

EMPAVELI

pegcetacoplana

solução para infusão subcutânea

54 mg/mL

Bula do Profissional de Saúde

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

EMPAVELI

pegcetacoplana

APRESENTAÇÃO

EMPAVELI 54 mg/mL, solução para infusão subcutânea, é fornecido em frascos de dose única de 20 mL, embalados individualmente, e está disponível em embalagens de 1 ou 8 frascos.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS (GLOMERULOPATIA C3 OU GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA PRIMÁRIA DE COMPLEXOS IMUNES (IC-MPGN))

USO ADULTO (HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA (HPN))

COMPOSIÇÃO

Cada frasco contém:

pegcetacoplana.....1.080 mg

Excipientes: sorbitol (E 420), ácido acético glacial, acetato de sódio tri-hidratado e água para injetáveis. EMPAVELI também pode conter hidróxido de sódio e/ou ácido acético glacial adicional para ajuste do pH.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Infecções meningocócicas podem ocorrer em pacientes tratados com EMPAVELI e talvez se tornem rapidamente fatais ou ameaçadoras à vida se não forem reconhecidas e tratadas precocemente. O uso de EMPAVELI pode predispor as pessoas a infecções graves, especialmente aquelas causadas por bactérias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* tipos A, C, W, Y, e B, e *Haemophilus influenzae* tipo B [ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES].

- **Cumprir o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas (PCDT) mais atuais para o tratamento de pacientes diagnosticados com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN), incluindo as recomendações do Ministério da Saúde para vacinações contra bactérias encapsuladas.**
- **Vacinar os pacientes contra bactérias encapsuladas, conforme recomendado, pelo menos 2 semanas antes da administração da primeira dose de EMPAVELI, a menos que os riscos de postergar a terapia com EMPAVELI compensem o risco de desenvolver uma infecção grave. Ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES para orientações adicionais sobre o gerenciamento do risco de infecções graves.**
- **A vacinação reduz, mas não elimina o risco de infecções graves. Monitorar os pacientes para detectar sinais precoces de infecções graves e avaliar imediatamente se houver suspeita de infecção.**

Um Programa de Suporte ao Paciente (PSP) está disponível para monitorar o uso de EMPAVELI.

1. INDICAÇÃO

EMPAVELI (pegcetacoplana) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN).

EMPAVELI (pegcetacoplana) é indicado para o tratamento de pacientes adultos e adolescentes com idades entre 12 e 17 anos com glomerulopatia C3 (C3G) ou glomerulonefrite membranoproliferativa primária de complexos imunes (IC-MPGN).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

HPN

A eficácia e a segurança de EMPAVELI em pacientes com HPN foi avaliada em dois estudos de Fase 3 abertos e controlados randomicamente: Estudo APL2-302 (NCT03500549) e Estudo APL2-308 (NCT04085601). Todos os pacientes que completaram os estudos foram elegíveis a se inscreverem em um estudo separado de extensão a longo prazo.

Em ambos os estudos, os pacientes foram vacinados contra *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* tipos A, C, W, Y, e B, e *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), ou dentro de 2 anos antes do Dia 1 ou dentro de 2 semanas após iniciar o tratamento com EMPAVELI. Os pacientes vacinados após o 1º dia receberam tratamento profilático com antibióticos apropriados até 2 semanas após a vacinação. Além disso, a antibioticoterapia profilática foi administrada a critério do investigador de acordo com as diretrizes de tratamento local para pacientes com HPN que estão recebendo tratamento com um inibidor de complemento.

A dose de EMPAVELI foi de 1.080 mg duas vezes por semana em pacientes randomizados para o grupo EMPAVELI de cada estudo. Se necessário, a dose de EMPAVELI podia ser ajustada para 1.080 mg a cada 3 dias. O EMPAVELI foi administrado como uma infusão subcutânea; o tempo de infusão foi de aproximadamente 20 a 40 minutos.

Estudo em pacientes adultos com HPN tratados com inibidor de complemento (Estudo APL2-302)

O Estudo APL2-302 foi um estudo Fase 3 de 16 semanas, randomizado, aberto, controlado por comparador ativo seguido por um período aberto (OLP) de 32 semanas. Este estudo envolveu pacientes com HPN que haviam sido tratados com uma dose estável de eculizumabe por pelo menos 3 meses anteriores e com níveis de hemoglobina (Hb) $\leq 10,5$ g/dL.

Os pacientes elegíveis entraram em um período de run-in de 4 semanas durante o qual receberam 1.080 mg de EMPAVELI por via subcutânea duas vezes por semana, além da dose atual de eculizumabe. Os pacientes foram então randomizados em uma proporção de 1:1 para receber 1.080 mg de EMPAVELI duas vezes por semana ou sua dose atual de eculizumabe durante o período controlado randomizado (RCP) de 16 semanas. Se necessário, a dose de EMPAVELI pode ser ajustada para 1080 mg a cada 3 dias.

A randomização foi estratificada com base no número de transfusões de concentrado de hemácias (PRBC) nos 12 meses anteriores ao Dia -28 (<4 ; ≥ 4) e contagem de plaquetas na triagem ($<100.000/\text{mm}^3$; $\geq 100.000/\text{mm}^3$). Após a conclusão do período controlado randomizado (RCP), os pacientes entraram em um período aberto de 32 semanas e receberam monoterapia com EMPAVELI. Os pacientes inicialmente randomizados para eculizumabe durante o RCP entraram em um período de 4 semanas antes de migrar para a monoterapia de EMPAVELI. Todos os pacientes que completaram o período de 48 semanas foram elegíveis para se inscrever em um estudo de extensão de longo prazo separado.

Os desfechos primários e secundários de eficácia foram avaliados na Semana 16. O desfecho primário de eficácia foi a mudança no nível de hemoglobina da linha de base até a Semana 16 (durante o RCP). A linha de base foi definida como a média das medidas registradas antes de tomar a primeira dose de EMPAVELI. Os principais desfechos secundários de eficácia foram a prevenção de transfusão, definida como a proporção de pacientes que não necessitaram de transfusão durante o RCP, e a mudança em relação ao valor inicial até a Semana 16 na contagem absoluta de reticulócitos (CAR), nível de lactato desidrogenase (LDH) e pontuação na escala de fadiga da avaliação funcional da terapia de doenças crônicas (FACIT).

Um total de 80 pacientes foram randomizados para receber tratamento, 41 para EMPAVELI e 39 para eculizumabe nos regimes de dosagem recomendada por 16 semanas. As características demográficas e da doença de base foram geralmente bem equilibradas entre os grupos de tratamento (ver Tabela 1). Um total de 38 pacientes do grupo tratado com EMPAVELI e 39 pacientes do grupo eculizumabe completaram o RCP de 16 semanas e continuaram no OLP de 32 semanas. Conforme o protocolo, 15 pacientes tiveram sua dose ajustada para 1080 mg a cada três dias. Doze pacientes foram avaliados para benefício e 8 dos 12 pacientes demonstraram benefício com o ajuste de dose.

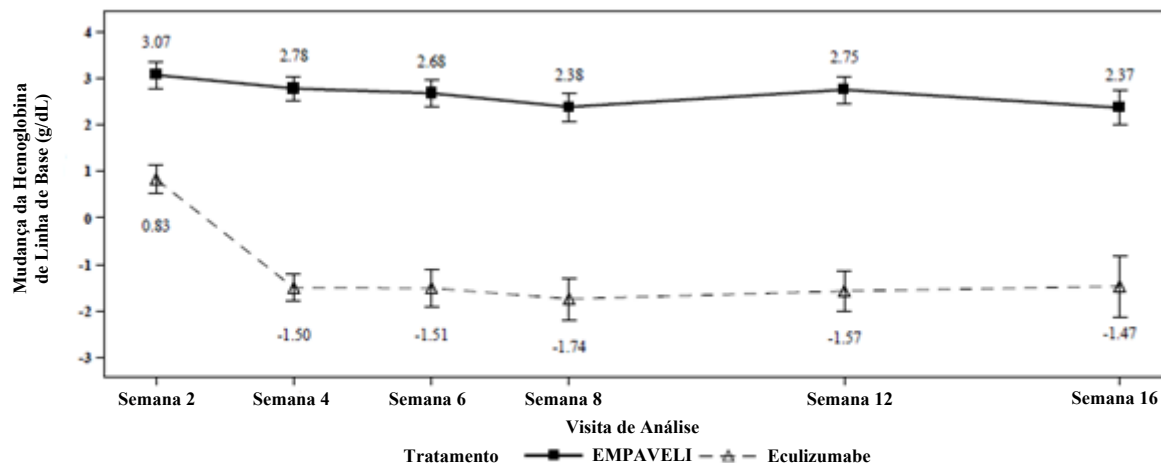
Tabela 1: Demografia e Características da Linha de Base dos Pacientes no Estudo APL2-302

Parâmetro	Estatística	EMPAVELI (N=41)	Eculizumabe (N=39)
Idade (anos)	Média (DP)	50,2 (16,3)	47,3 (15,8)
Nível de dose de eculizumabe na linha de base	n (%)	26 (63,4)	29 (74,4)
A cada 2 semanas 900 mg IV	n (%)	1 (2,4)	1 (2,6)
A cada 11 dias 900 mg IV	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
A cada 2 semanas 1200 mg IV	n (%)	2 (4,9)	0
A cada 2 semanas 1500 mg IV	n (%)		
Sexo			
Feminino	n (%)	27 (65,9)	22 (56,4)
Tempo desde o diagnóstico de HPN (anos) até o 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 absoluta de reticulócitos (10 ⁹ células/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 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)
<100,000/mm ³	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
≥100,000/mm ³	n (%)	29 (70,7)	30 (76,9)

O EMPAVELI foi superior ao eculizumabe para o desfecho primário de mudança no nível de Hb de linha de base ($p < 0,0001$). A alteração média ajustada da linha de base no nível de Hb foi de 2,4 g/dL no grupo tratado com EMPAVELI versus -1,5 g/dL no grupo eculizumabe, demonstrando um aumento médio ajustado de 3,8 g/dL com EMPAVELI em comparação com eculizumabe na Semana 16 (Figura 1). As diferenças de tratamento entre os grupos EMPAVELI e eculizumabe foram evidentes já na

segunda semana e persistiram durante as 16 semanas de RCP.

Figura 1: Mudança Média Ajustada ($\pm$ EP) da Linha de Base até a Semana 16 na Hemoglobina (g/dL) no Estudo APL2-302

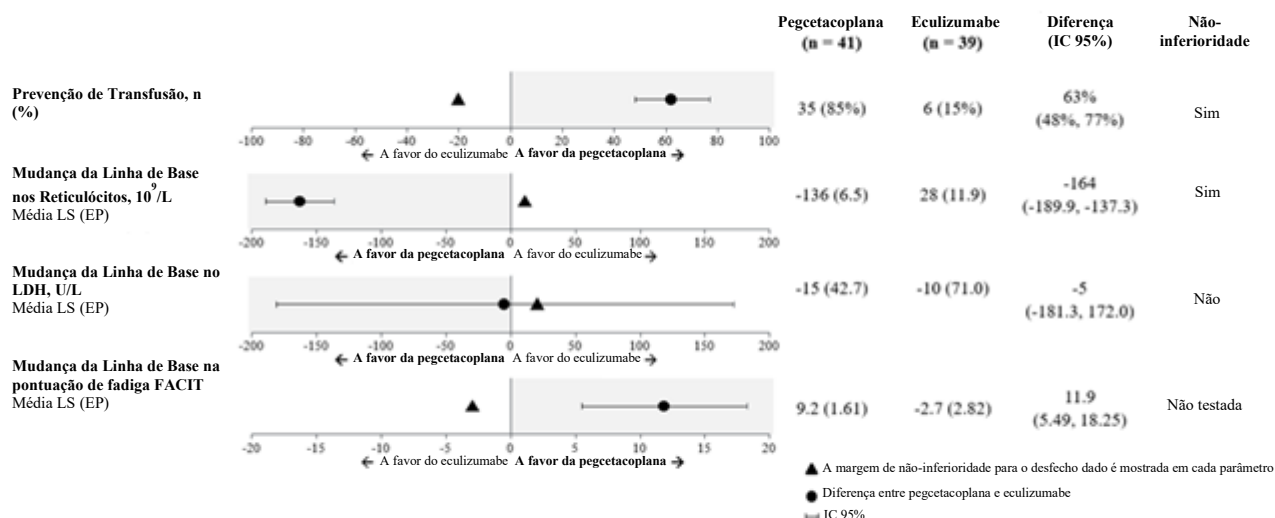


A não-inferioridade foi demonstrada nos principais desfechos secundários de prevenção de transfusão e CAR. A prevenção de transfusão foi alcançada em 85% dos pacientes do grupo tratado com EMPAVELI, em comparação com 15% no grupo eculizumabe. No grupo tratado com EMPAVELI, a mudança média ajustada da linha de base na CAR foi $136 \times 10^9/L$ contra $28 \times 10^9/L$ no grupo eculizumabe, demonstrando uma diminuição média ajustada de $164 \times 10^9/L$ em comparação com o eculizumabe.

