

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ASPAVELI 1080 mg infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert 20 ml hætteglas indeholder 1080 mg pegcetacoplan.

Hver ml indeholder 54 mg pegcetacoplan.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml indeholder 41 mg sorbitol.

Hvert hætteglas indeholder 820 mg sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs til svagt gullig vandig opløsning med pH 5,0.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ASPAVELI er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med paroxysmisk nokturn hæmoglobinuri (PNH), som har hæmolytisk anæmi.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal iværksættes under supervision af en læge med erfaring i behandling af patienter med hæmatologiske sygdomme. Selvadministration og hjemmeinfusion bør overvejes for patienter, som har tolereret behandlingen godt på erfarne behandlingsklinikker. Beslutningen om muligheden for selvadministration og hjemmeinfusioner skal tages efter evaluering og anbefaling af den behandlende læge.

Dosering

Pegcetacoplan kan gives af en sundhedsperson eller administreres af patienten eller en omsorgsgiver efter passende anvisning.

Pegcetacoplan administreres to gange ugentligt som en 1080 mg subkutan infusion med en kommerciel tilgængelig infusionspumpe med sprøjtesystem, som kan give doser på op til 20 ml. Doseringen to gange ugentligt skal administreres på dag 1 og dag 4 i hver behandlingsuge.

PNH er en kronisk sygdom, og det anbefales, at behandlingen med ASPAVELI fortsætter i hele patientens levetid, medmindre seponering af dette lægemiddel er klinisk indiceret (se pkt. 4.4).

Patienter, der skifter til ASPAVELI fra en C5-hæmmer

I de første 4 uger administreres pegcetacoplan som to ugentlige subkutane doser på 1080 mg i tillæg til patientens nuværende behandlingsdosis med C5-hæmmer for at mindske risikoen for hæmolyse ved pludseligt behandlingsophør. Efter 4 uger skal patienten stoppe med C5-hæmmeren, inden der fortsættes med ASPAVELI som monoterapi.

Skift fra andre komplementhæmmere end eculizumab er ikke undersøgt. Seponering af andre komplementhæmmere inden *steady-state* for pegcetacoplan er nået bør foretages med forsigtighed (se pkt. 5.2).

Dosisjustering

Doseringsregimet kan ændres til 1080 mg hver tredje dag (f.eks. dag 1, dag 4, dag 7, dag 10, dag 13 og så videre), hvis en patient har et laktatdehydrogenaseniveau (LDH) over 2 x den øvre normalgrænse (ULN, *upper limit of normal*). I tilfælde af en dosisøgning skal LDH monitoreres to gange ugentligt i mindst 4 uger (se pkt. 4.4).

Glemte doser

Hvis en dosis af pegcetacoplan glemmes, skal den administreres så hurtigt som muligt, hvorefter det sædvanlige doseringsskema genoptages.

Særlige populationer

Ældre

Der blev ikke observeret tydelige aldersrelaterede forskelle i de kliniske studier, men antallet af patienter i alderen 65 år og over er ikke tilstrækkeligt til at afgøre, om de responderer anderledes end yngre patienter. Der er ingen evidens, som indikerer, at særlige forholdsregler er nødvendige ved behandling af en ældre population.

Nedsat nyrefunktion

Svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 30 ml/min) havde ingen effekt på farmakokinetikken af pegcetacoplan. Dosisjustering af pegcetacoplan er derfor ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen data for anvendelse af pegcetacoplan hos patienter med terminalt nyresvigt (*end-stage renal disease* (ESRD)), som kræver hæmodialyse (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Pegcetacoplans sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. En dosisjustering anbefales dog ikke, da nedsat leverfunktion ikke forventes at påvirke clearance af pegcetacoplan.

Pædiatrisk population

ASPAVELIS sikkerhed og virkning hos børn med PNH i alderen 0 til < 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til børn < 12 år, da der ikke foreligger non-kliniske sikkerhedsdata for denne aldersgruppe.

Administration

ASPAVELI må kun administreres via subkutan administration med en kommerciel tilgængelig infusionspumpe med sprøjtesystem. Dette lægemiddel kan selvadministreres. Når selvadministration iværksættes, skal patienten instrueres af en kvalificeret sundhedsperson i infusionsteknikker, brugen af en infusionspumpe med sprøjtesystem, registrering af behandlingen samt anerkendelse af mulige bivirkninger og hvilke foranstaltninger, der skal tages i tilfælde af, at disse bivirkninger forekommer.

ASPAVELI skal infunderes i maven, lårene, hofterne eller overarmene. Infusionsstederne skal være mindst 7,5 cm fra hinanden. Infusionsstederne skal roteres mellem administrationer. Det skal undgås at infundere i områder, hvor huden er øm, skadet, rød eller hård. Det skal undgås at infundere i tatoveringer, ar eller strækmærker. Den typiske infusionstid er ca. 30 minutter (hvis der bruges to steder) eller ca. 60 minutter (hvis der bruges et sted). Infusionen skal startes straks efter, at lægemidlet er trukket ind i sprøjten. Administration skal fuldføres inden for 2 timer efter klargøring af sprøjten. For instruktioner om klargøring og infusion af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for pegcetacoplan eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Pegcetacoplan-behandling må ikke påbegyndes hos patienter:

- med ikke-afhjulpet infektion forårsaget af indkapslede bakterier, inklusive *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae* (se pkt. 4.4).
- som ikke aktuelt er vaccinerede mod *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae*, medmindre de får passende profylaktisk antibiotisk behandling, indtil 2 uger efter vaccinationen (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Alvorlige infektioner forårsaget af indkapslede bakterier

Brugen af pegcetacoplan kan prædisponere nogle personer for alvorlige infektioner forårsaget af indkapslede bakterier, inklusive *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae*. For at reducere risikoen for infektion skal alle patienter vaccineres mod disse bakterier i henhold til gældende lokale retningslinjer mindst 2 uger før initiering af pegcetacoplan, medmindre risikoen for at udskyde behandling opvejer risikoen for at udvikle en infektion.

Patienter med kendt vaccinationshistorik

Inden der gives behandling med pegcetacoplan til patienter med en kendt vaccinationshistorik, skal det sikres, at patienterne har modtaget vacciner mod indkapslede bakterier, inklusive *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* gruppe A, C, W, Y og B, og *Haemophilus influenzae* type B inden for 2 år inden start af pegcetacoplan.

Patienter uden kendt vaccinationshistorik

For patienter uden kendt vaccinationshistorik skal de påkrævede vacciner administreres mindst 2 uger inden modtagelse af den første dosis af pegcetacoplan. Hvis en øjeblikkelig behandling er indiceret, skal de påkrævede vacciner administreres så hurtigt som muligt, og patienten skal have passende antibiotisk behandling indtil 2 uger efter vaccinationen.

Monitorering af patienter for alvorlige infektioner

Vaccination er muligvis ikke tilstrækkelig til at forhindre en alvorlig infektion. Officiel vejledning vedrørende passende brug af antibakterielle midler skal overvejes. Alle patienter skal monitoreres for tidlige tegn på infektioner forårsaget af indkapslede bakterier, inklusive *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae*. Patienterne skal evalueres straks ved formodning om infektion, og behandles med passende antibiotika, hvis det er nødvendigt. Patienter skal informeres om disse tegn og symptomer på infektioner, og der skal tages foranstaltninger til at søge læge med det samme. Læger skal drøfte fordelene og risiciene ved behandling med pegcetacoplan med patienter.

Overfølsomhed

Overfølsomhedsreaktioner er blevet indberettet. Hvis en alvorlig overfølsomhedsreaktion forekommer (inklusive anafylaksi), skal infusion med pegcetacoplan straks seponeres og passende behandling iværksættes.

Reaktioner på injektionsstedet

Reaktioner på injektionsstedet er blevet indberettet med brugen af subkutan pegcetacoplan (se pkt. 4.8). Patienter skal modtage passende træning i korrekt injektionsteknik.

Monitorering af PNH-laboratorieprøver

Patienter med PNH i behandling med pegcetacoplan skal monitoreres regelmæssigt for tegn og symptomer på hæmolyse, inklusive måling af LDH-niveauer, og det kan være påkrævet med en dosisjustering inden for det anbefalede doseringsskema (se pkt. 4.2).

Virkning på laboratorieprøver

Der kan være interferens mellem silica-reagenser i koagulationspaneler og pegcetacoplan, som resulterer i kunstigt forlænget aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT). Brugen af silica-reagenser i koagulationspaneler skal derfor undgås.

Seponering af PNH-behandling

Hvis patienter med PNH afbryder behandling med pegcetacoplan, skal de monitoreres tæt for tegn og symptomer på alvorlig intravaskulær hæmolyse. Alvorlig intravaskulær hæmolyse identificeres ved forhøjet LDH-niveau samt et pludseligt fald i PNH-klonstørrelse eller hæmoglobin, eller genforekomst af symptomer som f.eks. træthed, hæmoglobinuri, mavesmerter, dyspnø, større uønsket vaskulær hændelse (inklusive trombose), dysfagi eller erektil dysfunktion. Hvis det er nødvendigt at afbryde behandlingen med dette lægemiddel, skal en alternativ behandling overvejes. Hvis der opstår alvorlig hæmolyse efter seponering, skal følgende procedurer/behandlinger overvejes: blodtransfusion (pakkede erythrocytter), udskiftningstransfusion, antikoagulationsbehandling og kortikosteroider. Patienter skal monitoreres nøje i mindst 8 uger fra den sidste dosis, hvilket svarer til mere end 5 halveringstider for dette lægemiddel, for at gøre udvaskning af lægemidlet muligt (se pkt. 5.2) for at påvise alvorlig hæmolyse og andre reaktioner. Derudover skal langsom afvænnning overvejes.

Kontraception hos kvinder i den fertile alder

Det anbefales, at kvinder i den fertile alder bruger sikker kontraception for at forhindre graviditet under behandling med pegcetacoplan og i mindst 8 uger efter den sidste dosis af pegcetacoplan (se pkt. 4.6).

Akkumulering af polyethylenglycol (PEG)

ASPAVELI er et PEGyleret lægemiddel. Den potentielle langsigtede virkning af PEG-akkumulering i nyrerne, i plexus choroideus i hjernen og andre organer er ukendt (se pkt. 5.3). Det anbefales at foretage regelmæssig laborietestning af nyrefunktionen.

Undervisningsmaterialer

Alle læger, som påtænker at ordinere ASPAVELI skal sikre, at de har modtaget og læst undervisningsmaterialet til læger. Lægerne skal forklare og drøfte fordelene og risiciene ved behandling med ASPAVELI med patienten, og udlevere informationspakken til patienter og patientkortet. Patienten skal instrueres i straks at søge lægehjælp, hvis han/hun oplever tegn eller symptom på en alvorlig infektion eller overfølsomhed under behandlingen med ASPAVELI, især hvis det tyder på en infektion med indkapslede bakterier.

