

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ASPAVELI 1080 mg oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 1080 mg pegcetacoplan.  
Elke ml bevat 54 mg pegcetacoplan.

### Hulpstoffen met bekend effect

Elke ml bevat 41 mg sorbitol.  
Elke injectieflacon bevat 820 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze tot enigszins geelachtige, waterige oplossing met een pH van 5,0.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

ASPAVELI is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) die na behandeling gedurende ten minste 3 maanden met een C5-remmer anemisch zijn.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De therapie moet worden ingesteld onder het toezicht van een zorgverlener die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met hematologische aandoeningen. Zelftoediening en infusies thuis moeten worden overwogen voor patiënten die de behandeling goed hebben verdragen in ervaren behandelcentra. De beslissing van een mogelijke zelftoediening en infusies thuis moet worden genomen na evaluatie en aanbeveling door de behandelend arts.

### Dosering

Pegcetacoplan kan door een zorgverlener worden gegeven, of na de gepaste instructies door de patiënt of verzorger worden toegediend.

Pegcetacoplan wordt tweemaal per week als een subcutane infusie van 1080 mg toegediend met een in de handel verkrijgbare spuitpomp die doses tot 20 ml kan afgeven. De dosering is tweemaal per week en moet op dag 1 en dag 4 van elke behandelingsweek worden toegediend.

PNH is een chronische aandoening en aanbevolen wordt om de behandeling met ASPAVELI voort te zetten zolang de patiënt leeft, tenzij het klinisch geïndiceerd is dat de behandeling met dit geneesmiddel moet worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

### *Patiënten die van een C5-remmer overschakelen op ASPAVELI*

Gedurende de eerste 4 weken wordt pegcetacoplan tweemaal per week toegediend in de vorm van subcutane doses van 1080 mg, als aanvulling op de dosis van de behandeling met een C5-remmer die de patiënt op dat moment krijgt, om het risico op hemolyse te beperken wanneer die behandeling abrupt wordt gestaakt. Na 4 weken moet de patiënt de C5-remmer niet meer gebruiken en doorgaan met ASPAVELI-monotherapie.

### *Dosisaanpassing voor ASPAVELI*

Het doseringsschema kan worden gewijzigd in 1080 mg op elke derde dag (bijv. dag 1, dag 4, dag 7, dag 10, dag 13 enz.) als een patiënt een lactaatdehydrogenasewaarde (LDH-waarde) heeft die hoger is dan 2 x de bovengrens van de normaalwaarde. Als de dosis wordt verhoogd, moet het LDH minstens 4 weken lang tweemaal per week worden gemonitord (zie rubriek 4.4).

### *Vergeten dosis ASPAVELI*

Als een dosis pegcetacoplan is vergeten, moet die zo snel mogelijk worden toegediend; daarna moet het gebruikelijke schema worden hervat.

### Speciale populaties

#### *Ouderen (> 65 jaar oud)*

Hoewel er geen klaarblijkelijke leeftijdsgebonden verschillen zijn waargenomen in klinische onderzoeken, is het aantal patiënten van 65 jaar en ouder niet voldoende om te bepalen of zij anders reageren dan jongere patiënten. Er zijn geen aanwijzingen dat speciale voorzorgsmaatregelen noodzakelijk zijn voor de behandeling van oudere patiënten.

#### *Nierfunctiestoornis*

Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) had geen effect op de farmacokinetiek van pegcetacoplan; daarom is een dosisaanpassing van pegcetacoplan niet noodzakelijk bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van pegcetacoplan bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (*end-stage renal disease*, ESRD) die hemodialyse moeten ondergaan (zie rubriek 5.2).

#### *Leverfunctiestoornis*

De veiligheid en werkzaamheid van pegcetacoplan zijn niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis; een dosisaanpassing wordt echter niet aanbevolen omdat niet verwacht wordt dat een leverfunctiestoornis invloed zal hebben op de klaring van pegcetacoplan.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van ASPAVELI bij kinderen in de leeftijd van 0 tot < 18 jaar die PNH hebben, zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij kinderen in de leeftijd van < 12 jaar, omdat er geen niet-klinische veiligheidsgegevens beschikbaar zijn voor deze leeftijdsgroep.