A não inferioridade não foi alcançada na mudança no LDH de linha de base; entretanto, a mudança média ajustada da linha de base no LDH foi de 15 U/L no grupo tratado com EMPAVELI e 10 U/L no grupo eculizumabe, demonstrando um decréscimo médio ajustado de 5 U/L em comparação com o eculizumabe.

A mudança média ajustada da linha de base na pontuação de fadiga FACIT foi de 9,2 pontos no grupo tratado com EMPAVELI contra 2,7 pontos no grupo eculizumabe, demonstrando um aumento médio ajustado de 11,9 pontos em comparação com o eculizumabe. Devido a testes hierárquicos, a mudança da linha de base para este parâmetro não foi testada formalmente.

As médias ajustadas, diferenças de tratamento, intervalos de confiança (ICs) e análises estatísticas realizadas para os principais desfechos secundários são mostrados na Figura 2.

Figura 2: Análise dos Principais Desfechos Secundários

Os resultados foram consistentes em todas as análises de apoio dos desfechos primários e secundários principais, incluindo todos os dados observados com dados pós-transusão incluídos.

Em pacientes tratados com EMPAVELI, as análises de eficácia primária e secundária principal não mostraram diferenças notáveis com base no sexo, raça ou idade.

A normalização do nível de Hb foi alcançada em 34% dos pacientes no grupo EMPAVELI contra 0% no grupo eculizumabe na Semana 16. A normalização da CAR foi alcançada em 78% dos pacientes do grupo tratado com EMPAVELI contra 3% no grupo eculizumabe. A normalização do LDH foi alcançada em 71% dos pacientes do grupo tratado com EMPAVELI contra 15% do grupo eculizumabe.

Todos os 77 pacientes que concluíram o RCP entraram no OLP de 32 semanas, durante o qual todos os pacientes receberam EMPAVELI, resultando em uma exposição total de até 48 semanas. Os resultados de eficácia na Semana 48 foram geralmente consistentes com os da Semana 16.

Estudo em pacientes adultos com HPN não tratados com inibidor de complemento (Estudo APL2-308)

O estudo APL2-308 foi um estudo randomizado, aberto e controlado por padrão de tratamento (braço controle) que inscreveu pacientes com HPN que não tinham sido tratados com nenhum inibidor de complemento nos 3 meses anteriores à inscrição e com níveis de Hb inferiores ao limite inferior do normal (LIN). Os pacientes elegíveis foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber EMPAVELI ou cuidados de suporte excluindo inibidores de complemento (por exemplo: transfusões, corticoesteroides, suplementos como ferro, folato ou vitamina B12), doravante denominado grupo de controle durante todo o período de tratamento de 26 semanas.

A randomização foi estratificada com base no número de transfusões concentrado de hemácias (PRBC) nos 12 meses anteriores ao Dia -28 (<4; ≥4). Em qualquer ponto durante o estudo, um paciente designado para o grupo controle de tratamento (standard of care - SoC) que tinha níveis de Hb ≥2 g/dL abaixo da linha de base ou apresentado um evento tromboembólico associado à HPN poderia, conforme o protocolo, ser transferido para o tratamento com EMPAVELI pelo restante do estudo.

Um total de 53 pacientes foram randomizados, 35 para EMPAVELI e 18 pacientes para braço controle. A demografia e as características da doença de base foram geralmente bem equilibradas entre os grupos

de tratamento (ver Tabela 2). Onze dos 18 pacientes randomizados para braço controle transitaram para EMPAVELI porque seu nível de Hb diminuiu em ≥ 2 g/dL abaixo da linha de base. Por protocolo, três pacientes tiveram sua dose ajustada para 1.080 mg a cada três dias.

Tabela 2: Dados Demografia e Características da Linha de Base do Paciente no Estudo APL2 308

Parâmetro	Estatística	EMPAVELI (N=35)	Braço controle ^a (N=18)
Idade (anos)	Média (DP)	42,2 (12,7)	49,1 (15,6)
Sexo			
Feminino	n (%)	16 (45,7)	8 (44,4)
Raça			
Índio americano ou nativo do Alasca	n (%)	9 (25,7)	2 (11,1)
Asiático	n (%)	23 (65,7)	16 (88,9)
Negro ou afro-americano	n (%)	2 (5,7)	0
Outro	n (%)	1 (2,9)	0
Etnicidade			
Hispanico ou Latino	n (%)	12 (34,3)	2 (11,1)
Não Hispanico ou Latino	n (%)	23 (65,7)	16 (88,9)
Tempo desde o diagnóstico de HPN (anos) até a Visita 2 (Semana 0)	Média (DP)	5,7 (5,9)	5,5 (5,1)
Nível de hemoglobina (g/dL)	Média (DP)	9,4 (1,4)	8,7 (0,8)
Contagem absoluta de reticulócito (10^9 células/L)	Média (DP)	230,2 (81,0)	180,3 (109,1)
Nível de LDH (U/L)	Média (DP)	2151,0 (909,4)	1945,9 (1003,7)
Pontuação total de fadiga FACIT	Média (DP)	36,3 (10,7)	37,1 (9,3)
Número de transfusões nos últimos 12 meses antes do Dia 28	Média (DP)	3,9 (4,4)	5,1 (5,0)
<4	n (%)	21 (60,0)	8 (44,4)
≥ 4	n (%)	14 (40,0)	10 (55,6)
Contagem plaquetária (células $\times 10^9$ /L)	Média (DP)	191,4 (118,7)	125,5 (51,1)

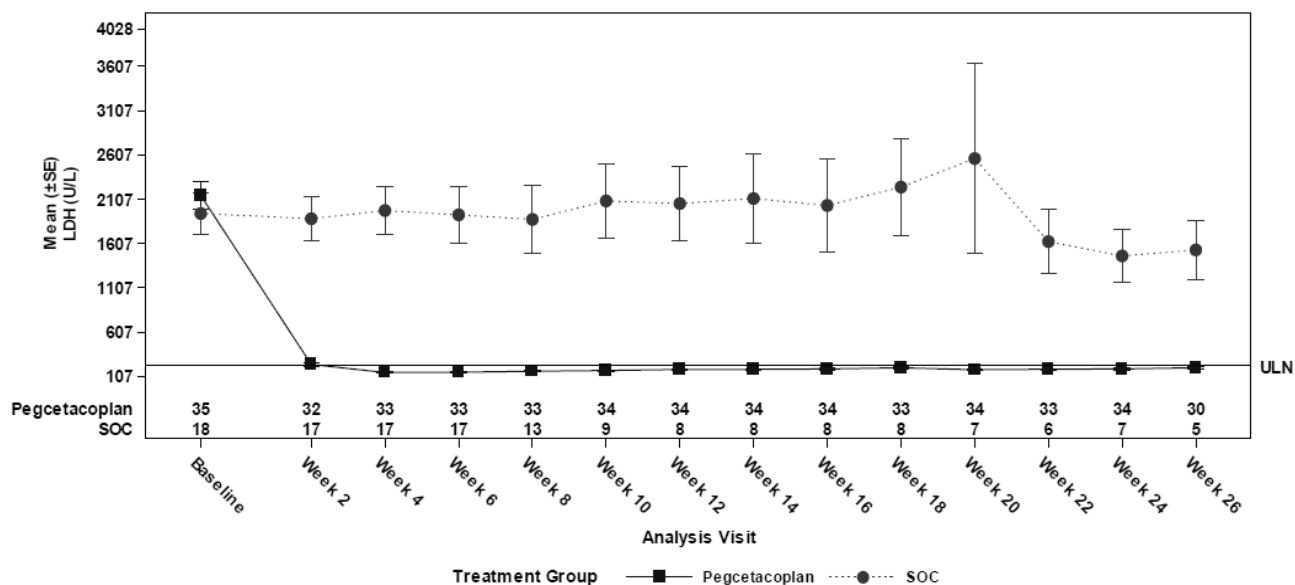
^a Braço Controle = Cuidados de suporte (excluindo inibidores de complemento)

Os pontos finais de eficácia primários e secundários foram avaliados na Semana 26. Os dois pontos finais de eficácia primários co-principais foram a estabilização de Hb, definida como a prevenção de uma diminuição de >1 g/dL na concentração de Hb desde o início, na ausência de transfusão, e a mudança na concentração de LDH desde o início.

EMPAVELI foi superior ao SoC para o primeiro ponto final co-primário de estabilização de Hb até a Semana 26 ($p < 0.0001$). No grupo tratado com EMPAVELI, 30 de 35 pacientes (85,7%) alcançaram a estabilização de Hb versus 0 pacientes no grupo SoC. A diferença ajustada entre EMPAVELI e SoC foi de 73,1% (IC 95%, 57,2% a 89,0%).

EMPAVELI também foi superior ao SoC para o segundo ponto final co-primário de mudança desde o início na concentração de LDH na Semana 26 ($p < 0.0001$). As mudanças médias (LS) mínimas quadradas (SE) desde o início em LDH foram de -1870 U/L no grupo tratado com EMPAVELI e versus -400 U/L no grupo SoC. A diferença entre EMPAVELI e SoC foi de -1470 (IC 95%, -2113 a -827). As diferenças de tratamento entre os grupos EMPAVELI e SoC foram evidentes na Semana 2 e foram mantidas até a Semana 26 (Figura 3). As concentrações de LDH no grupo SoC permaneceram elevadas.

Figura 3: Média ($\pm$ SE) de Concentração de LDH (U/L) ao Longo do Tempo por Grupo de Tratamento no Estudo APL2-308



Para os pontos finais secundários de eficácia de mudança desde o início em CAR, mudança desde o início em Hb e evitamento de transfusão, foi demonstrada superioridade para EMPAVELI versus SoC.

No grupo tratado com EMPAVELI, a mudança média desde o início em CAR foi de $123 \times 10^9/L$ versus $19 \times 10^9/L$ no SoC, demonstrando uma diminuição média ajustada de $104 \times 10^9/L$ comparada ao SoC.

No grupo tratado com EMPAVELI, a mudança média desde o início em Hb foi de 2,94 g/dL versus 0,27 g/dL no SoC, demonstrando uma diferença média ajustada de 2,67 g/dL comparada ao SoC.

O evitamento de transfusão foi alcançado em 91% dos pacientes no grupo tratado com EMPAVELI, em comparação com 6% no grupo SoC.

Não foi demonstrada superioridade para a mudança desde o início no escore de fadiga FACIT, no entanto, a mudança média ajustada desde o início no escore de fadiga FACIT foi de 7,8 pontos no grupo tratado com EMPAVELI versus 3,3 pontos no grupo SoC, demonstrando um aumento médio ajustado de 4,5 pontos comparado ao SoC.

As médias ajustadas, diferença de tratamento, intervalos de confiança e análises estatísticas realizadas para os pontos finais secundários selecionados são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3: Resultados de eficácia durante o estudo de 26 semanas no Estudo APL2-308

	EMPAVELI (N=35)	Braço controle ^a (N=18)	Diferença (IC de 95%) valor <i>p</i>
Alteração desde o valor basal em CAR^b (LS [†] CFB média, EP [‡])	-123 (9,2)	-19 (25,2)	104 (158,9, 48,7) <i>p</i> = 0,0002

Alteração desde o valor basal em Hb^b (LS [†] CFB média, EP [‡])	2,9 (0,38)	0,3 (0,76)	2,7 (0,99, 4,35) $p = 0,0019$
Prevenção de transfusão[§] (n, %)	32 (91%)	1 (6%)	72% (56%, 89%) $p < 0,0001^*$
Alteração desde o valor basal em pontuação na escala de fadiga FACIT (LS [†] CFB média, EP [‡])	7,78 (1,21)	3,26 (2,11)	4,51 (-0,21, 9,24) $p = 0,061$

^a = cuidados de suporte (excluindo inibidores de complemento)

^b Os valores ausentes pós-basais (incluindo os valores após o cruzamento do braço controle) são calculados usando um método de imputação múltipla.

