

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ASPAVELI 1 080 mg solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 20 mL contient 1 080 mg de pegcetacoplan.
Chaque mL contient 54 mg de pegcetacoplan.

Excipients à effet notoire

Chaque mL contient 41 mg de sorbitol.
Chaque flacon contient 820 mg de sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution aqueuse limpide, incolore à légèrement jaunâtre, avec un pH de 5,0.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ASPAVELI est indiqué en monothérapie pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes présentant une anémie hémolytique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un professionnel de santé expérimenté en matière de prise en charge des affections hématologiques. L'auto-administration et la perfusion à domicile devront être envisagées pour les patients qui ont bien toléré le traitement dans des centres de traitement expérimentés. La décision d'une éventuelle auto-administration et de perfusions à domicile devra être prise après évaluation et sur recommandation du médecin du patient.

Posologie

Pegcetacoplan peut être administré par un professionnel de santé, ou par le patient ou son aidant en suivant les instructions appropriées.

Pegcetacoplan doit être administré deux fois par semaine sous la forme d'une perfusion sous-cutanée de 1 080 mg à l'aide d'une pompe à perfusion avec seringue disponible dans le commerce permettant de délivrer des volumes allant jusqu'à 20 mL. Les deux doses hebdomadaires doivent être administrées le jour 1 et le jour 4 de chaque semaine de traitement.

L'HPN est une maladie chronique et il est recommandé de poursuivre le traitement par ASPAVELI à vie, sauf si l'arrêt de ce médicament est cliniquement indiqué (voir rubrique 4.4).

Utilisation d'ASPAVELI en relais d'un inhibiteur de C5

Pendant les 4 premières semaines, pegcetacoplan doit être administré à raison de deux doses sous-cutanées de 1 080 mg par semaine en complément de la dose d'inhibiteur de C5 déjà administrée, afin de limiter le risque d'hémolyse liée à un arrêt brutal du traitement. Au-delà des 4 semaines, le patient devra arrêter l'inhibiteur de C5 et poursuivre le traitement par ASPAVELI en monothérapie.

Le relais par des inhibiteurs du complément autres que éculizumab n'a pas été étudié. L'arrêt d'autres inhibiteurs du complément avant d'atteindre l'état d'équilibre du pegcetacoplan doit être effectué avec prudence (voir rubrique 5.2).

Ajustement de la dose

La posologie pourra être ajustée à 1 080 mg tous les trois jours (par exemple, jour 1, jour 4, jour 7, jour 10, jour 13, etc.) si le patient présente un taux de lactate déshydrogénase (LDH) dépassant 2 x la limite supérieure de la normale (ULN). En cas d'augmentation de la dose, le taux de LDH devra être surveillé deux fois par semaine pendant au moins 4 semaines (voir rubrique 4.4).

En cas d'oubli d'une dose

Si une dose de pegcetacoplan a été oubliée, elle devra être administrée dès que possible et le traitement devra être poursuivi selon le calendrier habituel.

Populations particulières

Personnes âgées

Bien qu'aucune différence apparente liée à l'âge n'ait été observée dans les études cliniques, le nombre de patients âgés de 65 ans et plus n'était pas suffisant pour déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle des patients plus jeunes. Il n'existe aucune donnée indiquant que des précautions particulières doivent être prises lors du traitement des patients âgés.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique (PK) du pegcetacoplan ; par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de pegcetacoplan chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation du pegcetacoplan chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité du pegcetacoplan n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; cependant, aucun ajustement posologique n'est préconisé car l'insuffisance hépatique ne devrait pas avoir d'impact sur la clairance du pegcetacoplan.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'ASPAVELI chez les enfants atteints d'HPN âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de < 12 ans, car aucune donnée de sécurité n'est disponible pour ce groupe d'âge.

Mode d'administration

ASPAVELI doit être administré exclusivement par voie sous-cutanée à l'aide d'une pompe à perfusion avec seringue disponible dans le commerce. Ce médicament peut être auto-administré. Avant de débiter l'auto-administration, le patient recevra des instructions de la part d'un professionnel de santé qualifié concernant les techniques de perfusion, l'utilisation d'une pompe à perfusion avec seringue, la tenue d'un carnet de suivi du traitement, l'identification des effets indésirables éventuels et les mesures à prendre le cas échéant.

ASPAVELI doit être perfusé dans l'abdomen, les cuisses, les hanches ou le haut des bras. Les différents sites de perfusion doivent être espacés d'au moins 7,5 cm. Le patient doit changer de site de perfusion à chaque administration. L'administration de la perfusion dans des régions de peau présentant une sensibilité, une ecchymose, une rougeur ou un durcissement devra être évitée. Il conviendra d'éviter également les régions porteuses de tatouages, de cicatrices ou de vergetures. La durée habituelle de la perfusion est d'environ 30 minutes (si deux sites sont utilisés) ou d'environ 60 minutes (si un seul site est utilisé). Une fois la seringue de ce médicament préparée, la perfusion doit être débutée rapidement. L'administration doit être réalisée dans les 2 heures après avoir préparé la seringue. Pour les instructions concernant la préparation et la perfusion du médicament, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au pegcetacoplan ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Le traitement par pegcetacoplan ne doit pas être instauré chez les patients :

- présentant une infection non guérie due à une bactérie encapsulée telle que *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* (voir rubrique 4.4) ;
- qui n'ont pas reçu à ce jour de vaccination contre *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*, à moins qu'ils ne reçoivent un traitement prophylactique par des antibiotiques appropriés jusqu'à 2 semaines après la vaccination (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections graves dues à des bactéries encapsulées

L'utilisation de pegcetacoplan pourrait prédisposer les patients à des infections graves dues à des bactéries encapsulées telles que *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*. Afin de réduire le risque d'infection, tous les patients doivent être vaccinés contre ces bactéries, conformément aux recommandations locales en vigueur, au moins 2 semaines avant de recevoir pegcetacoplan, sauf si le risque lié au report du traitement l'emporte sur le risque de développer une infection.

Patients déjà vaccinés

Avant de démarrer le traitement par pegcetacoplan, chez les patients déjà vaccinés, il convient de vérifier que les patients ont bien reçu les vaccins contre les bactéries encapsulées *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* de types A, C, W, Y et B, et *Haemophilus influenzae* de type B dans les 2 ans précédant le début du traitement par pegcetacoplan.

Patients non encore vaccinés

Pour les patients non encore vaccinés, les vaccins nécessaires doivent être administrés au moins 2 semaines avant l'administration de la première dose de pegcetacoplan. Si un traitement immédiat est indiqué, les vaccins nécessaires devront être administrés dès que possible et le patient devra recevoir un traitement par des antibiotiques appropriés jusqu'à 2 semaines après la vaccination.

Surveillance des infections graves

La vaccination pourrait ne pas suffire à prévenir une infection grave. Les recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens devront être prises en considération. Tous les patients devront être suivis afin de surveiller l'apparition de signes précoces d'infections dues à des bactéries encapsulées telles que *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*, être évalués immédiatement en cas d'infection suspectée et recevoir un traitement antibiotique approprié si besoin. Les patients doivent être informés des signes et symptômes associés et être invités à consulter immédiatement un médecin, le cas échéant. Les médecins doivent discuter avec les patients des bénéfices et des risques liés à l'administration de pegcetacoplan.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées. Si une réaction d'hypersensibilité sévère (y compris une anaphylaxie) survient, la perfusion de pegcetacoplan doit être immédiatement arrêtée et un traitement approprié doit être instauré.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection ont été rapportées lors de l'utilisation sous-cutanée de pegcetacoplan (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être correctement formés à la technique d'injection appropriée.

Suivi biologique de l'HPN

Chez les patients atteints d'HPN recevant du pegcetacoplan, l'apparition de signes et symptômes d'hémolyse doit être régulièrement surveillée, notamment en mesurant les taux de LDH, et un ajustement du calendrier posologique recommandé pourra être nécessaire (voir rubrique 4.2).

Effets sur les analyses biologiques

Des interférences sont possibles entre les réactifs à base de silice utilisés pour les panels d'analyse de la coagulation et le pegcetacoplan, entraînant un allongement artificiel du temps de céphaline activée (TCA) ou temps partiel de thromboplastine activée, aPTT ; l'utilisation de réactifs à base de silice pour les panels d'analyse de la coagulation devra donc être évitée.

Arrêt du traitement dans le cadre de l'HPN

En cas d'arrêt du traitement par pegcetacoplan chez les patients atteints d'HPN, l'apparition de signes et symptômes d'une hémolyse intravasculaire grave doit être étroitement surveillée. L'hémolyse intravasculaire grave est mise en évidence par des taux de LDH élevés accompagnés d'une diminution soudaine de la taille du clone HPN ou du taux d'hémoglobine, ou une réapparition de symptômes tels qu'une fatigue, une hémoglobinurie, des douleurs abdominales, une dyspnée, un événement vasculaire indésirable majeur (y compris thrombose), une dysphagie ou une dysfonction érectile. Si l'arrêt du médicament est nécessaire, un autre traitement devra être envisagé. En cas de survenue d'une hémolyse grave après l'arrêt du médicament, les procédures/traitements suivants devront être envisagés : transfusion sanguine (concentrés érythrocytaires), exsanguino-transfusion, traitement anticoagulant et corticoïdes. Les patients devront être étroitement surveillés pendant au moins 8 semaines après la dernière dose, soit plus de 5 demi-vies du médicament, le temps que le médicament soit éliminé (voir rubrique 5.2) afin de détecter les éventuelles hémolyses graves et autres réactions. Par ailleurs, un sevrage lent devra être envisagé.

Contraception chez les femmes en âge de procréer

Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser des méthodes de contraception efficaces pour éviter une grossesse durant le traitement par pegcetacoplan et pendant au moins 8 semaines après la dernière dose de pegcetacoplan (voir rubrique 4.6).

Accumulation de polyéthylène glycol (PEG)

ASPAVELI est un médicament pegylé. Les effets potentiels à long terme de l'accumulation de PEG dans les reins, dans les plexus choroïdes du cerveau et d'autres organes, sont inconnus (voir rubrique 5.3). Il est recommandé de procéder régulièrement à des tests biologiques de la fonction rénale.

Documents d'information

Tous les médecins qui ont l'intention de prescrire ASPAVELI doivent s'assurer qu'ils ont reçu le matériel éducatif pour les médecins et qu'ils en ont pris connaissance. Les médecins doivent expliquer et discuter des avantages et des risques du traitement par ASPAVELI avec le patient, et lui remettre le dossier d'information du patient et la carte de sécurité du patient. Le patient doit être informé qu'il doit consulter rapidement un médecin s'il présente un quelconque signe ou symptôme d'infection grave ou d'hypersensibilité pendant le traitement par ASPAVELI, en particulier s'il est révélateur d'une infection par des bactéries encapsulées.

Excipients à effet notoire

Teneur en sorbitol

ASPAVELI 1 080 mg contient 820 mg de sorbitol par flacon.

Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas utiliser/recevoir ce médicament.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. D'après les données *in vitro*, le risque d'interactions médicamenteuses cliniques avec pegcetacoplan est faible.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser des méthodes de contraception efficaces pour éviter une grossesse durant le traitement par pegcetacoplan et pendant au moins 8 semaines après la dernière dose de pegcetacoplan. Pour les femmes ayant un projet de grossesse, l'utilisation du pegcetacoplan peut être envisagée après évaluation des risques et des bénéfices (voir « Grossesse »).

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de pegcetacoplan chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Pegcetacoplan n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si pegcetacoplan est excrété dans le lait maternel. Le risque d'absorption et d'effet délétère chez le nourrisson allaité n'est pas connu. Les données obtenues chez l'animal suggèrent une faible excrétion (moins de 1 %, quantité non significative d'un point de vue pharmacologique) du pegcetacoplan dans le lait des guenons (voir rubrique 5.3). Il est improbable que l'exposition soit cliniquement significative chez le nourrisson allaité.

Il est recommandé d'interrompre l'allaitement au cours du traitement par pegcetacoplan.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible chez l'animal ou l'être humain concernant les effets du pegcetacoplan sur la fertilité. Lors des études de toxicologie, aucune anomalie microscopique n'a été constatée au niveau des organes reproductifs des mâles ou des femelles chez le singe (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

ASPAVELI n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients traités par pegcetacoplan ont été les réactions au site d'injection : érythème au site d'injection, prurit au site d'injection, gonflement au site d'injection, douleur au site d'injection et contusion au site d'injection. D'autres effets indésirables rapportés chez plus de 10 % des patients au cours des études cliniques étaient une infection des voies respiratoires supérieures, une diarrhée, une hémolyse, une douleur abdominale, un mal de tête, de la fatigue, une pyrexie, une toux, une infection des voies urinaires, une complication de la vaccination, une douleur dans les extrémités, une sensation vertigineuse, une arthralgie et une dorsalgie. Les effets indésirables graves signalés le plus fréquemment ont été l'hémolyse et le sepsis.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables observés dans les études cliniques et après la commercialisation avec pegcetacoplan chez des patients atteints d'HPN. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 1 : Effets indésirables observés dans les études cliniques¹ et après la commercialisation

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Infection des voies aériennes supérieures Infection des voies urinaires
	Fréquent	Sepsis ² COVID-19 Infection gastro-intestinale Infection fongique Infection cutanée Infection buccale Infection de l'oreille Infection Infection des voies aériennes Infection virale Infection bactérienne Infection vaginale Infection oculaire
	Peu fréquent	Cervicite Infection de l'aîne Pneumonie Abscess nasal Tuberculose Candidose œsophagienne Pneumonie associée à la COVID-19 Abscess anal
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Hémolyse
	Fréquent	Thrombopénie Neutropénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hypokaliémie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalée Sensation vertigineuse
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Toux
	Fréquent	Dyspnée Épistaxis Douleur oropharyngée Congestion nasale
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleur abdominale Diarrhée
	Fréquent	Nausée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Érythème Rash
	Peu fréquent	Urticaire ³
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgie Dorsalgie Douleur dans les extrémités
	Fréquent	Myalgie Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Insuffisance rénale aiguë Chromaturie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Érythème au site d'injection Prurit au site d'injection Gonflement au site d'injection Contusion au site d'injection Fatigue Fièvre Douleur au site d'injection
	Fréquent	Réaction au site d'injection Induration au site d'injection
Investigations	Fréquent	Alanine aminotransférase augmentée Bilirubine augmentée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Très fréquent	Complication de la vaccination ⁴

¹ Études APL2-308, APL2-302, APL2-202, APL2-CP-PNH-204 et APL-CP0514 chez les patients atteints d'HPN.

Les termes similaires d'un point de vue médical ont été regroupés lorsqu'ils relevaient du même concept médical.

² Les sepsis rapportés incluent un cas de choc septique.

³ Estimé d'après les cas rapportés après la commercialisation.

⁴ Les complications de la vaccination concernaient les vaccins obligatoires.

Description de certains effets indésirables particuliers

Infections

Compte tenu de son mécanisme d'action, pegcetacoplan pourrait potentiellement augmenter le risque d'infections, en particulier d'infections dues à des bactéries encapsulées telles que *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* de types A, C, W, Y et B, et *Haemophilus influenzae* (voir rubrique 4.4). Aucune infection grave due à des bactéries encapsulées n'a été signalée au cours de l'étude APL2302. Quarante-huit patients ont présenté une infection durant l'étude. Les infections les plus fréquentes chez les patients traités par pegcetacoplan- durant l'étude APL2-302 ont été les infections des voies aériennes supérieures (28 cas, 35 %). La plupart des infections signalées chez les patients traités par pegcetacoplan durant l'étude APL2302 étaient sans gravité, et le plus souvent d'intensité légère. Des infections jugées graves ont été signalées chez 10 patients, dont l'un est décédé de la COVID-19. Les infections graves les plus fréquentes ont été : sepsis (3 cas) (ayant conduit à l'arrêt du pegcetacoplan- chez 1 patient) et gastroentérite (3 cas) ; toutes ces infections se sont résolues. Onze patients ont présenté une infection durant l'étude APL2-308. Toutes ces infections, sauf une, ont été décrites comme étant d'intensité légère ou modérée. Un patient ayant présenté une infection a développé un choc septique et est décédé.

Hémolyse

Dix-neuf patients ont présenté une hémolyse durant l'étude APL2302 parmi les patients traités par pegcetacoplan. Dans 7 cas, il s'agissait d'une hémolyse grave ; dans 5 cas, pegcetacoplan a dû être arrêté et la dose de pegcetacoplan a été augmentée chez 10 patients. Durant l'étude APL2-308, 3 cas d'hémolyse se sont produits chez des patients traités par pegcetacoplan. Aucun n'a été décrit comme grave ou n'a entraîné l'arrêt du pegcetacoplan. La dose de pegcetacoplan a été augmentée chez l'ensemble des 3 patients.

Immunogénicité

L'incidence des anticorps anti-médicament (AAM) (séroconversion ou amplification d'AAM préexistants) a été faible et, lorsqu'ils étaient présents, ils n'ont eu aucun impact notable sur la PK/PD, l'efficacité ou le profil de sécurité du pegcetacoplan. Sur toute la durée des études APL2-302 et APL2-308, chez 3 patients sur 126 ayant été exposés au pegcetacoplan, la présence d'anticorps peptidiques anti-pegcetacoplan a été confirmée. Les 3 patients ont également été testés positifs aux anticorps neutralisants. Le développement d'anticorps neutralisants n'a eu aucun impact apparent sur la PK ou l'efficacité clinique. Dix-huit patients sur 126 ont développé des anticorps anti-PEG ; il s'agissait dans 9 cas d'une séroconversion et dans les 9 autres cas d'un développement boosté par le traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté à ce jour. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller la survenue de signes ou symptômes de réactions indésirables chez le patient et d'instaurer un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, inhibiteurs du complément,
Code ATC : L04AJ03

Mécanisme d'action

Pegcetacoplan est une molécule symétrique composée de deux pentadécapeptides identiques attachés par une liaison covalente aux extrémités d'une molécule de PEG linéaire de 40 kDa. Les fragments peptidiques se lient à la protéine C3 du complément et exercent une large inhibition de la cascade du complément. Le fragment PEG de 40 kDa confère une meilleure solubilité et une durée de vie plus longue dans l'organisme après l'administration du médicament.

Pegcetacoplan se lie à la protéine C3 du complément et au fragment C3b résultant de son activation avec une haute affinité, régulant ainsi le clivage de la C3 et la production des effecteurs de l'activation du complément en aval. Dans le cadre de l'HPN, l'hémolyse extravasculaire (HEV) est facilitée par l'opsonisation du fragment C3b tandis que l'hémolyse intravasculaire (HIV) est médiée par le complexe d'attaque membranaire (CAM) en aval. Pegcetacoplan exerce une large régulation de la cascade du complément grâce à une action proximale sur la formation du C3b et du CAM, contrôlant ainsi les mécanismes qui conduisent à l'HEV et à l'HIV.

Effets pharmacodynamiques

Dans l'étude APL2-302, la concentration moyenne en C3 a augmenté, passant de 0,94 g/L à l'inclusion à 3,83 g/L à la semaine 16 dans le groupe traité par pegcetacoplan, et s'est maintenue jusqu'à la semaine 48. Dans l'étude APL2-308, la concentration moyenne en C3 a augmenté, passant de 0,95 g/L à l'inclusion à 3,56 g/L à la semaine 26.

Dans l'étude APL2-302, le pourcentage moyen de globules rouges HPN de types II et III a augmenté, passant de 66,80 % à l'inclusion à 93,85 % à la semaine 16, et s'est maintenu jusqu'à la semaine 48. Dans l'étude APL2-308, le pourcentage moyen de globules rouges HPN de types II et III a augmenté, passant de 42,4 % à l'inclusion à 90,0 % à la semaine 26.

Dans l'étude APL2-302, le pourcentage moyen de globules rouges HPN de types II et III avec dépôt de C3 a diminué, passant de 17,73 % à l'inclusion à 0,20 % à la semaine 16, et s'est maintenu jusqu'à la semaine 48. Dans l'étude APL2-308, le pourcentage moyen de globules rouges HPN de types II et III avec dépôt de C3 a diminué, passant de 2,85 % à l'inclusion à 0,09 % à la semaine 26.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité du pegcetacoplan chez les patients atteints d'HPN ont été évaluées dans deux études de phase III randomisées et contrôlées, menées en ouvert : chez des patients ayant déjà reçu un inhibiteur du complément dans l'étude APL2-302 et chez des patients n'ayant pas reçu précédemment d'inhibiteur du complément dans l'étude APL2-308. Dans les deux études, la dose de pegcetacoplan était de 1 080 mg deux fois par semaine. Si nécessaire, la dose pouvait être ajustée à 1 080 mg tous les 3 jours.

Étude chez les patients adultes ayant déjà reçu un inhibiteur du complément (APL2-302)

L'étude APL2-302 comprenait une période en ouvert, randomisée, contrôlée contre comparateur actif de 16 semaines, suivie d'une période de 32 semaines en ouvert. Cette étude a inclus des patients atteints d'HPN qui étaient traités par l'éculizumab à dose stable depuis au moins 3 mois et présentaient des taux d'hémoglobine < 10,5 g/dL. Les patients éligibles ont intégré une période de préinclusion de 4 semaines durant laquelle ils ont reçu 1 080 mg de pegcetacoplan par voie sous-cutanée deux fois par semaine en complément de leur dose actuelle d'éculizumab. Les patients ont ensuite été randomisés selon un ratio de 1/1 en vue de recevoir soit 1 080 mg de pegcetacoplan deux fois par semaine, soit leur dose actuelle d'éculizumab sur toute la durée de la période contrôlée randomisée de 16 semaines. La randomisation a été stratifiée en fonction du nombre de transfusions de concentrés érythrocytaires reçues dans les 12 mois précédant le jour -28 (< 4 ou ≥ 4) et de la numération plaquettaire lors de la sélection (< 100 000/mm³ ou ≥ 100 000/mm³). Les patients arrivés au terme de la période contrôlée randomisée ont été inclus dans la période en ouvert, durant laquelle tous les patients ont reçu pegcetacoplan pendant 32 semaines maximum (les patients ayant reçu l'éculizumab durant la période contrôlée randomisée ont intégré une période de préinclusion de 4 semaines avant de passer sous pegcetacoplan en monothérapie).