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Sorbitolindhold

ASPAVELI 1080 mg indeholder 820 mg sorbitol i hvert hætteglas.

Patienter med arvet fructoseintolerans (HFI) må ikke tage/få dette lægemiddel.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Baseret på *in vitro* data har pegcetacoplan lavt potentiale for kliniske lægemiddelinteraktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Det anbefales, at kvinder i den fertile alder bruger sikker kontraception for at forhindre graviditet under behandling med pegcetacoplan og i mindst 8 uger efter den sidste dosis af pegcetacoplan. Anvendelse af pegcetacoplan kan overvejes til kvinder, som planlægger at blive gravide, efter en vurdering af risiciene og fordelene (se Graviditet).

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af pegcetacoplan til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Pegcetacoplan bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontraception.

Amning

Det er ukendt, om pegcetacoplan udskilles i human mælk. Potentialet for absorption og skade på det ammede barn er ukendt. Data fra dyreforsøg tyder på en lav udskillelse (mindre end 1 %, ikke farmakologisk signifikant) af pegcetacoplan i mælk fra aber (se pkt. 5.3). Det er usandsynligt, at et ammende barn ville have klinisk relevant eksponering.

Det anbefales at ophøre med amning under behandling med pegcetacoplan.

Fertilitet

Der foreligger ingen data fra dyr eller mennesker om virkningen af pegcetacoplan på fertilitet. I toksicitetsstudier var der ingen mikroskopiske abnormaliteter i reproduktionsorganerne hos han- og hunaber (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

ASPAVELI påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger hos patienter i behandling med pegcetacoplan var reaktioner på injektionsstedet: erythem på injektionsstedet, pruritus på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, blå mærker på injektionsstedet. Andre rapporterede bivirkninger hos mere end 10 % af patienterne under kliniske studier var infektion i øvre luftveje, diarré, hæmolyse, mavesmerter, hovedpine, træthed, pyreksi, hoste, urinvejsinfektion, vaccinationskomplikation, smerter i ekstremiteter, svimmelhed, artralgi og rygsmerter. De mest almindeligt rapporterede alvorlige bivirkninger var hæmolyse og sepsis.

Tabel over bivirkninger

Tabel 1 viser de observerede bivirkninger i kliniske studier og fra erfaring efter markedsføring med pegcetacoplan hos patienter med PNH. Bivirkningerne er anført efter systemorganklasse og hyppighed i henhold til MedDRA-konventionen: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$) eller sjælden ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), meget sjælden ($< 1/10\,000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1: Bivirkninger i kliniske studier¹ og fra erfaring efter markedsføring

MedDRA-systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Infektion i øvre luftveje Urinvejsinfektion
	Almindelig	Sepsis ² COVID-19 Gastrointestinal infektion Svampeinfektion Hudinfektion Oral infektion Øreinfection Infektion Luftvejsinfektion Virusinfektion Bakterieinfektion Vaginal infektion Øjeninfektion
	Ikke almindelig	Cervicitis Lyskeinfektion Lungebetændelse Absces i næse Tuberkulose Øsofageal candidiasis COVID-19 lungebetændelse Analabsces
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Hæmolyse
	Almindelig	Trombocytopeni Neutropeni
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Hypokaliæmi
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine Svimmelhed
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Hoste
	Almindelig	Dyspnø Epistaksis Orofaryngeale smerter Næsetilstopning
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Mavesmerter Diarré
	Almindelig	Kvalme
Hud og subkutane væv	Almindelig	Erythem Udslæt
	Ikke almindelig	Urticaria ³
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi Rygsmarter Smerter i ekstremitet
	Almindelig	Myalgi Muskelkramper
Nyre og urinveje	Almindelig	Akut nyreskade Kromaturi

MedDRA-systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Erythem på injektionsstedet Pruritus på injektionsstedet Hævelse på injektionsstedet Blå mærker på injektionsstedet Træthed Pyreksi Smerter på injektionsstedet
	Almindelig	Reaktion på injektionsstedet Induration på injektionsstedet
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjet alaninaminotransferase Forhøjet bilirubin
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Meget almindelig	Vaccinationskomplikation ⁴

¹Studierne APL2-308, APL2-302, APL2-202, APL2-CP-PNH- 204 og APL-CP0514 hos PNH-patienter.

Tilsvarende medicinske termer er grupperet, hvor det er passende, på basis af tilsvarende medicinsk koncept.

²Sepsis inkluderer et tilfælde af septisk shock.

²Estimeret fra erfaring efter markedsføring.

⁴Vaccinationskomplikationer var relateret til de obligatoriske vaccinationer.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner

Baseret på dets virkningsmekanisme kan brugen af pegcetacoplan potentielt øge risikoen for infektioner, især infektioner forårsaget af indkapslede bakterier inklusive *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* gruppe A, C, W, Y og B, og *Haemophilus influenzae* (se pkt. 4.4). Der blev ikke rapporteret alvorlig infektion forårsaget af indkapslede bakterier i løbet af APL2-302-studiet. 48 patienter fik en infektion i løbet af studiet. De hyppigste infektioner hos patienter behandlet med pegcetacoplan i løbet af APL2-302-studiet var infektion i øvre luftveje (28 tilfælde, 35 %). De fleste infektioner rapporteret hos patienter behandlet med pegcetacoplan i løbet af APL2-302-studiet var ikke alvorlige og primært af let intensitet. 10 patienter udviklede infektioner rapporteret som alvorlige, inklusive en patient, som døde på grund af COVID-19. De hyppigste alvorlige infektioner var sepsis (3 tilfælde) (som medførte seponering af pegcetacoplan hos en patient) og gastroenteritis (3 tilfælde), alle disse infektioner gik over. 11 patienter fik en infektion i løbet af APL2-308-studiet. Alle infektioner undtagen én blev rapporteret at være af let eller moderat intensitet. Én patient, som havde en infektion, udviklede septisk shock og døde.

Hæmolyse

19 patienter rapporterede hæmolyse i løbet af APL2-302-studiet hos patienter behandlet med pegcetacoplan. 7 tilfælde blev rapporteret som alvorlige, og 5 tilfælde medførte seponering af pegcetacoplan, og dosis af pegcetacoplan blev øget hos 10 patienter. Der var 3 tilfælde af hæmolyse i løbet af APL2-308-studiet hos patienter behandlet med pegcetacoplan. Ingen af disse tilfælde blev rapporteret som alvorlige eller førte til seponering af pegcetacoplan. Dosis af pegcetacoplan blev øget hos alle 3 patienter.

Immunogenicitet

Forekomst af anti-lægemiddel-antistof (ADA) (serokonverteret ADA eller *boosted* ADA fra præeksisterende niveau) var lav, og når den var til stede, havde den ingen betydelig påvirkning af farmakokinetik/farmakodynamik eller pegcetacoplans sikkerhedsprofil. I løbet af APL2-302- og APL2-308-studierne havde 3 ud af 126 patienter, der blev eksponeret for pegcetacoplan, bekræftede positive anti-pegcetacoplan peptidantistoffer. Alle 3 patienter testede også positive for neutraliserende antistof (NAb). NAb-respons havde ingen tilsyneladende indvirkning på farmakokinetik eller klinisk virkning. 18 ud af 126 patienter udviklede anti-PEG antistoffer; 9 var serokonverteringer og 9 var behandlings-*boosted*.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er hidtil ikke rapporteret tilfælde af overdosering. I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten monitoreres for tegn eller symptomer på bivirkninger og passende symptomatisk behandling iværksættes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, komplementhæmmere, ATC-kode: L04AJ03

Virkningsmekanisme

Pegcetacoplan er et symmetrisk molekyle, der består af to identiske pentadecapeptider, som er kovalent bundet til enderne af det lineære molekyle 40-kDa PEG. Peptiddelene binder til komplement C3, og udøver en bred hæmning af komplementkaskaden. 40-kDa PEG-delen giver forbedret opløselighed og længere opholdstid i kroppen efter administration af lægemidlet.

Pegcetacoplan binder til komplementproteinet C3 og dets aktiveringsfragment C3b med høj affinitet, hvorved kløvningen af C3 og generering af de efterfølgende effektorer af komplementaktivering reguleres. Ved PNH faciliteres ekstravaskulær hæmolyse (EVH) gennem C3b-opsonisering, mens intravaskulær hæmolyse (IVH) medieres gennem det efterfølgende membranattakkkompleks (MAC). Pegcetacoplan udøver bred regulering af komplementkaskaden ved at agere proksimalt for dannelse af både C3b og MAC, hvorved mekanismerne, der fører til EVH og IVH kontrolleres.

Farmakodynamisk virkning

I studie APL2-302 steg den gennemsnitlige C3-koncentration fra 0,94 g/l ved *baseline* til 3,83 g/l ved uge 16 i pegcetacoplan-gruppen og opretholdtes til og med uge 48. I studie APL2-308 steg den gennemsnitlige C3-koncentration fra 0,95 g/l ved *baseline* til 3,56 g/l ved uge 26.

I studie APL2-302 steg den gennemsnitlige procentdel af PNH røde blodlegemer af type II + III fra 66,80 % ved *baseline* til 93,85 % ved uge 16 og opretholdtes til og med uge 48. I studie APL2-308 steg den gennemsnitlige procentdel af PNH røde blodlegemer af type II + III fra 42,4 % ved *baseline* til 90,0 % ved uge 26.

I studie APL2-302 faldt den gennemsnitlige procentdel af PNH røde blodlegemer af type II + III med C3-deponering fra 17,73 % ved *baseline* til 0,20 % ved uge 16 og opretholdtes til og med uge 48. I studie APL2-308 faldt den gennemsnitlige procentdel af PNH røde blodlegemer af type II + III med C3-deponering fra 2,85 % ved *baseline* til 0,09 % ved uge 26.

Klinisk virkning og sikkerhed

Pegcetacopans virkning og sikkerhed hos patienter med PNH blev vurderet i to åbne, randomiserede, kontrollerede fase 3-studier: hos komplementhæmmer-erfarne patienter i studie APL2-302 og hos komplementhæmmer-naive patienter i studie APL2-308. I begge studier var pegcetacoplan-dosis 1 080 mg to gange ugentligt. Om nødvendigt kunne dosis justeres til 1 080 mg hver 3. dag.