Dados coletados após o cruzamento do braço controle são excluídos nas análises.

[§]Os pacientes que mudaram do grupo do braço controle para o grupo EMPAVELI, se retiraram do estudo ou foram considerados perda de acompanhamento são considerados como insucesso em atender aos critérios.

*O valor p é obtido pelo teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel.

[†]LS = Quadrado mínimo

[‡]EP = Erro padrão

Hillmen P, Szer J, Weitz I, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2021;384:1028-37.

Peffault de Latour R, Szer J, Weitz IC, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *Lancet Haematol* 2022;9:e648-59.

Para o Estudo APL2-308: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004220-11/results>

C3G e IC-MPGN primária

A eficácia e segurança do EMPAVELI em pacientes com C3G ou IC-MPGN primária foram avaliadas no estudo de fase 3 randomizado, duplo-cego e controlado por placebo APL2 C3G-310, incluindo adultos e adolescentes com C3G nativa ou recorrente pós-transplante ou IC-MPGN primária, e no estudo de fase 2 randomizado e controlado aberto APL2 C3G-204, incluindo adultos com C3G recorrente pós-transplante ou IC-MPGN primária.

Os pacientes foram vacinados contra *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* tipos A, C, W, Y e B, e *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib) antes de iniciar o tratamento com EMPAVELI.

A dose de EMPAVELI foi de 1080 mg duas vezes por semana para adultos ou adolescentes com peso corporal ≥ 50 kg, ou baseada no peso para adolescentes com peso corporal < 50 kg.

Estudo em pacientes adultos e adolescentes com C3G ou IC-MPGN primária (Estudo APL2-C3G-310)

O estudo APL2-C3G-310 foi um estudo randomizado, duplo-cego com um período controlado por placebo de 26 semanas, seguido por um período aberto de 26 semanas. Este estudo incluiu adolescentes de 12 a 17 anos e adultos com C3G ou IC-MPGN primária. Os pacientes recrutados apresentavam doença renal nativa ou recorrente pós-transplante.

Os pacientes elegíveis foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber EMPAVELI ou placebo subcutaneamente duas vezes por semana durante o período randomizado controlado (RCP) por placebo de 26 semanas. Dois fatores de estratificação foram aplicados à randomização: pacientes com

recorrência pós-transplante versus pacientes com doença renal nativa, e pacientes com biópsias renais iniciais (coletadas durante a triagem ou até 28 semanas antes da randomização) versus pacientes sem biópsias renais iniciais. Pacientes que completaram o RCP, entraram no período aberto de 26 semanas (OLP), no qual todos os participantes foram tratados com EMPAVELI duas vezes por semana.

Um total de 124 pacientes foram randomizados, 63 para EMPAVELI e 61 para placebo. As características demográficas e da doença basal estavam geralmente equilibradas entre os dois grupos (Ver Tabela 4). Um total de 118 pacientes completou o RCP de 26 semanas, dos quais 114 pacientes completaram o período de tratamento com OLP com EMPAVELI (N=59 EMPAVELI para EMPAVELI; N=55 placebo para EMPAVELI).

Tabela 4: Demografia Basal dos Pacientes e Características da Doença no Estudo APL2-C3G-310

Parâmetro	Estatísticas	EMPAVELI (N = 63)	Placebo (N = 61)
Idade (anos)	Média (SD)	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 triagem			
C3G	n (%)	51 (81,0)	45 (73,8)
C3GN	n (%)	45 (71,4)	41 (67,2)
DDD	n (%)	4 (6,3)	4 (6,6)
Indeterminado	n (%)	2 (3,2)	0
IC-MPGN	n (%)	12 (19,0)	16 (26,2)
Tempo desde o diagnóstico de C3G / IC-MPGN (anos)	Média (SD)	3,64 (3,47)	3,76 (3,62)
Transplante renal prévio	n (%)	5 (7,9)	4 (6,6)
Tempo desde o último transplante renal (anos)	Média (SD)	11,4 (6,7)	5,8 (6,4)
Tempo desde a recorrência pós-transplante mais recente (anos)	Média (SD)	1,47 (1,49)	1,38 (1,64)
Triplícata linha basal FMU uPCR (mg/g)	Média (SD)	3124 (2408)	2541 (2015)
eGFR basal (mL/min/1.73 m ²)	Média (SD)	78,5 (34,1)	87,2 (37,2)
Imunofluorescência de C3c na biópsia basal			
3+	n (%)	51 (81,0)	51 (83,6)
2+	n (%)	12 (19,0)	10 (16,4)
Albumina sérica basal (g/dL)	Média (SD)	3,31 (0,61)	3,39 (0,70)
C3 sérico basal (mg/dL)	Média (SD)	60,6 (45,7)	56,3 (35,6)
Manifestações da doença			
Edema	n (%)	45 (71,4)	32 (52,5)
Fatiga	n (%)	16 (25,4)	8 (13,1)
Hematúria	n (%)	37 (58,7)	39 (63,9)
Hipertensão	n (%)	35 (55,6)	29 (47,5)
Síndrome nefrótica	n (%)	32 (50,8)	27 (44,3)
Uso de outros tratamentos iniciais			
Agentes que atuam no sistema renina-angiotensina	n (%)	59 (93,7)	54 (88,5)
Imunossupressores	n (%)	49 (77,8)	45 (73,8)
Glicocorticoides	n (%)	29 (46,0)	27 (44,3)

Abreviações: C3G = Glomerulopatia C3; C3GN = Glomerulonefrite C3; DDD = Doença de Depósito Denso; IC-MPGN = Glomerulonefrite Membranoproliferativa de Complexos Imunes; FMU = Primeira urina da manhã; uPCR = Relação Proteína/Creatinina na Urina; eGFR = Taxa de Filtração Glomerular Estimada; DP = Desvio

Padrão.

*Dentro de 12 semanas antes da entrada no estudo.

Os desfechos primário e secundário chave de eficácia foram avaliados na Semana 26. O desfecho primário de eficácia foi a razão logaritmicamente transformada da primeira urina da manhã uPCR na Semana 26 em comparação com o valor basal.

O tratamento com EMPAVELI resultou em uma redução de 67,2% (IC 95%: 57,2% a 74,9%) na uPCR em relação ao valor basal. Com um aumento de 2,9% (IC 95%: -8,6% a 15,9%) na uPCR em relação ao valor basal no placebo, o tratamento com EMPAVELI demonstrou uma redução estatisticamente significativa de 68,1% na uPCR na semana 26 em comparação com o placebo (IC 95%: 57,3% a 76,2%, $p < 0,0001$). A redução da proteinúria foi evidente já na semana 4 e manteve-se até à semana 52 (Figura 4). Reduções semelhantes foram observadas nos subgrupos por idade, tipo de doença, status de transplante e uso concomitante de imunossuppressores/glicocorticóides (Tabela 5).

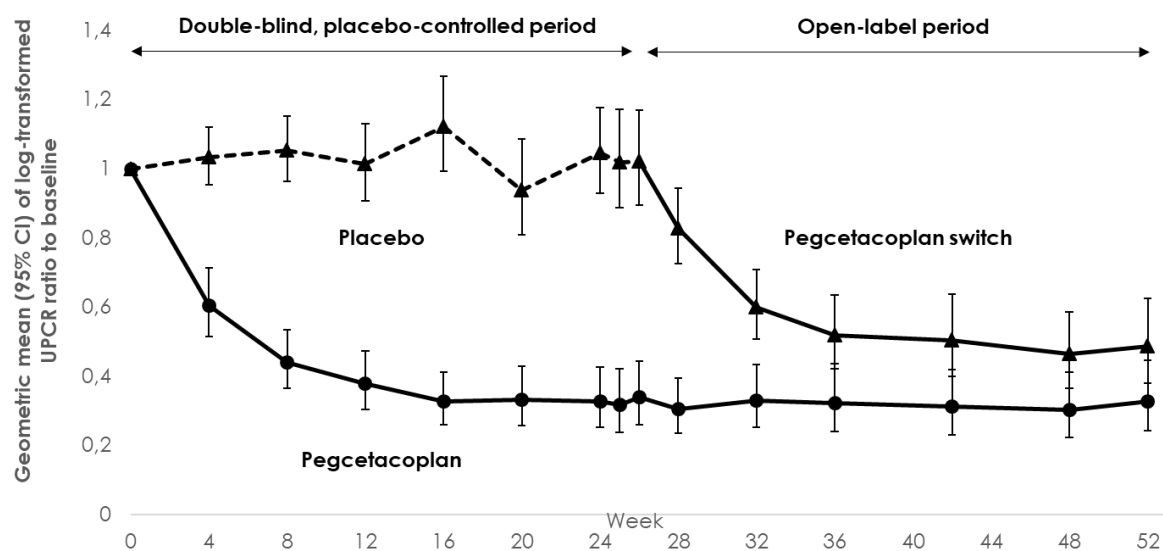
Tabela 5: Desfecho Primário: Resultados de Eficácia por Subgrupo no Estudo APL2-C3G-310

Comparação da mudança percentual média (IC 95%) em relação ao valor basal na média geométrica de uPCR (FMU)	EMPAVELI (N=63)	Placebo (N=61)	Diferença (ativo - placebo) (IC 95%)*
População geral	-67,2% (-74,9%, -57,2%)	2,9% (-8,6%, 15,9%)	-68,1% (-76,2%, -57,3%) $p < 0,0001$
Por faixa etária			
Adolescentes (12 – 17 anos)	N = 28 -73,6% (-83,1%, -58,6%)	N = 27 3,7% (-12,6%, 22,9%)	-74,5% (-84,3%, -58,5%) $p < 0,0001$
Adultos (a partir de 18 anos)	N = 35 -61,3% (-71,6%, -47,3%)	N = 34 3,1% (-11,4%, 19,9%)	-62,5% (-73,4%, -47,1%) $p < 0,0001$
Por tipo de doença			
C3G	N = 51 -65,2% (-73,1%, -55,1%)	N = 45 1,6% (-11,8%, 17,0%)	-65,8% (-74,6%, -54,0%) $p < 0,0001$
IC-MPGN primária	N = 12 -73,0% (-88,1%, -38,4%)	N = 16 2,5% (-18,5%, 29,0%)	-73,7% (-88,7%, -38,5%) $p = 0,0020$
Por histórico de transplante			
Doença renal nativa	N = 58 -67,9% (-75,8%, -57,4%)	N = 57 -1,2% (-12,3%, 11,3%)	-67,5% (-76,1%, -55,8%) $p < 0,0001$
Recorrência pós-transplante	N = 5 -49,2% (-68,1%, -19,1%)	N = 4 44,7% (-25,3%, 180,0%)	-64,9% (-85,9%, -12,9%) $p = 0,0241$
Por uso de imunossuppressores na linha de base			
Sim	N = 48 -66,7% (-75,4%, -54,9%)	N = 42 12,2% (-2,9%, 29,5%)	-70,3% (-78,8%, -58,3%)

Comparação da mudança percentual média (IC 95%) em relação ao valor basal na média geométrica de uPCR (FMU)	EMPAVELI (N=63)	Placebo (N=61)	Diferença (ativo - placebo) (IC 95%)*
Não	N = 15 -69,4% (-82,3%, -46,9%)	N = 19 -13,8% (-28,2%, 3,5%)	-64,5% (-80,1%, -36,6%) p=0,0005

Abreviações: uPCR = Relação proteína/creatinina na urina; FMU = primeira urina da manhã; C3G = Glomerulopatia C3; IC-MPGN = Glomerulonefrite membranoproliferativa de complexos imunes. *As análises de subgrupos foram prospectivamente planejadas, mas não controladas para multiplicidade, portanto, os valores de p são nominais.

Figura 4: Razão Média Geométrica (95% IC) da uPCR da FMU em Comparação com o Valor Basal ao Longo do Tempo por Grupo de Tratamento a partir do Modelo MMRM no Estudo APL2-C3G-310.



Abreviações: IC = Intervalo de confiança; LS = mínimos quadrados; FMU = primeira urina da manhã; uPCR = relação proteína/creatinina na urina; MMRM = modelo misto de medidas repetidas.