Les critères d'efficacité primaire et secondaires ont été évalués à la semaine 16. Le critère d'efficacité primaire était la variation du taux d'hémoglobine entre l'inclusion et la semaine 16 (durant la période contrôlée randomisée). Les valeurs à l'inclusion étaient établies sur la base de la moyenne des mesures obtenues avant la première dose de pegcetacoplan (au début de la période de préinclusion). Les principaux critères d'efficacité secondaires étaient les transfusions évitées, c-à-d. la proportion de patients n'ayant pas eu besoin d'une transfusion durant la période contrôlée randomisée, et la variation du nombre absolu de réticulocytes, du taux de LDH et du score sur l'échelle FACIT-Fatigue entre l'inclusion et la semaine 16.

Au total, 80 patients ont intégré la période de préinclusion. À la fin de la période de préinclusion, les 80 patients ont tous été randomisés, dont 41 dans le groupe pegcetacoplan et 39 dans le groupe éculizumab. Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie étaient globalement bien équilibrées entre les groupes de traitement (voir le tableau 2). Au total, 38 patients du groupe traité par pegcetacoplan et 39 patients du groupe traité par l'éculizumab sont allés au terme de la période contrôlée randomisée de 16 semaines et ont ensuite participé à la période en ouvert de 32 semaines. Au total, 12 des 80 patients (15 %) traités par pegcetacoplan ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables. Chez 15 patients, la dose a été ajustée à 1 080 mg tous les 3 jours conformément au protocole. Les bénéfices ont été évalués chez 12 patients, et chez 8 d'entre eux, l'ajustement de la dose a apporté un bénéfice.

Tableau 2 : Données démographiques et caractéristiques initiales des patients dans l'étude APL2-302

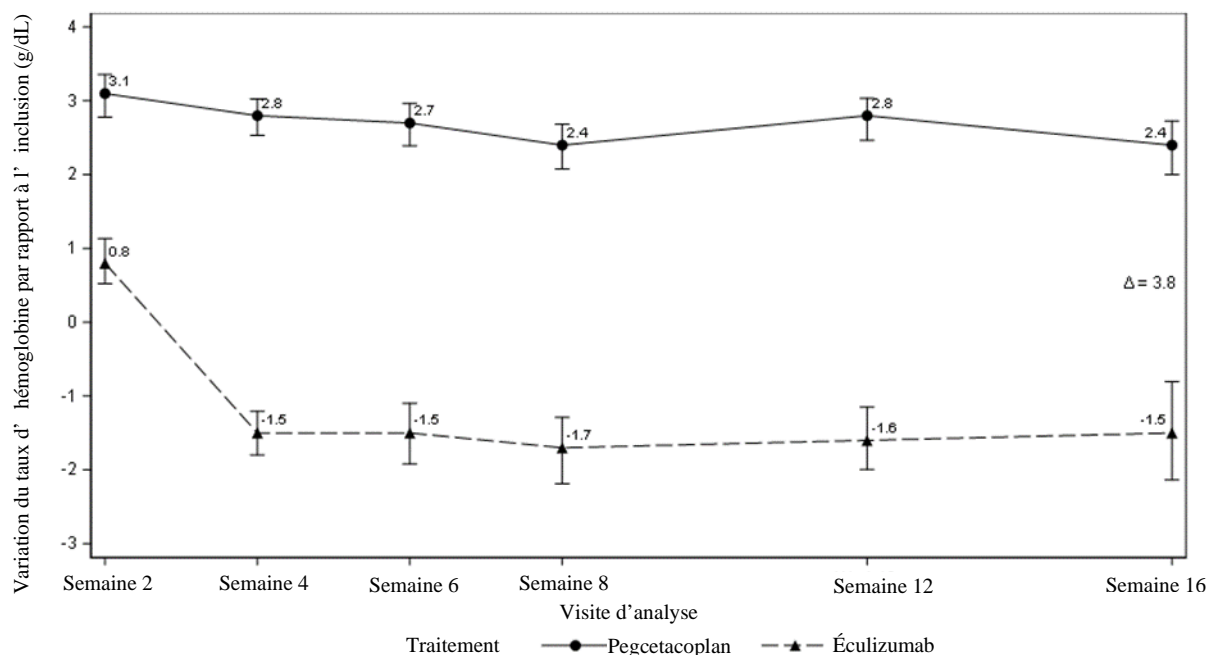
Paramètre	Statistiques	Pegcetacoplan (N = 41)	Éculizumab (N = 39)
Âge (années)	Moyenne (ET)	50,2 (16,3)	47,3 (15,8)
18-64 ans	n (%)	31 (75,6)	32 (82,1)
≥ 65 ans	n (%)	10 (24,4)	7 (17,9)
Dose d'éculizumab à l'inclusion			
900 mg par voie IV toutes les 2 semaines	n (%)	26 (63,4)	29 (74,4)
900 mg par voie IV tous les 11 jours	n (%)	1 (2,4)	1 (2,6)
1 200 mg par voie IV toutes les 2 semaines	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
1 500 mg par voie IV toutes les 2 semaines	n (%)	2 (4,9)	0
Sexe féminin	n (%)	27 (65,9)	22 (56,4)
Délai entre le diagnostic d'HPN (années) et le jour -28	Moyenne (ET)	8,7 (7,4)	11,4 (9,7)
Taux d'hémoglobine (g/dL)	Moyenne (ET)	8,7 (1,1)	8,7 (0,9)
Numération des réticulocytes (10 ⁹ /L)	Moyenne (ET)	218 (75,0)	216 (69,1)
Taux de LDH (U/L)	Moyenne (ET)	257,5 (97,6)	308,6 (284,8)
Score FACIT-Fatigue* total	Moyenne (ET)	32,2 (11,4)	31,6 (12,5)
Nombre de transfusions reçues dans les 12 mois précédant le jour -28	Moyenne (ET)	6,1 (7,3)	6,9 (7,7)
< 4	n (%)	20 (48,8)	16 (41,0)
≥ 4	n (%)	21 (51,2)	23 (59,0)
Numération plaquettaire lors de la sélection (10 ⁹ /L)	Moyenne (ET)	167 (98,3)	147 (68,8)
Numération plaquettaire lors de la sélection < 100 000/mm ³	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Numération plaquettaire lors de la sélection ≥ 100 000/mm ³	n (%)	29 (70,7)	30 (76,9)
Antécédents d'aplasie médullaire	n (%)	11 (26,8)	9 (23,1)
Antécédents de syndrome myélodysplasique	n (%)	1 (2,4)	2 (5,1)

* Le score FACIT-Fatigue est mesuré sur une échelle de 0 à 52, les valeurs les plus élevées indiquant une fatigue moins importante.

ET = écart type

Pegcetacoplan a été supérieur à l'éculizumab sur la base du critère d'évaluation principal, à savoir la variation du taux d'hémoglobine par rapport à l'inclusion ($p < 0,0001$).

Figure 1. Variation moyenne ajustée du taux d'hémoglobine (g/dL) entre l'inclusion et la semaine 16 dans l'étude APL2-302



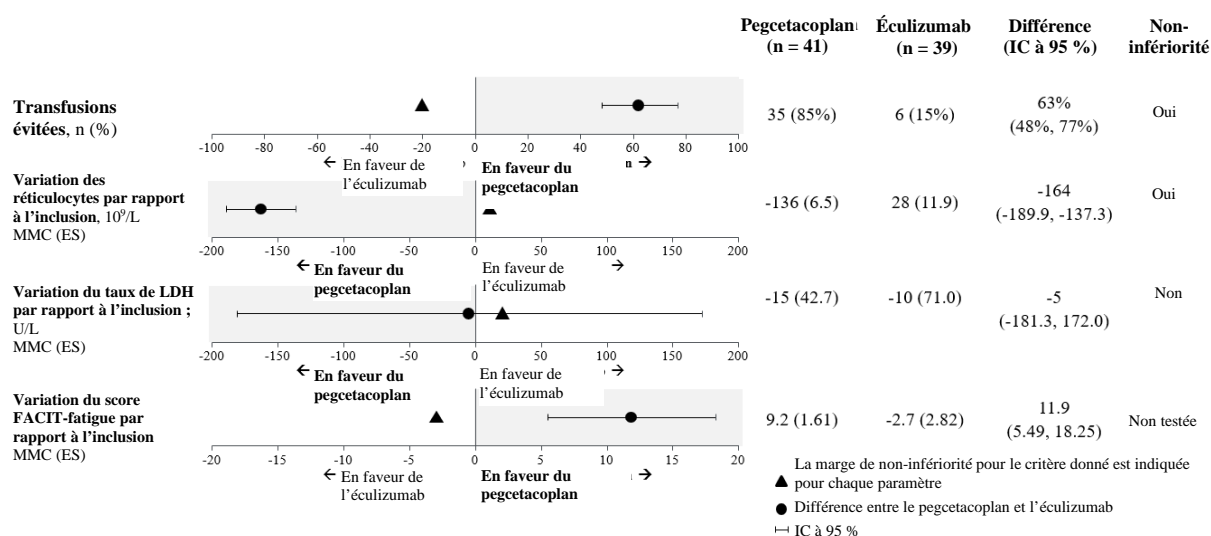
La non-infériorité a été démontrée sur la base des principaux critères d'évaluation secondaires, à savoir les transfusions évitées et la variation du nombre absolu de réticulocytes par rapport à l'inclusion.

S'agissant de la variation du taux de LDH par rapport à l'inclusion, les critères de non-infériorité n'ont pas été remplis.

En raison des tests hiérarchiques, il n'a pas été possible de réaliser des tests statistiques formels pour la variation du score FACIT-Fatigue par rapport à l'inclusion.

Les moyennes ajustées, la différence entre traitements, les intervalles de confiance et les analyses statistiques réalisées pour les principaux critères d'évaluation secondaires sont présentés à la figure 2.

Figure 2. Analyse des principaux critères d'évaluation secondaires dans l'étude APL2-302



MMC = méthode des moindres carrés ; ES = erreur standard

Les résultats ont été cohérents dans toutes les analyses de confirmation des critères principaux et des principaux critères secondaires, en incluant toutes les données observées y compris les données post-transfusion.

Une normalisation du taux d'hémoglobine a été obtenue chez 34 % des patients du groupe pegcetacoplan contre 0 % dans le groupe éculizumab à la semaine 16. Une normalisation du taux de LDH a été obtenue chez 71 % des patients traités par pegcetacoplan contre 15 % dans le groupe éculizumab.

