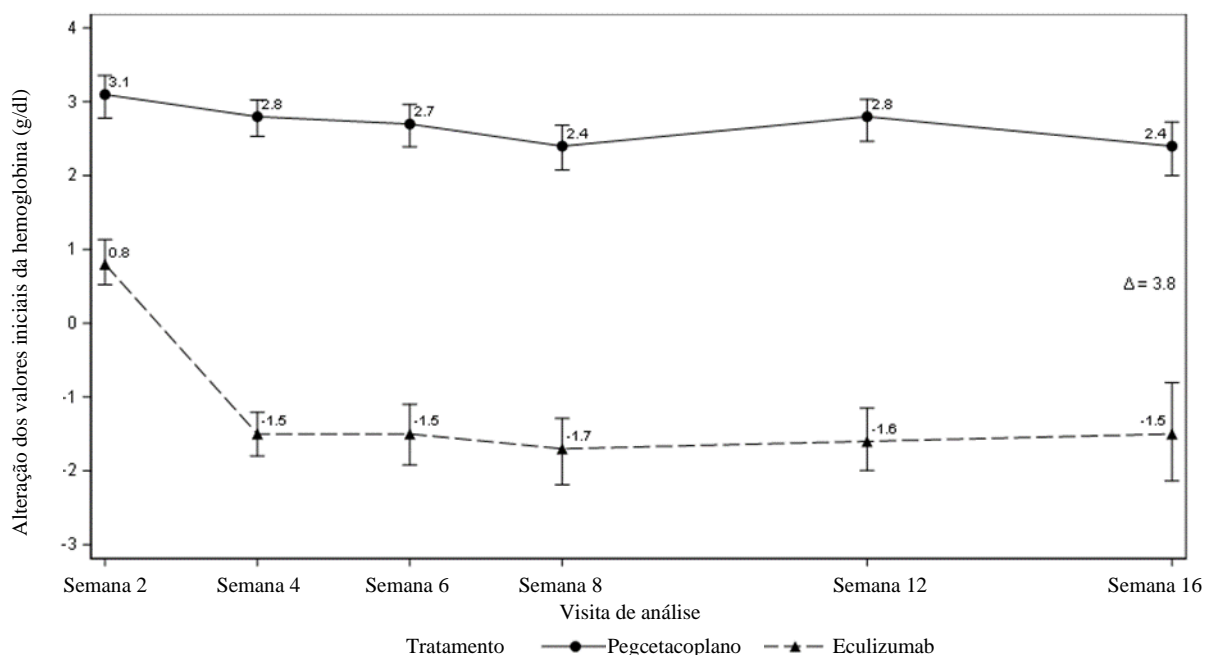
**Tabela 2: Dados demográficos e características dos doentes no início do estudo no Estudo APL2-302**

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 <sup>9</sup> /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 <sup>9</sup> /l)	Média (DP)	167 (98,3)	147 (68,8)
Contagem de plaquetas na triagem <100 000/mm <sup>3</sup>	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Contagem de plaquetas na triagem ≥100 000/mm <sup>3</sup>	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**



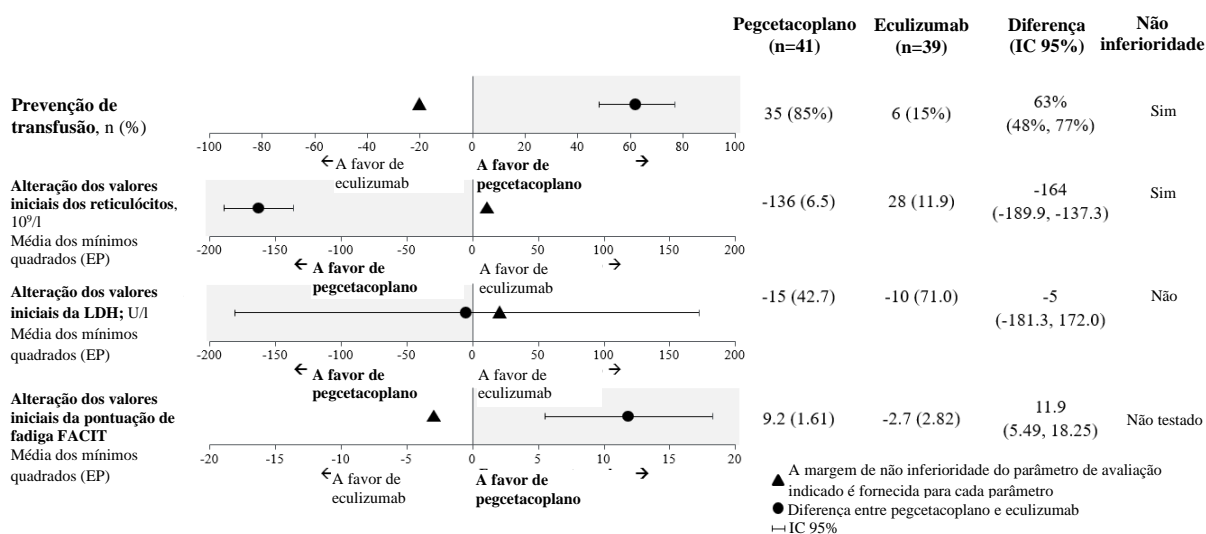
Foi demonstrada não inferioridade nos principais parâmetros de avaliação secundários de prevenção de transfusão e alteração da CAR em relação ao início do estudo.