Nota: A razão média geométrica foi calculada a partir das médias LS re-exponentiadas.

O tratamento com EMPAVELI também demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa nos desfechos secundários chave relacionados à redução da proteinúria. Além disso, o pegcetacoplana foi modificador da doença, como evidenciado pela redução da intensidade de coloração de C3c na biópsia renal e retardo na queda da função renal, demonstrado pela estabilização da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR). Esses efeitos nos desfechos secundários chave foram amplamente observados nos subgrupos por idade, tipo de doença, status do transplante e uso concomitante de imunossuppressores/glicocorticóides. As análises de subgrupos para os desfechos secundários chave na Semana 26 estão apresentadas na Tabela 6 a Tabela 9.

Tabela 6: Desfecho Secundário Chave: Análise Comparativa da Proporção de Pacientes que atenderam à Definição do Desfecho Renal Composto por Subgrupo

Comparação da proporção de pacientes que atenderam à definição do desfecho renal composto na Semana 26	EMPAVELI (N=63)	Placebo (N=61)	Diferença (ativo - placebo) (IC 95%) p-valor*
População geral	49,2%	3,3%	45,6% (21,2% – 70,0%) p < 0,0001
Por faixa etária			
Adolescentes (12 –17 anos)	N = 28 16 (57,1%)	N = 27 1 (3,7%)	56,6% (32,2% - 81,1%) p = 0,0016
Adultos (a partir de 18 anos)	N = 35 15 (42,9%)	N = 34 1 (2,9%)	36,3% (11,4% – 61,2%) p = 0,0025
Por tipo de doença			
C3G	N = 51 26 (51,0%)	N = 45 2 (4,4%)	45,4% (22,5% - 68,3%) p < 0,0001
IC-MPGN primária	N = 12 5 (41,7%)	N = 16 0	p = 0,0081
Por histórico de transplante			
Doença renal nativa	N = 58 28 (48,3%)	N = 57 2 (3,5%)	42,7% (26,0% - 59,5%) p < 0,0001
Recorrência pós-transplante	N = 5 3 (60,0%)	N = 4 0	p = 0,1667
Por uso de imunossupressores na linha de base			
Sim	N = 48 24 (50%)	N = 42 1 (2,4%)	54,7% (28,3% - 81,1%) p = 0,0004
Não	N = 15 7 (46,7%)	N = 19 1 (5,3%)	39% (7,7% - 70,3%) p = 0,0159

Abreviações: C3G = Glomerulopatia C3; IC-MPGN = Glomerulonefrite membranoproliferativa de complexos imunes. † Definido como uma eGFR estável ou melhorada em comparação com a visita inicial (redução de eGFR ≤ 15%) e uma redução ≥50% na uPCR em comparação com a visita inicial. *Todos os valores de p correspondem a um teste estatístico realizado em termos de razão de chances, com as diferenças mostradas por questões de inteligibilidade. As análises de subgrupos foram prospectivamente planejadas, mas não controladas para multiplicidade, portanto, os valores de p são nominais.

Tabela 7: Desfecho Secundário Chave: Análise Comparativa da Proporção de Pacientes com Redução de Pelo Menos 50% em Relação ao Basal na uPCR por Subgrupo

Comparação da proporção de pacientes que atenderam à definição do desfecho renal composto na Semana 26	EMPAVELI (N=63)	Placebo (N=61)	Diferença (ativo - placebo) (IC 95%) p-valor*
População geral	60,3%	4,9%	52,7% (29,2% - 76,2%) p < 0,0001
Por faixa etária			
Adolescentes (12 –17 anos)	N = 28 20 (71,4%)	N = 27 1 (3,7%)	63,2% (41,2% - 85,1%) p = 0,0002
Adultos (a partir de 18 anos)	N = 35 18 (51,4%)	N = 34 2 (5,9%)	28,3% (0,4% - 56,2%) p = 0,0003
Por tipo de doença			
C3G	N = 51 32 (62,8%)	N = 45 3 (6,7%)	56,4% (35,5% - 77,3%) p < 0,0001

Comparação da proporção de pacientes que atenderam à definição do desfecho renal composto na Semana 26	EMPAVELI (N=63)	Placebo (N=61)	Diferença (ativo - placebo) (IC 95%) p-valor*
IC-MPGN primária	N = 12 5 (41,7%)	N = 16 0	p = 0,0081
Por histórico de transplante			
Doença renal nativa	N = 58 35 (60,3%)	N = 57 3 (5,3%)	53,7% (37,1% - 70,2%) p < 0,0001
Recorrência pós-transplante	N = 5 3 (60,0%)	N = 4 0	p = 0,1667
Por uso de imunossupressores na linha de base			
Sim	N = 48 30 (62,5%)	N = 42 2 (4,8%)	59,2% (34,6% - 83,8%) p < 0,0001
Não	N = 15 8 (53,3%)	N = 19 1 (5,3%)	47,0% (18,8% - 75,3%) p = 0,0087

Abreviações: uPCR = relação proteína/creatinina na urina; C3G = glomerulopatia C3; IC-MPGN = glomerulonefrite membranoproliferativa de complexos imunes. Todos os valores de p correspondem a um teste estatístico realizado em termos de razão de chances, com as diferenças mostradas por questões de inteligibilidade. As análises de subgrupos foram prospectivamente planejadas, mas não controladas para multiplicidade, portanto, os valores de p são nominais.

Tabela 8: Desfecho Secundário Chave: Análise Comparativa da Proporção de Pacientes com Biópsias Renais Avaliáveis Mostrando Diminuições na Coloração de C3c na Biópsia Renal por Subgrupo

Comparação da proporção de pacientes com biópsias renais avaliáveis mostrando diminuições de pelo menos dois ordens de magnitude na intensidade da coloração de C3c na biópsia renal da linha de base até a Semana 26.	EMPAVELI (N=35)	Placebo (N=34)	Diferença (ativo - placebo) (IC 95%) p-valor*
População geral	26 (74,3%)	4 (11,8%)	64,3% (41,4% - 87,2%) p < 0,0001*
Por tipo de doença			
C3G	N = 30 22 (73,3%)	N = 28 3 (10,7%)	68,8% (46,5% - 91,1%) p < 0,0001
IC-MPGN primária	N = 5 4 (80,0%)	N = 6 1 (16,7%)	63,3% (17,3% - 109,4%) p = 0,0556
Por histórico de transplante			
Doença renal nativa	N = 31 22 (71,0%)	N = 30 3 (10,0%)	64,3% (43,2% - 85,3%) p < 0,0001
Recorrência pós-transplante	N = 4 4	N = 4 1 (25,0%)	p = 0,1429
Por uso de imunossupressores na linha de base			
Sim	N = 26 18 (69,2%)	N = 21 2 (9,5%)	70,5% (40,2% - 100,9%) p = 0,0013
Não	N = 9 8 (88,9%)	N = 13 1 (15,4%)	73,3% (42,8% - 103,7%) p = 0,0046

Abreviações: C3G = glomerulopatia C3; IC-MPGN = glomerulonefrite membranoproliferativa de complexos imunes.

*Todos os valores de p correspondem a um teste estatístico realizado em termos de razão de chances, com as

diferenças mostradas por questões de inteligibilidade. As análises de subgrupos foram prospectivamente planejadas, mas não controladas para multiplicidade, portanto, os valores de p são nominais. Da mesma forma, o valor de p para a comparação do grupo geral é nominal.

Tabela 9: Desfecho Secundário Chave: Análise Comparativa da Mudança em Relação à Linha Basal na eGFR Média dos Mínimos Quadrados (SE) mL/min/1,73 m² por Subgrupo

Mudança em relação à linha de base até a Semana 26 na eGFR	EMPAVELI (N=63)	Placebo (N=61)	Diferença ativo - placebo (95% IC) valor de p*
População geral	-1,497 (2,242)	-7,808 (1,919)	6,312 (0,501, 12,122) p = 0,0333*
Por faixa etária			
Adolescentes (12 – 17 anos)	N = 28 0,715 (3,587)	N = 27 -8,963 (3,424)	9,678 (-0,026, 19,382) p = 0,0506
Adultos (a partir de 18 anos)	N = 35 -3,155 (,710)	N = 34 -7,006 (2,039)	3,851 (-2,823, 10,526) p = 0,2581
Por tipo de doença			
C3G	N = 51 -2,509 (2,418)	N = 45 -7,718 (2,007)	5,209 (-1,02, 11,439) p = 0,1012
IC-MPGN primária	N = 12 1,913 (5,536)	N = 16 -7,396 (4,502)	9,309 (-4,685, 23,303) p = 0,1923
Por histórico de transplante			
Doença renal nativa	N = 58 -1,529 (2,411)	N = 57 -7,394 (2,028)	5,865 (-0,341, 12,070) p = 0,0640
Recorrência pós-transplante	N = 5 -2,600 (3,887)	N = 4 -11,873 (5,943)	9,273 (-5,361, 23,906) p = 0,2141
Por uso de imunossupressores na linha de base			
Sim	N = 48 0,868 (2,797)	N = 42 -7,718 (2,470)	6,849 (-0,585, 14,284) p = 0,0710
Não	N = 15 -3,215 (2,861)	N = 19 -8,241 (2,956)	5,026 (-3,005, 13,057) p = 0,2200

Abreviações: eGFR = taxa de filtração glomerular estimada; C3G = glomerulopatia C3; IC-MPGN = glomerulonefrite membranoproliferativa de complexos imunes. As análises de subgrupos foram prospectivamente planejadas, mas não controladas para multiplicidade, portanto, os valores de p são nominais. Da mesma forma, o valor de p para a comparação do grupo geral é nominal.

No geral, os resultados na semana 52 foram consistentes com os resultados da semana 26. O efeito do EMPAVELI no uPCR foi mantido até 52 semanas (redução de 67,2% no grupo EMPAVELI-para-EMPAVELI em comparação com a linha de base). Os pacientes no grupo placebo para EMPAVELI apresentaram uma redução de 51,3% no uPCR em comparação com a linha de base no final das 26 semanas de OLP (Figura 4). Quando comparados com a linha de base, 50,8% dos pacientes no grupo EMPAVELI-para- EMPAVELI e 41,0% no grupo placebo-para- EMPAVELI tiveram uma redução ≥50% no uPCR na semana 52. A estabilização da eGFR observada na semana 26 foi mantida até a semana 52 para o grupo EMPAVELI-para- EMPAVELI. Os pacientes que mudaram do grupo placebo para o EMPAVELI na semana 26 apresentaram uma estabilização semelhante na semana 52.

Estudo em pacientes com C3G recorrente pós-transplante ou IC-MPGN primária (Estudo APL2-C3G-204)

O Estudo APL2-C3G-204 foi um estudo randomizado, aberto, de fase 2, realizado em pacientes adultos com recorrência de C3G ou IC-MPGN primário após transplante.

Os pacientes elegíveis foram randomizados em uma proporção de 3:1 para receber EMPAVELI em adição ao tratamento padrão (SoC) ou manter o tratamento SoC por 12 semanas, e então todos os pacientes do estudo receberam EMPAVELI da Semana 13 até a semana 52.

O ponto final primário de eficácia foi a proporção de pacientes com redução na intensidade de coloração de C3c em biópsia renal após 12 semanas de tratamento. A redução foi definida como uma diminuição de pelo menos duas ordens de magnitude na coloração visual.

Os pontos finais secundários de eficácia incluíram a proporção de pacientes com redução na intensidade de coloração de C3c em biópsia renal após 52 semanas de tratamento, a proporção de pacientes com estabilização ou melhoria na eGFR, e as alterações e mudanças percentuais na eGFR ao longo do tempo.

Um total de 13 pacientes (10 com C3G e 3 com IC-MPGN primário) foi randomizado, 10 para EMPAVELI e 3 pacientes para o tratamento padrão (SoC). As características demográficas e da doença basal estavam geralmente bem balanceadas entre os grupos de tratamento. Todos os 13 pacientes completaram a parte controlada de 12 semanas, dos quais 10 completaram o tratamento com EMPAVELI até a semana 52.