Au total, 77 patients ont intégré la période en ouvert de 32 semaines durant laquelle tous les patients ont reçu pegcetacoplan, ce qui correspond à une exposition totale de 48 semaines maximum. Les résultats à la semaine 48 étaient globalement cohérents avec ceux obtenus à la semaine 16 et montraient une efficacité durable.

Étude chez les patients adultes n'ayant pas reçu précédemment d'inhibiteur du complément (APL2-308)

L'étude APL2-308 était une étude en ouvert, randomisée et contrôlée, menée chez des patients atteints d'HPN qui n'avaient reçu aucun inhibiteur du complément dans les 3 mois précédant l'inclusion et qui présentaient des taux d'hémoglobine inférieurs à la limite inférieure de la normale (LIN). Les patients éligibles ont été randomisés selon un ratio de 2/1 en vue de recevoir soit pegcetacoplan, soit des soins de support (par exemple, transfusions, corticoïdes, compléments de type fer, folate et vitamine B12) dans le groupe appelé ci-après « groupe contrôle », pendant toute la durée de la période de traitement de 26 semaines.

La randomisation a été stratifiée en fonction du nombre de transfusions de culots érythrocytaires reçues dans les 12 mois précédant le jour -28 (< 4 ; ≥ 4). À tout moment au cours de l'étude, les patients du groupe contrôle présentant une diminution du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL par rapport à la valeur à l'inclusion ou présentant un événement thromboembolique associé à l'HPN pouvaient, conformément au protocole, passer dans le groupe pegcetacoplan pour le reste de l'étude.

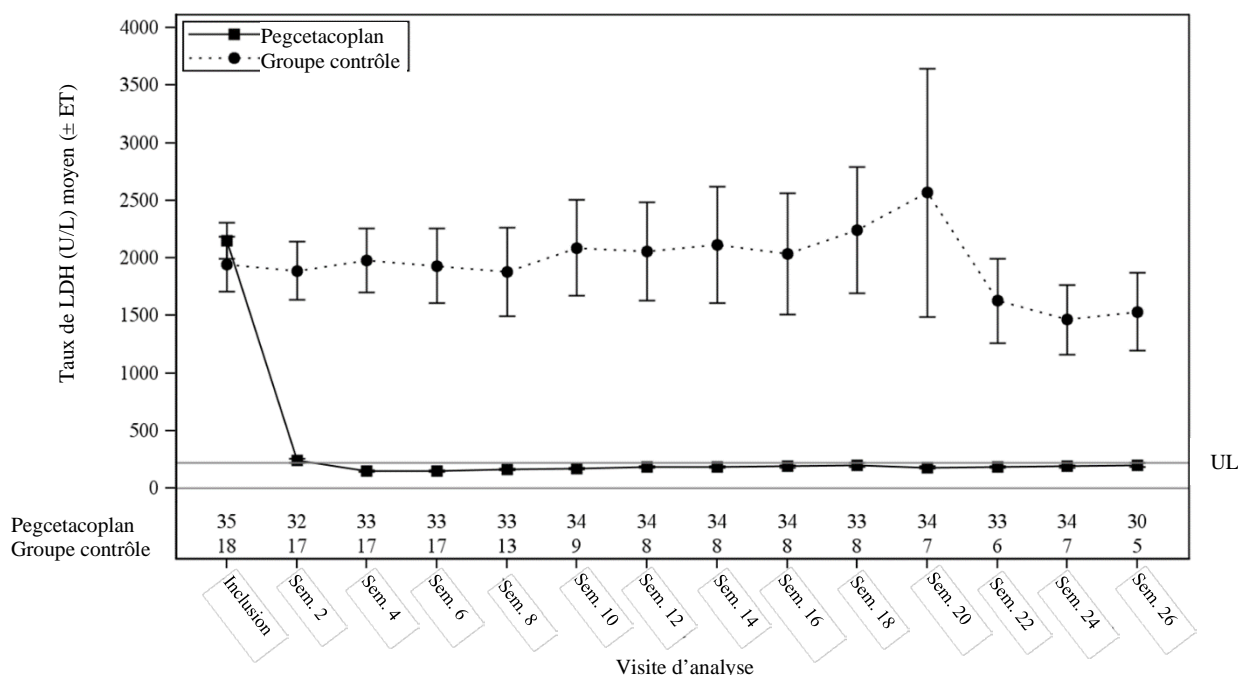
Au total, 53 patients ont été randomisés, dont 35 dans le groupe pegcetacoplan et 18 dans le groupe contrôle. Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie étaient globalement bien équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge moyen était de 42,2 ans dans le groupe pegcetacoplan et de 49,1 ans dans le groupe contrôle. Le nombre moyen de transfusions de concentrés érythrocytaires reçues dans les 12 mois précédant la sélection était de 3,9 dans le groupe pegcetacoplan et de 5,1 dans le groupe contrôle. Dans chaque groupe, 5 patients (14,3 % dans le groupe pegcetacoplan et 27,8 % dans le groupe contrôle) présentaient des antécédents d'aplasie médullaire. Les valeurs initiales des autres paramètres étaient les suivantes : taux d'hémoglobine initial moyen (groupe pegcetacoplan : 9,4 g/dL ; groupe contrôle : 8,7 g/dL), nombre absolu de réticulocytes (groupe pegcetacoplan : $230,2 \times 10^9/L$; groupe contrôle : $180,3 \times 10^9/L$), taux de LDH (groupe pegcetacoplan : 2 151,0 U/L ; groupe contrôle : 1 945,9 U/L) et numération plaquettaire (groupe pegcetacoplan : $191,4 \times 10^9/L$; groupe contrôle : $125,5 \times 10^9/L$). Onze des 18 patients randomisés dans le groupe contrôle sont passés dans le groupe pegcetacoplan en raison d'une diminution de leur taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL par rapport à l'inclusion. Sur les 53 patients randomisés, 52 (97,8 %) ont reçu un traitement antibiotique prophylactique conformément aux directives de prescription locales.

Les critères d'efficacité primaire et secondaires ont été évalués à la semaine 26. Les deux co-critères d'efficacité primaires étaient la stabilisation du taux d'hémoglobine, définie comme l'absence de réduction > 1 g/dL du taux d'hémoglobine par rapport à l'inclusion en l'absence de transfusion, et la variation du taux de LDH par rapport à l'inclusion.

Dans le groupe traité par pegcetacoplan, 30 patients sur 35 (85,7 %) ont présenté une stabilisation du taux d'hémoglobine, contre 0 patient dans le groupe contrôle. La différence ajustée entre le groupe pegcetacoplan et le groupe contrôle était de 73,1 % (IC à 95 % : 57,2 % à 89,0 % ; $p < 0,0001$).

La variation moyenne des concentrations de LDH entre l'inclusion et la semaine 26 (méthode des moindres carrés) était de -1 870 U/L dans le groupe pegcetacoplan contre -400 U/L dans le groupe contrôle ($p < 0,0001$). La différence entre le groupe pegcetacoplan et le groupe contrôle était de -1 470 (IC à 95 % : -2 113 à 827). Les différences entre traitements entre le groupe pegcetacoplan et le groupe contrôle étaient manifestes à la semaine 2 et se sont maintenues jusqu'à la semaine 26 (figure 3). Dans le groupe contrôle, les taux de LDH sont restés élevés.

Figure 3. Variation moyenne (\pm ES) du taux de LDH (U/L) au fil du temps en fonction du groupe de traitement dans l'étude APL2-308



S'agissant des principaux critères d'efficacité secondaires sélectionnés, à savoir la réponse de l'hémoglobine en l'absence de transfusion, la variation du taux d'hémoglobine et la variation de la numération des réticulocytes, une différence significative entre les traitements a été observée en faveur du groupe pegcetacoplan par rapport au groupe contrôle (tableau 3).

Tableau 3 : Analyse des principaux critères secondaires dans l'étude APL2-308

Paramètre	Pegcetacoplan (N = 35)	Groupe contrôle (N = 18)	Différence (IC à 95 %) Valeur de p
Réponse de l'hémoglobine en l'absence de transfusion^a n (%)	25 (71 %)	1 (6 %)	54 % (34 % ; 74 %) p < 0,0001
Variation du taux d'hémoglobine entre l'inclusion et la semaine 26 (g/dL) MMC (ES)	2,9 (0,38)	0,3 (0,76)	2,7 (1,0 ; 4,4)
Variation de la numération des réticulocytes entre l'inclusion et la semaine 26 (10⁹/L) MMC (ES)	-123 (9,2)	-19 (25,2)	-104 (-159 ; -49)

^a La réponse de l'hémoglobine se définissait comme une augmentation ≥ 1 g/dL de l'hémoglobine entre l'inclusion et la semaine 26.

IC = intervalle de confiance ; MMC = méthode des moindres carrés ; ES = erreur standard

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ASPAVELI dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Pegcetacoplan est administré en perfusion sous-cutanée et progressivement absorbé dans la circulation générale, avec un T_{max} médian compris entre 108 et 144 heures (4,5 à 6,0 jours) après administration d'une dose sous-cutanée unique chez des volontaires sains. Lors de l'administration de 1 080 mg deux fois par semaine chez des patients atteints d'HPN, les concentrations sériques ont atteint l'état d'équilibre 4 à 6 semaines environ après la première dose. Chez les patients ayant déjà reçu un inhibiteur du complément (étude APL2-302), la moyenne géométrique (%CV) des concentrations sériques à l'état d'équilibre a été comprise entre 655 (18,6 %) et 706 (15,1 %) µg/mL chez les patients traités pendant 16 semaines. Chez les patients ayant continué à recevoir pegcetacoplan jusqu'à la semaine 48 (n = 22), les concentrations à l'état d'équilibre étaient de 623 µg/mL (39,7 %), ce qui indique que les concentrations thérapeutiques de pegcetacoplan se sont maintenues durablement jusqu'à la semaine 48. Chez les patients n'ayant pas reçu précédemment d'inhibiteur du complément (étude APL2-308), la moyenne géométrique (%CV) des concentrations sériques à l'état d'équilibre à la semaine 26 a été de 744 µg/mL (25,5 %) avec le traitement administré deux fois par semaine. La biodisponibilité d'une dose sous-cutanée de pegcetacoplan est estimée à 76 % d'après l'analyse PK de population.

Distribution

Le volume de distribution moyen (%CV) du pegcetacoplan est d'environ 3,98 L (32 %) chez les patients atteints d'HPN d'après l'analyse PK de population.

Métabolisme/élimination

Compte tenu de sa structure peptidique pégylée, pegcetacoplan est vraisemblablement métabolisé via les voies cataboliques et dégradé en petits peptides, acides aminés et PEG. Les résultats d'une étude de radio-marquage chez le singe *Cynomolgus* suggèrent que la voie d'élimination principale du fragment peptidique marqué est l'excrétion urinaire. Bien que l'élimination du PEG n'ait pas été étudiée, on sait qu'il est excrété par voie rénale.

Pegcetacoplan n'a montré aucun effet inhibiteur ou inducteur sur les isoformes enzymatiques du CYP testées, d'après les résultats des études *in vitro*. Pegcetacoplan ne s'est révélé être ni un substrat ni un inhibiteur des transporteurs d'efflux ou d'absorption humains.