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

Um total de 77 doentes entrou no OLP de 32 semanas, durante o qual todos os doentes receberam pegcetacopiano, 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 hemoglobina inferiores ao limite inferior do normal (LIN). Os doentes elegíveis foram aleatorizados segundo um rácio 2:1 para receberem pegcetacopiano 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 hemoglobina ≥ 2 g/dl abaixo dos valores iniciais ou apresentasse um acontecimento tromboembólico associado a HPN podia, segundo o protocolo, transitar para o grupo de pegcetacopiano durante o resto do estudo.

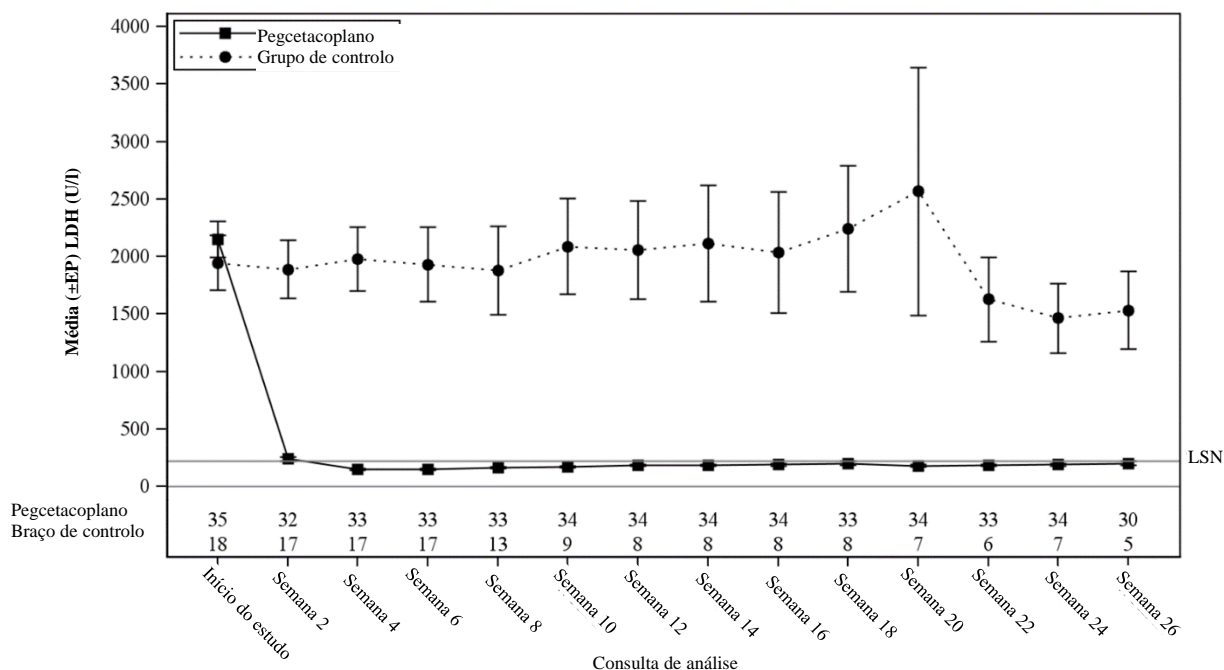
Um total de 53 doentes foi aleatorizado, 35 para pegcetacopiano e 18 doentes para o grupo de controlo. Os dados demográficos e as características da doença no início do estudo estavam, em geral, bem equilibrados entre os grupos de tratamento. A média da idade era de 42,2 anos no grupo de pegcetacopiano 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 hemoglobina 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 hemoglobina tinham diminuído  $\geq 2$  g/dl abaixo os valores iniciais. Dos 53 doentes aleatorizados, 52 (97,8%) receberam antibioterapia 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 hemoglobina, definida como a prevenção de um decréscimo  $\geq 1$  g/dl na concentração de hemoglobina 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 hemoglobina *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 <sup>a</sup> 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 (10 <sup>9</sup> /l) Média MO, (EP)	-123 (9,2)	-19 (25,2)	-104 (-159, -49)