Redução na intensidade de coloração de C3c em biópsia renal na Semana 12 foi observada em 50% dos pacientes tratados com EMPAVELI (5 de 10 pacientes; IC 95%, 18,7%-81,3%; 4 dos quais atingiram uma pontuação de coloração de zero), e 33,3% dos pacientes no grupo controle (1 de 3 pacientes; IC 95%, 0,8-90,6, com este paciente atingindo uma pontuação de coloração de 1). Na semana 52, uma redução na intensidade de coloração de C3c em biópsia renal foi observada em 53,8% dos pacientes no total (7 de 13 pacientes; IC 95%, 25,1-80,8). Desses, 6 pacientes atingiram uma pontuação de coloração de C3c igual a zero até a semana 52.

De maneira geral, as mudanças e alterações percentuais na eGFR a partir da linha de base foram pequenas. A média (DP) da eGFR mudou de 52,3 (12,11) mL/min/1,73 m² na linha de base para 57,3 (25,12) mL/min/1,73 m² na Semana 52, e a mediana da eGFR mudou de 50,5 mL/min/1,73 m² na linha de base para 58,5 mL/min/1,73 m² na semana 52. A maioria dos pacientes (9 de 13 pacientes [69,2%]) de ambos os grupos alcançou estabilização ou melhoria na eGFR até a semana 52.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: inibidores de complemento, código ATC: L04AJ03

A pegcetacoplane é uma molécula simétrica composta por dois pentadecapeptídeos idênticos ligados covalentemente às extremidades de uma molécula linear de polietilenoglicol (PEG) de 40 kDa. As porções peptídicas ligam-se ao complemento C3 e C3b e exercem uma ampla inibição da cascata do complemento. A fração PEG de 40 kDa confere solubilidade melhorada e maior tempo de residência no corpo após a administração do medicamento.

Mecanismo de ação

A pegcetacoplane se liga à proteína C3 do complemento e seu fragmento de ativação C3b, regulando assim a clivagem de C3 e a geração de efetores a jusante da ativação do complemento. Na HPN, a hemólise extravascular (EVH) é facilitada pela opsonização de C3b, enquanto a hemólise intravascular (IVH) é mediada pelo complexo de ataque à membrana (MAC) a jusante. A pegcetacoplane exerce uma ampla regulação da cascata do complemento atuando proximalmente tanto na formação C3b quanto na formação MAC, controlando assim os mecanismos que levam a EVH e IVH. Estas funções da pegcetacoplane estão subjacentes à redução sustentada observada na atividade hemolítica mediada pelo complemento em pacientes com HPN.

Na C3G e na IC-MPGN primária, há uma deposição excessiva de produtos de decomposição do C3 nos glomérulos dos rins, levando a danos no parênquima renal e ao comprometimento da função renal. O pegcetacoplane atua nos efetores proximais 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 pegcetacoplane atua diretamente na ativação inadequada do C3 e modifica a doença subjacente, reduzindo a deposição excessiva de produtos de decomposição do C3 nos glomérulos renais. Ao atingir o C3b, o pegcetacoplane também inibe a atividade da C3 convertase da via alternativa (AP) por meio de um mecanismo de ação adicional na cascata do complemento. Isso impede ainda mais a deposição de produtos de decomposição do C3 nos glomérulos.

Efeitos farmacodinâmicos

HPN

No estudo APL2-302, a concentração média de C3 sérico aumentou de 0,94 g/L na linha de base para 3,83 g/L na Semana 16 no grupo pegcetacoplane e foi sustentado até a Semana 48. No estudo APL2 308, a concentração média de C3 sérico aumentou de 0,95 g/L na linha de base para 3,56 g/L na Semana 26.

No estudo APL2-302, a porcentagem de eritrócitos HPN Tipo II + III aumentou de 66,80% na linha de base para 93,85 % na Semana 16 e foi mantida até a Semana 48. No Estudo APL2 308, a porcentagem média de eritrócitos HPN Tipo II + III aumentou de 42,4% na linha de base para 90,0% na Semana 26.

No estudo APL2-302, a porcentagem média de eritrócitos HPN Tipo II + III com deposição de C3 foi reduzido de 17,73% na linha de base para 0,20% na Semana 16 e sustentado até a Semana 48. No Estudo APL2-308, a porcentagem média de eritrócitos HPN Tipo II + III com deposição de C3 diminuiu de 2,85% na linha de base para 0,09% na Semana 26.

O tratamento com pegcetacoplane de pacientes com HPN resultou na melhoria do nível de Hb e na redução da contagem absoluta de reticulócitos (CAR) e LDH. (Ver 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

C3G e IC-MPGN primária

No estudo APL2-C3G-310, a concentração média de C3 sérico aumentou de 0,62 g/L na linha basal para 3,71 g/L na Semana 26 no grupo que recebeu pegcetacoplane e o efeito foi mantido até a semana 52. No grupo placebo, a concentração de C3 permaneceu estável até a semana 26 (0,57 g/L na linha de base; 0,58 g/L na Semana 26) e aumentou após a mudança para o grupo pegcetacoplane, para 3,59 [1,10] g/L na semana 52.

A concentração média de sC5b-9 sérico diminuiu de 902,5 ng/mL na linha basal para 290,2 ng/mL na Semana 26 no grupo pegcetacoplane e o efeito foi mantido até a semana 52. No grupo placebo, as concentrações de sC5b-9 permaneceram estáveis (768,3 ng/mL na linha basal; 759,9 ng/mL na Semana 26) e diminuíram após a mudança para o grupo pegcetacoplane para 272,9 [277,87] ng/mL na semana 52.

Na Semana 26, a proporção de pacientes com uma redução de pelo menos dois ordens de magnitude na intensidade de coloração de C3c na biópsia renal foi de 74,3% no grupo pegcetacoplane, com 71,4% alcançando um escore de coloração zero, em comparação com 11,8% dos pacientes com uma redução de duas ordens de magnitude e 8,8% alcançando um escore de coloração zero no grupo placebo.

No estudo APL2-C3G-204, em pacientes com doença recorrente pós-transplante, a concentração média de C3 sérico aumentou de 0,70 g/L na linha basal para 2,80 g/L na Semana 52, e a concentração média de sC5b-9 sérico diminuiu de 525,4 ng/mL na linha basal para 151,0 ng/mL na Semana 52.

3.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

EMPAVELI é administrado por infusão subcutânea e absorvido gradualmente na circulação sistêmica com um T_{max} de pegcetacoplana mediano entre 108 e 144 horas (4,5 a 6,0 dias) após uma dose única subcutânea em voluntários saudáveis. As concentrações séricas no estado de equilíbrio após a administração de 1.080 mg duas vezes por semana em pacientes com HPN foram alcançadas aproximadamente 4 a 6 semanas após a primeira dose e as concentrações terapêuticas da pegcetacoplana foram mantidas até a Semana 48.

As concentrações séricas em estado de equilíbrio após a administração duas vezes por semana de 1080 mg em pacientes com C3G ou IC-MPGN primária foram alcançadas aproximadamente de 4 a 8 semanas após a primeira dose, e as concentrações terapêuticas de pegcetacoplana foram mantidas até a Semana 52.

A exposição da pegcetacoplana aumenta de forma proporcional de 45 a 1.440 mg.

Distribuição

A média (C%V) do volume central de distribuição da pegcetacoplana é de aproximadamente 3,98 L (32%) em pacientes com HPN.

A média (%CV) do volume central de distribuição da pegcetacoplana é de aproximadamente 4,31 L (32,1%) em pacientes adultos com C3G ou IC-MPGN primária.

Biotransformação

Com base em sua estrutura de peptídeo PEGuilada, é esperado que a degradação da pegcetacoplana ocorra através de vias catabólicas em pequenos peptídeos, aminoácidos e PEG.

Eliminação

Após múltiplas doses subcutâneas de pegcetacoplana, a média estimada (CV%) da depuração (CL) é de 0,015 L/hora (30%) e a meia-vida efetiva de eliminação ($t_{1/2}$) mediana é de 8,6 dias em pacientes com HPN.

A média estimada (%CV) de CL é 0,012 L/hora (43%) em pacientes adultos com C3G ou IC-MPGN primária. A meia-vida terminal mediana ($t_{1/2}$) é de 10,1 dias em pacientes adultos com C3G ou IC-MPGN primária.

Os resultados de um estudo com pegcetacoplana radiomarcado em macacos *cynomolgus* sugerem que a principal via de eliminação da porção peptídica radiomarcada é por excreção urinária.

3.3 Populações especiais

Não foi identificado nenhum impacto de idade ou sexo na farmacocinética da pegcetacoplana com base nos resultados da análise de PK populacional em pacientes com HPN, C3G ou IC-MPGN primária.. Também foi demonstrado que a raça (Asiático vs não Asiáticos) não teve impacto; entretanto, os dados são limitados e, portanto, não são considerados conclusivos.

População idosa

Com base na análise farmacocinética da população, a depuração aparente (CL/F) em pacientes idosos e em pacientes com menos de 65 anos de idade foi semelhante e nenhuma diferença aparente relacionada à idade foi observada (ver seção 8.5). O número de pacientes idosos era, no entanto, limitado.

População Pediátrica

Com base na análise farmacocinética populacional, o peso corporal em pacientes adolescentes (12-17

anos) tem impacto na depuração e no volume de distribuição. O regime de dosagem para adolescentes com C3G ou IC-MPGN primária é baseado no peso corporal do paciente (Ver item 8 Posologia e modo de usar). A exposição prevista pelo modelo para adolescentes com C3G ou IC-MPGN primária está adequadamente compatível com a exposição de referência dos adultos.

Insuficiência renal

Em um estudo de 8 pacientes com insuficiência renal grave, definida como depuração de creatinina (CrCl) inferior a 30 mL/min (com 4 pacientes com valores inferiores a 20 mL/min), a insuficiência renal não teve efeito sobre a farmacocinética da pegcetacoplana (ver seção 8.5). Com base na análise farmacocinética populacional, a eTFG não teve impacto clinicamente relevante na exposição ao pegcetacoplana em uma população de análise agrupada. Não há dados clínicos disponíveis para o uso de pegcetacoplana em pacientes com doença renal em estágio terminal (DRET) que necessitam de diálise.

Insuficiência hepática

Não foram realizados estudos específicos para determinar o efeito da insuficiência hepática sobre a farmacocinética da pegcetacoplana. Como a biotransformação ocorre principalmente por catabolismo, não se espera que a deficiência hepática influencie a liberação da pegcetacoplana (ver seção 8.5).

3.4 Dados de segurança pré-clínicos

Os dados toxicológicos *in vitro* e *in vivo* não revelam toxicidade de especial preocupação para os seres humanos. Os efeitos observados em animais em níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição clínica são descritos abaixo. Estes efeitos não foram observados em estudos clínicos.

Carcinogênese

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade animal de longo prazo com a pegcetacoplana.

Genotoxicidade

A pegcetacoplana não foi mutagênica quando testada em uma mutação reversa bacteriana *in vitro* (Ames) e não foi genotóxica em um ensaio *in vitro* em células TK6 humanas ou em um ensaio de micronúcleo *in vivo* em camundongos.

Fertilidade

Os efeitos da pegcetacoplana na fertilidade não foram estudados em animais. Não houve anormalidades microscópicas nos órgãos reprodutores masculinos ou femininos em estudos de toxicidade em coelhos e macacos.

Toxicologia e/ou farmacologia animal

Em estudos toxicológicos em coelhos e macacos *cynomolgus*, observou-se vacuolização epitelial e infiltrados de macrófagos vacuolados em vários tecidos, incluindo os túbulos renais, após doses subcutâneas diárias de pegcetacoplana até 7 vezes a dose humana. Esses achados são atribuíveis à absorção das porções de PEG da pegcetacoplana. A degeneração renal foi observada microscopicamente em coelhos em exposições (C_{max} e AUC) inferiores às da dose humana e em macacos em exposições aproximadamente 2,7 vezes superiores às da dose humana. O significado clínico desses achados é incerto.

Eletrofisiologia Cardíaca

Nenhum estudo específico foi conduzido para determinar o potencial do pegcetacoplana em retardar a repolarização cardíaca. O pegcetacoplana é uma estrutura peptídica PEGilada e não mostrou inibição no ensaio de canal iônico do gene human ether-a-go-go (hERG). A análise da concentração-QTc confirmou que não há efeito na repolarização cardíaca (intervalo QT corrigido para a frequência

cardíaca).