### Wijze van toediening

ASPAVELI mag uitsluitend worden toegediend via subcutane toediening met behulp van een in de handel verkrijgbare spuitpomp. Dit geneesmiddel kan door de patiënt zelf worden toegediend. Wanneer wordt gestart met zelftoediening, krijgt de patiënt van een bevoegde zorgverlener instructies over infusietechnieken, het gebruik van een spuitpomp, de toedienregistratie, het herkennen van mogelijke bijwerkingen en maatregelen die moeten worden genomen als zich bijwerkingen voordoen.

ASPAVELI moet in de buik, de dij of de bovenarm worden geïnfundeed. De afstand tussen infusieplaatsen moet ten minste 7,5 cm zijn. Tussen verschillende toedieningen moeten de infusieplaatsen worden afgewisseld. Infusie in gebieden waar de huid gevoelig, rood of hard is of in een gebied van de huid waar zich een blauwe plek bevindt, moet worden vermeden. Infusie in een

tatoeage, litteken of striem moet worden vermeden. De gebruikelijke infusieduur bedraagt ongeveer 30 minuten (bij gebruik van twee infusieplaatsen) of ongeveer 60 minuten (bij gebruik van één infusieplaats). Nadat dit geneesmiddel in de spuit is opgetrokken, moet de infusie onmiddellijk worden gestart. De toediening moet binnen 2 uur na het klaarmaken van de spuit worden voltooid. Voor instructies over bereiding en infusie van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Behandeling met pegcetacoplan mag niet worden ingesteld bij patiënten:

- met een infectie met ingekapselde bacteriën, waaronder *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae*, en die niet kon worden genezen (zie rubriek 4.4).
- die op dat moment niet zijn gevaccineerd tegen *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae*, tenzij zij tot 2 weken na de vaccinatie een profylactische behandeling krijgen met geschikte antibiotica (zie rubriek 4.4).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Ernstige infecties die worden veroorzaakt door ingekapselde bacteriën

Het gebruik van pegcetacoplan kan personen vatbaar maken voor ernstige infecties die worden veroorzaakt door ingekapselde bacteriën, waaronder *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae*. Om het risico op een infectie te verminderen, moeten alle patiënten overeenkomstig de geldende lokale richtlijnen ten minste 2 weken vóór toediening van ASPAVELI worden gevaccineerd tegen deze bacteriën, tenzij het risico van uitstel van de behandeling opweegt tegen het risico op het ontwikkelen van een infectie.

#### *Patiënten met bekende vaccinatiestatus*

Van patiënten met een bekende vaccinatiestatus moet worden bevestigd dat zij minder dan 2 jaar voordat ze starten met ASPAVELI gevaccineerd zijn tegen ingekapselde bacteriën, waaronder *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* type A, C, W, Y en B, en *Haemophilus influenzae* type B.

#### *Patiënten met onbekende vaccinatiestatus*

Aan patiënten met onbekende vaccinatiestatus moeten de vereiste vaccins ten minste 2 weken vóór toediening van de eerste dosis ASPAVELI worden toegediend. Als onmiddellijke behandeling geïndiceerd is, moeten de vereiste vaccins zo snel mogelijk worden toegediend en moet de patiënt tot 2 weken na de vaccinatie behandeld worden met geschikte antibiotica.

#### *Patiënten controleren op ernstige infecties*

Vaccinatie is mogelijk niet voldoende om een ernstige infectie te voorkomen. De officiële richtlijnen voor het verantwoorde gebruik van antibacteriële middelen moeten in acht worden genomen. Alle patiënten moeten worden gecontroleerd op vroege tekenen van infecties met ingekapselde bacteriën, waaronder *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae*. Zij moeten onmiddellijk worden onderzocht als een infectie wordt vermoed en zo nodig worden behandeld met geschikte antibiotica. Patiënten moeten worden geïnformeerd over deze tekenen en symptomen, en over de te ondernemen stappen om medische hulp in te winnen. Artsen moeten de voordelen en risico's van behandeling met ASPAVELI met de patiënten bespreken.

#### Overgevoeligheid

Er zijn overgevoeligheidsreacties gemeld. Als zich een ernstige overgevoeligheidsreactie (waaronder anafylaxie) voordoet, moet de infusie met ASPAVELI onmiddellijk worden stopgezet, en moet een geschikte behandeling worden ingesteld.