<sup>a</sup> A resposta da hemoglobina foi definida como um aumento  $\geq 1$  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

#### 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 hemoglobinúria paroxística noturna (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%)  $\mu\text{g/ml}$  e 706 (15,1%)  $\mu\text{g/ml}$  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  $\mu\text{g/ml}$  (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  $\mu\text{g/ml}$  (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.

#### 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.

#### 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.

#### 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 (19-81 anos), da raça ou do sexo na farmacocinética do pegcetacoplano, com base nos resultados da análise de farmacocinética populacional.

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 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 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.

#### *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. Não existem dados clínicos disponíveis sobre a utilização de pegcetacoplano em doentes com DRT com necessidade de hemodiálise. 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.

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 todo o líquido.
- 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.

Siga as instruções do fabricante do dispositivo para preparar a bomba de perfusão e a tubagem.

As possíveis 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 habitual de perfusão é de, aproximadamente, 30 minutos (no caso de utilização de dois locais) ou de, aproximadamente, 60 minutos (no caso de utilização de um local).

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**

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
- 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.
  - 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
  - Instruções sobre como gerir possíveis acontecimentos adversos.
  - Informação sobre o PASS, 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 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.

**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”. O pegcetacoplano impede o sistema imunitário do seu organismo de destruir os glóbulos vermelhos.

##### **Para que é utilizado ASPAVELI**

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.

#### **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 infecção**

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

Uma vez que o medicamento tem como alvo o sistema do complemento, que faz parte das defesas do corpo contra infecções, a utilização deste medicamento aumenta o seu risco de infecções, incluindo infecções causadas pelas chamadas bactérias encapsuladas, tais como por *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*. Estas são infecções 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 infecção 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 infecção.

## Sintomas de infecção

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 infecções graves, mas não previnem todas as infecções graves. De acordo com as recomendações nacionais, o seu médico poderá considerar que necessita de medidas adicionais, tais como medicamentos antibacterianos, para prevenir infecções.

## **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**

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 menos de 18 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.

### **Dose**

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.

