

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar EMPAVELI de forma segura y eficaz. Consulte la Información de prescripción completa de EMPAVELI. EMPAVELI® (pegcetacoplán) inyección para uso subcutáneo

Aprobación inicial en los EE. UU: 2021

ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES CAUSADAS POR BACTERIAS ENCAPSULADAS

Consulte la información de prescripción completa para ver el recuadro de advertencia completa.

EMPAVELI aumenta el riesgo de infecciones graves y potencialmente mortales causadas por bacterias encapsuladas, incluidas *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* de tipo B.

- Complete o actualice la vacunación para las bacterias encapsuladas al menos 2 semanas antes de la primera dosis de EMPAVELI, a menos que los riesgos de retrasar la administración de EMPAVELI superen los riesgos de presentar una infección grave. Cumpla con las recomendaciones más actualizadas del Comité Asesor sobre Prácticas de Vacunación (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) para las vacunas contra bacterias encapsuladas en pacientes que reciben un inhibidor del complemento. (5.1)
- Los pacientes que reciben EMPAVELI tienen un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por bacterias encapsuladas, incluso si desarrollan anticuerpos después de la vacunación. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas tempranos de infecciones graves, y evalúelos de inmediato si se sospecha la presencia de infección. (5.1)

EMPAVELI solo está disponible a través de un programa restringido llamado EMPAVELI REMS.

CAMBIOS IMPORTANTES RECENTES

Indicación (1.2)	7/2025
Posología y administración (2.3)	7/2025
Advertencias y precauciones (5.3)	7/2025

INDICACIONES Y USO

EMPAVELI es un inhibidor del complemento indicado para lo siguiente:

- el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN); (1.1)
- el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos mayores de 12 años con glomerulopatía C3 (C3 glomerulopathy, C3G) o glomerulonefritis membranoproliferativa por complejos inmunitarios (immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis, IC-MPGN) primaria para reducir la proteinuria. (1.2)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

HPN (2.2)

Revisado: 7/2025

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCION COMPLETA: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES CAUSADAS POR BACTERIAS ENCAPSULADAS

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Hemoglobinuria paroxística nocturna
- 1.2 Glomerulopatía C3 o glomerulonefritis membranoproliferativa por complejos inmunitarios primaria

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Vacunación y profilaxis recomendadas
- 2.2 Posología recomendada: HPN
- 2.3 Posología recomendada: C3G o IC-MPGN primaria
- 2.4 Administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Infecciones graves causadas por bacterias encapsuladas
- 5.2 EMPAVELI REMS
- 5.3 Reacciones relacionadas con la infusión
- 5.4 Monitoreo de las manifestaciones de HPN después de la interrupción de EMPAVELI
- 5.5 Interferencia con los análisis de laboratorio

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

La posología recomendada es de 1,080 mg administrados por vía subcutánea dos veces por semana.

C3G o IC-MPGN primaria (2.3)

- La posología recomendada para los adultos es de 1,080 mg administrados por vía subcutánea dos veces por semana.
- La posología recomendada para pacientes pediátricos depende del peso del paciente. Consulte la información de prescripción completa para conocer la posología recomendada en pacientes con C3G o IC-MPGN. (2.2)
- EMPAVELI puede administrarse mediante una bomba disponible comercialmente o con el inyector EMPAVELI. (2.4)
- Consulte la Información de prescripción completa para obtener instrucciones sobre la preparación y la administración. (2.2, 2.3, 2.4)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Inyección: 1,080 mg/20 ml (54 mg/ml) en un vial de dosis única. (3)

CONTRAINDICACIONES

EMPAVELI está contraindicado en los siguientes casos:

- en pacientes con hipersensibilidad a pegcetacoplán o a cualquiera de los excipientes; (4)
- en el inicio del tratamiento en pacientes con infección grave no resuelta causada por bacterias encapsuladas. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Infecciones graves causadas por bacterias encapsuladas. (5.1)
- Reacciones relacionadas con la infusión: Monitoree a los pacientes para detectar reacciones relacionadas con la infusión e indique el tratamiento médico adecuado según sea necesario. (5.3)
- Interferencia con los análisis de laboratorio: El uso de reactivos de sílice en los paneles de coagulación puede provocar un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) artificialmente prolongado. (5.5)

REACCIONES ADVERSAS

- Las reacciones adversas más comunes en pacientes con HPN (incidencia ≥10 %) fueron reacciones en el lugar de la inyección, infecciones, diarrea, dolor abdominal, infección de las vías respiratorias, dolor en las extremidades, hipopotasemia, fatiga, infección vírica, tos, artralgia, mareos, cefalea y erupción. (6.1)
- Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes con C3G o IC-MPGN primaria (incidencia ≥10 %) fueron reacciones en el lugar de la infusión, pirexia, nasofaringitis, influenza, tos y náuseas. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Apellis Pharmaceuticals, Inc. llamando al 1-833-866-3346 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al 1-800-FDA-1088 o a través de www.fda.gov/medwatch.

Consulte el apartado 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y la Guía de medicación.

8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.3 Mujeres y hombres con capacidad de procrear

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

12.6 Inmunogenicidad

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Hemoglobinuria paroxística nocturna

14.2 Glomerulopatía C3 (C3G) o glomerulonefritis membranoproliferativa por complejos inmunitarios (IC-MPGN) primaria

16 MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

* Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES CAUSADAS POR BACTERIAS ENCAPSULADAS

EMPAVELI, un inhibidor del complemento, aumenta el riesgo de infecciones graves, en especial, las causadas por bacterias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* de tipo B (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*). Han ocurrido infecciones potencialmente mortales y mortales con bacterias encapsuladas en pacientes tratados con inhibidores del complemento. Estas infecciones pueden volverse potencialmente mortales o mortales rápidamente si no se reconocen y se tratan a tiempo.

- Complete o actualice la vacunación para las bacterias encapsuladas al menos 2 semanas antes de la primera dosis de EMPAVELI, a menos que los riesgos de retrasar el tratamiento con EMPAVELI superen el riesgo de presentar una infección grave. Cumpla con las recomendaciones más actualizadas del Comité Asesor sobre Prácticas de Vacunación (ACIP) para las vacunas contra bacterias encapsuladas en pacientes que reciben un inhibidor del complemento. *Consulte Advertencias y precauciones (5.1)* para obtener orientación adicional sobre el tratamiento del riesgo de infecciones graves causadas por bacterias encapsuladas.
- Los pacientes que reciben EMPAVELI tienen un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por bacterias encapsuladas, incluso si desarrollan anticuerpos después de la vacunación. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas tempranos de infecciones graves, y evalúelos de inmediato si se sospecha la presencia de infección.

Debido al riesgo de infecciones graves causadas por bacterias encapsuladas, EMPAVELI está disponible solo a través de un programa restringido en virtud de una estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS), denominado **EMPAVELI REMS** (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*).

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Hemoglobinuria paroxística nocturna

EMPAVELI® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

1.2 Glomerulopatía C3 o glomerulonefritis membranoproliferativa por complejos inmunitarios primaria

EMPAVELI® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos mayores de 12 años con glomerulopatía C3 (C3G) o glomerulonefritis membranoproliferativa por complejos inmunitarios (IC-MPGN) primaria para reducir la proteinuria.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Vacunación y profilaxis recomendadas

Vacune a los pacientes contra las bacterias encapsuladas, incluidas *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* (serogrupos A, C, W, Y y B), de acuerdo con las recomendaciones actuales del ACIP, al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con EMPAVELI (*consulte Advertencias y precauciones 5.1*).

Si se indica un tratamiento urgente con EMPAVELI en un paciente que no está al día con las vacunas para *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*, de acuerdo con las recomendaciones del ACIP, proporcione al paciente profilaxis con antibacterianos y administre estas vacunas lo antes posible.

Los profesionales de la salud que receten EMPAVELI deben inscribirse en la REMS de EMPAVELI (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*).

2.2 Posología recomendada: HPN

La dosis recomendada de EMPAVELI es de 1,080 mg administrados por vía subcutánea dos veces por semana (*consulte Posología y administración [2.4]*).

Dosis para pacientes que recibían inhibidores de C5 y cambian a EMPAVELI

Para reducir el riesgo de hemólisis con la interrupción abrupta del tratamiento, se recomienda lo siguiente:

- En el caso de los pacientes que seguían un tratamiento con eculizumab y cambian a EMPAVELI, inicie el tratamiento con EMPAVELI mientras continúan con el eculizumab en su dosis actual. Después de 4 semanas, interrumpa el eculizumab antes de continuar con la monoterapia con EMPAVELI.
- Para los pacientes que seguían un tratamiento con ravulizumab, inicie EMPAVELI no más de 4 semanas después de la última dosis del ravulizumab.

Ajuste de la dosis

- Para los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) superiores a 2 veces el límite superior de lo normal (LSN), ajuste la pauta posológica a 1,080 mg cada tres días.
- En caso de aumento de la dosis, controle la LDH dos veces por semana durante al menos 4 semanas.

Dosis omitida

- Administre EMPAVELI lo antes posible después de omitir una dosis. Reanude el esquema de administración regular después de la administración de la dosis omitida.

2.3 Posología recomendada: C3G o IC-MPGN primaria

Para adultos (mayores de 18 años)

La dosis recomendada de EMPAVELI es de 1,080 mg (20 ml) administrados por vía subcutánea dos veces por semana (*consulte Posología y administración [2.4]*).

Para pacientes pediátricos (de 12 años a menos de 18 años)

Para pacientes pediátricos a partir de los 12 años de edad, administre EMPAVELI en dosis y volumen según el peso corporal, de acuerdo con el esquema de la tabla 1. Administre la dosis recomendada de EMPAVELI por vía subcutánea dos veces por semana (*consulte Posología y administración [2.4]*).