Studie med komplementhæmmer-erfarne voksne patienter (APL2-3012)

Studie APL2-302 var et åbent, randomiseret studie med en 16-ugers periode, der blev kontrolleret med aktiv komparator, efterfulgt af en 32-ugers åben periode (*open label period*, - OLP). Dette studie indskrev patienter med PNH, som var blevet behandlet med en stabil dosis af eculizumab i mindst de forrige 3 måneder og som havde hæmoglobinniveauer $< 10,5$ g/dl. Egnede patienter indgik i en 4-ugers indkøringsperiode, hvor de modtog pegcetacoplan 1080 mg subkutant to gange ugentligt i tillæg til deres nuværende dosis af eculizumab. Patienterne blev dernæst randomiseret i forholdet 1:1 til at modtage enten 1080 mg pegcetacoplan to gange ugentligt eller deres nuværende dosis af eculizumab under hele varigheden af den 16-ugers randomiserede, kontrollerede periode (*randomized controlled period*, - RCP). Randomisering blev stratificeret baseret på antallet af transfusioner med pakkede røde blodlegemer (*packed red blood cell* - PRBC) inden for de 12 måneder inden dag -28 (< 4 ; ≥ 4) og trombocytal ved screening ($< 100\ 000/\text{mm}^3$; $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$). Patienter, som gennemførte RCP indgik i OLP-perioden, hvor alle patienter fik pegcetacoplan i op til 32 uger (patienter, som fik eculizumab i løbet af RCP-perioden, indgik i en 4-ugers indkøringsperiode inden skift til pegcetacoplan-monoterapi).

De primære og sekundære virkningsendepunkter blev vurderet ved uge 16. Det primære virkningsendepunkt var ændring fra *baseline* til uge 16 (under RCP) af hæmoglobinniveau. *Baseline* blev defineret som gennemsnittet af målinger inden den første dosis af pegcetacoplan (ved starten af indkøringsperioden). De vigtigste sekundære virkningsendepunkter var undgåelse af transfusion, defineret som andelen af patienter, som ikke havde behov for en transfusion under RCP, og ændring fra *baseline* til uge 16 i absolut retikulocytal (*absolute reticulocyte count* - ARC), LDH-niveau og FACIT-træthedsscore.

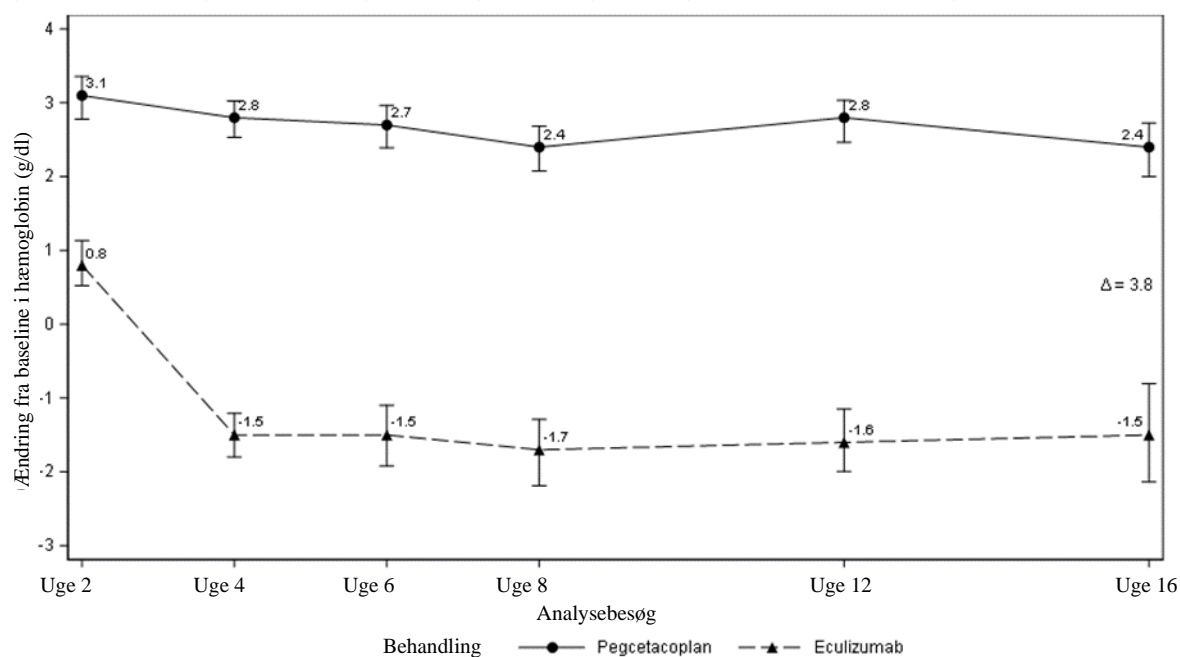
Der indgik i alt 80 patienter i indkøringsperioden. Ved afslutningen af indkøringsperioden var alle 80 patienter randomiserede, 41 til pegcetacoplan og 39 til eculizumab. Demografi og sygdomskaraktistika ved *baseline* var generelt velbalanceret mellem behandlingsgrupper (se tabel 2). I alt 38 patienter i gruppen, der blev behandlet med pegcetacoplan, og 39 patienter i eculizumab-gruppen, gennemførte RCP-perioden på 16-uger og fortsatte ind i den åbne 32-ugers periode. I alt 12 ud af 80 (15 %) patienter, som fik pegcetacoplan, udgik på grund af bivirkninger. I henhold til protokollen fik 15 patienter justeret deres dosis til 1 080 mg hver 3. dag. Tolv patienter blev evalueret for fordel, og 8 ud af de 12 patienter udviste fordel af dosisjusteringen.

Tabel 2: Patientdemografi og karakteristika ved *baseline* i studie APL2-302

Parameter	Statistik	Pegcetacoplan (N = 41)	Ecilizumab (N = 39)
Alder (år)	Gennemsnit (SD)	50,2 (16,3)	47,3 (15,8)
18-64 år	n (%)	31 (75,6)	32 (82,1)
≥ 65 år	n (%)	10 (24,4)	7 (17,9)
Dosisniveau for ecilizumab ved <i>baseline</i>			
Hver 2. uge i.v. 900 mg	n (%)	26 (63,4)	29 (74,4)
Hver 11. dag i.v. 900 mg	n (%)	1 (2,4)	1 (2,6)
Hver 2. uge i.v. 1 200 mg	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Hver 2. uge i.v. 1 500 mg	n (%)	2 (4,9)	0
Kvinde	n (%)	27 (65,9)	22 (56,4)
Tid siden diagnose for PNH (år) til dag -28	Gennemsnit (SD)	8,7 (7,4)	11,4 (9,7)
Hæmoglobinniveau (g/dl)	Gennemsnit (SD)	8,7 (1,1)	8,7 (0,9)
Retikulyttal ($10^9/l$)	Gennemsnit (SD)	218 (75,0)	216 (69,1)
LDH-niveau (U/l)	Gennemsnit (SD)	257,5 (97,6)	308,6 (284,8)
Total FACIT-træthed*	Gennemsnit (SD)	32,2 (11,4)	31,6 (12,5)
Antal transfusioner i de seneste 12 måneder inden dag -28	Gennemsnit (SD)	6,1 (7,3)	6,9 (7,7)
< 4	n (%)	20 (48,8)	16 (41,0)
≥ 4	n (%)	21 (51,2)	23 (59,0)
Trombocyttal ved screening ($10^9/l$)	Gennemsnit (SD)	167 (98,3)	147 (68,8)
Trombocyttal ved screening < 100 000/mm ³	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Trombocyttal ved screening ≥ 100 000/mm ³	n (%)	29 (70,7)	30 (76,9)
Tidligere aplastisk anæmi	n (%)	11 (26,8)	9 (23,1)
Tidligere myelodysplastisk syndrom	n (%)	1 (2,4)	2 (5,1)

*FACIT-træthed måles på en skala fra 0-52, hvor højere værdier indikerer mindre træthed.

Pegcetacoplan var bedre end ecilizumab for det primære endepunkt for hæmoglobinændring fra *baseline* ($P < 0,0001$).

Figur 1. Justeret gennemsnitlig ændring i hæmoglobin (g/dl) fra *baseline* til uge 16 i APL2-302

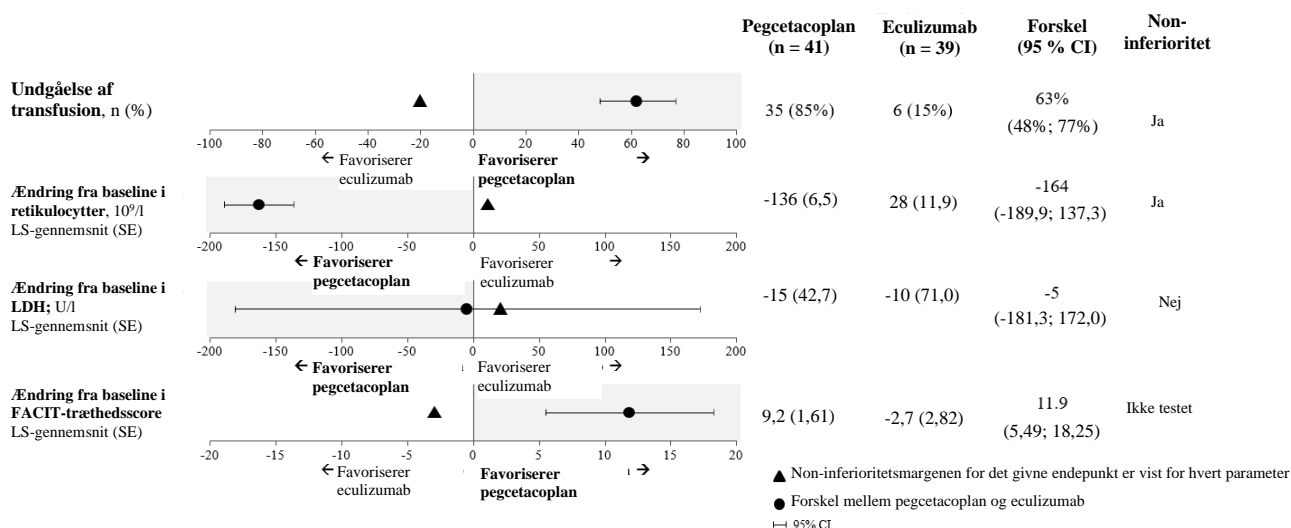
Non-inferioritet blev påvist i vigtige sekundære endepunkter for undgåelse af transfusion og ændring fra *baseline* i ARC.

Non-inferioritet blev ikke påvist i ændring fra *baseline* i LDH.

På grund af hierarkisk testning blev den statistiske testning for ændring fra *baseline* for FACIT-træthedsscore ikke formelt testet.

De justerede gennemsnit, behandlingsforskelle, konfidensintervaller og statiske analyser udført for de vigtigste sekundære endepunkter er vist i figur 2.

Figur 2. Analyse af de vigtigste sekundære endepunkter i APL2-302



Resultater var overensstemmende på tværs af alle understøttende analyser for de primære og vigtigste sekundære endepunkter, inklusive alle observerede data med data efter transfusion inkluderet.