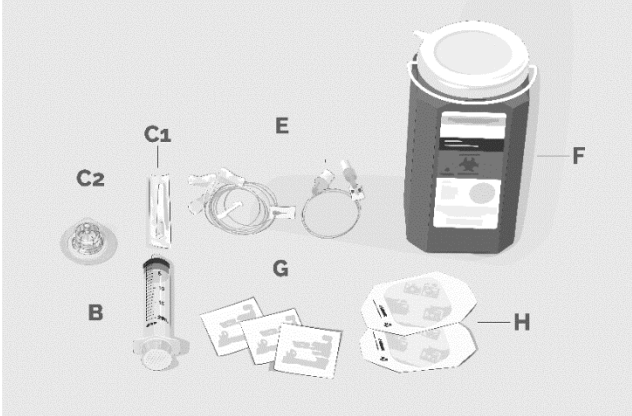
#### **Modo e via de administração**



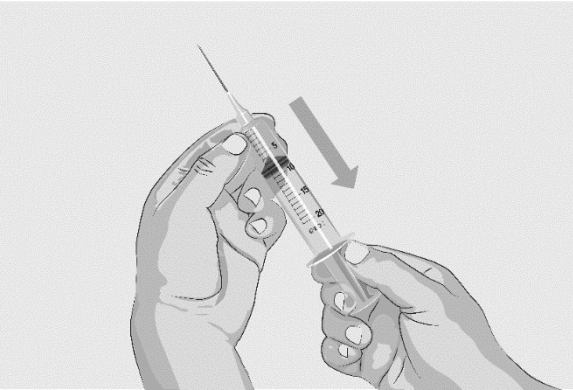
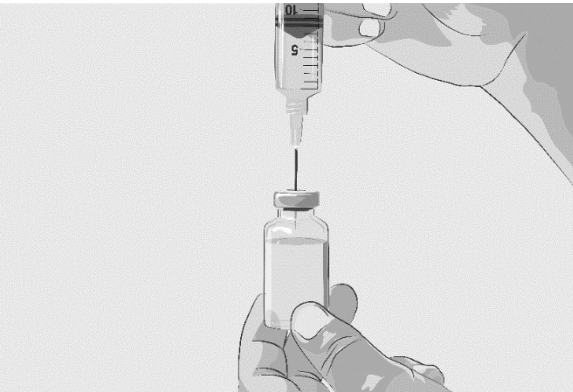
ASPAVELI destina-se à administração na forma de uma perfusão (gota-a-gota) sob a pele com uma bomba de perfusão. As suas primeiras doses do medicamento ser-lhe-ão administradas por um profissional de saúde numa clínica ou centro de tratamento. Se o tratamento correr bem, o seu médico poderá discutir 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.


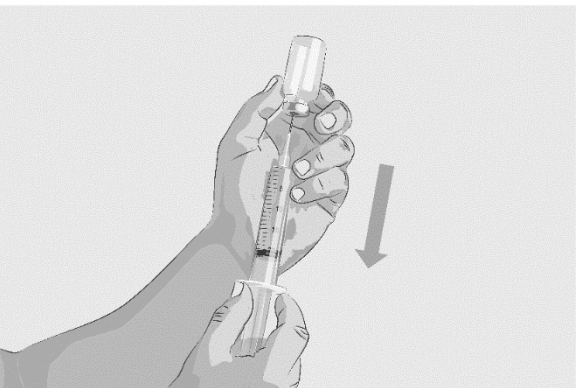
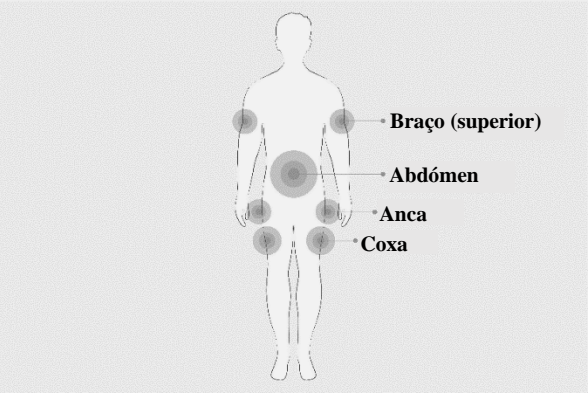
#### **Velocidade(s) de perfusão**

O tempo habitual de perfusão é de, aproximadamente, 30 minutos se utilizar dois locais ou de, aproximadamente, 60 minutos se utilizar um local. A perfusão deve ser iniciada imediatamente (e concluída no prazo de 2 horas após a preparação da seringa) após ter retirado este medicamento para dentro da seringa.