Tabla 1: Recomendación de dosificación para la C3G o IC-MPGN primaria

Peso corporal del paciente	Primera dosis (volumen de infusión)	Segunda dosis (volumen de infusión)	Dosis de mantenimiento (volumen de infusión)
50 kg o más	1,080 mg (20 ml)	1,080 mg (20 ml)	1,080 mg dos veces por semana (20 ml)
De 35 kg a menos de 50 kg	648 mg (12 ml)	810 mg (15 ml)	810 mg dos veces por semana (15 ml)
Menos de 35 kg	540 mg (10 ml)	540 mg (10 ml)	648 mg dos veces por semana (12 ml)

Dosis omitida

Administre EMPAVELI lo antes posible después de omitir una dosis. Reanude el esquema de administración regular después de la administración de la dosis omitida.

2.4 Administración

EMPAVELI debe administrarse por vía subcutánea utilizando los siguientes elementos:

- una bomba de infusión disponible comercialmente con un reservorio de al menos 20 ml; O
- el inyector corporal EMPAVELI, de un solo uso y desecharable.

EMPAVELI está diseñado para usarse bajo la orientación de un profesional de la salud. Los pacientes pueden autoadministrarse EMPAVELI o los cuidadores pueden administrarlo después de la capacitación adecuada de un profesional de la salud sobre cómo preparar y administrar EMPAVELI.

Siga los pasos a continuación y use una técnica aséptica para preparar y administrar EMPAVELI, ya sea mediante una bomba de infusión o un inyector EMPAVELI:

- Antes de usarlo, deje que EMPAVELI alcance temperatura ambiente de 20 °C a 25 °C (68 °F a 77 °F) durante aproximadamente 30 minutos. Mantenga el vial en la caja hasta que esté listo para usar para protegerlo de la luz.
- Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. EMPAVELI es una solución transparente, incolora a ligeramente amarillenta. No use si el líquido tiene aspecto turbio, contiene partículas o es de color amarillo oscuro.
- Deseche cualquier porción no utilizada de EMPAVELI.

Preparación con bomba de infusión

- Consulte las Instrucciones de uso de EMPAVELI y las instrucciones del fabricante de la bomba de infusión para obtener información completa sobre la preparación y administración.
- Use un dispositivo de transferencia sin aguja (como un adaptador de vial) o una aguja de transferencia para llenar la jeringa.
- Rote los lugares de infusión (es decir, abdomen, muslos, caderas, parte superior de los brazos) de una infusión a la siguiente. No administre la infusión si la piel está sensible, con moretones, roja o dura. Evite las infusiones en tatuajes, cicatrices o estrías.
- Si se necesitan equipos de infusión múltiple, asegúrese de que los lugares de infusión estén al menos a 3 pulgadas de separación.
- El tiempo de infusión típico es de aproximadamente 30 minutos (si se usan dos lugares de infusión) o de aproximadamente 60 minutos (si se usa un lugar de infusión).

Preparación con el inyector EMPAVELI

- Consulte las instrucciones de uso del inyector EMPAVELI, que vienen con el dispositivo.
- Use un dispositivo de transferencia sin aguja (como un adaptador de vial).
- El inyector EMPAVELI es para uso subcutáneo abdominal únicamente. Rote el sitio de cada administración subcutánea. No administre la inyección si la piel está sensible, con moretones, roja o dura. Evite inyectarse en tatuajes, cicatrices o estrías.
- El tiempo de inyección es de aproximadamente 30 a 60 minutos.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: 1,080 mg/20 ml (54 mg/ml) de solución transparente, incolora a ligeramente amarillenta en un vial de dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

EMPAVELI está contraindicado en los siguientes casos:

- en pacientes con hipersensibilidad a pegcetacoplán o a cualquiera de los excipientes (*consulte Advertencias y precauciones [5.3]*);
- en el inicio del tratamiento en pacientes con infección grave no resuelta causada por bacterias encapsuladas, incluidas *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* tipo B (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Infecciones graves causadas por bacterias encapsuladas

EMPAVELI, un inhibidor del complemento, aumenta la susceptibilidad del paciente a infecciones graves, potencialmente mortales o mortales causadas por bacterias encapsuladas, incluidas *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* (causadas por cualquier serogrupo, incluidas las cepas no agrupables) y *Haemophilus influenzae* de tipo B. Han ocurrido infecciones potencialmente mortales y mortales con bacterias encapsuladas tanto en pacientes vacunados como no vacunados tratados con inhibidores del complemento. El inicio del tratamiento con EMPAVELI está contraindicado en pacientes con infección grave no resuelta causada por bacterias encapsuladas.

Se debe completar o actualizar la vacunación contra bacterias encapsuladas al menos 2 semanas antes de la administración de la primera dosis de EMPAVELI, de acuerdo con las recomendaciones más actuales del ACIP para pacientes que reciben un inhibidor del complemento. Vuelva a vacunar a los pacientes de acuerdo con las recomendaciones del ACIP considerando la duración del tratamiento con EMPAVELI. Tenga en cuenta que el ACIP recomienda un esquema de administración en pacientes que reciben inhibidores del complemento que difiere del esquema de administración en la información de prescripción de la vacuna. Si se indica un tratamiento urgente con EMPAVELI en un paciente que no está al día con las vacunas contra las bacterias encapsuladas, de acuerdo con las recomendaciones del ACIP, proporcione al paciente profilaxis con antibacterianos y administre estas vacunas lo antes posible. Se han considerado diversas duraciones y regímenes de profilaxis con antibacterianos, pero no se han estudiado las duraciones ni los regímenes farmacológicos óptimos para la profilaxis ni su eficacia en pacientes no vacunados o vacunados que reciben inhibidores del complemento, incluido EMPAVELI. Los beneficios y riesgos del tratamiento con EMPAVELI, así como los beneficios y riesgos de la profilaxis con antibacterianos en pacientes no vacunados o vacunados, deben considerarse contra los riesgos conocidos de infecciones graves causadas por bacterias encapsuladas.

La vacunación no elimina el riesgo de infecciones graves por bacterias encapsuladas, a pesar del desarrollo de anticuerpos después de la vacunación. Monitoree de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas tempranos de infección grave, y evalúelos de inmediato si se sospecha la presencia de una infección. Informe a los pacientes acerca de estos signos y síntomas, e indíquenes que busquen atención médica inmediata si los presentan. Trate de inmediato las infecciones conocidas. Una infección grave puede volverse mortal o potencialmente mortal rápidamente si no se reconoce y se trata a tiempo. Considere la interrupción de EMPAVELI en pacientes que están siendo tratados por infecciones graves.

EMPAVELI solo está disponible a través de un programa restringido en virtud de una REMS (consulte *Advertencias y precauciones [5.2]*).

5.2 EMPAVELI REMS

EMPAVELI está disponible solo a través de un programa restringido en virtud de una REMS, denominado EMPAVELI REMS, debido al riesgo de contraer infecciones graves causadas por bacterias encapsuladas (consulte *Advertencias y precauciones [5.1]*).

Entre los requisitos destacados de EMPAVELI REMS, se incluyen los siguientes:

- Los médicos prescriptores deben inscribirse en la REMS.
- Los médicos prescriptores deben asesorar a los pacientes sobre el riesgo de infecciones graves causadas por bacterias encapsuladas.
- Los médicos prescriptores deben darles a los pacientes los materiales educativos de la REMS.
- Los médicos prescriptores deben evaluar el estado de vacunación del paciente para detectar bacterias encapsuladas y vacunarlos si es necesario, de acuerdo con las recomendaciones actuales del ACIP, dos semanas antes de la primera dosis de EMPAVELI.
- Los médicos prescriptores deberán dar una prescripción para profilaxis con antibacterianos si el tratamiento debe iniciarse de manera urgente y el paciente no está al día con las vacunas contra bacterias encapsuladas, de acuerdo con las recomendaciones actuales del ACIP, al menos dos semanas antes de la primera dosis de EMPAVELI.

- Las farmacias que entregan EMPAVELI deben estar certificadas en EMPAVELI REMS y deben verificar que los médicos prescriptores estén certificados.
- Los pacientes deben recibir asesoramiento del médico prescriptor sobre la necesidad de recibir vacunas contra bacterias encapsuladas según las recomendaciones del ACIP, la necesidad de tomar antibióticos según las indicaciones del médico prescriptor y los signos y síntomas de infecciones graves.
- Se debe indicar a los pacientes que lleven consigo la tarjeta de seguridad del paciente en todo momento durante el tratamiento con EMPAVELI y durante 2 meses después de su interrupción.

Puede encontrar más información en www.empavelirems.com o llamando al 1-888-343-7073.

5.3 Reacciones relacionadas con la infusión

Se han producido reacciones de hipersensibilidad sistémica (p. ej., hinchazón facial, erupción, urticaria, pirexia) en pacientes tratados con EMPAVELI, que pueden resolverse después del tratamiento con antihistamínicos. Se han informado casos de anafilaxia que provocaron la interrupción del tratamiento. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave (incluida la anafilaxia), se debe interrumpir de inmediato la infusión de EMPAVELI, iniciar el tratamiento adecuado, según el estándar de atención, y monitorear hasta que se resuelvan los signos y síntomas.

5.4 Monitoreo de las manifestaciones de HPN después de la interrupción de EMPAVELI

Después de interrumpir el tratamiento con EMPAVELI, monitoree atentamente para detectar signos y síntomas de hemólisis, identificados por niveles elevados de LDH junto con una disminución repentina del tamaño del clon de la HPN o hemoglobina, o la reaparición de síntomas como fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, disnea, eventos vasculares adversos mayores (incluida trombosis), disfagia o disfunción eréctil. Monitoree a cualquier paciente que interrumpa EMPAVELI durante al menos 8 semanas para detectar hemólisis y otras reacciones. Si se produce hemólisis, incluida la LDH elevada, después de la interrupción de EMPAVELI, considere reiniciar el tratamiento con EMPAVELI.