Normalisering af hæmoglobin blev opnået hos 34 % af patienterne i pegcetacoplan-gruppen *versus* 0 % i eculizumab-gruppen ved uge 16. Normalisering af LDL blev opnået hos 71 % af patienterne i gruppen behandlet med pegcetacoplan *versus* 15 % i eculizumab-gruppen.

I alt 77 patienter indgik i den 32-ugers OLP-periode, hvor alle patienter fik pegcetacoplan, hvilket medførte en total eksponering på op til 48 uger. Resultaterne ved uge 48 var generelt i overensstemmelse med resultaterne ved uge 16 og understøtter vedvarende virkning.

Studie med komplementhæmmer-naive voksne patienter (APL2-308)

Study APL2-308 var et åbent, randomiseret, kontrolleret studie, der indskrev patienter med PNH, som ikke var blevet behandlet med en komplementhæmmer inden for 3 måneder før indskrivning og som havde hæmoglobinniveauer under den nedre normalgrænse (LLN, *lower limit of normal*). Egnede patienter blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få pegcetacoplan eller understøttende behandling (f.eks. transfusioner, kortikosteroider, tilskud såsom jern, folat og B12-vitamin), herefter kaldet kontrolarmen i hele varigheden af den 26-ugers behandlingsperiode.

Randomisering blev stratificeret baseret på antallet af transfusioner med pakkede røde blodlegemer (*packed red blood cells* - PRBC) inden for de 12 måneder inden dag -28 (< 4 ; ≥ 4). En patient, der var tildelt kontrolarmen, og som havde hæmoglobinniveauer ≥ 2 g/dl under *baseline* eller som havde en tromboembolisk hændelse associeret med PNH, kunne i henhold til protokollen når som helst skifte til pegcetacoplan i resten af studiets varighed.

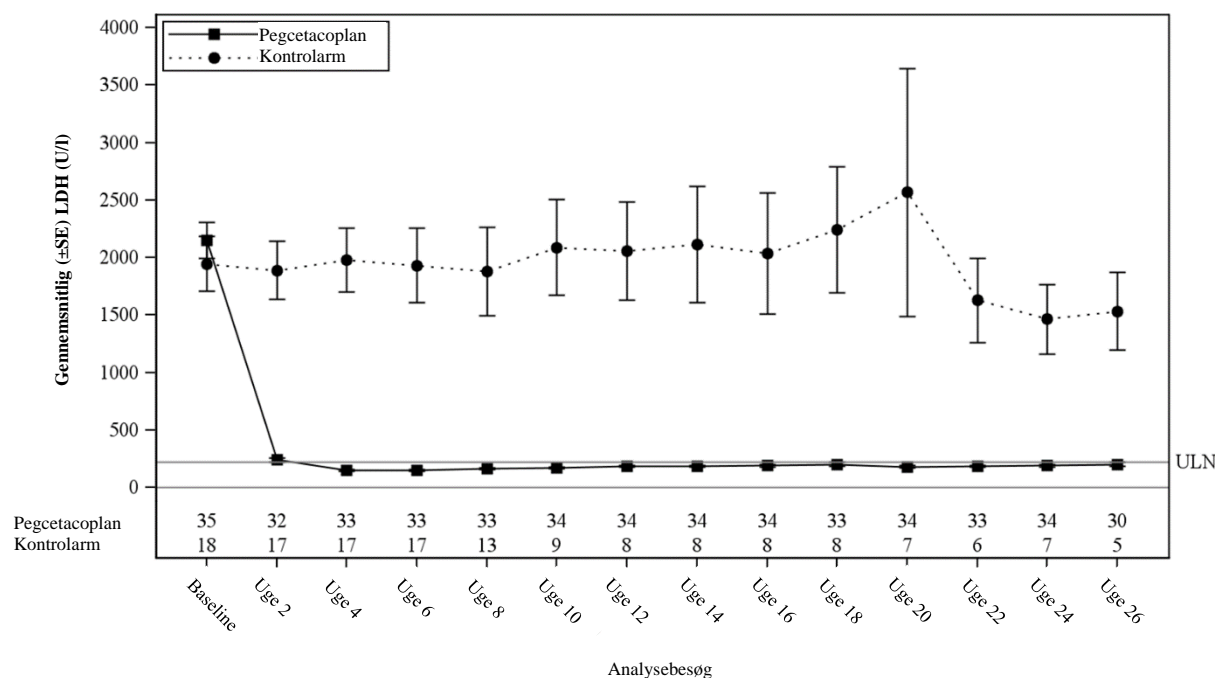
I alt 53 patienter blev randomiseret, 35 til pegcetacoplan og 18 patienter til kontrolarmen. Demografi og sygdomskaraktistika ved *baseline* var generelt velbalanceret mellem behandlingsarmene. Den gennemsnitlige alder var 42,2 år i pegcetacoplan-armen og 49,1 år i kontrolarmen. Det gennemsnitlige antal PRBC-transfusioner i de 12 måneder inden screening var 3,9 i pegcetacoplan-armen og 5,1 i kontrolarmen. 5 patienter i hver arm (14,3 % i pegcetacoplan-armen og 27,8 % i kontrolarmen) havde tidligere aplastisk anæmi. Yderlige værdier ved *baseline* var som følger: gennemsnitlige hæmoglobinniveauer ved *baseline* (pegcetacoplan-armen: 9,4 g/dl *versus* kontrolarmen, 8,7 g/dl), ARC-tal (pegcetacoplan-armen: $230,2 \times 10^9/l$ *versus* kontrolarmen: $180,3 \times 10^9/l$), LDH (pegcetacoplan-armen: 2 151,0 U/l *vs.* kontrolarmen: 1 945,9 U/l) og trombocytal (pegcetacoplan-armen: $191,4 \times 10^9/l$ *versus* kontrolarmen: $125,5 \times 10^9/l$). 11 ud af 18 patienter randomiseret til kontrolarmen skiftede til pegcetacoplan, da deres hæmoglobinniveauer faldt med ≥ 2 g/dl under *baseline*. Ud af de 53 randomiserede patienter fik 52 (97,8 %) profylaktisk behandling med antibiotika i henhold til lokale retningslinjer for ordination.

De primære og sekundære virkningsendepunkter blev vurderet ved uge 26. De to co-primære virkningsendepunkter var hæmoglobinstabilisering, defineret som undgåelse af et > 1 g/dl fald i hæmoglobinkoncentration fra *baseline* ved fravær af transfusion, og ændring i LDH-koncentration fra *baseline*.

I gruppen behandlet med pegcetacoplan opnåede 30 ud af 35 patienter (85,7 %) hæmoglobinstabilisering *versus* 0 patienter i kontrolarmen. Den justerede forskel mellem pegcetacoplan og kontrolarmen var 73,1 % (95 % CI, 57,2 %; 89,0 %, $p < 0,0001$).

Gennemsnitlige (SE) ændringer efter mindste kvadraters metode (LS) fra *baseline* i LDH-koncentration ved uge 26 var -1 870 U/l i gruppen behandlet med pegcetacoplan *versus* -400 U/l i kontrolarmen ($p < 0,0001$). Forskellen mellem pegcetacoplan og kontrolarmen var -1 470 (95 % CI, -2113; -827). Behandlingsforskelle mellem pegcetacoplan og kontrolarmen var evident ved uge 2 og blev opretholdt til og med uge 26 (figur 3). LDH-koncentrationer i kontrolarmen forblev forhøjede.

Figur 3. Gennemsnitlig (\pm SE) LDH-koncentration (U/l) over tid pr. behandlingsgruppe i studie APL2-308



Hvad angår de udvalgte vigtigste sekundære virkningsendepunkter for hæmoglobinrespons i fravær af transfusioner, ændring i hæmoglobinniveau og ændring i ARC, udviste gruppen behandlet med pegcetacoplan en signifikant behandlingsforskel *versus* kontrolarmen (tabel 3).

Tabel 3: Vigtigste sekundære endepunktsanalyse i studie APL2-308

Parameter	Pegcetacoplan (N = 35)	Kontrolarm (N = 18)	Forskel (95 % CI) p-værdi
Hæmoglobinrespons i fravær af transfusioner ^a n (%)	25 (71 %)	1 (6 %)	54 % (34 %; 74 %) p < 0,0001
Ændring fra <i>baseline</i> til uge 26 i hæmoglobinniveau (g/dl) LS-gennemsnit (SE)	2,9 (0,38)	0,3 (0,76)	2,7 (1,0; 4,4)
Ændring fra <i>baseline</i> til uge 26 i ARC (10 ⁹ /l) LS-gennemsnit (SE)	-123 (9,2)	-19 (25,2)	-104 (-159; -49)

^a Hæmoglobinresponsen var defineret som en ≥ 1 g/dl stigning i hæmoglobin fra *baseline* ved uge 26. ARC = Absolut reticulocytal, CI = konfidensinterval, LS = Mindste kvadrater, SE = standardfejl

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med ASPAVELI i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med paroxysmisk nokturn hæmoglobinuri (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Pegcetacoplan administreres gennem subkutan infusion, og absorberes gradvist i den systemiske cirkulation med en median T_{\max} mellem 108 og 144 timer (4,5 til 6,0 dage) efter en enkelt subkutan dosis til raske frivillige. *Steady-state*-serumkoncentrationer efter dosering to gange ugentligt med 1080 mg hos patienter med PNH blev opnået ca. 4 til 6 uger efter den første dosis. Hos komplementhæmmer-erfarne patienter (studie APL2-302) lå de geometriske gennemsnitlige (% CV) *steady-state*-serumkoncentrationer mellem 655 (18,6 %) og 706 (15,1 %) µg/ml hos patienter, der blev behandlet i 16 uger. *Steady-state*-koncentrationer hos de patienter (n = 22), som fortsat fik pegcetacoplan op til uge 48 var 623 µg/ml (39,7 %), hvilket indikerer vedvarende terapeutiske koncentrationer af pegcetacoplan til og med uge 48. Hos komplementhæmmer-naive patienter (studie APL2-308) var de geometriske (% CV) *steady-state*-serumkoncentrationer ved uge 26 744 µg/ml (25,5 %) med dosering to gange ugentligt. Biotilgængeligheden af en subkutan dosis af pegcetacoplan estimeres at være 76 % baseret på en populations-PK-analyse.

Fordeling

Det gennemsnitlige (% CV) fordelingsvolumen for pegcetacoplan er ca. 3,98 l (32 %) hos patienter med PNH baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse.

Metabolisme/elimination

Baseret på dens PEGylerede peptidstruktur forventes metabolismen for pegcetacoplan at ske via kataboliske *pathways* og nedbrydes til små peptider, aminosyrer og PEG. Resultater af et radiomærket studie med cynomolgus-aber tyder på, at den primære eliminationsvej for den mærkede del af peptidet er gennem udskillelse i urinen. Eliminationen af PEG blev ikke undersøgt, men den vides at ske ved udskillelse i nyrerne.