Reprodução animal

Estudos de reprodução animal com pegcetacoplana foram realizados em macacos *cynomolgus*. O tratamento com pegcetacoplana de macacas *cynomolgus* grávidas com uma dose subcutânea de 28 mg/kg/dia (2,9 vezes a exposição humana com base na AUC) desde o período de gestação até o parto resultou em um aumento estatisticamente significativo de abortos e natimortos em comparação com os controles. Nenhum aumento de abortos ou natimortos ocorreu com uma dose de 7 mg/kg/dia (1,3 vezes a exposição humana com base na AUC). Nenhuma toxicidade materna ou efeitos teratogênicos foram observados na prole nascida a termo. Nenhum efeito de desenvolvimento foi observado em filhotes até 6 meses após o parto. A exposição sistêmica à pegcetacoplana de menos de 1% dos níveis maternos foi detectada em fetos de macacos tratados com 28 mg/kg/dia desde o período de organogênese até o segundo trimestre.

Lactação

Foi demonstrada excreção mínima (menos de 1%, não farmacologicamente significativa) de pegcetacoplana no leite em macacas; portanto, a probabilidade de exposição clinicamente relevante do lactente através do leite materno é considerada mínima.

4. CONTRAINDICAÇÕES

EMPAVELI é contraindicado em:

- Pacientes com hipersensibilidade à pegcetacoplana ou a qualquer um dos excipientes.
- Pacientes que atualmente não estão vacinados contra *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, a menos que recebam tratamento profilático com antibióticos apropriados até 2 semanas após a vacinação.
- Pacientes com infecção grave não resolvida causada por bactérias encapsuladas, incluindo *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e infecção por *Haemophilus influenzae* tipo B.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

5.1 Infecções Graves Causadas por Bactérias Encapsuladas

O uso de EMPAVALI pode predispor os indivíduos a infecções graves, fatais ou ameaçadoras à vida causadas por bactérias encapsuladas, incluindo *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*. Para reduzir o risco de infecção, todos os pacientes devem ser vacinados contra essas bactérias de acordo com as diretrizes clínicas atuais de vacinação pelo menos 2 semanas antes de receber EMPAVALI, a menos que o risco de retardar a terapia com EMPAVALI supere o risco de desenvolver uma infecção.

Antes do tratamento com EMPAVALI, em pacientes com histórico de vacinação conhecido, deve-se assegurar que os pacientes tenham recebido vacinas contra bactérias encapsuladas, incluindo *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitis* tipos A, C, W, Y e B e *Haemophilus influenza* tipo B nos 2 anos anteriores ao início do tratamento com EMPAVALI.

Para pacientes sem histórico conhecido de vacinação, administre as vacinas necessárias pelo menos 2 semanas antes de receber a primeira dose de EMPAVALI. Se a terapia imediata com EMPAVALI for indicada, administre a vacina necessária o mais rápido possível e forneça aos pacientes 2 semanas de profilaxia medicamentosa antibacteriana.

A vacinação pode não ser suficiente para prevenir infecções graves. Considere as orientações oficiais sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos. Uma infecção grave pode rapidamente se tornar fatal

se não for reconhecida e tratada precocemente. O tratamento com EMPAVELI não deve ser iniciado em pacientes com infecções graves não resolvidas causadas por bactérias encapsuladas. Monitore todos os pacientes quanto a sinais precoces de infecções causadas por bactérias encapsuladas, incluindo *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e infecção grave por *Haemophilus influenzae*, avalie imediatamente se houver suspeita de infecção e trate com antibióticos apropriados, se necessário. Informe os pacientes sobre esses sinais e sintomas e que eles devem procurar atendimento médico imediatamente.

Considere a descontinuação de EMPAVELI em pacientes que estão sendo submetidos a tratamento para infecções graves, levando em conta o risco de hemólise em pacientes com HPN após a descontinuação (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Seção 5.3).

5.2 Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade sistêmica ocorreram em pacientes tratados com EMPAVELI. Um paciente (menos de 1% nos estudos clínicos) apresentou uma reação alérgica grave que se resolveu após o tratamento com anti-histamínicos. Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade grave (incluindo anafilaxia), descontinue a infusão de EMPAVELI imediatamente, institua o tratamento apropriado, de acordo com o padrão de tratamento, e monitore até que os sinais e sintomas sejam resolvidos.

5.3 Monitoramento laboratorial da HPN

Os pacientes com HPN recebendo EMPAVELI devem ser monitorizados regularmente quanto a sinais e sintomas de hemólise, incluindo a medição dos níveis de LDH, e podem necessitar de ajuste da dose dentro do esquema posológico recomendado (ver Seção 8 – POSOLOGIA E MODO DE USAR).

5.4 Monitoramento de Manifestações de HPN após a descontinuação de EMPAVELI

Se os pacientes com HPN descontinuarem o tratamento com EMPAVELI, eles devem ser monitorados de perto quanto a sinais e sintomas de hemólise intravascular grave. A hemólise intravascular é identificada por níveis elevados de LDH juntamente com diminuição súbita no tamanho do clone HPN ou hemoglobina, ou reaparecimento de sintomas como fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, falta de ar (dispneia), evento vascular adverso maior (incluindo trombose), disfagia, ou disfunção erétil.

Se ocorrer hemólise, incluindo LDH elevado, após a descontinuação de EMPAVELI, considere reiniciar o tratamento com EMPAVELI.

Se for necessária a descontinuação de EMPAVELI, uma terapia alternativa deve ser considerada, pois a HPN é potencialmente fatal se não for tratada. Se ocorrer hemólise grave após a descontinuação, os procedimentos e tratamentos devem ser considerados de acordo com a prática padrão atual. Os pacientes devem ser monitorados de perto por pelo menos 8 semanas a partir da última dose de pegcetacoplana a fim de detectar hemólises graves e outras reações. Além disso, o desmame lento deve ser considerado e os pacientes devem ser monitorados de perto para detectar hemólise grave.

5.5 Gravidez

Não há dados suficientes sobre o uso de EMPAVELI em mulheres grávidas para informar um risco associado ao medicamento de defeitos congênitos graves, aborto espontâneo ou resultados maternos ou fetais adversos. Existem riscos para a mãe e o feto associados à HPN não tratada na gravidez, conforme descrito abaixo. O uso de EMPAVELI pode ser considerado após uma avaliação dos riscos e benefícios.

Estudos de reprodução animal com a pegcetacoplana foram conduzidos em ratos, coelhos e macacos *cynomolgus*. O tratamento com pegcetacoplana de macacas *cynomolgus* grávidas com uma dose

subcutânea de 28 mg/kg/dia (2,9 vezes a C_{max} humana no estado de equilíbrio) desde o período de gestação até o parto resultou em um aumento estatisticamente significativo de abortos ou natimortos em comparação com os controles. Nenhuma toxicidade materna ou efeitos teratogênicos foram observados na prole nascida a termo. Além disso, nenhum efeito de desenvolvimento foi observado em bebês até 6 meses após o parto. A exposição sistêmica à pegcetacoplana foi detectada em fetos de macacos tratados com 28 mg/kg/dia do período de organogênese até o segundo trimestre, porém a exposição foi mínima (menos de 1%, não farmacologicamente significativa).

O risco histórico estimado de defeitos congênitos graves e aborto espontâneo para a população indicada é desconhecido.

EMPAVELI é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou cirurgião-dentista.

5.6 Mulheres com potencial para engravidar

Recomenda-se que mulheres em idade fértil usem métodos contraceptivos eficazes para prevenir a gravidez durante o tratamento com a pegcetacoplana e por pelo menos 8 semanas após a última dose de pegcetacoplana. Para mulheres que planejam engravidar, o uso de EMPAVELI pode ser considerado após uma avaliação dos riscos e benefícios.

A prescrição deste medicamento para mulheres com potencial para engravidar deve ser acompanhada por métodos contraceptivos adequados, com orientação quanto aos riscos de seu uso e rigoroso acompanhamento médico.

5.7 Lactação

Não se sabe se a pegcetacoplana é secretada no leite humano ou se há potencial de absorção e dano ao lactente.

Os dados em animais e a natureza química da pegcetacoplana sugerem que o risco de exposição clinicamente relevante para o lactente é mínimo (ver 3.4 Dados de segurança pré-clínica). Recomenda-se a descontinuação da amamentação durante o tratamento com pegcetacoplana.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5.8 Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

EMPAVELI tem influência nula ou desprezível na capacidade de dirigir ou operar máquinas.

5.9 Materiais educacionais

Todos os médicos que pretendem prescrever EMPAVELI devem assegurar-se de que receberam e estão familiarizados com o material educativo do médico. Os médicos devem explicar e discutir os riscos e benefícios da terapia com EMPAVELI com os pacientes e fornecer-lhes o Material de Informação Médica e o cartão do paciente. O paciente deve ser instruído a procurar atenção médica imediata caso experimente quaisquer sinais ou sintomas de infecção grave ou hipersensibilidade durante a terapia com

EMPAVELI, especialmente se isso for indicativo de infecção com bactérias encapsuladas.

5.10 Intolerância hereditária à frutose

EMPAVELI 1.080 mg contém 820 mg de sorbitol em cada frasco.

Os pacientes com intolerância hereditária à frutose (IHF) não devem tomar/receber este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação. Com base em dados *in vitro*, a pegcetacoplana tem baixo potencial para interações medicamentosas clínicas.

Interferência com Testes Laboratoriais

Pode haver interferência entre os reagentes de sílica nos painéis de coagulação e o EMPAVELI que resulta em tempo de tromboplastina parcial ativado artificialmente prolongado (aPTT); portanto, evite o uso de reagentes de sílica em painéis de coagulação.

7. CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO

Armazene os frascos de EMPAVELI refrigerados entre 2°C e 8°C na embalagem original para proteger da luz. Não use além da data de validade impressa na embalagem.

Este medicamento tem o prazo de validade de 30 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

A injeção de EMPAVELI é uma solução aquosa estéril, límpida, incolor a ligeiramente amarelada para uso subcutâneo e é fornecida em um frasco de dose única de 20 ml (vidro Tipo I) com uma rolha (clorobutil), e um selo (alumínio) com uma tampa roxa (polipropileno).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

EMPAVELI pode ser administrado por um profissional de saúde ou pelo paciente ou cuidador, seguindo as instruções adequadas.

8.1 HPN

Pacientes adultos com HPN:

A dose recomendada de EMPAVELI é de 1.080 mg por infusão subcutânea duas vezes por semana através de uma bomba de infusão comercialmente disponível com um reservatório de pelo menos 20

mL. A dose duas vezes por semana deve ser administrada no Dia 1 e no Dia 4 de cada semana de tratamento. (Ver item 8.5 Preparação e Administração.)

Dosagem para pacientes com HPN que mudam de inibidores de C5 para EMPAVELI

Para reduzir o risco de hemólise com a descontinuação abrupta do tratamento, é recomendado para pacientes que mudam de eculizumabe, iniciar EMPAVELI enquanto continua eculizumabe em sua dose atual. Após 4 semanas, descontinue eculizumabe antes de continuar a monoterapia com EMPAVELI.

Para pacientes que mudam de ravulizumabe, inicie EMPAVELI não mais de 4 semanas após a última dose de ravulizumabe.

Ajuste de dose para o tratamento de HPN com EMPAVELI

Para níveis de lactato desidrogenase (LDH) superiores a 2x o limite superior normal (LSN), ajuste o regime de dosagem para 1.080 mg a cada três dias.

Em caso de aumento da dose, monitore o LDH duas vezes por semana durante pelo menos 4 semanas.

8.2 C3G e IC-MPGN primária

O EMPAVELI é administrado por infusão subcutânea duas vezes por semana através de uma bomba de infusão comercialmente disponível com um reservatório de pelo menos 20 mL. A dose duas vezes por semana deve ser administrada no Dia 1 e no Dia 4 de cada semana de tratamento (Ver item 8.5 Preparação e administração)

Pacientes adultos com C3G ou IC-MPGN primária

O EMPAVELI é administrado duas vezes por semana como uma infusão subcutânea de 1080 mg.

Pacientes adolescentes com C3G ou IC-MPGN primária

Para pacientes adolescentes, dosagem posologia é baseado no peso corporal do paciente e consiste no seguinte:

Peso corporal	Primeira dose (volume da infusão)	Segunda dose (volume da infusão)	Dose de manutenção Volume da infusão
≥50 kg	1 080 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)

8.3 Dose perdida

Se uma dose de EMPAVELI for esquecida, ela deve ser administrada o mais rápido possível, então o esquema regular deve ser retomado mesmo que isso resulte em um intervalo de menos de 3 dias entre a dose de reposição e a dose subsequente.