5.5 Interferencia con los análisis de laboratorio

Puede haber interferencia entre los reactivos de sílice en los paneles de coagulación y EMPAVELI que resulte en un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) artificialmente prolongado; por lo tanto, evite el uso de reactivos de sílice en los paneles de coagulación.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se analizan con mayor detalle en otras secciones de la ficha técnica:

- Infecciones graves causadas por bacterias encapsuladas (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*)
- Reacciones relacionadas con la infusión (*consulte Advertencias y precauciones [5.3]*)

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Estudio en pacientes adultos con HPN que recibieron inhibidores del complemento (estudio APL2-302)

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición en 80 pacientes adultos con HPN que recibieron EMPAVELI (n = 41) o eculizumab (n = 39) en las pautas posológicas recomendadas durante

16 semanas. Se informaron reacciones adversas graves en 7 pacientes con HPN (17 %) que recibieron EMPAVELI. La reacción adversa grave más frecuente en pacientes tratados con EMPAVELI fueron infecciones (5 %). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) con EMPAVELI fueron reacciones en el lugar de la inyección, infecciones, diarrea, dolor abdominal, infección de las vías respiratorias, infección vírica y fatiga.

En la tabla 2, se describen las reacciones adversas que se produjeron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con EMPAVELI en el estudio APL2-302.

Tabla 2: Reacciones adversas informadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con EMPAVELI en el estudio APL2-302

Reacciones adversas	EMPAVELI (N = 41) n (%)	Eculizumab (N = 39) n (%)
Trastornos y afecciones generales en el lugar de administración		
Reacción en el lugar de la inyección* ^a	16 (39)	2 (5)
Fatiga*	5 (12)	9 (23)
Dolor torácico*	3 (7)	1 (3)
Infecciones e infestaciones		
Infecciones*	12 (29)	10 (26)
Infección de las vías respiratorias*	6 (15)	5 (13)
Infección vírica*	5 (12)	3 (8)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	9 (22)	1 (3)
Dolor abdominal*	8 (20)	4 (10)
Trastornos musculosqueléticos		
Dolor de espalda*	3 (7)	4 (10)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	3 (7)	9 (23)
Trastornos vasculares		
Hipertensión sistémica*	3 (7)	1 (3)

* Términos agrupados

^a El término incluye eritema en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, endurecimiento en el lugar de la inyección, moretones en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la administración, hemorragia en el lugar de la inyección, edema en el lugar de la inyección, calor en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la administración, dolor en el lugar de la aplicación, masa en el lugar de la inyección, erupción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección.

Entre las reacciones adversas clínicamente relevantes en menos del 5 % de los pacientes, se incluyen las siguientes:

- isquemia intestinal
- sepsis biliar
- neumonitis por hipersensibilidad

Después del período de control aleatorizado, 77 pacientes continuaron en el estudio, y todos recibieron tratamiento con monoterapia de EMPAVELI en la pauta posológica recomendada durante un máximo de 48 semanas. Se informaron reacciones adversas graves en 18 pacientes (23 %). Las reacciones adversas adicionales informadas en $>5\%$ de los pacientes tratados con EMPAVELI durante la parte abierta del estudio en comparación con la parte aleatorizada controlada de la tabla 1 fueron tos (12 %), artralgia (8 %), dolor orofaríngeo (8 %), pirexia (8 %), dolor en las extremidades (7 %), trombocitopenia (7 %), distensión abdominal (5 %), lesión renal aguda (5 %), ansiedad (5 %) y mialgia (5 %). Un paciente (1 %) murió debido a la infección por COVID-19.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Reacciones en el lugar de la inyección

Se informaron reacciones en el lugar de la inyección/infusión (p. ej., eritema, hinchazón, endurecimiento, prurito y dolor) durante el estudio APL2-302. Estas reacciones fueron de gravedad leve o moderada.

Diarrea

Se informaron 17 casos de diarrea durante las 48 semanas. De este total, 15 de los casos fueron leves y 2 fueron moderados.

Estudio en pacientes adultos con HPN sin tratamiento previo con inhibidores del complemento (estudio APL2-308)

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición en pacientes adultos con HPN que recibieron EMPAVELI ($n = 46$) o el grupo de control (atención complementaria con la excepción de inhibidores del complemento) ($n = 18$) en el estudio APL2-308 (*consulte Estudios clínicos [14.1]*). Un paciente (2 %) que recibió EMPAVELI murió debido a choque séptico. Se informaron reacciones adversas graves en 6 pacientes con HPN (13 %) que recibieron EMPAVELI. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) en pacientes tratados con EMPAVELI fueron reacciones en el lugar de la inyección, infecciones, infección vírica, dolor en las extremidades, hipopotasemia, artralgia, mareos, dolor abdominal, erupción y cefalea.

En la tabla 3, se describen las reacciones adversas que se produjeron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con EMPAVELI en el estudio APL2-308.

Tabla 3: Reacciones adversas informadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con EMPAVELI en el estudio APL2-308

	EMPAVELI (N = 46) n (%)	Grupo de control^a (N = 18) n (%)
Reacciones adversas	Tasa ajustada por exposición (por 100 años-paciente)	Tasa ajustada por exposición (por 100 años-paciente)
Trastornos y afecciones generales en el lugar de administración		
Reacción en el lugar de la inyección* ^b	12 (26) 42	0 0
Pirexia	4 (9) 14	0 0
Edema periférico*	3 (7) 11	0 0
Infecciones e infestaciones		
Infecciones*	9 (20) 32	4 (22) 74
Infección vírica*	6 (13) 21	2 (11) 37
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor en las extremidades	6 (13) 21	0 0
Artralgia	5 (11) 18	0 0
Dolor musculoesquelético	3 (7)	0

	EMPAVELI (N = 46) n (%)	Grupo de control^a (N = 18) n (%)
Reacciones adversas		Tasa ajustada por exposición (por 100 años-paciente)
	11	0
Trastornos del metabolismo y de la alimentación		Tasa ajustada por exposición (por 100 años-paciente)
Hipopotasemia	6 (13) 21	2 (11) 37
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	5 (11) 18	0 0
Cefalea	5 (11) 18	0 0
Somnolencia	3 (7) 11	0 0
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal*	5 (11) 18	1 (6) 18
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción*	5 (11) 18	0 0
Equimosis	3 (7) 11	0 0
Eritema	3 (7) 11	0 0
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Trombocitopenia	3 (7) 11	1 (6) 18
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos*	4 (9) 14	0 0
Epistaxis	3 (7) 11	0 0
Investigaciones		
Aumento de creatinina en sangre	3 (7) 11	0 0

^a Grupo de control = atención de apoyo (excluidos los inhibidores del complemento).

En el grupo de EMPAVELI (N = 46), se incluyen pacientes que recibieron EMPAVELI en cualquier momento durante el estudio, incluidos los pacientes aleatorizados a EMPAVELI (N = 35) y los pacientes aleatorizados al grupo de control y que se cruzaron al tratamiento con EMPAVELI (N = 11).

* Términos agrupados

^b El término incluye hematoma en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la aplicación, prurito en el lugar de la infusión, eritema en el lugar de la inyección, erupción en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la punción.

Glomerulopatía C3 o IC-MPGN primaria

Estudio en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años de edad con C3G o IC-MPGN primaria (estudio APL2-C3G-310)

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición en pacientes adultos ($n = 35$) y pediátricos mayores de 12 años de edad ($n = 28$) con C3G renal nativa ($n = 46$), IC-MPGN renal primaria nativa ($n = 12$) o C3G recurrente después del trasplante renal ($n = 5$) que recibieron EMPAVELI en las pautas posológicas recomendadas durante el período controlado con placebo de 26 semanas de APL2-C3G-310. Se produjeron reacciones adversas graves debido a infecciones víricas que provocaron hospitalizaciones en 2 (3 %) pacientes con C3G o IC-MPGN primaria que recibieron EMPAVELI y 1 (2 %) paciente que recibió placebo. Un paciente (2 %) tratado con EMPAVELI con C3G renal nativa murió debido a insuficiencia respiratoria causada por neumonía por COVID-19; no hubo muertes en el grupo de placebo.

En la tabla 4, se describen las reacciones adversas que se informaron en $\geq 5\%$ de los pacientes (pacientes adultos y pediátricos mayores de 12 años de edad) tratados con EMPAVELI y con una mayor incidencia que el placebo en APL2-C3G-310. Las reacciones adversas en pacientes pediátricos fueron similares a las observadas en adultos.

El período controlado con placebo de APL2-C3G-310 fue seguido de un período abierto de 26 semanas. Durante el período abierto, un paciente con C3G renal nativa tuvo un evento adverso grave de neumonía secundaria por *Streptococcus pneumoniae*, y un paciente con C3G recurrente después de un trasplante de riñón presentó meningoencefalitis por herpes zóster mientras recibía inmunosupresión concomitante, lo que llevó a la interrupción del tratamiento.

Tabla 4: Reacciones adversas informadas en $\geq 5\%$ de los pacientes (adultos y pediátricos) tratados con EMPAVELI y mayores que con placebo en el estudio APL2-C3G-310

Reacciones adversas	EMPAVELI (N = 63) n (%)	Placebo (N = 61) n (%)
Trastornos y afecciones generales en el lugar de administración		
Reacciones en el lugar de la infusión*	16 (25)	14 (23)
Pirexia	12 (19)	6 (10)
Fatiga	4 (6)	1 (2)
Infecciones e infestaciones		
Nasofaringitis	11 (18)	7 (12)
Influenza	7 (11)	3 (5)
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	6 (10)	4 (7)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	6 (10)	1 (2)

* El término incluye las siguientes reacciones en el lugar de la infusión: eritema, prurito, hinchazón, moretones, endurecimiento, dolor, hemorragia, molestia, edema, erupción e hipoesesia.

Estudio en adultos con C3G recurrente o IC-MPGN primaria después de un trasplante de riñón (estudio APL2-C3G-204)

En un estudio realizado en 13 adultos con C3G recurrente o IC-MPGN primaria después del trasplante de riñón (NCT n.º 04572854), un paciente con IC-MPGN primaria experimentó un evento adverso grave de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* mientras recibía EMPAVELI y medicamentos inmunosupresores concomitantes.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso de EMPAVELI posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a EMPAVELI.

- Anafilaxia y urticaria (*consulte Advertencias y precauciones [5.3]*)

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos suficientes sobre el uso de EMPAVELI en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado con el fármaco de malformaciones congénitas importantes, aborto espontáneo o desenlaces adversos maternos o fetales. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la HPN no tratada en el embarazo (*consulte Consideraciones clínicas*). Se puede considerar el uso de EMPAVELI después de una evaluación de los riesgos y beneficios.