Après administration répétée de doses sous-cutanées de pegcetacoplan chez des patients atteints d'HPN, la clairance moyenne (%CV) est de 0,015 L/h (30 %) et la demi-vie d'élimination effective médiane ($t_{1/2}$) est de 8,6 jours, selon les estimations de l'analyse PK de population.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition au pegcetacoplan augmente de façon proportionnelle à la dose dans l'intervalle de 45 à 1 440 mg.

Populations particulières

Aucun impact sur la pharmacocinétique du pegcetacoplan n'a été identifié en fonction de l'âge (entre 19 et 81 ans), de l'origine ethnique ou du sexe, d'après les résultats de l'analyse PK de population.

Par comparaison avec un patient de référence pesant 70 kg, la concentration moyenne à l'état d'équilibre devrait être supérieure d'environ 20 % chez les patients pesant 50 kg. Chez les patients pesant 40 kg, il est prédit une concentration moyenne supérieure de 45 %. Les données disponibles concernant le profil de sécurité du pegcetacoplan chez les patients pesant moins de 50 kg sont extrêmement limitées.

Personnes âgées

Bien qu'aucune différence apparente liée à l'âge n'ait été observée dans ces études, le nombre de patients âgés de 65 ans et plus n'était pas suffisant pour déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle des patients plus jeunes. Voir rubrique 4.2.

Insuffisance rénale

Lors d'une étude menée chez 8 patients atteints d'insuffisance rénale sévère, définie sur la base d'une clairance de la créatinine (ClCr) inférieure à 30 mL/min selon la formule de Cockcroft-Gault (dont 4 patients présentant des valeurs inférieures à 20 mL/min), l'insuffisance rénale n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique d'une dose unique de 270 mg de pegcetacoplan. Les données disponibles concernant les patients atteints d'HPN et d'insuffisance rénale ayant reçu la dose clinique de 1 080 mg deux fois par semaine sont extrêmement limitées. Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'utilisation du pegcetacoplan chez les patients atteints d'IRT nécessitant une hémodialyse. Voir rubrique 4.2.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données de toxicologie *in vitro* et *in vivo* n'ont pas révélé de toxicité susceptible d'être préoccupante pour l'être humain. Les effets observés chez l'animal à des niveaux d'exposition similaires à l'exposition clinique sont décrits ci-dessous. Ces effets n'ont pas été observés dans les études cliniques.

Reproduction chez l'animal

L'administration sous-cutanée de pegcetacoplan chez des guenons *Cynomolgus* gravides à la dose de 28 mg/kg/jour (2,9 fois la C_{\max} à l'état d'équilibre chez l'être humain) durant la période de gestation jusqu'à la mise bas a conduit à une augmentation statistiquement significative des avortements ou des mortinaissances. Aucune toxicité maternelle et aucun effet tératogène chez la progéniture née à terme n'ont été observés. Par ailleurs, aucun effet sur le développement des petits n'a été observé jusqu'à 6 mois après la naissance. Une exposition systémique au pegcetacoplan a été détectée chez les fœtus de guenons ayant reçu 28 mg/kg/jour entre la période de l'organogenèse et la fin du deuxième trimestre, mais l'exposition était minime (moins de 1 %, soit une quantité non significative d'un point de vue pharmacologique).

Cancérogenèse

Aucune étude de cancérogénicité à long terme n'a été réalisée chez l'animal avec pegcetacoplan.

Génotoxicité

Pegcetacoplan n'a pas montré de potentiel mutagène lors des tests de mutation inverse bactérienne *in vitro* (test d'Ames), ni de potentiel génotoxique lors d'un test *in vitro* sur des cellules TK6 humaines ou d'un test du micronoyau *in vivo* chez la souris.

Toxicologie chez l'animal

Des études en administration répétée ont été réalisées chez le lapin et le singe *Cynomolgus* à des doses quotidiennes sous-cutanées de pegcetacoplan allant jusqu'à 7 fois la dose clinique (1 080 mg deux fois par semaine). Les altérations histologiques constatées chez les deux espèces incluaient une vacuolisation épithéliale dépendante de la dose et des infiltrations de macrophages vacuolisés dans de multiples tissus. Ces observations ont été associées à des doses cumulées importantes de PEG à longue chaîne avec d'autres médicaments pégylés commercialisés. Elles n'ont pas eu de conséquence clinique et n'ont pas été jugées délétères. La réversibilité n'a pas été démontrée au bout d'un mois dans le cadre des études sur pegcetacoplan chez l'animal et elle n'a pas été évaluée sur une durée plus longue. Des données issues de la littérature suggèrent le caractère réversible des vacuoles de PEG.

Une dégénérescence tubulaire rénale a été observée au niveau microscopique chez les deux espèces à des niveaux d'exposition (C_{\max} et ASC) inférieurs ou comparables à ceux atteints à la dose clinique. Cette dégénérescence était minime et non évolutive entre 4 semaines et 9 mois d'administration quotidienne de pegcetacoplan. Bien qu'aucun signe manifeste de dysfonctionnement rénal n'ait été

observé chez l'animal, les implications cliniques et les conséquences fonctionnelles de ces observations ne sont pas connues.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sorbitol (E 420)
Acide acétique glacial
Acétate de sodium trihydraté
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I fermé par un bouchon (en chlorobutyle ou en bromobutyle) et un opercule (en aluminium) avec capsule amovible (en polypropylène) contenant 54 mg/mL de solution stérile.

Chaque conditionnement unitaire contient 1 flacon.

Conditionnement multiple de 8 flacons (8 boîtes contenant 1 flacon).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

ASPAVELI se présente sous la forme d'une solution prête à l'emploi dans des flacons à usage unique. La solution ne contenant pas de conservateur, ce médicament doit être perfusé immédiatement, une fois la seringue préparée.

ASPAVELI est une solution aqueuse limpide, incolore à légèrement jaunâtre. La solution ne doit pas être utilisée si elle paraît trouble, contient des particules ou a pris une couleur jaune foncé.

Veillez à toujours laisser le flacon se réchauffer à température ambiante pendant 30 minutes environ avant utilisation.

Retirez la capsule de protection amovible du flacon de façon à exposer la partie centrale du bouchon en caoutchouc gris. Nettoyez le bouchon à l'aide d'une compresse neuve imprégnée d'alcool et laissez-le sécher. N'utilisez pas le produit si la capsule de protection amovible est absente ou endommagée.

Option 1 : Si vous utilisez un dispositif de transfert sans aiguille (tel qu'un adaptateur pour flacon), suivez les instructions fournies par le fabricant du dispositif.

Option 2 : Si vous utilisez une aiguille de transfert et une seringue, suivez les instructions ci-dessous :

- Fixez une aiguille de transfert stérile sur une seringue stérile.
- Tirez sur le piston pour remplir la seringue d'air jusqu'à un volume d'environ 20 mL.
- Veillez à ce que le flacon soit en position verticale. Ne retournez pas le flacon.
- Introduisez l'aiguille de transfert fixée sur la seringue remplie d'air au centre du bouchon du flacon.
- La pointe de l'aiguille de transfert ne doit pas toucher la solution afin d'éviter de produire des bulles.
- Appuyez délicatement sur le piston de façon à transférer l'air de la seringue dans le flacon.
- Retournez le flacon.
- Tout en maintenant la pointe de l'aiguille de transfert dans la solution, tirez lentement sur le piston afin d'aspirer la totalité du liquide dans la seringue.
- Retirez du flacon la seringue remplie avec son aiguille de transfert.
- Ne remettez pas le capuchon sur l'aiguille de transfert. Dévissez l'aiguille et jetez-la dans le collecteur d'aiguilles.

Suivez les instructions du fabricant du dispositif pour préparer la pompe à perfusion et la tubulure de perfusion.

La perfusion peut être administrée dans l'abdomen, les cuisses, les hanches ou le haut des bras. Alternez les sites de perfusion à chaque nouvelle administration. Si plusieurs sites de perfusion sont utilisés, ils doivent être espacés d'au moins 7,5 cm.

La durée habituelle de la perfusion est d'environ 30 minutes (si deux sites sont utilisés) ou d'environ 60 minutes (si un seul site est utilisé).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 13 décembre 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Avant le lancement d'ASPAVELI dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit parvenir à un accord avec l'autorité nationale compétente concernant le contenu et le format du programme de formation pédagogique et de distribution contrôlée, ce qui inclut les supports de communication, les modalités de distribution ainsi que tout autre aspect du programme.

Le programme de formation pédagogique et de distribution contrôlée vise à :

- garantir la vaccination du patient contre *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* et *H. influenzae* au moins 2 semaines avant de débiter le traitement par ASPAVELI ;

- garantir que le patient qui ne peut pas attendre 2 semaines avant de débiter le traitement par ASPAVELI reçoive un antibiotique à large spectre pendant les 2 semaines qui suivent la vaccination ;
- garantir qu'ASPAVELI ne soit remis au patient qu'après confirmation écrite que le patient a reçu un vaccin contre *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* et *H. influenzae* et/ou reçoit un antibiotique prophylactique conformément aux directives nationales ;
- s'assurer que les prescripteurs ou les pharmaciens reçoivent des rappels annuels au sujet des renouvellements de vaccins obligatoires conformément aux directives nationales en matière de vaccination (y compris *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* et *H. influenzae*) ;
- fournir aux professionnels de santé des informations concernant les signes et symptômes d'infections graves ;
- s'assurer que les prescripteurs remettent bien aux patients la notice du médicament et la carte du patient et expliquent les risques principaux d'ASPAVELI à l'aide de ces supports ;
- s'assurer que les patients qui présentent des symptômes d'infection grave se rendent aux urgences pour obtenir un traitement et présentent leur carte du patient au médecin urgentiste ;
- informer les prescripteurs et les patients au sujet du risque d'HIV après l'arrêt du médicament ou le report de son administration, et le besoin de maintenir un traitement par inhibiteur du complément efficace ;
- informer les prescripteurs du risque d'effets indésirables à long terme potentiels de l'accumulation de PEG et qu'il est recommandé de surveiller le patient, selon son état clinique, par le biais de tests de laboratoire.