Pegcetacoplan viste ingen hæmning eller induktion af de testede CYP-enzym-isoformere som påvist fra resultaterne af *in vitro*-studier. Pegcetacoplan var hverken et substrat eller en hæmmer af optag eller efflukstransportere hos mennesker.

Efter flere subkutane doser pegcetacoplan hos patienter med PNH er den gennemsnitlige (% CV) *clearance* 0,015 l/t (30 %), og den mediane effektive eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) er 8,6 dage som estimeret af den populationsfarmakokinetiske analyse.

Linearitet/non-linearitet

Eksposering for pegcetacoplan stiger på en dosisproportional måde fra 45 til 1440 mg.

Særlige populationer

Der blev ikke identificeret påvirkning af farmakokinetikken af pegcetacoplan med alder (19-81 år), race eller køn baseret på resultaterne af den populationsfarmakokinetiske analyse.

Sammenlignet med en referencepatient på 70 kg forventes den gennemsnitlige koncentration ved *steady-state* at være omtrent 20 % højere hos patienter med en kropsvægt på 50 kg. Patienter, der vejer 40 kg, forventes at have en 45 % højere gennemsnitlig koncentration. Der er minimale data tilgængelige for pegcetacopans sikkerhedsprofil for patienter med en kropsvægt under 50 kg.

Ældre

Der blev ikke observeret tydelige aldersrelaterede forskelle i disse studier, men antallet af patienter i alderen over 65 år er ikke tilstrækkeligt til at afgøre, om de responderer anderledes end yngre patienter. Se pkt. 4.2.

Nedsat nyrefunktion

I et studie med 8 patienter med svært nedsat nyrefunktion, defineret som kreatinin-*clearance* (CrCl) under 30 ml/min ved hjælp af Cockcroft-Gault-formlen (med 4 patienter med værdier under 20 ml/min), havde nedsat nyrefunktion ingen effekt på farmakokinetikken for en enkelt 270 mg dosis af pegcetacoplan. Der er minimale data for patienter med PNH med nedsat nyrefunktion, som har fået administreret den kliniske dosis på 1 080 mg to gange ugentligt. Der foreligger ingen kliniske data for anvendelse af pegcetacoplan hos patienter med ESRD, som kræver hæmodialyse. Se pkt. 4.2.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

In vitro og *in vivo* toksikologiske data viser ingen toksicitet af særlig bekymring for mennesker. Virkning observeret hos dyr ved eksponeringsniveauer svarende til kliniske eksponeringsniveauer beskrives herunder. Disse virkninger blev ikke observeret i kliniske studier.

Dyrereproduktion

Behandling med pegcetacoplan hos gravide cynomolgus-aber ved en subkutan dosis på 28 mg/kg/dag (2,9 gange den humane *steady-state* C_{max}) fra gestationsperioden til fødslen resulterede i en statistisk signifikant stigning i aborter eller dødfødsel. Der blev ikke observeret nogen maternal toksicitet eller teratogen virkning hos afkom født til tiden. Der blev heller ikke observeret fosterudviklingsskader hos spædbørn op til 6 måneder postpartum. Systemisk eksponering for pegcetacoplan blev påvist hos fostre fra aber behandlet med 28 mg/kg/dag fra organogenesen til andet trimester, men eksponeringen var minimal (mindre end 1 %, ikke farmakologisk signifikant).

Karcinogenet potentiale

Der er ikke udført langtidsstudier af karcinogenet potentiale for pegcetacoplan hos dyr.

Genotoksicitet

Pegcetacoplan var ikke mutagen, når det blev testet i *in vitro* bakteriel revers mutationstests (Ames-analyse) og var ikke genotoksisk i en *in vitro* analyse i humane Tk6-celler eller i en *in vivo* mikronukleus-analyse hos mus.

Dyretoksikologi

Der blev udført gentagne dosisstudier hos kaniner og cynomolgus-aber med daglige subkutane doser af pegcetacoplan op til 7 gange den humane dosis (1080 mg to gange ugentligt). Histologiske fund hos begge arter inkluderede dosisafhængig epitelial vakuolation og infiltrater af vakuolerede makrofager i adskillige væv. Disse fund er blevet associeret med store kumulative doser af langkædet PEG i andre mærkede PEGylerede lægemidler, og de var uden klinisk konsekvens og ansås ikke for at være negative. Reversibilitet blev ikke påvist i dyreforsøg med pegcetacoplan efter en måned og blev ikke evalueret i en længere tidsperiode. Data fra litteraturen tyder på reversibilitet af PEG-vakuoler.

Renal tubulær nedbrydning blev observeret mikroskopisk hos begge arter ved eksponeringer (C_{\max} og AUC), der var mindre end eller sammenlignelige med den humane dosis og var minimal og ikke progressiv mellem 4 ugers og 9 måneder daglig administration af pegcetacoplan. Der blev ikke observeret tydelige tegn på nyredysfunktion hos dyr, men den kliniske signifikans og funktionelle konsekvens for disse fund er ukendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Sorbitol (E 420)
Vandfri eddikesyre
Natriumacetat trihydrat
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligneligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Et type I-hætteglas med en prop (chlorbutyl eller brombutyl), og en forsegling (aluminium) med et *flip-off* låg (polypropylen) indeholdende 54 mg/ml steril opløsning.

Hver enkeltpakning indeholder 1 hætteglas.

Multipakninger indeholdende 8 (8 pakninger med 1) hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

ASPAVELI leveres som en opløsning, der er klar til brug i hætteglas til engangsbrug. Da opløsningen ikke indeholder et konserveringsmiddel, skal dette lægemiddel infunderes umiddelbart efter klargøring af sprøjten.

ASPAVELI er en klar, farveløs til svagt gullig vandig opløsning. Den må ikke anvendes, hvis væsken ser uklar ud, indeholder partikler eller er mørkegul.

Lad altid hætteglasset nå stuetemperatur i ca. 30 minutter inden brug.

Tag det beskyttende flip-låg af hætteglasset, så den midterste del af hætteglassets grå gummiprop blotlægges. Rengør proppen med en ny spritserviet, og lad proppen tørre. Må ikke anvendes, hvis det beskyttende flip-låg mangler eller er beskadiget.

Mulighed 1: Hvis der bruges en overførselsenhed uden nål (f.eks. en hætteglasadapter), skal anvisningerne fra fremstilleren af enheden følges.

Mulighed 2: Hvis overførslen foretages med anvendelse af en overførselsnål og en sprøjte, skal nedenstående anvisninger følges:

- Sæt en steril overførselsnål på en steril sprøjte.
- Træk stemplet tilbage for at fylde sprøjten med luft, hvilket vil være ca. 20 ml.
- Sørg for, at hætteglasset er i opret stilling. Hætteglasset må ikke vendes nedad.
- Tryk den luftfyldte sprøjte med påsat overførselsnål gennem midten af proppen på hætteglasset.
- Spidsen af overførselsnålen må ikke være i opløsningen for at undgå at danne bobler.
- Tryk forsigtigt luften fra sprøjten ind i hætteglasset. Dette vil injicere luften fra sprøjten ind i hætteglasset.
- Vend hætteglasset om.
- Træk langsomt i stemplet, mens overførselsnålen spids er i opløsningen, så sprøjten fyldes med al væsken.
- Fjern den fyldte sprøjte og overførselsnålen fra hætteglasset.
- Sæt ikke låget tilbage på overførselsnålen. Skru nålen af og kassér den i kanylebeholderen.

Følg anvisningerne i klargøring af infusionspumpen og slangen fra fremstilleren af enheden.

Potentielle infusionsområder inkluderer maven, lårene, hofterne eller overarmene. Skift infusionssted fra den ene infusion til den anden. Hvis der er flere infusionssteder, skal de være mindst 7,5 cm fra hinanden.

Den typiske infusionstid er ca. 30 minutter (hvis der bruges to steder) eller ca. 60 minutter (hvis der bruges et sted).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 13. december 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller(de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden markedsføring af ASPAVELI i hver medlemsstat blive enig med den nationale kompetente myndighed om indhold og format af programmet for undervisning og den kontrollerede distribution, herunder kommunikationsmedier, distributionsformer og ethvert andet aspekt af programmet.

Programmet for undervisning og kontrolleret distribution har til formål at:

- Sikre, at patienter modtager vaccinationer mod *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* og *H. influenzae* mindst 2 uger inden start af behandling med ASPAVELI.
- Sikre, at patienter, som ikke kan vente 2 uger inden start af behandling med ASPAVELI modtager bredspektrede antibiotika indtil 2 uger efter modtagelse af vaccinerne

- Sikre, at ASPAVELI kun udleveres efter skriftlig bekræftelse af, at patienten har modtaget vaccination mod *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* og *H. influenzae*, og/eller modtager profylaktiske antibiotika i overensstemmelse med nationale retningslinjer
- Sikre, at ordinerende læger eller farmaceuter modtager årlige påmindelser om obligatoriske nye vaccinationer i overensstemmelse med nuværende nationale retningslinjer for vaccination (inklusive *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* og *H. influenzae*)
- Give information om tegn og symptomer på alvorlige infektioner til læge og sundhedspersoner og patienter
- Sikre, at ordinerende læger udleverer indlægssedlen og patientkortet til patienter og forklarer de primære risici ved ASPAVELI ved hjælp af disse materialer
- Sikre, at patienter, som oplever symptomer på alvorlige infektioner, søger akut lægehjælp og viser deres patientkort til den behandlende læge og sundhedspersoner.
- Undervise ordinerende læger og patienter om risikoen for IVH efter seponering af lægemidlet og udsættelse af administration og nødvendigheden af at opretholde effektiv behandling med komplementhæmmer
- Undervise ordinerende læger om risikoen for potentiel langsigtet virkning af PEG-akkumulering og anbefalingen om at overvåge efter klinisk indikation, inklusive grundig laboratorietestning.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i alle medlemsstater, hvor ASPAVELI markedsføres, sikre, at alle læger og sundhedspersoner og patienter/omsorgsgivere, som forventes at ordinere eller anvende ASPAVELI har adgang til/får udleveret følgende undervisningspakke:

- Undervisningsmateriale til læger
- Informationspakke til patienter

Undervisningsmaterialer til læger:

- Produktresumé
- Vejledning til læger og sundhedspersoner
- Patientkort
- **Vejledning til læger og sundhedspersoner:**
 - Behandling med ASPAVELI kan øge risikoen for alvorlige infektioner med indkapslede bakterier.
 - Patienter skal være vaccineret mod *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* og *H. influenzae* og/eller få profylaktiske antibiotika.
 - Årlig påmindelse om obligatoriske nye vaccinationer (i overensstemmelse med nuværende nationale vaccinationsretningslinjer).
 - Risiko for IVH efter seponering af lægemidlet og udsættelse af administration, dets kriterier, den påkrævede monitorering efter behandling og den foreslåede håndtering.
 - Risiko for potentiel langsigtet virkning af PEG-akkumulering og anbefalingen om at overvåge efter klinisk indikation, inklusive grundig laboratorietestning.
 - Nødvendigheden af at undervise patienter/omsorgsgivere i følgende:
 - risiciene ved behandling med ASPAVELI
 - tegn og symptomer på alvorlige infektioner, overfølsomhedsreaktioner og hvilken handling, der skal iværksættes
 - vejledningen til patienten/omsorgsgiveren og dets indhold
 - at det er påkrævet at bære patientkortet samt fortælle lægen, at han/hun modtager behandling med ASPAVELI
 - kravet om vaccinationer/profylaktiske antibiotika
 - deltagelse i PASS
 - Instruktioner i håndtering af mulige bivirkninger.
 - Information om PASS, vigtigheden af at bidrage til et sådant studie og vejledning i inddragelse af patienter.
 - Bemærkninger om vigtigheden af at rapportere specifikke bivirkninger, dvs.: alvorlige infektioner, alvorlige overfølsomhedsreaktioner og risiko for IVH efter seponering af lægemidlet.