El tratamiento de macacos cangrejeros hembra preñadas con pegcetacoplán con una dosis subcutánea de 28 mg/kg/día (2.9 veces la exposición humana en función del ABC) desde el período de gestación hasta el parto produjo un aumento estadísticamente significativo en los abortos o mortinatos en comparación con los controles (*consulte Datos*).

Se desconoce el riesgo de base estimado de malformaciones congénitas importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto congénito grave, aborto espontáneo u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o fetal/neonatal asociado a la enfermedad

La HPN en el embarazo está asociada con desenlaces maternos adversos, incluido el empeoramiento de las citopenias, eventos trombóticos, infecciones, sangrado, abortos espontáneos y aumento de la mortalidad materna, y desenlaces fetales adversos, incluida la muerte fetal y el parto prematuro.

Datos

Datos en animales

Se realizaron estudios de reproducción animal con pegcetacoplán en macacos cangrejeros. El tratamiento con pegcetacoplán en macacos cangrejeros hembra preñadas con una dosis subcutánea de 28 mg/kg/día (2.9 veces la exposición humana en función del ABC) desde el período de gestación hasta el parto produjo un aumento estadísticamente significativo en los abortos y mortinatos en comparación con los controles. No se produjo ningún aumento en los abortos o mortinatos con una dosis de 7 mg/kg/día (1.3 veces la exposición humana basada en el ABC). No se observaron toxicidad materna ni efectos teratogénicos en las crías nacidas a término. No se observaron efectos en el desarrollo en lactantes hasta 6 meses después del parto. Se detectó exposición sistémica a pegcetacoplán de menos del 1 % de los niveles maternos en fetos de macacos tratados con 28 mg/kg/día desde el período de organogénesis hasta el segundo trimestre.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

Se desconoce si el pegcetacoplán se secreta en la leche materna o si existe el potencial de absorción y daño al lactante. No hay datos sobre los efectos del pegcetacoplán en la producción de leche. El pegcetacoplán está presente en la leche de los macacos hembra en período de lactancia (*consulte Datos en animales*). Dado que muchos productos medicinales se secretan en la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas graves en un niño lactante, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento y durante 40 días después de la última dosis.

Datos

Datos en animales

El pegcetacoplán fue detectable en la leche de los macacos hembra en período de lactancia en menos del 1 % de la concentración de los niveles séricos, pero no fue detectable en el suero de los lactantes.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Anticoncepción

Mujeres

EMPAVELI puede causar daño embriofetal cuando se administra a mujeres embarazadas (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.1]*). Se recomienda realizar una prueba de embarazo a las mujeres con capacidad de procrear antes del tratamiento con EMPAVELI. Aconseje a las pacientes con capacidad de procrear que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con EMPAVELI y durante 40 días después de la última dosis.

8.4 Uso pediátrico

La seguridad y efectividad de EMPAVELI para el tratamiento de la C3G o la IC-MPGN primaria se han establecido en pacientes pediátricos mayores de 12 años. El uso de EMPAVELI para esta indicación está respaldado por la evidencia de un ensayo adecuado y bien controlado en el que se inscribieron 55 pacientes pediátricos mayores de 12 años de edad (*consulte Reacciones adversas [6.1] y Estudios clínicos [14.2]*). No se ha establecido la seguridad y efectividad de EMPAVELI en pacientes pediátricos menores de 12 años con C3G o IC-MPGN.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de EMPAVELI en pacientes pediátricos con HPN.

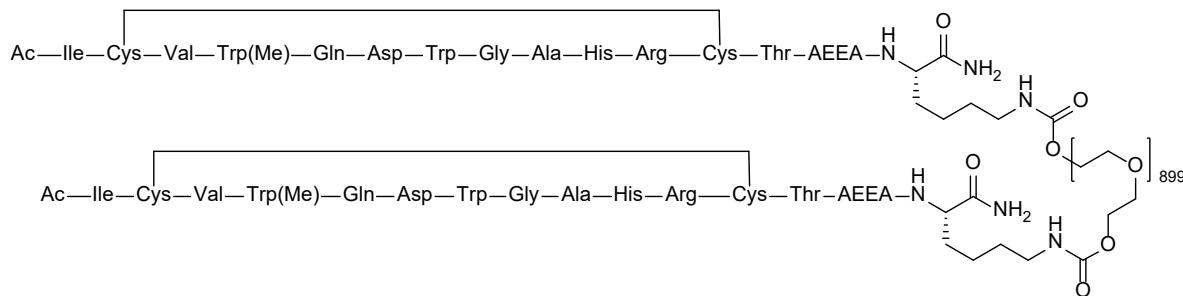
8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de EMPAVELI no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. Otras experiencias clínicas informadas no identificaron diferencias en las respuestas entre pacientes geriátricos y más jóvenes.

11 DESCRIPCIÓN

EMPAVELI contiene pegcetacoplán, un inhibidor del complemento. El pegcetacoplán es una molécula simétrica compuesta por dos pentadecapéptidos idénticos unidos covalentemente a los extremos de una molécula de PEG lineal de 40 kilodaltons (kDa). Las porciones peptídicas de pegcetacoplán contienen 1-metil-L-triptófano [Trp(Me)] en la posición 4 y ácido amino(etoxietoxi)acético (AEEA) en la posición 14.

El peso molecular del pegcetacoplán es de aproximadamente 43.5 kDa. La fórmula molecular es C₁₉₇₀H₃₈₄₈N₅₀O₉₄₇S₄. La estructura del pegcetacoplán se muestra a continuación.



EMPAVELI inyectable es una solución acuosa estéril, transparente, incolora a ligeramente amarillenta para uso subcutáneo, y se suministra en un vial de dosis única de 20 ml. Cada 1 ml de solución contiene 54 mg de pegcetacoplán, 41 mg de sorbitol, 0.384 mg de ácido acético glacial, 0.490 mg de acetato de sodio trihidrato y agua para inyección según la Farmacopea de los Estados Unidos (United States Pharmacopeia, USP). EMPAVELI también puede contener hidróxido de sodio y/o ácido acético glacial adicional para el ajuste a un pH objetivo de 5.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El pegcetacoplán se une a la proteína del complemento C3 y su fragmento de activación C3b y, de este modo, regula la escisión de C3 y la generación de efectores posteriores de la activación del complemento.

En la HPN, la hemólisis extravascular (extravascular hemolysis, EVH) es facilitada por la opsonización de C3b, mientras que la hemólisis intravascular (intravascular hemolysis, IVH) está mediada por el complejo de ataque a la membrana (membrane attack complex, MAC) posterior. El pegcetacoplán actúa de manera proximal en la cascada del complemento controlando tanto la EVH mediada por C3b como la IVH mediada por el complemento terminal.

En la C3G y la IC-MPGN primaria, la desregulación y la sobreactivación del complemento causa la deposición de fragmentos de C3 en los glomérulos, lo que contribuye a la patogénesis de la C3G y se cree que contribuye a la patogénesis de la IC-MPGN. El pegcetacoplán se une a C3 y su fragmento de activación C3b; por lo tanto, inhibe la activación de C3, disminuye el depósito de fragmentos glomerulares de C3 y disminuye la actividad de la convertasa de C5 y el posterior ensamblaje de C5b-9.

12.2 Farmacodinámica

En pacientes con HPN a los que se administraron dosis múltiples de pegcetacoplán, la concentración media de C3 aumentó de 94 mg/dl al inicio a 380 mg/dl en la semana 16 y se sostuvo hasta la semana 48 (estudio APL2-302). En el estudio APL2-308, la concentración media de C3 aumentó de 95 mg/dl al inicio a 356 mg/dl en la semana 26 (*consulte Estudios clínicos [14.1]*).

El porcentaje de glóbulos rojos tipo II + III de HPN aumentó del 66.2 % al inicio al 93.9 % en la semana 16 y se mantuvo hasta la semana 48 (estudio APL2-302). En el estudio APL2-308, el porcentaje medio de glóbulos rojos de tipo II + III de HPN aumentó del 42.4 % al inicio al 90 % en la semana 26.

El porcentaje medio de glóbulos rojos tipo II + III de HPN con deposición de C3 disminuyó del 17.8 % al inicio al 0.2 % en la semana 16 y se mantuvo hasta la semana 48 (estudio APL2-302). En el estudio APL2-308, el porcentaje medio de glóbulos rojos tipo II + III de HPN con deposición de C3 disminuyó del 2.85 % al inicio al 0.09 % en la semana 26.

En pacientes con C3G o IC-MPGN primaria que recibieron infusión s.c. de pegcetacoplán dos veces por semana, la media (DE) de los niveles de C3 en suero aumentó de 62 (48) mg/dl al inicio a 371 (120) mg/dl en la semana 26, en comparación con ningún cambio con el placebo. La media (DE) de los niveles de C5b-9 soluble en plasma disminuyó de 903 (698) ng/ml al inicio a 290 (249) ng/ml en la semana 26 con EMPAVELI en comparación con ningún cambio con el placebo. De los pacientes con biopsias de riñón evaluables (n = 69), el 74 % de los pacientes que recibieron pegcetacoplán tuvieron una disminución en la tinción del complemento de C3 en al menos 2 órdenes de magnitud desde el inicio hasta la semana 26, en comparación con el 12 % que recibió placebo.

Electrofisiología cardíaca

Con la dosis recomendada de EMPAVELI, no se observaron grandes aumentos medios en el intervalo QTc (es decir, mayores que 20 ms).

12.3 Farmacocinética

En pacientes con HPN, las concentraciones séricas de pegcetacoplán alcanzaron el estado de equilibrio aproximadamente 4 a 6 semanas después de la primera dosis. La exposición del pegcetacoplán aumentó proporcionalmente en un rango de dosis de 45 mg a 1440 mg (0.04 a 1.33 veces la dosis recomendada aprobada). La concentración sérica mínima media (CV %) observada en la semana 16 fue de 706 (15.1 %) µg/ml y se sostuvo hasta la semana 48 (estudio APL2-302). En el estudio APL2-308, la concentración sérica mínima media (CV %) fue 744 (25.5 %) µg/ml en la semana 26.