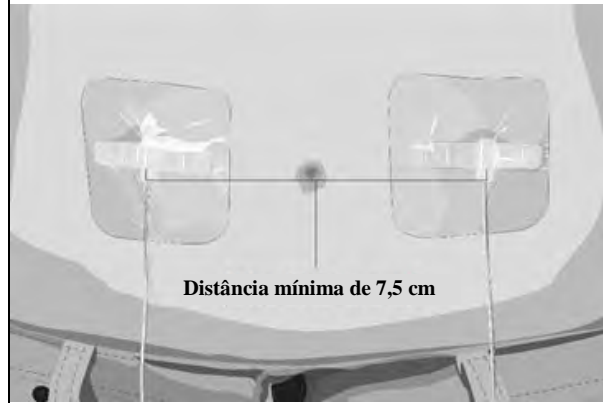
## Instruções de utilização

<b>Passo 1</b>	<b>Preparar para a perfusão</b> Antes de começar: <ol style="list-style-type: none"><li>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.<ol style="list-style-type: none"><li>a. Não tente acelerar o processo de aquecimento utilizando um micro-ondas ou outra fonte de calor.</li></ol></li><li>2. Encontre uma área com uma superfície de trabalho plana e bem iluminada, p. ex., uma mesa.</li><li>3. Reúna os materiais (Figura 1):<ol style="list-style-type: none"><li>A. Sistema de bomba de perfusão com seringa e instruções do fabricante (não apresentadas)</li><li>B. Seringa compatível</li><li>C1. Agulha de transferência OU</li><li>C2. Dispositivo de transferência sem agulha para retirar o medicamento do frasco para injetáveis</li><li>D. Sistema de perfusão (não apresentado; varia de acordo com as instruções do fabricante do dispositivo)</li><li>E. Tubos de perfusão e conector em Y (se necessário)</li><li>F. Recipiente para objetos cortantes</li><li>G. Toalhetes embebidos em álcool</li><li>H. Gaze e adesivo, ou material de penso transparente</li></ol></li></ol>	 <p>Figura 1 Exemplo de materiais</p> <p>A photograph showing various medical supplies used for infusion preparation. The items are labeled with letters: C1 (a syringe), C2 (a transfer device), B (a syringe), E (infusion tubing and a Y-connector), F (a sharps container), G (alcohol-soaked wipes), and H (gauze and adhesive tape).</p>
	Limpe minuciosamente a sua superfície de trabalho com um toalhete embebido em álcool.	
	Lave cuidadosamente as mãos com água e sabão. Seque as mãos.	

<p><b>Passo 2</b></p>	<p><b>Verificar o frasco para injetáveis e o líquido</b></p> <p>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 2).</p> <p><b>Não utilize o frasco para injetáveis se:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o líquido apresentar turvação, partículas ou uma cor amarela escura.</li> <li>a cápsula de fecho destacável de proteção estiver em falta ou danificada.</li> <li>o prazo de validade (EXP) indicado no rótulo tiver expirado.</li> </ul>	<p><b>Figura 2</b></p> 
<p><b>Passo 3</b></p>	<p><b>Preparar e encher a seringa</b></p> <p>Remova a cápsula de fecho destacável do frasco para injetáveis para expor a porção central da rolha de borracha cinzenta do mesmo (Figura 3). Elimine a cápsula de fecho.</p> <p>Limpe a rolha com um toalhete embebido em álcool novo e deixe a rolha secar.</p> <p>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.</p> <p>OU</p> <p>Opção 2: Se a transferência for feita com uma agulha de transferência e uma seringa, siga as instruções a seguir:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Encaixe uma agulha de transferência estéril numa seringa estéril.</li> <li>Puxe o êmbolo para trás para encher a seringa com cerca de 20 ml de ar (Figura 4).</li> <li>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.</li> <li>A ponta da agulha de transferência não deve ficar dentro da solução para evitar a criação de bolhas. (Figura 5).</li> <li>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.</li> </ol>	<p><b>Figura 3</b></p>  <p><b>Figura 4</b></p>  <p><b>Figura 5</b></p> 

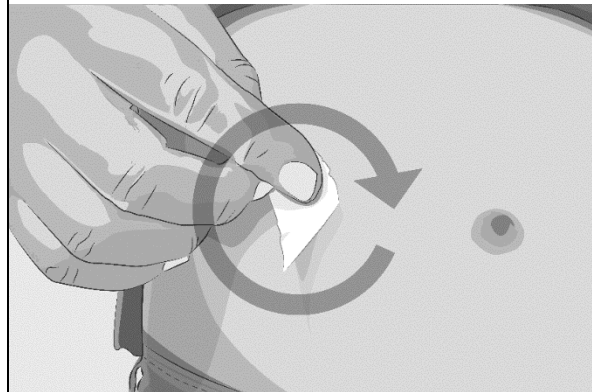
	<p>F. Vire o frasco para injetáveis ao contrário (Figura 6).</p> <p>G. Com a ponta da agulha de transferência dentro da solução, puxe lentamente o êmbolo para encher a seringa com todo o líquido (Figura 7).</p> <p>H. Remova a seringa cheia e a agulha de transferência do frasco para injetáveis.</p> <p>I. <b>Não volte a colocar a tampa na agulha de transferência.</b> Desenrosque a agulha e elimine-a no recipiente para objetos cortantes.</p>	<p><b>Figura 6</b></p>  <p><b>Figura 7</b></p> 
<p><b>Passo 4</b></p>	<p><b>Preparar o sistema de bomba de perfusão com seringa e a tubagem</b> 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.</p>	
<p><b>Passo 5</b></p>	<p><b>Preparar o(s) local(loais) de perfusão</b></p> <p>A. Selecione uma área no seu abdómen (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 8).</p> <p>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 9).</p> <p>C. <b>Evite as seguintes áreas de perfusão:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>Não realize a perfusão em áreas em que a pele está sensível ao toque, com nódulos negros, vermelha ou dura.</b></li> <li><b>Evite tatuagens, cicatrizes ou estrias.</b></li> </ol>	<p><b>Figura 8</b></p> 