Pacientes com C3G recorrente pós-transplante ou IC-MPGN primária

Em pacientes com doença recorrente pós-transplante, o tratamento com EMPAVELI pode ser iniciado

antes do aparecimento de sinais clínicos, como diminuição da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) ou aumento da relação proteína/creatinina na urina (uPCR).

8.4 Populações especiais

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia da pegcetacoplana em crianças com HPN desde o nascimento até menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

A segurança e eficácia do pegcetacoplana em crianças com C3G ou IC-MPGN primária desde o nascimento até menos de 12 anos não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Pacientes geriátricos

Embora não tenham sido observadas diferenças aparentes relacionadas à idade nos estudos clínicos, o número de pacientes com 65 anos ou mais não foi suficiente para determinar se eles respondem de forma diferente dos indivíduos mais jovens. Não há evidências indicando que quaisquer precauções especiais sejam necessárias para o tratamento de uma população idosa.

Insuficiência renal

A insuficiência renal grave (depuração de creatinina <30 mL/min) não teve efeito sobre a farmacocinética (PK) da pegcetacoplana; portanto, o ajuste de dose de pegcetacoplana em pacientes com insuficiência renal não é requerido. Não há dados disponíveis para o uso de pegcetacoplana em pacientes com doença renal em estágio terminal (DRET) que necessitam de hemodiálise.

Insuficiência hepática

A segurança e eficácia da pegcetacoplana não foram estudadas em pacientes com insuficiência hepática. Como a biotransformação ocorre principalmente por catabolismo, não se espera que a insuficiência hepática influencie a depuração da pegcetacoplana, portanto, nenhum ajuste de dose é recomendado.

8.5 Preparação e administração

A terapia deve ser iniciada sob a supervisão de um profissional de saúde com experiência no tratamento de pacientes com distúrbios hematológicos ou renais.

O EMPAVELI destina-se para o uso sob a orientação de um profissional de saúde. A autoadministração e a infusão domiciliar devem ser consideradas para pacientes que toleraram bem o tratamento em centros de tratamento experientes. A decisão sobre a possibilidade de autoadministração e infusões domiciliares deve ser tomada após avaliação e recomendação do médico responsável pelo tratamento.

Antes de iniciar o tratamento com EMPAVELI:

- Pacientes com histórico conhecido de vacinação: Garantir que os pacientes tenham recebido vacinas contra bactérias encapsuladas, incluindo *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* tipos A, C, W, Y e B, e *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib) dentro de 2 anos antes de iniciar o EMPAVELI (Ver item 5 Advertências e precauções).
- Pacientes sem histórico conhecido de vacinação: Administrar as vacinas necessárias pelo menos 2 semanas antes de receber a primeira dose de EMPAVELI (Ver item 5 Advertências e precauções).

EMPAVELI (pegcetacoplana)

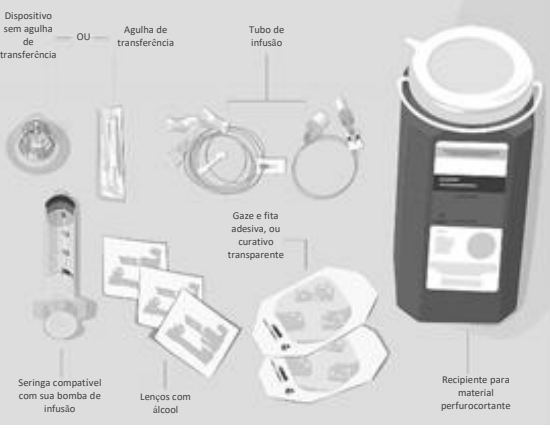
- Se a terapia imediata com EMPAVELI for indicada, administrar a vacina necessária o mais rápido possível e fornecer 2 semanas de profilaxia antibacteriana (Ver item 5 Advertências e precauções).

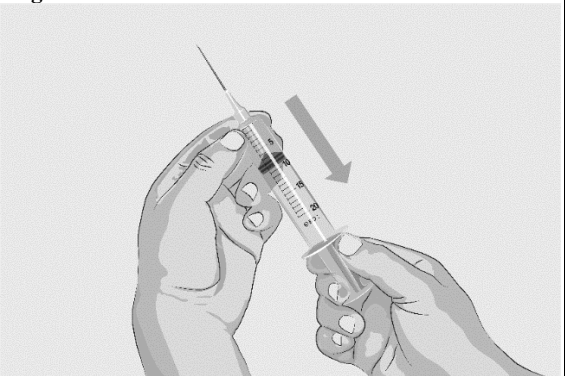
HPN é uma doença crônica, e o tratamento com EMPAVELI é recomendado para continuar durante toda a vida do paciente, a menos que a descontinuação do EMPAVELI seja clinicamente indicada (Ver item 5 Advertência e precauções, para monitoramento das manifestações da HPN).

C3G e IC-MPGN primária são doenças crônicas. A descontinuação do EMPAVELI não é recomendada, a menos que haja indicação clínica.

- Consulte as Instruções de Uso de EMPAVELI e as instruções do fabricante da bomba de infusão para obter informações completas sobre preparação e administração.
- Utilizar técnica asséptica ao preparar e administrar EMPAVELI.
- Antes de usar, deixe EMPAVELI atingir a temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos. Mantenha o frasco na embalagem até estar pronto para uso para proteger da luz.
- Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem. EMPAVELI é uma solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada. Não use se o líquido parecer turvo, contiver partículas ou estiver amarelo escuro.
- Use um dispositivo de transferência sem agulha (como um adaptador de frasco) ou uma agulha de transferência para encher a seringa.
- Faça uma rotação dos locais de infusão (ou seja, abdômen, coxas, quadris, braços) de uma infusão para outra. Não infundir onde a pele estiver sensível, machucada, vermelha ou dura. Evite infundir em tatuagens, cicatrizes ou estrias.
- Se forem necessários conjuntos de infusão múltipla, certifique-se de que os locais de infusão estejam separados por pelo menos 7,5 cm.
- O tempo de infusão típico é de aproximadamente 30 minutos (se utilizar dois locais de infusão) ou aproximadamente 60 minutos (se utilizar um local de infusão). A infusão deve ser iniciada imediatamente após a aspiração de EMPAVELI na seringa. Complete a administração dentro de 2 horas após preparar a seringa.
- Descarte qualquer porção não utilizada.

Instruções de uso:

Passo 1	Preparo para a infusão Antes de começar: – Encontre uma área de trabalho bem iluminada e plana, como uma mesa. – Retire uma única embalagem de frasco do refrigerador. Mantenha o frasco na embalagem em temperatura ambiente e deixe-o aquecer por cerca de 30 minutos. – Não tente acelerar o processo de aquecimento. Reúna seus materiais (Ver Figura A): – Bomba de infusão e instruções do fabricante (não mostradas) – Seringa compatível com sua bomba de infusão – Agulha de transferência OU – Dispositivo de transferência sem agulha para retirar o medicamento do frasco – Conjunto de infusão (não mostrado; varia de acordo com as instruções do fabricante do dispositivo) – Tubo de infusão – Recipiente para material perfurocortante – Lenços com álcool – Gaze e fita adesiva, ou curativo transparente Limpe bem sua superfície de trabalho usando um lenço com álcool. Lave bem suas mãos com água e sabão. Seque suas mãos.	Figura A: Materiais 
Passo 2	Verifique o frasco e o líquido – Retire o frasco da embalagem. Observe cuidadosamente o líquido no frasco de EMPAVELI. - o EMPAVELI é um líquido límpido, incolor a ligeiramente amarelado. Verifique se há partículas ou alteração de cor (Ver Figura B). Não utilize o frasco se: – O líquido parecer turvo, conter partículas, ou for amarelo escuro. – A tampa protetora estiver ausente ou danificada. – A data de validade no rótulo já passou.	Figura B 

Passo 3	Prepare e encha a seringa – Retire a tampa de proteção do frasco para mostrar a parte central da rolha de borracha cinza do frasco de EMPAVELI (Ver Figura C). Jogar fora a tampa. Limpe a rolha com um novo pano de álcool e deixe secar. Opção 1: Se estiver usando um dispositivo de transferência sem agulha (como um adaptador de frasco), siga as instruções fornecidas pelo fabricante do dispositivo. OU Opção 2: Se a transferência for feita usando uma agulha de transferência e uma seringa, siga as instruções abaixo: – Fixe uma agulha de transferência estéril em uma seringa estéril. – Puxe o êmbolo para trás até a marca de 20 ml para encher a seringa com ar (Ver Figura D). – Empurre a seringa cheia de ar com a agulha de transferência fixada através do centro da rolha do frasco. – A ponta da agulha de transferência não deve estar na solução para evitar a criação de bolhas (Ver Figura E). Empurrar suavemente o ar da seringa para dentro da ampola. Isto injetará o ar da seringa na ampola.	Figura C  Figura D  Figura E 
-----------------------	--	--

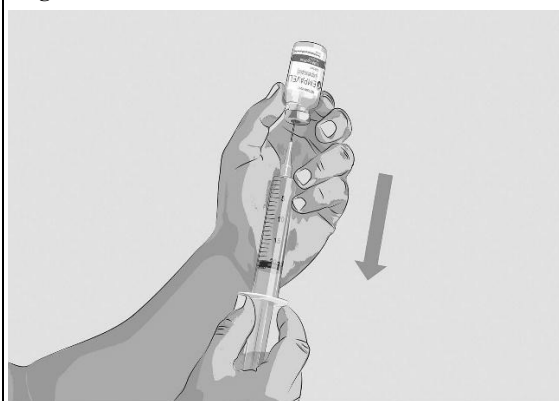
- Vire o frasco de cabeça para baixo e insira a agulha na solução (Ver **Figura F**).

Figura F



- Com a ponta da agulha de transferência na solução, puxe lentamente o êmbolo para encher a seringa e ajuste-a ao volume necessário (Ver **Figura G**).
- Verifique novamente se você retirou sua dose prescrita. Qualquer volume excedente deve ser descartado.
- Remova a seringa cheia e a agulha de transferência da ampola.

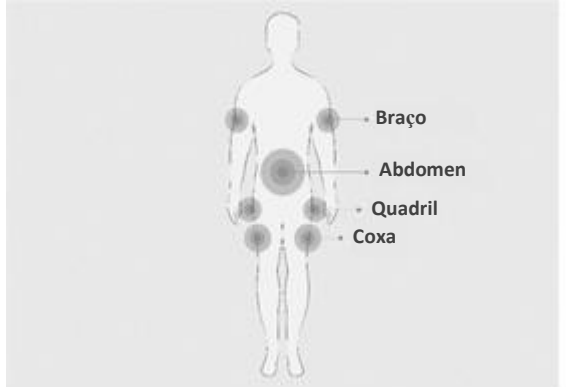
Figura G

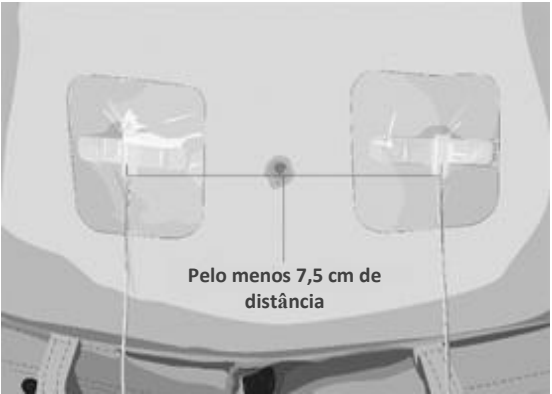
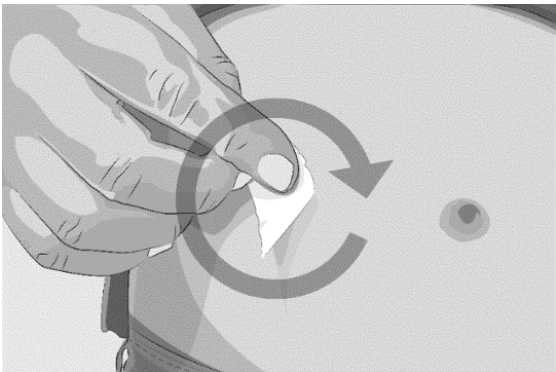
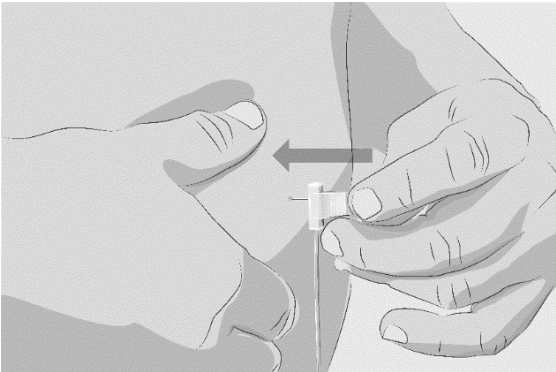
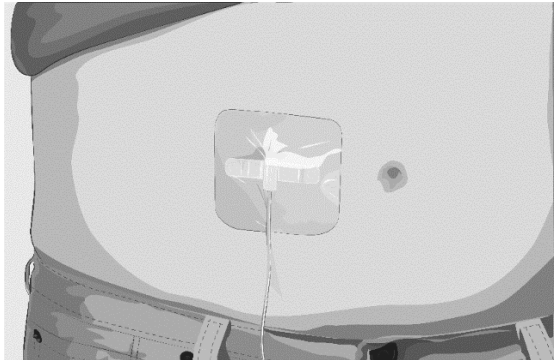


- Remova a agulha de transferência **usando uma mão** para deslizar a agulha para dentro de sua tampa e **vire-a para cima** para que ela cubra a agulha (Ver **Figura H**).