Le titulaire de l'AMM doit veiller à ce que, dans chaque État membre où ASPAVELI est commercialisé, tous les professionnels de santé amenés à prescrire ASPAVELI et tous les patients/aidants amenés à l'utiliser aient accès aux documents pédagogiques suivants ou à ce qu'ils leur soient remis :

- Matériel éducatif pour les médecins
- Dossier d'information du patient

Le matériel éducatif pour les médecins comprend les documents suivants :

- RCP
- Guide destiné aux professionnels de santé
- Carte de sécurité du patient
- **Guide destiné aux professionnels de santé :**
 - Le traitement par ASPAVELI pourrait augmenter le risque d'infections graves dues à des bactéries encapsulées.
 - Nécessité que les patients soient vaccinés contre *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* et *H. influenzae* et/ou qu'ils reçoivent un traitement antibiotique prophylactique.
 - Rappel annuel des renouvellements de vaccins obligatoires (conformément aux directives nationales en vigueur sur la vaccination).
 - Risque d'HIV après l'arrêt du médicament ou le report de son administration, critères correspondants, surveillance post-traitement requise et prise en charge proposée.
 - Risque d'effets indésirables à long terme potentiels d'accumulation de PEG et la recommandation de surveiller selon l'état clinique, y compris par le biais de tests de laboratoire
 - Nécessité d'informer les patients/aidants des points suivants :
 - risques associés au traitement par ASPAVELI
 - signes et symptômes des infections et réactions d'hypersensibilité graves, et mesures à prendre, le cas échéant
 - guide destiné au patient/à l'aidant et son contenu
 - nécessité pour le patient de conserver sur soi la carte du patient et d'informer tout professionnel de santé qu'il/elle reçoit un traitement par ASPAVELI
 - nécessité de recevoir des vaccinations/un traitement antibiotique prophylactique
 - inclusion dans l'étude PASS

- Instructions sur la marche à suivre pour la prise en charge des événements indésirables éventuels.
- Informations concernant l'étude PASS, l'importance de contribuer à cette étude et la marche à suivre pour inclure des patients.
- Notes concernant l'importance de la déclaration de certains effets indésirables spécifiques, à savoir : les infections graves, les réactions d'hypersensibilité graves et le risque d'HIV après l'arrêt du médicament.
- **Carte de sécurité du patient :**
 - Message d'avertissement destiné aux professionnels de santé traitant le patient à tout moment, y compris en situation d'urgence, les informant que le patient utilise ASPAVELI.
 - Signes et symptômes d'infections graves et mention de la nécessité de consulter un professionnel de santé sans délai si ceux-ci apparaissent.
 - Coordonnées du prescripteur d'ASPAVELI.

Le dossier d'information du patient comprend les documents suivants :

- Notice du médicament
- Guide destiné au patient/à l'aidant
- **Guide destiné au patient/à l'aidant :**
 - Le traitement par ASPAVELI pourrait augmenter le risque d'infections graves par des bactéries encapsulées, de réactions d'hypersensibilité graves et le risque d'HIV après l'arrêt du médicament.
 - Description des signes et symptômes des infections graves, des réactions d'hypersensibilité, de l'HIV après l'arrêt du médicament, et rappel de la nécessité de se rendre aux urgences de l'hôpital le plus proche.
 - Importance de la vaccination avant le traitement par ASPAVELI et/ou d'un traitement antibiotique prophylactique.
 - Rappel annuel des renouvellements de vaccins obligatoires (conformément aux directives nationales en vigueur sur la vaccination).
 - Description détaillée des modalités à respecter pour l'auto-administration d'ASPAVELI.
 - Recommandation d'utilisation d'une contraception efficace pour les femmes en âge de procréer.
 - Notes concernant l'importance de la déclaration de certains effets indésirables spécifiques, à savoir : les infections graves, les réactions d'hypersensibilité graves et le risque d'HIV après l'arrêt du médicament.
 - Marche à suivre pour accéder à la vidéo d'explication sur l'auto-administration du traitement par le patient sur un appareil connecté à internet.
 - Inclusion dans l'étude PASS.

Rappel annuel du renouvellement obligatoire des vaccins

Le titulaire de l'AMM devra envoyer chaque année aux prescripteurs ou pharmaciens prescripteur/délivrant ASPAVELI un rappel les invitant à vérifier si un renouvellement des vaccins contre *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* et *H. influenzae* est nécessaire pour leurs patients traités par ASPAVELI, conformément aux directives nationales sur la vaccination.

Système de contrôle de la distribution

Le titulaire de l'AMM devra s'assurer que, dans chaque État membre où ASPAVELI est commercialisé, un système visant à contrôler la distribution au-delà des mesures habituelles de réduction du risque est en place. Avant la délivrance du produit, la condition suivante devra être remplie.

- Soumission d'une confirmation écrite, ou équivalent si la législation nationale le permet, de la vaccination du patient contre *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* et *H. influenzae* et/ou de l'administration d'un traitement antibiotique prophylactique, conformément aux directives nationales sur la vaccination.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE CONTENANT 1 FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ASPAVELI 1 080 mg solution pour perfusion
pegcetacoplan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 20 mL contient 1 080 mg de pegcetacoplan (54 mg/mL)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : sorbitol, acide acétique glacial, acétate de sodium trihydraté, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

À usage unique strict.
Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
À conserver dans la boîte d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1595/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ASPAVELI 1 080 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE CONTENANT 8 FLACONS****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ASPAVELI 1 080 mg solution pour perfusion
pegcetacoplan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 20 mL contient 1 080 mg de pegcetacoplan (54 mg/mL)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : sorbitol, acide acétique glacial, acétate de sodium trihydraté, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion
8 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

À usage unique strict.
Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
À conserver dans la boîte d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1595/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ASPAVELI 1 080 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**BOÎTE INTERNE CONTENANT 1 FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ASPAVELI 1 080 mg solution pour perfusion
pegcetacoplan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 20 mL contient 1 080 mg de pegcetacoplan (54 mg/mL)

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution pour perfusion
1 flacon. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

À usage unique strict.
Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
À conserver dans la boîte d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1595/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ASPAVELI 1 080 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ASPAVELI 1 080 mg solution pour perfusion
pegcetacoplan
Voie sous-cutanée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

20 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

ASPAVELI 1 080 mg solution pour perfusion pegcetacoplan

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'ASPAVELI et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ASPAVELI
3. Comment utiliser ASPAVELI
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ASPAVELI
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'ASPAVELI et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'ASPAVELI

Aspaveli est un médicament contenant une substance active, pegcetacoplan. Pegcetacoplan est conçu pour se fixer sur la protéine C3 du complément, qui fait partie du système de défense de l'organisme appelé le système du complément. Pegcetacoplan empêche le système immunitaire de détruire les globules rouges.

Dans quels cas ASPAVELI est-il utilisé

Aspaveli est utilisé pour traiter une maladie appelée hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes qui présentent une anémie due à cette maladie.

Chez les patients atteints d'HPN, le système du complément est hyperactif et attaque les globules rouges, ce qui peut entraîner une diminution du nombre de globules rouges (anémie), une fatigue, des difficultés fonctionnelles, des douleurs, des douleurs abdominales, une coloration sombre des urines, un essoufflement, des difficultés à avaler, une dysfonction érectile et des caillots sanguins. En se liant à la protéine C3 et en la bloquant, ce médicament permet d'empêcher le système du complément d'attaquer les globules rouges et ainsi de contrôler les symptômes de la maladie. Il a été montré que ce médicament augmente le nombre de globules rouges (réduit l'anémie), ce qui peut améliorer ces symptômes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ASPAVELI

N'utilisez jamais ASPAVELI

- si vous êtes allergique au pegcetacoplan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous avez une infection provoquée par une bactérie dite « encapsulée » ;
- si vous n'êtes pas vacciné(e) contre *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser ASPAVELI.

Symptômes d'infection

Avant de commencer à utiliser ASPAVELI, prévenez votre médecin si vous avez la moindre infection.

Du fait que le médicament cible le système du complément, qui fait partie des défenses de l'organisme contre les infections, l'utilisation de ce médicament augmente le risque d'infections, notamment celles dues par la bactérie dite « encapsulée », telle que *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et *Haemophilus influenzae*. Ce sont des infections sévères qui touchent le nez, la gorge et les poumons ou les membranes qui enveloppent le cerveau et qui peuvent se propager dans le sang et l'ensemble du corps.

Adressez-vous à votre médecin avant de commencer le traitement par ASPAVELI pour vous assurer de recevoir une vaccination contre *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et *Haemophilus influenzae*, si vous n'avez pas encore reçu ces vaccins. Si vous avez déjà reçu ces vaccins auparavant, une vaccination supplémentaire pourrait tout de même être nécessaire avant de débiter le traitement par ce médicament. Ces vaccins doivent être administrés au moins 2 semaines avant le début du traitement. Si vous ne pouvez pas être vacciné(e) 2 semaines à l'avance, votre médecin vous prescrira des antibiotiques afin de réduire le risque d'infection pendant 2 semaines après la vaccination. Après la vaccination, votre médecin pourra surveiller plus étroitement l'apparition de symptômes d'infection.

Symptômes d'infection

Si vous ressentez l'un des symptômes suivants, vous devez en informer immédiatement votre médecin :

- maux de tête et fièvre
- fièvre et éruption cutanée
- fièvre accompagnée ou non de tremblements ou de frissons
- essoufflement
- rythme cardiaque rapide
- peau moite
- maux de tête accompagnés d'une raideur de la nuque ou du dos
- maux de tête accompagnés de nausées ou de vomissements
- sensibilité des yeux à la lumière
- douleurs musculaires accompagnées de symptômes pseudo-grippaux
- confusion
- sensation de douleur ou d'inconfort extrême

Veillez à ce que vos vaccins soient à jour. Vous devez également savoir que les vaccins diminuent le risque d'infections graves mais n'éliminent pas totalement ce risque. Conformément aux recommandations nationales, votre médecin pourra estimer que des mesures supplémentaires, telles que la prise de médicaments antibactériens, doivent être prises pour vous protéger contre les infections.

Réactions allergiques

Des réactions allergiques peuvent se produire chez certains patients. En cas de réaction allergique sévère, il faut arrêter la perfusion d'ASPAVELI et consulter immédiatement un médecin. Une réaction allergique sévère peut se présenter sous la forme de difficultés à respirer, de douleurs ou de constriction dans la poitrine et/ou d'une sensation d'étourdissement/évanouissement, de démangeaisons cutanées sévères ou de nodules surélevés sur la peau, d'un gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge pouvant provoquer des difficultés pour avaler ou un collapsus.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection ont été observées lors de l'utilisation d'ASPAVELI. Vous devez avoir reçu une formation à la technique d'injection appropriée avant de procéder aux auto-injections.

Surveillance par des tests de laboratoire

Pendant votre traitement par ASPAVELI, votre médecin contrôlera régulièrement votre état de santé en procédant notamment à des analyses sanguines afin de contrôler votre taux de lactate déshydrogénase (LDH) et à des tests de votre fonction rénale, et il pourra ajuster votre dose, si nécessaire.

Effets sur les tests de laboratoire

L'utilisation de réactifs à base de silice dans les tests de coagulation doit être évitée, car ils peuvent entraîner un temps de prothrombine partielle activée (aPTT) artificiellement prolongé.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants âgés de moins de 18 ans car aucune donnée n'est disponible concernant sa sécurité et son efficacité chez les personnes de cet âge.

Autres médicaments et ASPAVELI

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité

Femmes en âge de procréer

Les effets du médicament sur l'enfant à naître ne sont pas connus. Pour les femmes chez lesquelles une grossesse est possible, il est recommandé d'utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et jusqu'à 8 semaines après le traitement. Demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Grossesse/allaitement

ASPAVELI n'est pas recommandé pendant la grossesse et l'allaitement. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

ASPAVELI contient du sorbitol

Le sorbitol est une source de fructose. Si votre médecin vous a informé(e) que vous présentiez une intolérance à certains sucres ou si vous avez été diagnostiqué(e) avec une intolérance héréditaire au fructose (IHF), un trouble génétique rare caractérisé par l'incapacité à décomposer le fructose, parlez-en à votre médecin avant que vous ne preniez ou ne receviez ce médicament.