En pacientes con C3G o IC-MPGN primaria, las concentraciones séricas del pegcetacoplán alcanzaron el estado de equilibrio aproximadamente de 4 a 8 semanas después de la infusión s.c. dos veces por semana. La concentración sérica mínima media (CV%) osciló entre 716 (31 %) y 766 (23 %) µg/ml desde la semana 4 hasta la semana 26.

Absorción

La mediana de $T_{\text{máx.}}$ del pegcetacoplán es de entre 108 y 144 horas (4.5 a 6 días) después de una dosis única.

Distribución

La media (CV %) del volumen de distribución del pegcetacoplán es de aproximadamente 3.98 l (32 %) en pacientes con HPN.

La media estimada (CV %) del volumen de distribución del pegcetacoplán es de aproximadamente 4.79 l (38 %) y 4.58 l (29 %) en pacientes con C3G o IC-MPGN primaria, respectivamente.

Eliminación

La media (CV %) estimada de la depuración (clearance, CL) es de 0.36 l/día (30 %) y la mediana de la semivida efectiva de eliminación ($t_{1/2}$) es de 8.6 días en pacientes con HPN.

La media (CV %) estimada de la depuración (CL) es de 0.32 l/día (54 %) y la mediana de la $t_{1/2}$ es de 10.2 días en pacientes con C3G. La media estimada (CV %) de la depuración (CL) es 0.3 l/día (51 %) y la mediana de $t_{1/2}$ es 10.8 días en pacientes con IC-MPGN primaria.

Metabolismo

Se espera que el pegcetacoplán se metabolice en pequeños péptidos y aminoácidos mediante vías catabólicas.

Poblaciones específicas

No hubo diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del pegcetacoplán en función de la edad (de 19 a 81 años), el sexo, la raza (asiática frente a no asiática), la insuficiencia renal y la función hepática evaluada por la bilirrubina total (de 0.06 mg/dl a 8.8 mg/dl), la albúmina (1.8 g/dl a 5.5 g/dl), la aspartato aminotransferasa (de 6 UI/l a 302 UI/l) o la alanina aminotransferasa (de 4 UI/l a 209 UI/l).

En pacientes con C3G o IC-MPGN primaria, no hubo diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del pegcetacoplán en función de la edad (de 12 a 74 años), el diagnóstico (C3G frente a IC-MPGN primaria) y el cociente proteína-creatinina en orina (urine protein-to-creatinine ratio, UPCR) (de 133 mg/g a 13300 mg/g).

12.6 Inmunogenicidad

HPN

No hay suficiente información para caracterizar la respuesta de anticuerpos contra el fármaco a EMPAVELI y los efectos de los anticuerpos contra el fármaco en la farmacocinética, farmacodinámica, seguridad o efectividad de los productos de pegcetacoplán en pacientes con HPN.

C3G o IC-MPGN primaria

La incidencia observada de anticuerpos contra el fármaco depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de análisis impiden realizar comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos contra el fármaco en el estudio descrito a continuación, con la incidencia de anticuerpos contra el fármaco en otros estudios.

Durante el período controlado con placebo de 26 semanas en el estudio APL2-C3G-310, 14 de 62 participantes (23 %) con C3G o IC-MPGN primaria aleatorizados al pegcetacoplán desarrollaron anticuerpos contra el péptido de pegcetacoplán. Dos de 62 participantes (3 %) desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra el péptido de pegcetacoplán. No se identificó ningún efecto clínicamente significativo de los anticuerpos contra el fármaco en la farmacocinética, la farmacodinámica, la seguridad o la efectividad del pegcetacoplán durante el tratamiento de 26 semanas.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios sobre la carcinogenicidad del pegcetacoplán a largo plazo en animales.

El pegcetacoplán no fue mutagénico cuando se evaluó en una mutación bacteriana inversa (Ames) *in vitro* y no fue genotóxico en un ensayo *in vitro* en células TK6 humanas ni en un ensayo de micronúcleos *in vivo* en ratones.

No se estudiaron los efectos del pegcetacoplán en la fertilidad en animales. No hubo anomalías microscópicas en los órganos reproductores masculinos o femeninos en los estudios de toxicidad en conejos y macacos.

13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

En estudios toxicológicos en conejos y macacos cangrejeros, se observaron vacuolización epitelial e infiltrados de macrófagos vacuolados en múltiples tejidos, incluidos los túbulos renales, después de dosis subcutáneas diarias de pegcetacoplán de hasta 7 veces la dosis humana. Estos hallazgos se atribuyen a la absorción de las fracciones de PEG del pegcetacoplán. La degeneración renal se observó microscópicamente en conejos con exposiciones ($C_{\text{máx.}}$ y ABC) menores que las observadas con la dosis humana, y en macacos con exposiciones aproximadamente 2.7 veces mayores que las observadas con la dosis humana. La importancia clínica de estos hallazgos es incierta.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Hemoglobinuria paroxística nocturna

La eficacia y la seguridad de EMPAVELI en pacientes con HPN se evaluaron en dos estudios de fase 3, abiertos, controlados y aleatorizados: el estudio APL2-302 (NCT03500549) y el estudio APL2-308 (NCT04085601). Todos los pacientes que completaron los estudios fueron elegibles para inscribirse en un estudio de extensión a largo plazo separado.

En ambos estudios, los pacientes fueron vacunados contra *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* de tipos A, C, W, Y y B, y *Haemophilus influenzae* de tipo B (Hib), ya sea dentro de los 2 años previos al día 1 o dentro de las 2 semanas posteriores al inicio del tratamiento con EMPAVELI. Los pacientes vacunados después del inicio del tratamiento con EMPAVELI recibieron tratamiento profiláctico con los antibióticos correspondientes hasta 2 semanas después de la vacunación. Además, se administró tratamiento antibiótico profiláctico a criterio del investigador de acuerdo con las pautas de tratamiento locales para pacientes con HPN que recibían tratamiento con un inhibidor del complemento.

Se utilizó una dosis de 1,080 mg dos veces por semana para los pacientes aleatorizados al grupo de EMPAVELI de cada estudio. De ser necesario, la dosis de EMPAVELI podía ajustarse a 1,080 mg cada 3 días. EMPAVELI se administró como infusión subcutánea; el tiempo de infusión fue de aproximadamente 20 a 40 minutos.

Estudio en pacientes adultos con HPN que recibieron inhibidores del complemento (estudio APL2-302)

En el estudio, se inscribió a pacientes con HPN que habían sido tratados con una dosis estable de eculizumab durante al menos los 3 meses anteriores y con niveles de Hb inferiores a 10.5 g/dl.

Los pacientes elegibles ingresaron en un período de preinclusión de 4 semanas durante el cual recibieron EMPAVELI 1,080 mg por vía subcutánea dos veces por semana además de su dosis actual de eculizumab. Luego, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir 1,080 mg de EMPAVELI dos veces por semana o su dosis actual de eculizumab durante el período aleatorizado controlado (randomized controlled period, RCP) de 16 semanas.

La aleatorización se estratificó en función del número de transfusiones de glóbulos rojos concentrados (packed red blood cell, PRBC) dentro de los 12 meses previos al día -28 (<4; ≥4) y el recuento de plaquetas en la selección (<100.000/mm³; ≥100.000/mm³). Después de completar el RCP, todos los pacientes ingresaron en un período abierto (open-label period, OLP) de 32 semanas y recibieron monoterapia con EMPAVELI. Los pacientes inicialmente aleatorizados a eculizumab ingresaron en un segundo período de preinclusión de 4 semanas durante el cual recibieron EMPAVELI además de eculizumab antes de continuar recibiendo la monoterapia con EMPAVELI. Todos los pacientes que completaron el período de 48 semanas fueron elegibles para inscribirse en un estudio de extensión a largo plazo separado.

Un total de 80 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento, 41 para recibir EMPAVELI y 39 para recibir eculizumab. Las características demográficas e iniciales de la enfermedad estuvieron, en general, bien equilibradas entre los grupos de tratamiento (consulte la tabla 5). La mediana de tiempo desde el diagnóstico de HPN hasta el día -28 fue de 6 y 9.7 años, para EMPAVELI y eculizumab respectivamente. Los tamaños de los clones totales medios iniciales de eritrocitos de HPN (tipo III) fueron del 47 % para EMPAVELI y del 50 % para eculizumab. El 29 % y el 23 % de los pacientes tenían antecedentes de eventos adversos vasculares importantes, y el 37 % y el 26 % tenían antecedentes de trombosis para los pacientes que recibían EMPAVELI o eculizumab, respectivamente. Dentro de los 28 días previos a la primera dosis de EMPAVELI o eculizumab, respectivamente, el 34 % y el 31 % de los pacientes recibieron agentes antitrombóticos (antiplaquetarios y/o anticoagulantes). Durante el estudio APL2-302, el 37 % y el 36 % de los pacientes tratados con EMPAVELI y eculizumab, respectivamente, recibieron agentes antitrombóticos. Un total de 38 pacientes en el grupo tratado con EMPAVELI y 39 pacientes en el grupo de eculizumab completaron el RCP de 16 semanas y continuaron en el OLP de 32 semanas. Debido a las reacciones adversas de hemólisis, 3 pacientes fueron retirados del grupo de EMPAVELI durante el RCP. Dos de 41 pacientes del grupo de EMPAVELI necesitaron el ajuste de la dosis a 1,080 mg cada 3 días.