Figura H



	– Uma vez coberta a agulha, empurre a sua tampa em direção à seringa para prendê-la completamente, usando uma mão, para evitar uma picada acidental com a agulha (Ver Figura I). – Gire e remova a agulha de transferência (Ver Figura J).	Figura I  Figura J 
Passo 4	Prepare a bomba de infusão e a tubulação – Reúna os materiais da bomba de infusão e siga as instruções do fabricante do dispositivo para preparar a bomba e a tubulação.	
Passo 5	Prepare o(s) local(is) de infusão – Selecione uma área em seu abdômen, coxa, quadril ou braço para a(s) infusão(ões) (Ver Figura K). Evite as seguintes áreas de infusão: ○ Não infundir em áreas onde a pele esteja sensível, machucada, vermelha ou dura. ○ Evite a infusão em tatuagens, cicatrizes ou estrias.	Figura K 

	– Use um local diferente da última vez que você infundiu EMPAVELI. Se houver vários locais de infusão, eles devem estar separados por pelo menos 7,5 cm. Mude (faça rodízio) os locais de infusão entre si a cada infusão (Ver Figura L). – Limpe a pele em cada local de infusão com um novo lenço de álcool, começando no centro de cada local de infusão e indo para fora em um movimento circular (Ver Figura M). – Deixe a pele secar.	Figura L  Pelo menos 7,5 cm de distância Figura M 
Passo 6	Introduza e prenda a(s) agulha(s) de infusão – Aperte a pele entre o polegar e o indicador ao redor do local da infusão (onde você planeja inserir a agulha). – Introduza a agulha na pele (Ver Figura N). – Fixe a(s) agulha(s) usando gaze e fita adesiva ou um curativo transparente colocado sobre o(s) local(is) de infusão (Ver Figura O).	Figura N  Figura O 

Passo 7	Inicie a infusão – Siga as instruções do fabricante do dispositivo para iniciar a infusão. – Inicie a infusão imediatamente depois de aspirar o EMPAVELI para dentro da seringa. – A infusão de EMPAVELI leva cerca de 30 minutos (se estiver usando 2 locais de infusão) ou cerca de 60 minutos (se estiver usando 1 local de infusão) para ser concluída.	
Passo 8	Finalize a infusão – Siga as instruções do fabricante do dispositivo para finalizar a infusão.	
Passo 9	Registre a infusão – Registre o tratamento	
Passo 10	Limpeza – Após a infusão estar finalizada, retire o curativo e retire lentamente a(s) agulha(s). Cubra o local da infusão com um novo curativo. – Remova o conjunto de infusão da bomba e o descarte no recipiente para material perfurocortante (Ver Figura P). Limpe e armazene a bomba de infusão de acordo com as instruções do fabricante do dispositivo.	
Passo 11	Descarte de agulhas e seringas usadas e tubos de infusão de EMPAVELI. – Coloque as agulhas, seringas e tubos de infusão EMPAVELI usados em um recipiente de descarte de material perfurocortante imediatamente após o uso (consulte a Figura P). Nunca jogue fora as agulhas, seringas e tubos de infusão de EMPAVELI usados no lixo doméstico.	Figura P 

9. REAÇÕES ADVERSAS

9.1 Resumo do perfil de segurança

Experiência em Estudos Clínicos em Pacientes Adultos com HPN

As reações adversas ao medicamento mais comumente relatadas em pacientes com HPN tratados com EMPAVELI no ensaio clínico (Estudo fase 3 aberto, randomizado e controlado, Estudos APL2-302 e APL2-308) foram reações no local da injeção e diarreia.

Experiência em Estudos Clínicos em Pacientes com C3G ou IC-MPGN Primária

As reações adversas mais frequentemente relatadas em pacientes com C3G ou IC-MPGN primária tratados com o EMPAVELI no ensaio clínico (estudo fase 3 randomizado, controlado por placebo e duplo-cego APL2-C3G-310) foram reações no local da infusão.

9.2 Lista tabulada de reações adversas

As categorias de frequência são definidas usando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$).

Tabela 10: Reações Adversas em pacientes com HPN (nos estudos APL2-302 ou APL2-308)

Classe de Sistemas e Órgãos	Frequência	Reação adversa
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Diarreia
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Muito comum	Eritema no local da injeção
	Comum	Prurido no local da injeção, Contusão no local da injeção, Endurecimento no local da injeção, Reação no local da injeção, Inchaço no local da injeção, Dor no local da injeção
Infecções e infestações	Muito Comum	Nasofaringite

9.3 Descrição de reações adversas selecionadas em pacientes com HPN

Reações no local da injeção

Reações no local da injeção/infusão (por exemplo, eritema, inchaço, endurecimento, prurido e dor) foram relatadas durante os Estudos APL2-302 e APL2-308. Estas reações foram de gravidade leve ou moderada e não levaram à descontinuação do tratamento.

Diarreia

Casos de diarreia foram relatados durante os Estudos APL2-302 e APL2-308. Nenhum dos casos foram severos ou levaram à descontinuação do tratamento.

Tabela 11 - Reações adversas a medicamentos em pacientes com C3G ou IC-MPGN primária (estudo APL2 C3G-310)

Classe de órgãos e sistemas	Frequência	Reação adversa
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Muito comum	Febre Reações no local da infusão*
Infecções e infestações	Muito Comum	Nasofaringite
	Comum	Influenza

*Inclui o termo de nível superior (HLT) Reações no local da infusão e HLT Reações no local da injeção.

Pacientes transplantados

Em pacientes transplantados com C3G ou IC-MPGN primária (N=5) incluídos no Estudo APL2-C3G-

310, o perfil de segurança pareceu consistente com os resultados gerais.

População pediátrica

Em pacientes adolescentes com C3G ou IC-MPGN primária (N=28, com idades de 12 a 17 anos) incluídos no Estudo APL2-C3G-310, o perfil de segurança pareceu consistente com os resultados gerais. A reação adversa mais comum relatada nessa população de pacientes foram reações no local da infusão. A segurança do pegcetacoplana não foi estudada em pacientes pediátricos com menos de 12 anos de idade.

Experiência pós-comercialização

Na experiência pós-comercialização, as seguintes reações adversas adicionais foram relatadas:

- Distúrbios do Sistema Imunológico: Reação anafilática, choque anafilático.
- Distúrbios da Pele e Tecidos Subcutâneos: Urticária.

9.4 Imunogenicidade

Dois estudos diferentes para a detecção de anticorpos anti-peptídeo anti-pegcetacoplana (ADA) foram utilizados nos estudos clínicos de HPN e C3G ou IC-MPGN primária, respectivamente. O estudo utilizado para C3G ou IC-MPGN primária foi mais sensível.

HPN

A incidência de ADA (ADA emergente do tratamento ou ADA potencializado a partir de nível pré-existente) foi baixa e, quando presente, não teve impacto perceptível na farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD), eficácia ou perfil de segurança da pegcetacoplana. Ao longo dos estudos APL2 302 e APL2-308, 3 em 126 pacientes desenvolveram anticorpos peptídeos antipegcetacoplana. Todos os três pacientes também testaram positivo para anticorpo neutralizante (NAb). A resposta NAb não teve impacto aparente na farmacocinética ou eficácia clínica. Dezoito dos 126 pacientes desenvolveram incidência de anticorpos anti-polietileno glicol (PEG); 9 foram emergentes do tratamento e 9 foram potenciados pelo tratamento.

C3G e IC-MPGN primária

A incidência de ADA (ADA emergente do tratamento ou ADA aumentada a partir de níveis pré-existent) no estudo APL2-C3G-310 foi de 23,6% para anti-PEG e 16,3% para anti-peptídeo anti-pegcetacoplana. Com base na análise farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD) populacional, os ADAs não tiveram impacto clinicamente relevante na eficácia, segurança ou PK/PD em uma população de análise agrupada. Cinco pacientes também testaram positivo para NAb. A resposta NAb não teve impacto aparente na PK, segurança ou eficácia clínica. Vinte e nove de 123 pacientes desenvolveram anticorpos anti-PEG; 14 foram emergentes do tratamento e 15 foram aumentados pelo tratamento. Em pacientes com doença recorrente pós-transplante no estudo APL2-C3G-204, nenhum paciente desenvolveu uma resposta positiva de ADA (ADA emergente do tratamento ou ADA aumentada a partir de níveis pré-existent) ao peptídeo anti-pegcetacoplana ou ao PEG. Durante o período controlado por placebo de 26 semanas no estudo APL2-C3G-310, não houve impacto detectável dos ADAs na segurança do tratamento com pegcetacoplana.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia

e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa

10. SUPERDOSE

A experiência relatada com superdose é limitada. Em caso de superdose, recomenda-se que o paciente seja monitorizado quanto a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e que seja instituído um tratamento sintomático adequado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3900.0007

Registrado e Importado por:

Pint Pharma Produtos Médico-Hospitalares e Farmacêuticos LTDA

Rua Nelson Pontes, nº 125, Bloco 03, Bairro Jardim Margarida

Vargem Grande Paulista – SP

CEP: 06739-024

CNPJ: 21.896.000/0001-91

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) 0800 3060686

sac.brasil@pint-pharma.com

Produzido por:

Bora Pharmaceuticals Injectables INC

Baltimore,

Estados Unidos

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
04/08/2023	0818086/23-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	N/A	Texto inicial	VP/VPS	solução para infusão subcutânea 54 mg/mL
16/10/2023	1102319/23-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	Reações Adversas Farmacologia Estudos Clínicos	VP/VPS	solução para infusão subcutânea 54 mg/mL
19/12/2024		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	Dizeres legais	VP/VPS	solução para infusão subcutânea 54 mg/mL
28/02/2025	0289259/25-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8.Quais os males este medicamento pode me causar	VP	Solução para infusão subcutânea 54 mg/mL
							2. Resultados de eficácia; 3. Características farmacológicas; 9. Reações adversas.	VPS	
21/07/2025	0943187/25-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	06/02/25	0166153/25-7	11200 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de	24/03/2025	Dizeres legais	VP	Solução para infusão subcutânea 54 mg/mL

EMPAVELI (pegcetacoplana)

		Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12			Transferência de Titularidade de Registro(operação comercial)			VPS	
04/08/2025	1003330/25-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/07/2025	0971875/25-3	11005 -RDC 73/2016 -NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	N.A.	Dizeres legais	VP	Solução para infusão subcutânea 54 mg/mL
								VPS	
12/02/2026	0147711/26-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/04/2025	0569531/25-7	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	19/01/2026	1. Para que este medicamento é indicado? 2. Como este medicamento funciona? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando me esquecer de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Solução para infusão subcutânea 54 mg/mL
								VPS	
							1. Indicação 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas		

EMPAVELI (pegcetacoplana)

							5. Advertências e precauções; 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas		
-	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8. Quais os males este medicamento pode me causar.	VP	Solução para infusão subcutânea 54 mg/mL
							2. Resultados de eficácia; 3. Características farmacológicas; 7. Condições de armazenamento; 8. Posologia e modo de usar; 9. Reações adversas.	VPS	