ASPAVELI contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser ASPAVELI

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Au moins 2 semaines avant le début du traitement avec ce médicament, votre médecin examinera votre dossier médical et pourra vous administrer un ou plusieurs vaccins. Si vous ne pouvez pas être vacciné(e) au moins 2 semaines avant le début du traitement par ASPAVELI, votre médecin vous prescrira des antibiotiques pendant 2 semaines après la vaccination afin de réduire le risque d'infection.

Dose

La dose initiale recommandée chez les adultes atteints d'HPN est de 1 080 mg deux fois par semaine. Les deux doses hebdomadaires devront être administrées le jour 1 et le jour 4 de chaque semaine de traitement.

Si vous débutez un traitement par ASPAVELI alors que vous receviez un inhibiteur de C5 (autre type de médicament contre l'HPN), vous devrez prendre ASPAVELI en complément de votre dose d'inhibiteur de C5 qui vous est actuellement prescrite, pendant 4 semaines. Au bout de 4 semaines, vous devrez arrêter de prendre l'inhibiteur de C5.

Vous ne devez pas modifier la dose ou la fréquence d'administration sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin. Votre médecin pourra ajuster votre dose à 1 080 mg tous les trois jours (par exemple, jour 1, jour 4, jour 7, jour 10, jour 13, etc.) si nécessaire. Si vous pensez avoir oublié une dose, parlez-en à votre médecin dès que possible.

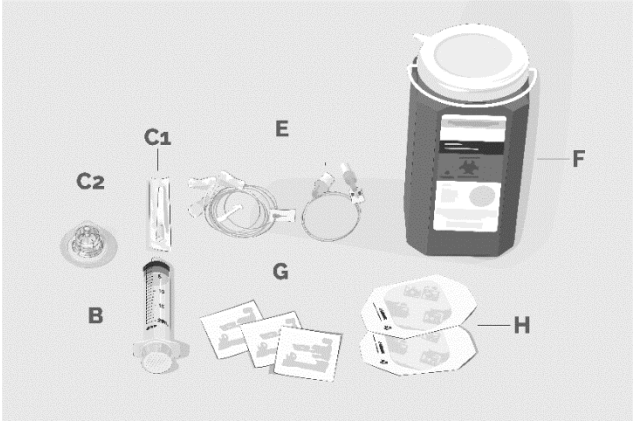
Mode et voie d'administration


ASPAVELI est prévu pour être administré en perfusion (goutte à goutte) sous la peau à l'aide d'une pompe à perfusion. Vos premières doses du médicament vous seront administrées par des professionnels de santé à l'hôpital ou dans un centre de traitement spécialisé. Si le traitement se passe bien, votre médecin pourra discuter avec vous de la possibilité de vous administrer vous-même le médicament à la maison. Si cette auto-administration est jugée appropriée, un professionnel de santé vous apprendra, à vous ou à votre aidant, comment administrer la perfusion.


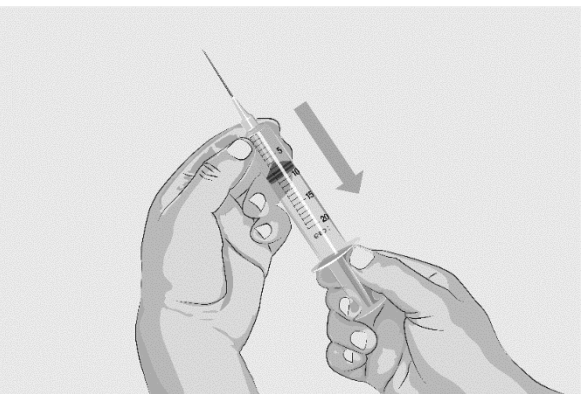
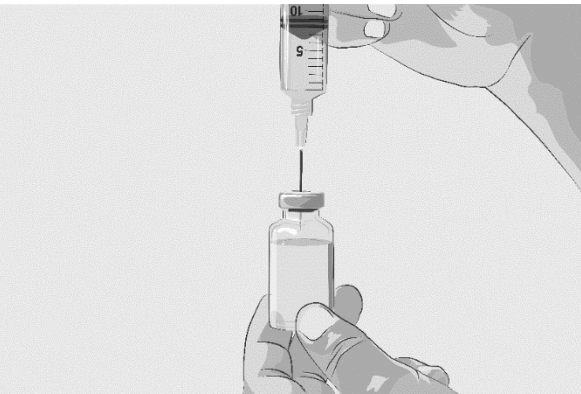

Durée de la perfusion

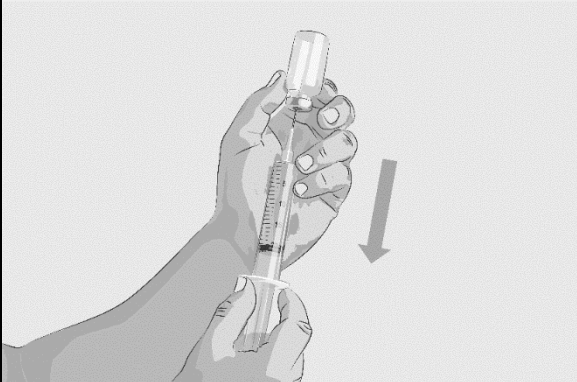
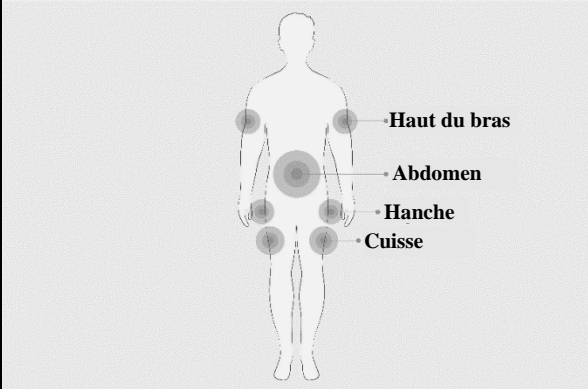
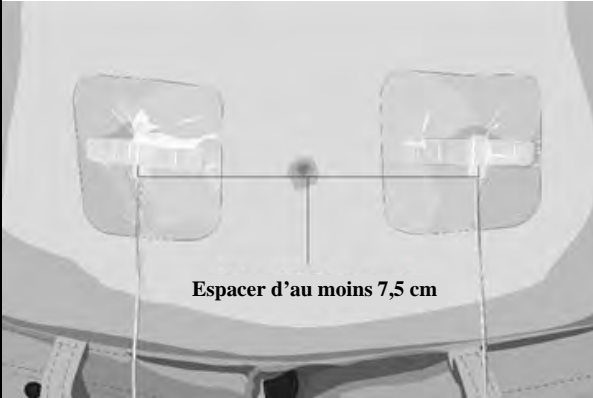
La durée habituelle de la perfusion est d'environ 30 minutes, si vous utilisez deux sites de perfusion, ou d'environ 60 minutes, si vous utilisez un seul site. Une fois le médicament aspiré dans la seringue, la perfusion doit être débutée rapidement (et terminée dans les 2 heures suivant la préparation de la seringue).

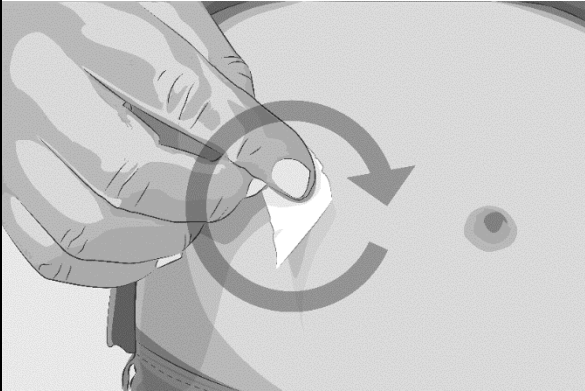
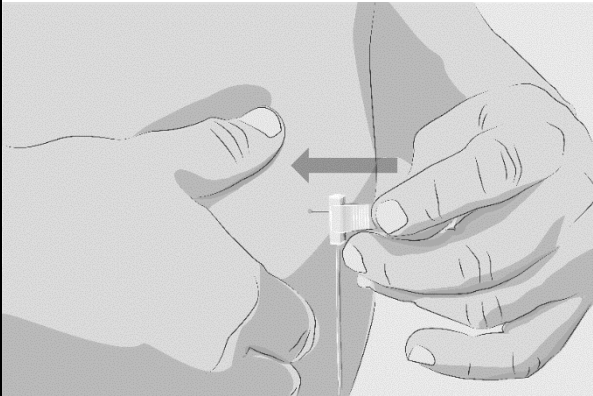
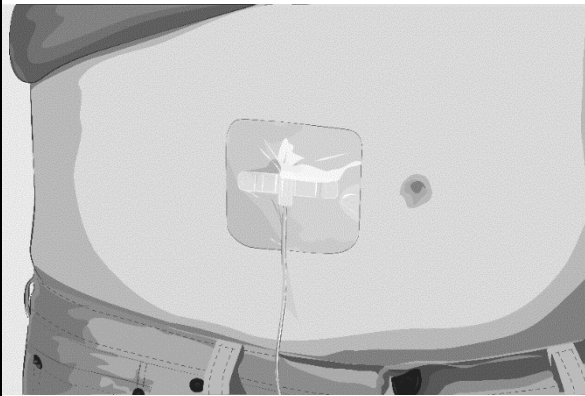
Instructions d'utilisation


<p>Étape 1</p>	<p>Préparez la perfusion Avant de commencer :</p> <ol style="list-style-type: none"> Sortez une boîte contenant un flacon du réfrigérateur. Laissez le flacon revenir à température ambiante dans sa boîte, pendant 30 minutes environ. <ol style="list-style-type: none"> N'essayez pas de le réchauffer plus vite en utilisant un micro-ondes ou une autre source de chaleur. Choisissez un plan de travail plat et bien éclairé, comme une table. Rassemblez les fournitures (figure 1) : <ol style="list-style-type: none"> Pompe à perfusion avec seringue et mode d'emploi du fabricant (non présent sur l'illustration) Seringue compatible Aiguille de transfert OU Dispositif de transfert sans aiguille pour prélever le produit dans le flacon Nécessaire à perfusion (non présent sur l'illustration ; varie selon les instructions du fabricant du dispositif) Tubulure de perfusion et connecteur en Y (si nécessaire) Collecteur d'aiguilles Compresse imprégnées d'alcool Gaze et ruban adhésif, ou pansement transparent <p>Nettoyez soigneusement le plan de travail à l'aide d'une compresse imprégnée d'alcool.</p> <p>Lavez-vous soigneusement les mains avec de l'eau et du savon. Séchez vos mains.</p>	<p>Figure 1 : exemple de fournitures</p> 
-----------------------	---	---