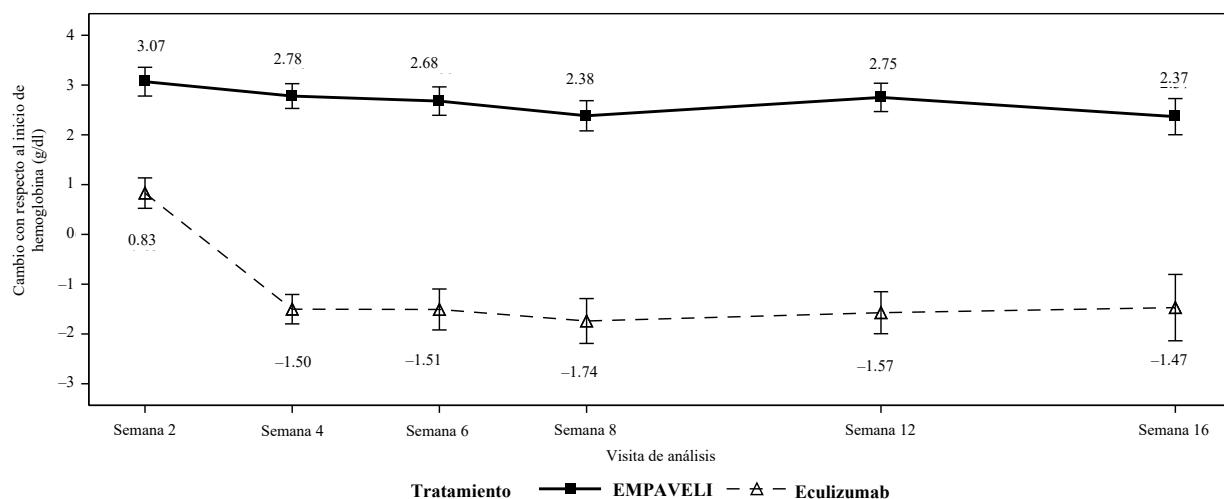
Tabla 5: Características demográficas y características iniciales de los pacientes en el estudio APL2-302

Parámetro	Estadísticas	EMPAVELI (N = 41)	Eculizumab (N = 39)
Edad (años)	Media (DE)	50.2 (16.3)	47.3 (15.8)
Sexo			
Femenino	n (%)	27 (65.9)	22 (56.4)
Raza			
Asiático	n (%)	5 (12.2)	7 (17.9)
Negro o afroamericano	n (%)	2 (4.9)	0
Blanco	n (%)	24 (58.5)	25 (64.1)
Otro	n (%)	0	1 (2.6)
No se informó	n (%)	10 (24.4)	6 (15.4)
Origen étnico			
Hispano o latino	n (%)	2 (4.9)	1 (2.6)
Ni hispano ni latino	n (%)	29 (70.7)	32 (82.1)
No se informó	n (%)	10 (24.4)	6 (15.4)
Nivel de hemoglobina (g/dl)	Media (DE)	8.7 (1.1)	8.7 (0.9)
Recuento absoluto de reticulocitos (10^9 células/l)	Media (DE)	218 (75)	216 (69.1)
Nivel de LDH (U/l)	Media (DE)	257.5 (97.7)	308.6 (284.8)
Número de transfusiones en los últimos 12 meses antes del día -28	Media (DE)	6.1 (7.3)	6.9 (7.7)
<4	n (%)	20 (48.8)	16 (41)
≥ 4	n (%)	21 (51.2)	23 (59)

La eficacia de EMPAVELI se basó en el cambio desde el inicio hasta la semana 16 (durante el RCP) en el nivel de hemoglobina. El inicio se definió como el promedio de las mediciones registradas antes de recibir la primera dosis de EMPAVELI. En los datos de eficacia complementarios, se incluyó la evitación de las transfusiones, definida como la proporción de pacientes que no requirieron transfusión durante el RCP, y el cambio desde el inicio hasta la semana 16 en el recuento absoluto de reticulocitos (absolute reticulocyte count, ARC).

EMPAVELI fue superior al eculizumab en cuanto al cambio desde el inicio en el nivel de hemoglobina en la semana 16 ($p <0.0001$). El cambio medio ajustado desde el inicio en el nivel de hemoglobina fue de 2.37 g/dl en el grupo tratado con EMPAVELI frente a -1.47 g/dl en el grupo de eculizumab (figura 1), lo que demuestra un aumento medio ajustado de 3.84 g/dl con EMPAVELI en comparación con el eculizumab en la semana 16 (IC del 95 %, 2.33 a 5.34).

Figura 1: Cambio medio ajustado (\pm EE) desde el inicio hasta la semana 16 en la hemoglobina (g/dl) en el estudio APL2-302*



* Se muestran las estimaciones del efecto del tratamiento de un modelo mixto. En el modelo mixto, se incluyeron los efectos categóricos del tratamiento, la visita, la interacción del tratamiento por visita y los factores de estratificación (antecedentes de transfusiones y recuento plaquetario en la selección) y la covariable continua del valor inicial.

La no inferioridad se demostró en los criterios de valoración de evitación de transfusiones y cambio con respecto al inicio en el ARC en la semana 16.

Las medias ajustadas, las diferencias de tratamiento y los intervalos de confianza (IC) para los resultados de eficacia adicionales se muestran en la tabla 6.

Tabla 6: Resultados de eficacia adicionales en la semana 16 en el estudio APL2-302

	EMPAVELI (N = 41)	Eculizumab (N = 39)	Diferencia (IC del 95 %)
Evitación de transfusiones, n (%)	35 (85 %)	6 (15 %)	63 %* (48 %, 77 %)
Cambio con respecto al inicio en el ARC (10⁹ células/l), media (EE)[†] de MCt	-136 (6.5)	28 (11.9)	-164 (-189.9, -137.3)

* La diferencia en los porcentajes y el IC del 95 % se basaron en el método estratificado de Miettinen–Nurminen.

[†]MC = mínimos cuadrados

[‡]EE = error estándar

En general, la eficacia fue similar entre los subgrupos en función del sexo, la raza y la edad.

Los 77 pacientes que completaron el RCP ingresaron en el OLP de 32 semanas, durante el cual todos los pacientes recibieron EMPAVELI, lo que dio como resultado una exposición total de hasta 48 semanas. Entre la semana 16 y la semana 48, 10 pacientes interrumpieron su participación en el estudio debido a reacciones adversas, y 13 pacientes tuvieron un ajuste de la dosis a 1,080 mg cada tres días. Los resultados de eficacia en la semana 48 fueron, en general, congruentes con los de la semana 16.

Estudio en pacientes adultos con HPN sin tratamiento previo con inhibidores del complemento (estudio APL2-308)

En el estudio APL2-308, se inscribieron pacientes con HPN que no habían sido tratados con ningún inhibidor del complemento dentro de los 3 meses anteriores a la inscripción y con niveles de Hb

inferiores al límite inferior de la normalidad (LIN). Los pacientes elegibles fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir EMPAVELI o atención complementaria [excluidos los inhibidores del complemento (p. ej., transfusiones, corticoesteroides, suplementos como hierro, folato y vitamina B₁₂), en adelante denominados grupo de control] durante el período de tratamiento de 26 semanas. La aleatorización se estratificó en función del número de transfusiones de glóbulos rojos concentrados (PRBC) dentro de los 12 meses previos al día -28 (<4; ≥4). En cualquier momento durante el estudio, a un paciente asignado al grupo de tratamiento del grupo de control que tuvo niveles de Hb ≥2 g/dl por debajo del valor inicial o presentó un evento tromboembólico asociado a HPN se le ofreció pasar al grupo de tratamiento de EMPAVELI durante el resto del estudio.

Un total de 53 pacientes fueron aleatorizados, 35 a EMPAVELI y 18 al grupo de control. Las características demográficas e iniciales de la enfermedad estuvieron, en general, bien equilibradas entre los grupos de tratamiento (consulte la tabla 7). La media de tiempo desde el diagnóstico de HPN hasta el día 1 fue de 5.7 y 5.5 años, para EMPAVELI y el grupo de control respectivamente. Los tamaños de los clones totales medios iniciales de eritrocitos de HPN (tipo III) fueron del 31 % para EMPAVELI y del 28 % para el grupo de control. En el grupo de EMPAVELI, el 2.9 % de los pacientes tenía antecedentes de eventos adversos vasculares importantes. Dos pacientes (5.7 %) del grupo de EMPAVELI y 3 pacientes (16.7 %) del grupo de control tenían antecedentes de al menos 1 tipo de trombosis. Dentro de los 28 días previos a la primera dosis de EMPAVELI o del grupo de control, respectivamente, el 17.1 % y el 27.8 % de los pacientes recibieron agentes antitrombóticos (antiplaquetarios y/o anticoagulantes). Durante el estudio APL2-308, el 8.6 % y el 0 % de los pacientes tratados con EMPAVELI y el grupo de control, respectivamente, recibieron agentes antitrombóticos. Once de los 18 pacientes aleatorizados al grupo de control pasaron al tratamiento con EMPAVELI debido a una disminución del nivel de Hb ≥2 g/dl por debajo del valor inicial. Tres pacientes tratados con EMPAVELI requirieron un ajuste de la dosis a 1,080 mg cada 3 días. Tres pacientes (5.7 %; dos pacientes en el grupo de EMPAVELI y un paciente en el grupo de control) interrumpieron el estudio; en ningún caso se debió a una reacción adversa.

Tabla 7: Características demográficas y características iniciales de los pacientes en el estudio APL2-308

Parámetro	Estadísticas	EMPAVELI (N = 35)	Grupo de control ^a (N = 18)
Edad (años)	Media (DE)	42.2 (12.7)	49.1 (15.6)
Sexo Femenino	n (%)	16 (45.7)	8 (44.4)
Raza Nativo americano o nativo de Alaska Asiático Negro o afroamericano Otro	n (%)	9 (25.7) 23 (65.7) 2 (5.7) 1 (2.9)	2 (11.1) 16 (88.9) 0 0
Origen étnico Hispano o latino Ni hispano ni latino	n (%)	12 (34.3) 23 (65.7)	2 (11.1) 16 (88.9)
Nivel de hemoglobina (g/dl)	Media (DE)	9.4 (1.4)	8.7 (0.8)
Recuento absoluto de reticulocitos (10^9 células/l)	Media (DE)	230.2 (81)	180.3 (109.1)
Nivel de LDH (U/l)	Media (DE)	2151 (909.4)	1945.9 (1003.7)
Número de transfusiones en los últimos 12 meses antes del día -28	Media (DE)	3.9 (4.4)	5.1 (5)
<4	n (%)	21 (60)	8 (44.4)
≥ 4	n (%)	14 (40)	10 (55.6)

^a Grupo de control = atención de apoyo (excluidos los inhibidores del complemento).