**Figura 9**

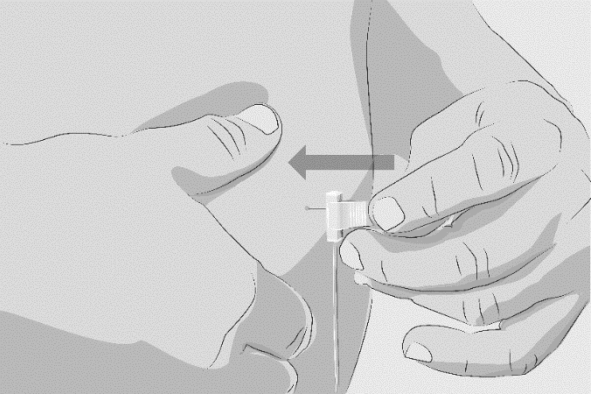
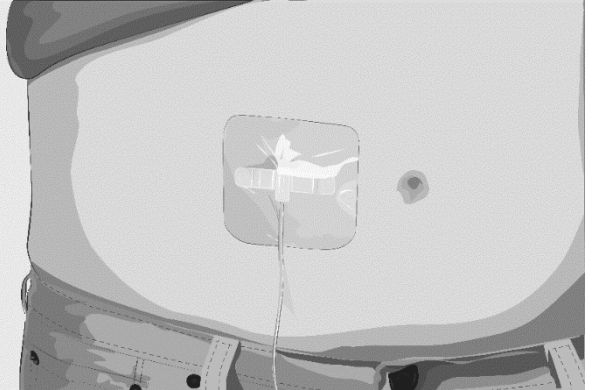



- D. Limpe a pele de cada local de perfusão com um toalhete embebido em álcool novo, começando pelo centro e avançando para fora com movimentos circulares (Figura 10).
- E. Deixe a pele secar.

**Figura 10**





<p><b>Passo 6</b></p>	<p><b>Inserir e fixar a(s) agulha(s) de perfusão</b></p> <p>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 11). Siga as instruções do fabricante do dispositivo quanto ao ângulo da agulha.</p> <p>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 12).</p>	<p><b>Figura 11</b></p>  <p><b>Figura 12</b></p> 
<p><b>Passo 7</b></p>	<p><b>Iniciar a perfusão</b></p> <p>Siga as instruções do fabricante do dispositivo para iniciar a perfusão. Inicie a perfusão imediatamente após ter retirado a solução para dentro da seringa.</p>	
<p><b>Passo 8</b></p>	<p><b>Concluir a perfusão</b></p> <p>Siga as instruções do fabricante do dispositivo para concluir a perfusão.</p>	
<p><b>Passo 9</b></p>	<p><b>Registar a perfusão</b></p> <p>Registe o seu tratamento tal como indicado pelo seu profissional de saúde.</p>	
<p><b>Passo 10</b></p>	<p><b>Limpar</b></p> <p>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.</p> <p>B. Desligue o sistema de perfusão da bomba e elimine-o no recipiente para objetos cortantes (Figura 13).</p> <p>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.</p> <p>D. Limpe e guarde o sistema de bomba de perfusão com seringa de acordo com as instruções do fabricante do dispositivo.</p>	<p><b>Figura 13</b></p> 

### **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**

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.

## **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.

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

- Reações no local de injeção: estas incluem vermelhidão (eritema), inchaço, comichão (prurido), nódoas negras e dor. 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
- Infeção 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):

- Reação no local de injeção, como vermelhidão ou endurecimento da pele
- 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
- 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)
- Urticária

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

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

**5. Como conservar 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 MM/AAAA.**

### **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.