- **Patientkort:**

- En advarselsmeddelelse til læger og sundhedspersoner, der behandler patienten til enhver tid, herunder ved akut behandling, om, at patienten anvender ASPAVELI.
- Tegn eller symptomer på alvorlige infektioner og en advarsel om at søge øjeblikkelig lægehjælp ved disse tegn eller symptomer.
- Kontaktoplysninger om lægen, der ordinerer ASPAVELI.

Informationspakke til patienter:

- Indlægsseddel til patient
- Vejledning til patient/omsorgsperson

- **Vejledning til patient/omsorgsgiver:**

- Behandling med ASPAVELI kan øge risikoen for alvorlige infektioner med indkapslede bakterier, alvorlige overfølsomhedsreaktioner og risiko for IVH efter seponering af lægemidlet.
- En beskrivelse af tegn og symptomer på alvorlige infektioner, overfølsomhedsreaktioner, IVH efter seponering af lægemidlet og nødvendigheden af at søge akut lægehjælp på det nærmeste hospital.
- Vigtigheden af vaccination inden behandling med ASPAVELI og/eller at få profylaktiske antibiotika.
- Årlig påmindelse af obligatoriske nye vaccinationer (i overensstemmelse med nuværende nationale vaccinationsretningslinjer).
- Detaljeret beskrivelse af de anvendte modaliteter for selvadministration af ASPAVELI.
- Anbefaling for anvendelse af sikker kontraception til kvinder i den fertile alder.
- Bemærkninger om vigtigheden af at rapportere specifikke bivirkninger, dvs.: alvorlige infektioner, alvorlige overfølsomhedsreaktioner og risikoen for IVH efter seponering af lægemidlet.
- Instruktioner i, hvordan patienten tilgår videoen om selvbehandling på alle internetenheder.
- Deltagelse i PASS.

Årlig påmindelse om obligatoriske nye vaccinationer

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sende en årlig påmindelse til ordinerende læger eller farmaceuter, som ordinerer/udleverer ASPAVELI, om at den ordinerende læge/farmaceuten skal kontrollere, om en ny vaccination mod *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* og *H. influenzae* er påkrævet for sine patienter i behandling med ASPAVELI i overensstemmelse med nationale vaccinationsretningslinjer.

System til kontrolleret distribution

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at der er et system på plads i hver medlemsstat, hvor ASPAVELI markedsføres, som har til formål at kontrollere distributionen ud over det rutinemæssige niveau for risikominimeringsforanstaltninger. Følgende krav skal være opfyldt, inden produktet udleveres.

- Indsendelse af skriftlig bekræftelse, eller tilsvarende i henhold til gældende national lovgivning, af patientens vaccination mod *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* og *H. influenzae* og/eller profylaktisk antibiotikabehandling i overensstemmelse med nationale vaccinationsretningslinjer.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE INDEHOLDENDE 1 HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ASPAVELI 1080 mg infusionsvæske, opløsning
pegcetacoplan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert 20 ml hætteglas indeholder 1080 mg pegcetacoplan (54 mg/ml)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: sorbitol, vandfri eddikesyre, natriumacetat trihydrat, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Til subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn,

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1595/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

ASPAVELI 1080 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE INDEHOLDENDE 8 HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ASPAVELI 1080 mg infusionsvæske, opløsning
pegcetacoplan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert 20 ml hætteglas indeholder 1080 mg pegcetacoplan (54 mg/ml)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: sorbitol, vandfri eddikesyre, natriumacetat trihydrat, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning
8 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Til subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn,

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1595/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

ASPAVELI 1080 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**INDRE ÆSKE INDEHOLDENDE 1 HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ASPAVELI 1080 mg infusionsvæske, opløsning
pegcetacoplan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert 20 ml hætteglas indeholder 1080 mg pegcetacoplan (54 mg/ml)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas. Komponent af en multipakning, kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Til subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN****7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1595/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

ASPAVELI 1080 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ASPAVELI 1080 mg infusionsvæske, opløsning
pegcetacoplan
Til subkutan anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

20 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

ASPAVELI 1080 mg infusionsvæske, opløsning pegcetacoplan

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ASPAVELI
3. Sådan skal du bruge ASPAVELI
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er ASPAVELI

ASPAVELI er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof pegcetacoplan. Pegcetacoplan er udviklet til at fastgøre sig på C3-komplementproteinet, hvilket er en del af kroppens immunforsvar, kaldet 'komplementsystemet'. Pegcetacoplan forhindrer kroppens immunsystem i at ødelægge dine røde blodlegemer.

Hvad anvendes ASPAVELI til

ASPAVELI anvendes til behandling af voksne patienter med en sygdom kaldet paroxysmisk nokturn hæmoglobinuri (PNH), som har anæmi som følge af denne sygdom.

Hos patienter med PNH er 'komplementsystemet' overaktivt, og det angriber patienternes røde blodlegemer, hvilket kan medføre lavt antal blodlegemer (anæmi), træthed, nedsat funktionsevne, smerter, mavesmerter, mørk urin, stakåndethed, synkebesvær, erektil dysfunktion (impotens) og blodpropdannelse. Ved at angribe og blokere C3-proteinet kan dette lægemiddel stoppe komplementsystemet, så de ikke angriber de røde blodlegemer, og derved kontrollere sygdomssymptomerne. Det er påvist, at dette lægemiddel øger antallet af røde blodlegemer (reducerer anæmi), hvilket kan forbedre disse symptomer.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ASPAVELI

Brug ikke ASPAVELI

- hvis du er overfølsom over for pegcetacoplan eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- Hvis du har en infektion forårsaget af såkaldte indkapslede bakterier.

- Hvis du ikke er vaccineret mod *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae*.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger ASPAVELI.

Symptomer på infektion

Fortæl det til din læge, hvis du har en infektion, inden du starter med ASPAVELI.

Da dette lægemiddel fokuserer på komplementsystemet, som er en del af kroppens forsvar mod infektion, øges din risiko for infektioner, herunder infektioner forårsaget af de såkaldte indkapslede bakterier, såsom *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* og *Haemophilus influenzae*, når du bruger dette lægemiddel. Det er alvorlige infektioner, som påvirker din næse, hals og dine lunger eller hjernehinden, og de kan sprede sig i blodet og hele kroppen.

Tal med din læge, inden du starter på ASPAVELI, for at være sikker på, at du får vaccination mod *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* og *Haemophilus influenzae*, hvis du ikke tidligere har fået disse vacciner. Du skal muligvis have yderligere vaccinationer, selvom du tidligere har fået disse vacciner, inden du starter på dette lægemiddel. Disse vaccinationer skal gives mindst 2 uger før påbegyndelse af behandlingen. Din læge vil ordinere antibiotika for at reducere risikoen for infektion i 2 uger efter, at du er blevet vaccineret, hvis du ikke kan vaccineres 2 uger før påbegyndelse af behandlingen. Din læge vil observere dig nøje for symptomer på infektion efter vaccinationen.

Infektionssymptomer

Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever nogle af følgende symptomer:

- hovedpine og feber
- feber og udslæt
- feber med eller uden kulderystelser eller kuldegysen
- stakåndethed
- høj puls
- klam hud
- hovedpine med nakke- eller rygstivhed
- hovedpine med kvalme (du føler dig utilpas) eller opkastning
- lysfølsomhed
- muskelsmerter med influenzalignende symptomer
- forvirring
- store smerter eller ubehag

Sørg for at holde dig ajour med dine vaccinationer. Du skal være klar over, at vacciner nedsætter risikoen for alvorlige infektioner, men de forhindrer ikke alle alvorlige infektioner. Afhængigt af nationale retningslinjer kan lægen finde det nødvendigt med supplerende foranstaltninger, f.eks. antibiotika til at forebygge infektion.

Allergiske reaktioner

Nogle patienter kan opleve allergiske reaktioner. I tilfælde af en alvorlig allergisk reaktion skal du stoppe med infusionen af ASPAVELI, og du skal søge øjeblikkelig lægehjælp. En alvorlig allergisk reaktion kan være åndenød, brystsmerter eller trykken for brystet og/eller svimmelhed, svær hudkløe eller hævede vabler på huden, hævelse i ansigtet, læberne, tungen og/eller halsen, som kan gøre det vanskeligt at synke.

Reaktioner på injektionsstedet

Der er observeret reaktioner på injektionsstedet med brugen af ASPAVELI. Du skal have passende træning i korrekt injektionsteknik inden selvadministration.

Laboratorieovervågning

Under behandlingen med ASPAVELI vil din læge foretage regelmæssige kontrolundersøgelser, herunder blodprøver for niveau af laktatdehydrogenase (LDH) og tests af nyrefunktionen, og lægen kan justere din dosis efter behov.

Virkning på laboratorietests

Brug af silica-reagenser i koagulationstests skal undgås, da det kan resultere i en kunstigt forlænget aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT).

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 18 år, da der ikke foreligger data om dets sikkerhed og effekt hos denne gruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med ASPAVELI

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Graviditet, amning og frugtbarhedKvinder i den fertile alder

Lægemidlets virkning på det ufødte barn er ukendt. Det anbefales at anvende sikker kontraception under behandlingen og op til 8 uger efter behandlingen af kvinder, som kan blive gravide. Du skal spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet/amning

ASPAVELI bør ikke anvendes under graviditet og amning. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

ASPAVELI indeholder sorbitol

Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis din læge har fortalt dig, at du har intolerance over for nogle sukkerarter, eller hvis du er blevet diagnosticeret med arvelig fructoseintolerans (HFI), en sjælden genetisk lidelse, hvor en person ikke kan nedbryde fructose, skal du tale med din læge, før du tager eller får dette lægemiddel.