La eficacia de EMPAVELI se basó en el porcentaje de pacientes que lograron la estabilización de la hemoglobina, definida como evitar una disminución >1 g/dl en los niveles de hemoglobina con respecto al inicio en ausencia de transfusión, y el cambio con respecto al inicio en el nivel de la LDH. En los datos de eficacia complementarios, se incluyó el cambio con respecto al inicio en el recuento absoluto de reticulocitos (ARC), el cambio con respecto al inicio en la hemoglobina y la evitación de las transfusiones, definida como la proporción de pacientes que no requirieron transfusión hasta la semana 26. El inicio se definió como el promedio de las mediciones registradas antes de recibir la primera dosis de EMPAVELI o antes de la aleatorización al grupo de tratamiento del grupo de control.

Los resultados de eficacia se muestran en la tabla 8 a continuación.

Tabla 8: Resultados de eficacia durante el estudio APL2-308 de 26 semanas

	EMPAVELI (N = 35)	Grupo de control ^a (N = 18)	Diferencia (IC del 95 %) Valor de p
Estabilización de la hemoglobina [§] (n, %)	30 (85.7 %)	0 (0 %)	73 % (57 %, 89 %) $p < 0.0001^*$
Cambio con respecto al inicio en la LDH ^b (MC [†] media con respecto al inicio, EE [‡])	-1870 (101)	-400 (313)	-1470 (-2113.4, -827.3) $p < 0.0001$

	EMPAVELI (N = 35)	Grupo de control^a (N = 18)	Diferencia (IC del 95 %) Valor de p
Cambio con respecto al inicio en el ARC^b (MC [†] media con respecto al inicio, EE [‡])	-123 (9.2)	-19 (25.2)	-103 (-158.9, -48.7) p = 0.0002
Cambio con respecto al inicio en la Hb^b (MC [†] media con respecto al inicio, EE [‡])	2.9 (0.38)	0.3 (0.76)	2.7 (0.99, 4.35) p = 0.0019
Evitación de transfusiones[§] (n, %)	32 (91 %)	1 (6 %)	72 % (56 %, 89 %) p < 0.0001*

^a Grupo de control = atención de apoyo (excluidos los inhibidores del complemento).

^b Los valores faltantes posteriores al inicio (incluidos los valores posteriores al cruzamiento desde el grupo de control) se imputan usando un método de imputación múltiple.

Los datos recopilados después del cruzamiento del grupo de control se excluyen de los análisis.

[§] Se considera que no cumplieron con los criterios aquellos pacientes que cruzaron del grupo de control al grupo de EMPAVELI, los que se retiraron del estudio o con los que se perdió el contacto para el seguimiento.

* El valor p se obtiene mediante la prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel.

[†]MC = mínimos cuadrados

[‡]EE = error estándar

14.2 Glomerulopatía C3 (C3G) o glomerulonefritis membranoproliferativa por complejos inmunitarios (IC-MPGN) primaria

La eficacia de EMPAVELI en la reducción de la proteinuria en pacientes adultos y pediátricos mayores de 12 años con C3G renal nativa, IC-MPGN renal nativa o C3G recurrente después de un trasplante de riñón se demostró en el estudio APL2-C3G-310. No se ha establecido la seguridad y efectividad de EMPAVELI en pacientes con IC-MPGN recurrente después de un trasplante de riñón.

APL2-C3G-310 es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó a 124 pacientes adultos y pediátricos mayores de 12 años y que pesaban al menos 30 kg con C3G recurrente de riñón nativo o recurrente posterior al trasplante, o IC-MPGN primaria de riñón nativo, TFG_e ≥30 ml/min/1.73 m²; proteinuria ≥1 g/día y cociente proteína-creatinina en orina (UPCR) ≥1 g/g (NTC 05067127). Durante al menos 12 semanas antes de la aleatorización y durante todo el período controlado con placebo de 26 semanas, los pacientes debían recibir dosis estables y optimizadas de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueadores del receptor de la angiotensina y/o inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa de tipo 2 (sodium-glucose cotransporter-2, SGLT2). Las dosis de medicamentos inmunosupresores (p. ej., esteroides no superiores a 20 mg diarios, micofenolato de mofetilo, tacrolimus) debían ser estables durante al menos 12 semanas antes de la aleatorización y durante todo el período controlado con placebo de 26 semanas.

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a EMPAVELI o placebo, administrados dos veces por semana como infusión subcutánea (s.c.) durante 26 semanas. La aleatorización se estratificó por recurrencia posterior al trasplante y por biopsia de riñón obtenida dentro de las 28 semanas de la selección. Los pacientes adultos y pediátricos que pesaban 50 kg o más recibieron EMPAVELI 1,080 mg (20 ml) dos veces por semana. Los pacientes pediátricos que pesaban de 35 kg a menos de 50 kg recibieron 648 mg (12 ml) para la primera infusión y 810 mg (15 ml) para cada infusión posterior. Los pacientes pediátricos que pesaban entre 30 kg y menos de 35 kg recibieron 540 mg (10 ml) de EMPAVELI para las primeras 2 infusiones y 648 mg (12 ml) dos veces por semana a partir de entonces.

Los pacientes fueron vacunados contra *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* de tipos A, C, W, Y y B, y *Haemophilus influenzae* de tipo B (Hib) al menos 14 días antes de la aleatorización, a menos

que hubiera evidencia documentada de que los participantes habían recibido las vacunas recomendadas o no habían respondido a la vacunación.

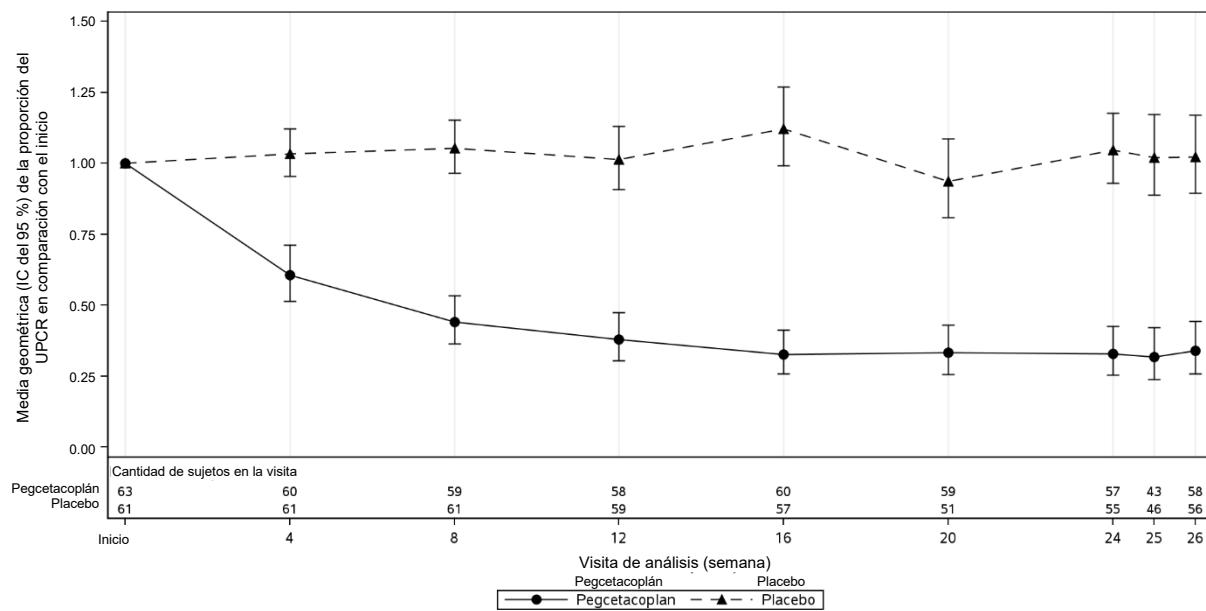
Al inicio, la edad media fue de 26 años (rango de 12 a 74 años); el 57 % eran mujeres, el 73 % blancos, el 15 % asiáticos, el 1 % negros o afroamericanos, y el 11 % otros. La población del estudio incluyó 55 pacientes pediátricos de 12 años a menos de 18 años; edad media de 14.7 años (28 aleatorizados a EMPAVELI y 27 al placebo). El tipo de enfermedad estuvo razonablemente equilibrado entre los grupos de tratamiento. En general, 88 pacientes (71 %) tenían C3G renal nativa, 27 pacientes (22 %) tenían IC-MPGN renal primaria nativa y 8 pacientes (6 %) tenían C3G recurrente después de un trasplante de riñón. Al inicio, la media del UPCR de las recolecciones triplicadas de la primera orina de la mañana (*first morning urine, FMU*) fue de 3.1 g/g y 2.5 g/g en los grupos de pegcetacoplán y placebo, respectivamente; la TFG media (ml/min/1.73 m²) fue de 79 y 87 en los grupos de pegcetacoplán y placebo, respectivamente; y la media de albúmina sérica inicial fue de aproximadamente 3.4 g/dl en ambos grupos de tratamiento.

Aproximadamente el 91 % de los pacientes fueron tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o bloqueadores del receptor de la angiotensina II (BRA), el 72 % con inmunosupresores (p. ej., micofenolato de mofetilo, tacrolimus), el 40 % con corticoesteroides sistémicos y el 11 % con inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa de tipo 2 (SGLT2). El uso de cada uno de estos medicamentos estuvo equilibrado entre los grupos de tratamiento.