<p>Étape 2</p>	<p>Inspectez le flacon et le liquide Sortez le flacon de la boîte. Regardez attentivement le liquide dans le flacon. ASPAVELI est un liquide limpide, incolore à légèrement jaunâtre. Vérifiez l'absence de particules ou de changement de couleur (figure 2). N'utilisez pas le flacon si :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le liquide paraît trouble, contient des particules ou a pris une couleur jaune foncé. • La capsule de protection amovible est absente ou endommagée. • La date de péremption indiquée sur l'étiquette (après EXP) est dépassée. 	<p>Figure 2</p>  <p>The illustration shows a right hand holding a small, clear glass vial. The thumb is at the top of the cap, and the fingers are wrapped around the body of the vial. The vial is held up to the light, and the liquid inside is being inspected. The background is a plain, light gray.</p>
-----------------------	--	---

<p>Étape 3</p>	<p>Préparez et remplissez la seringue</p> <p>Retirez la capsule de protection amovible du flacon de façon à exposer la partie centrale du bouchon en caoutchouc gris (figure 3). Jetez le couvercle. Nettoyez le bouchon à l'aide d'une compresse neuve imprégnée d'alcool et laissez-le sécher.</p> <p>Option 1 : Si vous utilisez un dispositif de transfert sans aiguille (tel qu'un adaptateur pour flacon), suivez les instructions fournies par le fabricant du dispositif.</p> <p>OU</p> <p>Option 2 : Si vous utilisez une aiguille de transfert et une seringue, suivez les instructions ci-dessous :</p> <ol style="list-style-type: none"> Fixez une aiguille de transfert stérile sur une seringue stérile. Tirez sur le piston pour remplir la seringue d'air jusqu'à un volume d'environ 20 mL (figure 4). Veillez à ce que le flacon soit en position verticale. Ne retournez PAS le flacon. Introduisez l'aiguille de transfert fixée sur la seringue remplie d'air au centre du bouchon du flacon. La pointe de l'aiguille de transfert ne doit pas toucher la solution afin d'éviter de produire des bulles (figure 5). Appuyez délicatement sur le piston de façon à transférer l'air de la seringue dans le flacon. Retournez le flacon (figure 6). 	<p>Figure 3</p>  <p>Figure 4</p>  <p>Figure 5</p>  <p>Figure 6</p> 
-----------------------	--	--

	<p>G. Tout en maintenant la pointe de l'aiguille de transfert dans la solution, tirez lentement sur le piston afin d'aspirer la totalité du liquide dans la seringue (figure 7).</p> <p>H. Retirez du flacon la seringue remplie avec son aiguille de transfert.</p> <p>I. Ne remettez pas le capuchon sur l'aiguille de transfert. Dévissez l'aiguille et jetez-la dans le collecteur d'aiguilles.</p>	<p>Figure 7</p> 
Étape 4	<p>Préparez la pompe à perfusion avec seringue et la tubulure de perfusion</p> <p>Rassemblez le matériel de la pompe à perfusion et suivez les instructions du fabricant du dispositif pour préparer la pompe et la tubulure.</p>	
Étape 5	<p>Préparez le ou les sites de perfusion</p> <p>A. Choisissez une zone, sur votre abdomen (sauf dans la zone de cinq centimètres entourant le nombril), vos cuisses, vos hanches ou le haut de vos bras, pour la ou les perfusions (figure 8).</p> <p>B. Utilisez un ou des sites différents de celui utilisé lors de la dernière perfusion. Si vous utilisez plusieurs sites de perfusion, ils doivent être espacés d'au moins 7,5 cm. Alternez les sites de perfusion à chaque nouvelle administration (figure 9).</p> <p>C. Évitez d'administrer la perfusion dans les régions suivantes :</p> <ol style="list-style-type: none"> N'administrez pas la perfusion dans des régions de peau présentant une sensibilité, un bleu, une rougeur ou un durcissement. Évitez les tatouages, les cicatrices ou les vergetures. 	<p>Figure 8</p>  <p>Figure 9</p> 

	<p>D. Nettoyez la peau au niveau de chaque site de perfusion avec une compresse neuve imprégnée d'alcool, en effectuant un mouvement circulaire du centre vers l'extérieur (figure 10).</p> <p>E. Laissez sécher la peau.</p>	<p>Figure 10</p> 
Étape 6	<p>Insérez et fixez la ou les aiguilles de perfusion</p> <p>A. Pincez la peau entre votre pouce et votre index autour du site de perfusion (là où vous prévoyez d'insérer l'aiguille). Insérez l'aiguille dans la peau (figure 11). Suivez les instructions du fabricant du dispositif concernant l'angle d'insertion de l'aiguille.</p> <p>B. Fixez la ou les aiguilles à l'aide de gaze stérile et de ruban adhésif ou d'un pansement transparent appliqués sur le ou les sites de perfusion (figure 12).</p>	<p>Figure 11</p>  <p>Figure 12</p> 
Étape 7	<p>Commencez la perfusion</p> <p>Suivez les instructions du fabricant du dispositif pour démarrer la perfusion. Une fois la solution aspirée dans la seringue, la perfusion doit être débutée rapidement.</p>	
Étape 8	<p>Terminez la perfusion</p> <p>Suivez les instructions du fabricant du dispositif pour terminer la perfusion.</p>	
Étape 9	<p>Consignez la perfusion</p> <p>Consignez l'administration en suivant les instructions de votre professionnel de santé.</p>	

Étape 10	<p>Nettoyez</p> <p>A. Une fois la perfusion terminée, enlevez le pansement et retirez lentement la ou les aiguilles. Appliquez un pansement neuf sur le ou les sites de perfusion.</p> <p>B. Déconnectez le nécessaire à perfusion de la pompe et jetez-le dans le collecteur d'aiguilles (figure 13).</p> <p>C. Jetez toutes les fournitures à usage unique utilisées ainsi que tout résidu de produit et le flacon vide en suivant les recommandations de votre professionnel de santé.</p> <p>D. Nettoyez et rangez la pompe à perfusion avec seringue conformément aux instructions du fabricant du dispositif.</p>	<p>Figure 13</p> 
-----------------	--	--

Si vous oubliez d'utiliser ASPAVELI

Si vous avez oublié une dose, vous devez l'administrer dès que possible puis poursuivre le traitement normalement suivant le calendrier prévu.

Si vous arrêtez d'utiliser ASPAVELI

L'HPN est une maladie qui dure toute la vie ; par conséquent, vous devrez sans doute utiliser ce médicament pendant longtemps. Si vous souhaitez arrêter d'utiliser le médicament, parlez-en d'abord avec votre médecin. Si vous arrêtez brutalement le médicament, vos symptômes risquent de s'aggraver.

Si votre médecin décide d'arrêter votre traitement avec ce médicament, suivez ses instructions pour l'arrêt. Votre médecin surveillera étroitement l'apparition de signes de destruction des globules rouges (hémolyse) due à l'HPN pendant au moins 8 semaines après l'arrêt du traitement. Les symptômes ou problèmes pouvant survenir à cause de la destruction des globules rouges comprennent :

- fatigue
- essoufflement
- présence de sang dans les urines
- douleurs abdominales
- chute du nombre de globules rouges
- caillots sanguins (thrombose)
- difficultés à avaler
- dysfonction érectile chez les hommes

Si vous présentez l'un de ces signes et symptôme, contactez votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Votre médecin vous parlera des effets indésirables éventuels et vous expliquera les risques et les bénéfices liés à ASPAVELI avant le traitement.

L'effet indésirable le plus grave est une infection grave.

Si vous ressentez des symptômes d'infection (voir « Symptômes d'infection » à la rubrique 2), vous devez en informer immédiatement votre médecin.

Si vous n'êtes pas sûr(e) de savoir à quoi correspondent les effets indésirables ci-dessous, demandez à votre médecin de vous l'expliquer.

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- Réactions au site d'injection, comprenant : rougeur (érythème), gonflement, démangeaisons (prurit), hématome et douleur. Ces réactions disparaissent habituellement en quelques jours.
- Infection du nez, de la gorge ou des voies respiratoires (infection des voies aériennes supérieures)
- Diarrhée
- Destruction des globules rouges (hémolyse)
- Maux de ventre (douleurs abdominales)
- Maux de tête
- Fatigue
- Fièvre ou température élevée
- Toux
- Infection urinaire
- Complications liées aux vaccins obligatoires
- Douleurs dans les extrémités (bras et jambes)
- Étourdissements
- Douleurs articulaires (arthralgies)
- Douleur dans le dos

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Réaction au site d'injection, telle que rougeur ou durcissement de la peau
- Infection de l'oreille, de la bouche ou de la peau
- Mal de gorge
- Diminution du nombre de plaquettes dans le sang (thrombopénie), pouvant entraîner une tendance aux saignements ou aux hématomes
- Nausée
- Diminution du taux de potassium dans le sang (hypokaliémie)
- Saignement de nez (épistaxis)
- Rougeur de la peau (érythème)
- Douleur dans les muscles (myalgie)
- Infection de l'estomac et des intestins, pouvant entraîner des symptômes de type nausées légères à sévères, vomissements, crampes, diarrhée (infection gastro-intestinale)
- Résultats élevés aux tests évaluant le fonctionnement du foie
- Difficultés à respirer (dyspnée)
- Diminution du taux de certains globules blancs dans le sang (neutropénie)
- Altération de la fonction rénale
- Coloration des urines
- Hypertension
- Spasmes musculaires
- Nez bouché (congestion nasal)
- Éruption cutanée
- Infection du sang (septicémie)
- Infection virale
- Infection fongique
- Infection respiratoire
- Infection de l'œil
- COVID-19
- Infection bactérienne
- Infection vaginale

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Inflammation du col de l'utérus
- Infection à l'aîne
- Poche de pus dans le nez (abcès nasal)
- Pneumonie
- Tuberculose
- Infection de l'œsophage par un champignon
- Poche de pus dans l'anus (abcès anal)
- Urticaire

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver ASPAVELI

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- Conserver le flacon dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ASPAVELI

La substance active est pegcetacoplan (1 080 mg) (54 mg/mL dans un flacon de 20 mL).

Les autres composants sont sorbitol (E420) (voir « ASPAVELI contient du sorbitol » à la rubrique 2), acide acétique glacial, acétate de sodium trihydraté (voir « ASPAVELI contient du sodium » à la rubrique 2), hydroxyde de sodium (voir « ASPAVELI contient du sodium » à la rubrique 2) et eau pour préparations injectables.

Comment se présente ASPAVELI et contenu de l'emballage extérieur

ASPAVELI est une solution pour perfusion sous-cutanée limpide, incolore à légèrement jaunâtre (54 mg/mL dans un flacon de 20 mL). La solution ne doit pas être utilisée si elle est trouble, contient des particules ou si elle a changé de couleur.

Présentations

ASPAVELI est fourni par boîte de 1 flacon ou en conditionnement multiple de 8 × 1 flacon.

Veuillez noter que les compresses imprégnées d'alcool, les aiguilles et autres fournitures ou matériel ne sont pas fournis dans la boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.