ASPAVELI indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge ASPAVELI

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Din læge vil gennemgå din journal mindst 2 uger inden, du starter behandling med dette lægemiddel, og du skal måske have én eller flere vaccinationer. Din læge vil ordinere antibiotika for at reducere risikoen for infektion i 2 uger efter, at du er blevet vaccineret, hvis du ikke kan vaccineres mindst 2 uger før påbegyndelse af behandlingen med ASPAVELI.

Dosis

Den anbefalede initialdosis for voksne med PNH er 1080 mg to gange ugentligt. Du skal tage den to gange ugentlige dosis på dag 1 og dag 4 i hver behandlingsuge.

Hvis du skifter til ASPAVELI fra en anden type PNH-lægemiddel, kaldet en C5-hæmmer, skal du tage ASPAVELI i tillæg til din nuværende dosis af C5-hæmmer som ordineret i 4 uger. Efter 4 uger skal du stoppe med at tage din C5-hæmmer.

Dosis eller doseringsinterval må ikke ændres uden at rådføre dig med din læge. Din læge kan justere din dosis til 1080 mg hver tredje dag (f.eks. dag 1, dag 4, dag 7, dag 10, dag 13 og så videre), hvis relevant. Kontakt din læge snarest muligt, hvis du tror, at du har glemt en dosis.

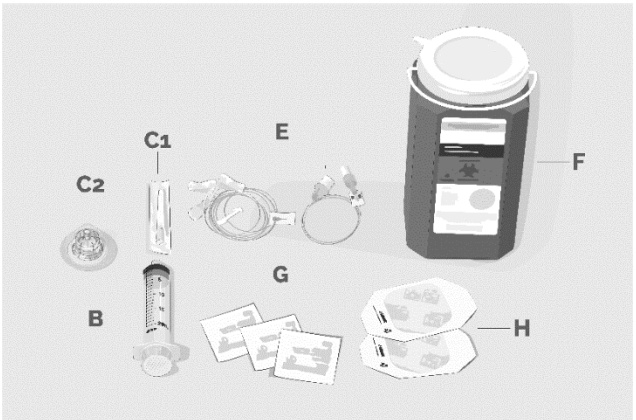
Anvendelsesmåde og administrationsvej


ASPAVELI er beregnet til at gives som en infusion (drop) under huden med en infusionspumpe. Du vil få de første doser lægemiddel af sundhedspersonale på en klinik eller et behandlingscenter. Hvis behandlingen går godt, vil din læge måske tale med dig om, at du muligvis selv kan indgive lægemidlet hjemme. Hvis det er relevant, vil en sundhedsperson lære dig eller en omsorgsgiver, hvordan du skal give infusionen til dig selv.

Infusionshastighed(er)

Den typiske infusionstid er ca. 30 minutter, hvis du bruger 2 infusionssteder eller ca. 60 minutter, hvis du bruger 1 infusionssted. Infusionen skal startes straks efter, at lægemidlet er trukket ind i sprøjten, og fuldføres inden for 2 timer efter klargøring af sprøjten.

Brugsanvisning

Trin 1	Klargør til infusionen Inden du starter: <ol style="list-style-type: none"> 1. Tag en æske med et enkelt hætteglas ud af køleskabet. Bevar hætteglasset i æsken ved stuetemperatur, og lad det varme op i ca. 30 minutter. <ol style="list-style-type: none"> a. Forsøg ikke at accelerere opvarmningsprocessen med brug af en mikroovn eller anden varmekilde. 2. Find en flad arbejdsflade, f.eks. et bord med god belysning. 3. Saml dit udstyr (figur 1): <ol style="list-style-type: none"> A. Infusionspumpe med sprøjtesystem og anvisningerne fra fremstilleren (ikke vist) B. Kompatibel sprøjte C1. Overførselsnål ELLER C2. Overførselsenhed uden nål til at trække produktet op fra hætteglasset D. Infusionssæt (ikke vist; varierer afhængigt af anvisningerne fra fremstilleren af enheden) E. Infusionsslange og Y-konnektor (hvis nødvendigt) F. Kanylebeholder G. Spritservietter H. Gaze og tape, eller transparent forbindelse 	<p>Figur 1 Eksempel på udstyr</p> 
	Rengør din arbejdsflade grundigt med en spritserviet.	
	Vask dine hænder grundigt med sæbe og vand. Tør hænderne.	

Trin 2	<p>Tjek hætteglasset og væsken</p> <p>Tag hætteglasset ud af æsken. Undersøg væsken i hætteglasset omhyggeligt. ASPAVELI er en klar, farveløs til svagt gullig væske. Kontrollér for partikler eller farveændringer (figur 2).</p> <p>Brug ikke hætteglasset, hvis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Væsken ser uklar ud, indeholder partikler eller er mørkegul. • Det beskyttende flip-låg mangler eller er beskadiget. • Udløbsdatoen (EXP) på etiketten er overskredet. 	<p>Figur 2</p> 
---------------	--	--

Trin 3**Klargør og fyld sprøjten**

Tag det beskyttende flip-låg af hætteglasset, så den midterste del af hætteglassets grå gummiprop blotlægges (figur 3). Smid låget væk.

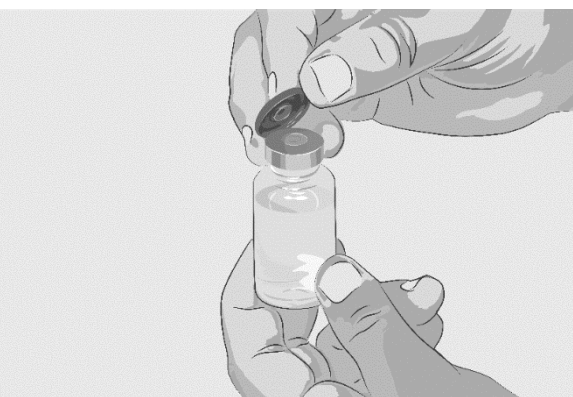
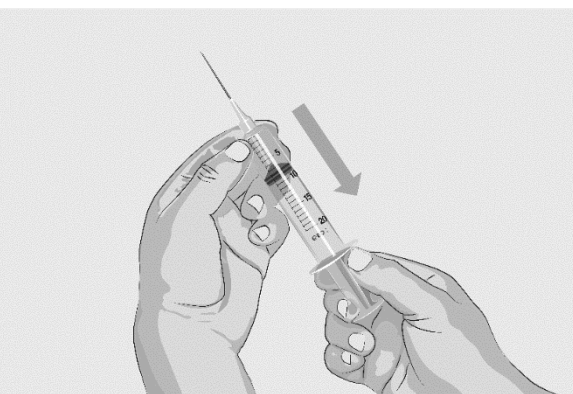
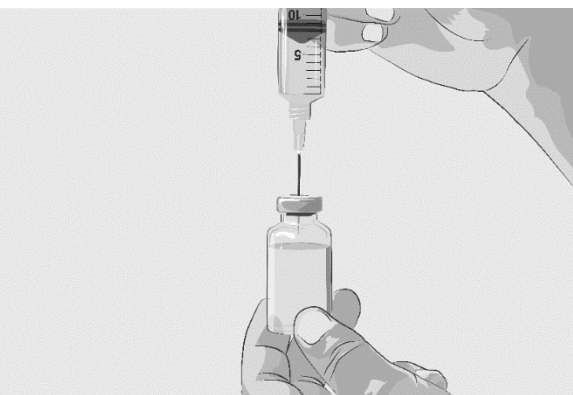
Rengør proppen med en ny spritserviet, og lad proppen tørre.

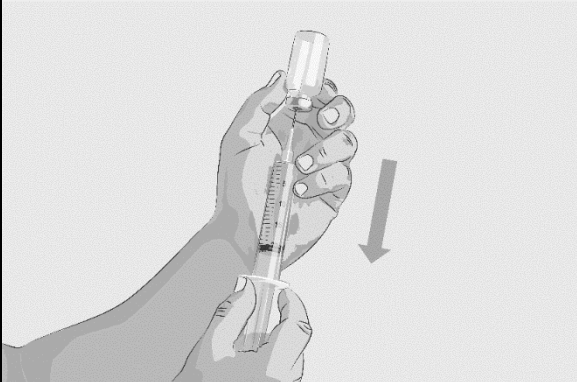
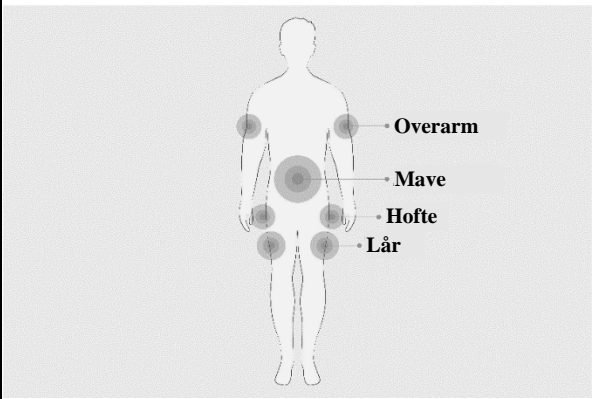
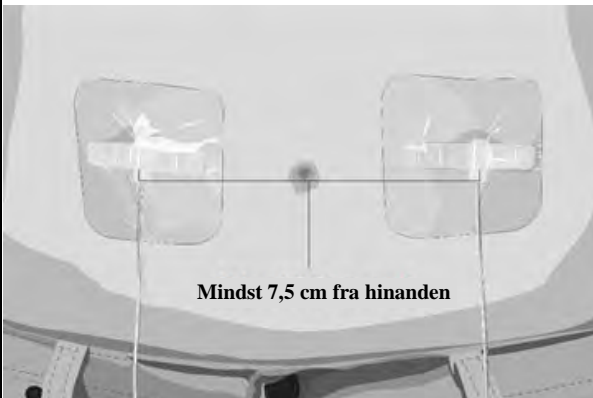
Mulighed 1: Hvis der bruges en overførselshed uden nål (f.eks. en hætteglasadapter), skal anvisningerne fra fremstilleren af enheden følges.