El criterio de valoración de la eficacia principal fue la proporción de transformación logarítmica de UPCR (muestra obtenida a partir de las primeras recolecciones de orina de la mañana) en la semana 26 en comparación con el inicio. En la semana 26, la media geométrica de la proporción de UPCR en comparación con el inicio fue de 0.33 (IC del 95 %: 0.25; 0.43) y 1.03 (IC del 95 %: 0.91; 1.16) en los grupos de EMPAVELI y placebo, respectivamente, lo que produjo una reducción del 68 % en el UPCR con respecto al inicio en el grupo de EMPAVELI en comparación con el placebo ($p < 0.0001$). El efecto del tratamiento fue uniforme en todos los subgrupos, incluidos el tipo de enfermedad, la edad, el estado del trasplante (C3G), el sexo, la raza, las características iniciales de la enfermedad (TFGe y UPCR) y el uso de inmunosupresores.

En la figura 2, se muestra la media geométrica de la relación del UPCR en comparación con el inicio a lo largo del tiempo.

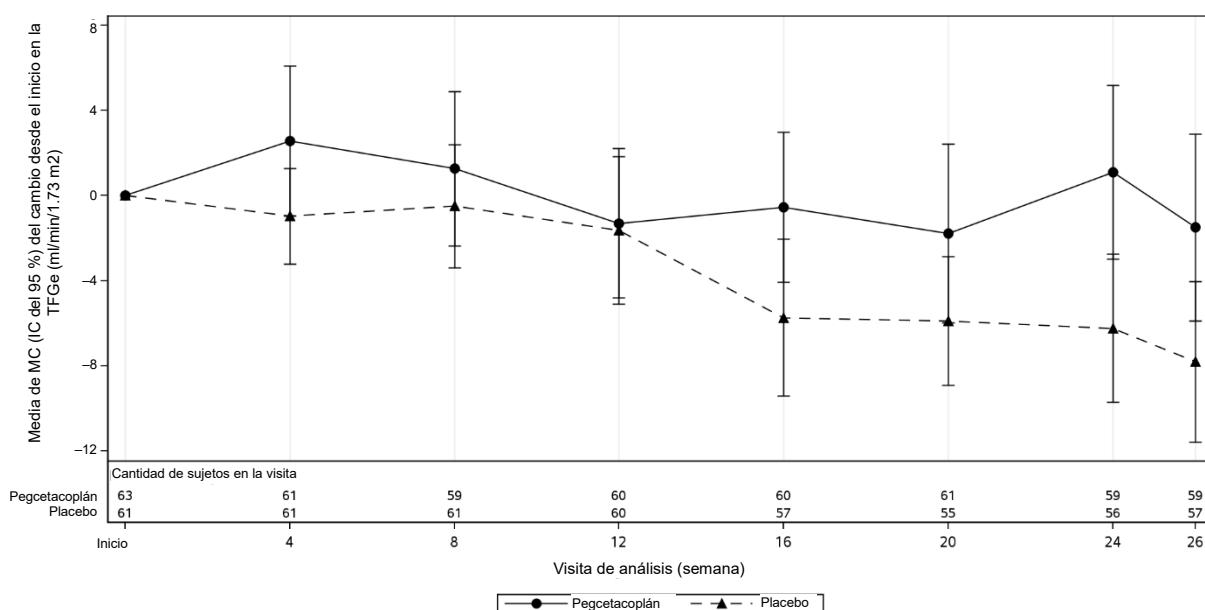
Figura 2: Media geométrica de la proporción del UPCR en comparación con el inicio durante 26 semanas de tratamiento: estudio APL2-C3G-310



Abreviaturas: FMU = primera orina de la mañana;
UPCR = cociente proteína-creatinina en orina.

Durante el período controlado con placebo de 26 semanas, el 49 % de los pacientes en el grupo de EMPAVELI alcanzó un criterio de valoración renal compuesto definido como una reducción $\geq 50\%$ en el UPCR y la TFGe estable ($\leq 15\%$ de reducción desde el inicio) en comparación con el 3 % de los pacientes en el grupo de placebo (cociente de probabilidades [IC del 95 %] de 27 [6, 124], $p < 0.0001$). El 60 % de los pacientes en el grupo de EMPAVELI alcanzó una reducción del 50 % o más en el UPCR desde el inicio hasta la semana 26 en comparación con el 5 % en el grupo de placebo, y el 68 % de los pacientes en el grupo de EMPAVELI tuvo una TFGe estable (reducción $\leq 15\%$ desde el inicio hasta la semana 26) en comparación con el 59 % en el grupo de placebo. Durante los primeros 6 meses de tratamiento, EMPAVELI redujo la pérdida de la función renal en comparación con el placebo (figura 3). La eficacia de EMPAVELI en pacientes pediátricos a partir de los 12 años de edad fue similar a la de los adultos.

Figura 3: Media de MC de la TFGe en comparación con el inicio durante 26 semanas de tratamiento: estudio APL2-C3G-310



Abreviaturas: MC = mínimos cuadrados

La media de MC (IC del 95 %) de la diferencia entre EMPAVELI y el placebo en la semana 26 es 6.31 (0.50; 12.12) ml/min/1.73 m².

16 MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Cómo se suministra

EMPAVELI inyectable es una solución acuosa transparente, de incolora a ligeramente amarillenta para infusión subcutánea suministrada como solución de 1,080 mg/20 ml (54 mg/ml) en viales de dosis única de 20 ml.

EMPAVELI está disponible en viales de dosis única de 20 ml envasados individualmente en cajas que se suministran en cajas de 8 unidades. NDC 73606-010-01.

Almacenamiento y manipulación

Almacene los viales de EMPAVELI refrigerados a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) en la caja original para protegerlos de la luz. No los utilice después de la fecha de vencimiento que figura en la caja.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Aconseje al paciente que lea la ficha técnica para el paciente aprobada por la FDA (Guía de medicación e Instrucciones de uso).

Dosificación

Para la dosificación basada en el peso, indíquelas a los cuidadores y pacientes las técnicas adecuadas para preparar, almacenar, medir y administrar EMPAVELI mediante el inyector EMPAVELI o la bomba de infusión disponible comercialmente.

Infecciones graves causadas por bacterias encapsuladas

Informe a los pacientes sobre el riesgo de infección grave. Informe a los pacientes sobre la necesidad de completar o actualizar sus esquemas de vacunación contra las bacterias encapsuladas al menos 2 semanas antes de recibir la primera dosis de EMPAVELI o de recibir profilaxis con antibacterianos si el tratamiento con EMPAVELI debe iniciarse inmediatamente y no se han vacunado previamente. Informe al paciente que debe volver a vacunarse de acuerdo con las recomendaciones actuales del ACIP para bacterias encapsuladas durante el tratamiento con EMPAVELI (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

Informe a los pacientes que es posible que la vacunación no prevenga infecciones graves y aconseje enfáticamente a los pacientes que busquen atención médica de inmediato si se presentan estos signos o síntomas. Entre estos signos y síntomas, se incluyen los siguientes:

- fiebre con o sin temblores o escalofríos;
- fiebre con dolor torácico y tos;
- fiebre con falta de aire/respiración rápida;
- fiebre con frecuencia cardíaca alta;
- dolor de cabeza y fiebre;
- dolor de cabeza con rigidez en el cuello o la espalda;
- fiebre y erupción;
- confusión;
- dolor de cabeza con náuseas o vómitos;
- dolores corporales con síntomas similares a los de la gripe;
- piel sudorosa;
- ojos sensibles a la luz.

Informe a los pacientes que se les entregará una tarjeta de seguridad del paciente para EMPAVELI que deben llevar consigo en todo momento. En esta tarjeta, se describen los síntomas que, si se presentan, deben indicar al paciente que solicite una evaluación médica inmediata.

EMPAVELI REMS

EMPAVELI solo está disponible a través de un programa restringido llamado EMPAVELI REMS (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*).

Informe al paciente los siguientes requisitos destacados:

- Los pacientes deben recibir asesoramiento sobre el riesgo de infecciones graves causadas por bacterias encapsuladas.
- Los pacientes deben recibir materiales educativos escritos sobre este riesgo.
- Se debe indicar a los pacientes que lleven consigo la tarjeta de seguridad del paciente en todo momento durante el tratamiento con EMPAVELI y durante 2 meses después de este.
- Se debe indicar a los pacientes que completen o actualicen sus esquemas de vacunación contra las bacterias encapsuladas según las recomendaciones del ACIP, según lo indicado por el médico prescriptor antes del tratamiento con EMPAVELI.
- Los pacientes deben recibir antibióticos según las indicaciones del médico prescriptor si no están al día con las vacunas contra las bacterias encapsuladas y deben comenzar a recibir EMPAVELI de inmediato.

Anafilaxia y reacciones relacionadas con la infusión

Informe a los pacientes sobre el riesgo de anafilaxia y reacciones relacionadas con la infusión. Informe a los pacientes que la anafilaxia es potencialmente mortal y aconséjales enfáticamente que busquen atención médica de inmediato si se presentan estos signos o síntomas. Entre estos signos y síntomas, se incluyen los siguientes:

- dificultad para respirar, que incluye falta de aire y sibilancias;
- inflamación de la lengua o la garganta;
- sensación de desmayo;
- frecuencia cardíaca rápida;
- reacciones cutáneas, incluidas urticaria y picazón;
- náuseas o vómitos;
- confusión y ansiedad;
- mareos o desmayos.

Interrupción

Informe a los pacientes con HPN que pueden desarrollar hemólisis debido a la HPN cuando se interrumpe EMPAVELI y que sus profesionales de atención médica los monitorearán durante, al menos, 8 semanas después de la interrupción de EMPAVELI.

Informe a los pacientes que interrumpan EMPAVELI que conserven la tarjeta de seguridad del paciente durante 2 meses después de la última dosis de EMPAVELI, ya que el aumento del riesgo de infección grave persiste durante varias semanas después de la interrupción de EMPAVELI.

Fabricado para:

Apellis Pharmaceuticals, Inc.
100 Fifth Avenue
Waltham, MA 02451

Para obtener información sobre patentes, visite www.apellis.com/productpatent.

Copyright © 2025 Apellis Pharmaceuticals, Inc. Todos los derechos reservados.

EMPAVELI es una marca comercial registrada de Apellis Pharmaceuticals, Inc.

EMP-PI-28Jul2025-7.0

©2025 Apellis Pharmaceuticals, Inc. 9/25 US-PEGRARE-2500110 v2.0