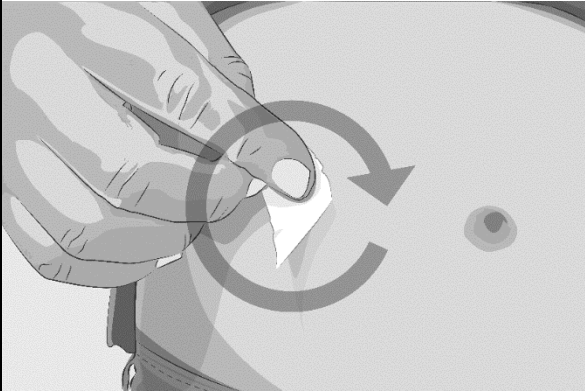
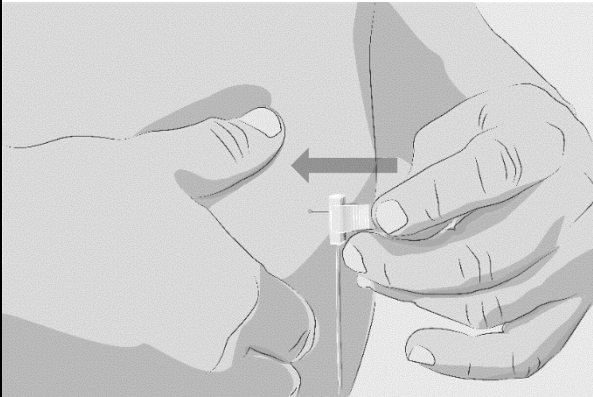
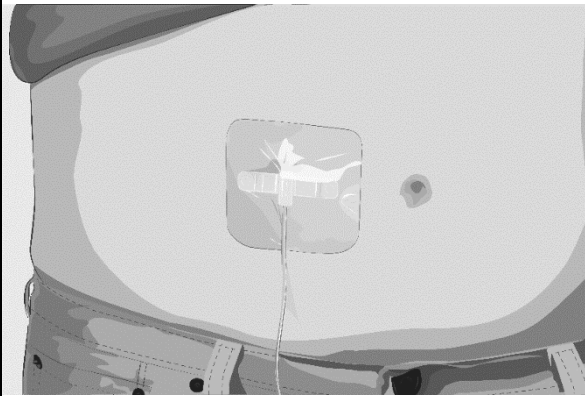
ELLER


Mulighed 2: Hvis overførslen foretages med anvendelse af en overførselsnål og en sprøjte, skal nedenstående anvisninger følges:

- A. Sæt en steril overførselsnål på en steril sprøjte.
- B. Træk stemplet tilbage for at fylde sprøjten med luft, hvilket vil være ca. 20 ml (figur 4).
- C. Sørg for, at hætteglasset er i opret stilling. Hætteglasset må IKKE vendes nedad. Tryk den luftfyldte sprøjte med påsat overførselsnål gennem midten af proppen på hætteglasset.
- D. Spidsen af overførselsnålen må ikke være i opløsningen for at undgå at danne bobler. (figur 5).
- E. Tryk forsigtigt luften fra sprøjten ind i hætteglasset. Dette vil injicere luften fra sprøjten ind i hætteglasset.
- F. Vend hætteglasset om (figur 6).

Figur 3**Figur 4****Figur 5****Figur 6**

	<p>G. Træk langsomt i stemplet, mens overførselsnålens spids er i opløsningen, så sprøjten fyldes med al væsken (figur 7).</p> <p>H. Fjern den fyldte sprøjte og overførselsnålen fra hætteglasset.</p> <p>I. Sæt ikke låget tilbage på overførselsnålen. Skru nålen af, og kassér den i kanylebeholderen.</p>	<p>Figur 7</p> 
Trin 4	<p>Klargør infusionspumpen med sprøjtesystem og slangen</p> <p>Få fat på infusionspumpeudstyret, og følg anvisningerne fra fremstilleren af enheden vedrørende klargøring af pumpen og slangen.</p>	
Trin 5	<p>Forbered infusionsstedet (infusionsstederne)</p> <p>A. Vælg et område på maven (bortset fra området 5 cm omkring navlen), lårene, hofterne eller overarmene til infusionen (infusionerne) (figur 8).</p> <p>B. Brug et andet sted end det sted, du brugte til din sidste infusion. Hvis der er flere infusionssteder, skal de være mindst 7,5 cm fra hinanden. Skift infusionssted mellem hver infusion (figur 9).</p> <p>C. Undgå følgende infusionsområder:</p> <ol style="list-style-type: none"> Infunder ikke i områder, hvor huden er øm, skadet, rød eller hård. Undgå tatoveringer, ar eller strækmærker. 	<p>Figur 8</p>  <p>Figur 9</p>  <p>Mindst 7,5 cm fra hinanden</p>

	<p>D. Rens huden ved hvert infusionssted med en ny spritserviet, start ved midten og arbejd udad med en cirkulær bevægelse (figur 10).</p> <p>E. Lad huden tørre.</p>	<p>Figur 10</p> 
Trin 6	<p>Indfør og fiksér infusionsnålen(e)</p> <p>A. Klem huden mellem tommel- og pegefinger omkring infusionsstedet (hvor du påtænker at sætte nålen). Før nålen ind i huden (figur 11). Følg anvisningerne i nålevinkel fra fremstilleren af enheden.</p> <p>B. Fastgør nålen (nålene) med steril gaze og tape, eller en transparent forbindelse over infusionsstedet (stederne) (figur 12).</p>	<p>Figur 11</p>  <p>Figur 12</p> 
Trin 7	<p>Start infusionen</p> <p>Følg anvisningerne for start af infusionen fra fremstilleren af enheden. Start infusionen straks efter, at opløsningen er trukket ind i sprøjten.</p>	
Trin 8	<p>Færdiggør infusionen</p> <p>Følg anvisningerne for færdiggørelsen af infusionen fra fremstilleren af enheden.</p>	
Trin 9	<p>Registrér infusionen</p> <p>Registrér din behandling som anvist af din sundhedsperson.</p>	

Trin 10	Oprydning <ol style="list-style-type: none"> Fjern forbindingen, og tag langsomt nålen (nålene) ud, når infusionen er fuldført. Dæk infusionsstedet med en ny forbindelse. Frakobl infusionssættet af pumpen, og bortskaf det i kanylebeholderen (figur 13). Smid alt brugt engangsudstyr væk samt eventuelt ubrugt produkt og det tomme hætteglas, som anbefalet af din sundhedsperson. Rengør og opbevar infusionspumpen med sprøjtesystem ifølge anvisningerne fra fremstilleren. 	Figur 13 
--------------------	---	--

Hvis du har glemt at bruge ASPAVELI

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den snarest muligt. Tag dernæst den næste dosis på det sædvanlige planlagte tidspunkt.

Hvis du holder op med at bruge ASPAVELI

PNH er en livslang tilstand, så det forventes, at du skal bruge dette lægemiddel i lang tid. Kontakt din læge først, hvis du ønsker at stoppe med at bruge lægemidlet. Hvis du stopper med at tage lægemidlet pludseligt, kan du risikere at forværre dine symptomer.

Hvis din læge beslutter at stoppe din behandling med dette lægemiddel, skal du følge hans/hendes anvisninger i, hvordan du stopper. Din læge vil holde dig under nøje observation i mindst 8 uger efter stop af behandlingen for eventuelle tegn på ødelæggelse af røde blodlegemer (hæmolyse) pga. PNH. Symptomer eller problemer, der kan opstå pga. ødelæggelse af røde blodlegemer omfatter:

- træthed
- stakåndethed
- blod i urinen
- smerter i maveområdet (abdomen)
- fald i antallet af røde blodlegemer
- blodpropdannelse (trombose)
- synkebesvær
- erektil dysfunktion hos mænd

Kontakt din læge, hvis du har nogle af disse tegn og symptomer.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Lægen vil inden behandlingen tale med dig om de mulige bivirkninger og forklare risici og fordele ved ASPAVELI.

Den mest alvorlige bivirkning er alvorlig infektion.

Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever nogle af følgende symptomer (se punkt 2 ”Infektionssymptomer”).

Hvis du ikke helt forstår, hvad nedenstående bivirkninger er, kan du bede lægen forklare dem.

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Reaktioner på injektionsstedet: Disse omfatter rødme (erythem), hævelse, kløe (pruritus), blå mærker og smerter. Disse reaktioner forsvinder sædvanligvis i løbet af et par dage.
- Infektion i næsen, halsen eller luftvejene (øvre luftvejsinfektion)
- Diarré
- Ødelæggelse af røde blodlegemer (hæmolyse)
- Mavesmerter (abdominalsmerter)
- Hovedpine
- Træthed
- Feber eller forhøjet temperatur (pyreksi)
- Hoste
- Urinvejsinfektion
- Komplikationer i forbindelse med de obligatoriske vaccinationer
- Smerter i arme og ben (smerter i ekstremiteter)
- Svimmelhed
- Ledsmerter (artralgi)
- Rygsmerter

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Reaktion på injektionsstedet, f.eks. rødme, hævelse eller hærdning af huden
- Infektion i øret, næsen eller munden
- Halssmerter
- Færre blodplader (trombocytopeni), som lettere kan medføre blødning eller blå mærker end normalt
- Kvalme (du føler dig utilpas)
- Nedsat kaliumniveau i blodet (hypokaliæmi)
- Næseblødning (epistaksis)
- Hudrødmen (erytem)
- Muskelsmerter (myalgi)
- Infektion i mave og tarme, som kan medføre symptomer på let til svær kvalme, opkastning, kramper, diarré (gastrointestinal infektion)
- Forhøjede leverprøver
- Vejrtrækningsbesvær (dyspnø)
- Mindre antal hvide blodlegemer (neutropeni)
- Nedsat nyrefunktion
- Anderledes urinfarve
- Højt blodtryk
- Muskelkramper
- Tilstoppet næse
- Udslæt
- Infektion i blodet (sepsis)
- Virusinfektion
- Svampeinfektion
- Luftvejsinfektion
- Øjeninfektion
- COVID-19
- Bakterieinfektion
- Vaginal infektion

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Livmoderhalsbetændelse
- Betændelse i lysken
- Næsebyld
- Lungebetændelse
- Tuberkulose
- Svampeinfektion i spiserøret
- Byld med pus ved endetarmen (analabsces)

- Nældefeber

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevares utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
- Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ASPAVELI indeholder:

Aktivt stof: pegcetacoplan 1 080 mg (54 mg/ml i et 20 ml hætteglas).

Øvrige hjælpestoffer: sorbitol (E 420) (se punkt 2 "ASPAVELI indeholder sorbitol"), vandfri eddikesyre, natriumacetat trihydrat (se punkt 2 "ASPAVELI indeholder natrium"), natriumhydroxid (se punkt 2 "ASPAVELI indeholder natrium"), og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

ASPAVELI er en klar, farveløs til svagt gullig subkutan infusionsvæske, opløsning (54 mg/ml i et 20 ml hætteglas). Opløsninger, der er uklare eller har partikler eller farveændring må ikke anvendes.

Pakningsstørrelser

ASPAVELI leveres i en pakning med 1 hætteglas eller en multipakning med 1 × 8 hætteglas.

Bemærk venligst, at spritservietter, nåle og andet tilbehør eller udstyr ikke medfølger i pakningen.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.