### Injectieplaatsreacties

Er zijn injectieplaatsreacties gemeld bij het gebruik van subcutane ASPAVELI (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten een gepaste training krijgen in de juiste injectietechniek.

### Laboratoriumcontrole op PNH

Patiënten met PNH die ASPAVELI krijgen, moeten regelmatig worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van hemolyse, waaronder het meten van de LDH-waarden, en hebben mogelijk een dosisaanpassing nodig binnen het aanbevolen doseringsschema (zie rubriek 4.2).

### Effecten op laboratoriumonderzoeken

Er kan interferentie zijn tussen silica reagentia in coagulatiepanels en pegcetacoplan die leidt tot een kunstmatig verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT); daarom moet het gebruik van silica reagentia in coagulatiepanels worden vermeden.

### Stopzetting van behandeling vanwege PNH

Als patiënten met PNH de behandeling met ASPAVELI staken, moeten ze nauwlettend worden gemonitord op tekenen en symptomen van ernstige intravasculaire hemolyse. Ernstige intravasculaire hemolyse wordt vastgesteld op basis van verhoogde LDH-waarden die gepaard gaan met plotselinge afname van PNH-kloongrootte of hemoglobine, of opnieuw optreden van symptomen als vermoeidheid, hemoglobinurie, abdominale pijn, dyspneu, belangrijke vasculaire complicaties (waaronder trombose), dysfagie of erectiele disfunctie. Als behandeling met dit geneesmiddel moet worden gestaakt, moet een alternatieve behandeling worden overwogen. Als zich ernstige hemolyse voordoet nadat de behandeling werd gestaakt, moeten de volgende procedures/behandelingen worden overwogen: bloedtransfusie (geconcentreerde RBC's), wisseltransfusie, antistolling en corticosteroiden. Patiënten moeten nauwlettend worden gemonitord om ernstige hemolyse en andere reacties te kunnen detecteren gedurende ten minste 8 weken na de laatste dosis, wat meer dan 5 halfwaardetijden van dit geneesmiddel is en de 'wash out' ervan mogelijk maakt (zie rubriek 5.2). Bovendien moet een langzame afbouw worden overwogen.

### Anticonceptie bij vrouwen die zwanger kunnen worden

Het wordt aanbevolen dat vrouwen die zwanger kunnen worden, effectieve anticonceptiemethodes gebruiken om een zwangerschap te voorkomen tijdens behandeling met pegcetacoplan en gedurende ten minste 8 weken na de laatste dosis pegcetacoplan (zie rubriek 4.6).

### Stapeling van polyethyleenglycol (PEG)

ASPAVELI is een gePEGyleerd geneesmiddel. De potentiële langetermijneffecten van PEG-stapeling in de nieren, de plexus choroideus van de hersenen en andere organen zijn niet bekend (zie rubriek 5.3). Regelmatig laboratoriumonderzoek van de nierfunctie wordt aanbevolen.

### Voorlichtingsmaterialen

Alle artsen die ASPAVELI willen voorschrijven, moeten ervoor zorgen dat ze het educatief materiaal voor de arts hebben ontvangen en er vertrouwd mee zijn. Artsen moeten de voordelen en risico's van behandeling met ASPAVELI aan de patiënt uitleggen en met hem/haar bespreken en hem/haar het informatiepakket voor de patiënt en een patiëntkaart geven. De patiënt moet de instructie krijgen om onmiddellijk medische hulp in te winnen als hij/zij tijdens de behandeling met ASPAVELI een teken of symptoom van een ernstige infectie of overgevoeligheid ondervindt, met name als deze duidt op een infectie met ingekapselde bacteriën.

### Hulpstoffen met bekend effect

#### *Sorbitolgehalte*

Dit geneesmiddel bevat 820 mg sorbitol per injectieflacon.

Dit geneesmiddel mag niet worden ingenomen door/toegediend aan patiënten met erfelijke fructose-intolerantie.

#### *Natriumgehalte*

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Op basis van *in-vitro*-gegevens is de kans klein dat pegcetacoplan leidt tot klinische geneesmiddeleninteracties.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Het wordt aanbevolen dat vrouwen die zwanger kunnen worden, effectieve anticonceptiemethodes gebruiken om een zwangerschap te voorkomen tijdens behandeling met pegcetacoplan en gedurende ten minste 8 weken na de laatste dosis pegcetacoplan. Voor vrouwen die zwanger willen worden, kan het gebruik van ASPAVELI worden overwogen na een evaluatie van de risico's en de voordelen (zie Zwangerschap).

##### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van pegcetacoplan bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

ASPAVELI wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of pegcetacoplan in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er is niets bekend over de kans op absorptie en schade voor met moedermelk gevoede zuigelingen. Gegevens over dieren duiden op een geringe excretie (minder dan 1%, farmacologisch niet significant) van pegcetacoplan in de melk van apen (zie rubriek 5.3). Het is onwaarschijnlijk dat blootstelling van een met moedermelk gevoede zuigeling klinisch relevant is.

Het wordt aanbevolen de borstvoeding te staken tijdens behandeling met pegcetacoplan.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens van dieren of mensen beschikbaar over het effect van pegcetacoplan op de vruchtbaarheid. In toxiciteitsonderzoeken waren er geen microscopische afwijkingen in de mannelijke of vrouwelijke voortplantingsorganen bij apen (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

ASPAVELI heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met ASPAVELI, waren lokale reacties op de injectieplaats: erytheem, pruritus, zwelling, pijn, blauwe plekken. Andere bijwerkingen die werden gemeld bij meer dan 10% van de patiënten tijdens klinische onderzoeken waren bovenste-luchtweginfectie, diarree, hemolyse, buikpijn, hoofdpijn, vermoeidheid en pyrexie, hoesten, urineweginfectie, vaccinatiecomplicatie, duizeligheid, pijn in ledematen, artralgie, rugpijn, misselijkheid. De meest gemelde ernstige bijwerkingen waren hemolyse en sepsis.

### Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1 geeft de bijwerkingen weer die zijn waargenomen in de klinische onderzoeken met pegcetacoplan bij patiënten met PNH. Bijwerkingen worden vermeld volgens systeem/orgaanklasse van MedDRA en volgens frequentie, met gebruikmaking van de volgende afspraak: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen weergegeven volgens afnemende ernst.

**Tabel 1: Bijwerkingen**

| <b>Systeem/orgaanklasse van MedDRA</b>                    | <b>Frequentie</b> | <b>Bijwerking</b>  |
|---|-------------------|--|
| Infecties en parasitaire aandoeningen                     | Zeer vaak         | Bovenste-luchtweginfectie<br>Urineweginfectie  |
|   | Vaak              | Sepsis<br>Maag-darmstelselinfectie<br>Schimmelinfectie<br>Huidinfectie<br>Orale infectie<br>Oorinfectie<br>Infectie<br>Luchtweginfectie<br>Virale infectie<br>Bacteriële infectie<br>Hordeolum |
|   | Soms              | COVID-19<br>Cervicitis<br>Liesinfectie<br>Longontsteking<br>Neusabces<br>Oftalmische herpes zoster<br>Vulvovaginale mycotische infectie  |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen                        | Zeer vaak         | Hemolyse   |
|   | Vaak              | Trombocytopenie<br>Neutropenie   |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen                    | Vaak              | Hypokaliëmie   |
| Psychische stoornissen                                    | Vaak              | Angst  |
| Zenuwstelselaandoeningen                                  | Zeer vaak         | Hoofdpijn<br>Duizeligheid  |
| Bloedvataandoeningen                                      | Vaak              | Hypertensie  |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Zeer vaak         | Hoesten  |
|   | Vaak              | Dyspneu<br>Bloedneus<br>Orofaryngeale pijn<br>Verstopte neus   |
| Maag-darmstelselaandoeningen                              | Zeer vaak         | Buikpijn<br>Diarree<br>Misselijkheid   |
| Huid- en onderhuidaandoeningen                            | Vaak              | Erytheem<br>Rash   |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen            | Zeer vaak         | Artralgie<br>Rugpijn<br>Pijn in ledematen  |
|   | Vaak              | Myalgie<br>Spierspasmen  |

| <b>Systeem/orgaanklasse van MedDRA</b>                | <b>Frequentie</b> | <b>Bijwerking</b>  |
|---|-------------------|--|
| Nier- en urinewegaandoeningen                         | Vaak              | Acute nierschade<br>Chromaturie  |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak         | Erytheem op de injectieplaats<br>Pruritus op de injectieplaats<br>Zwelling op de injectieplaats<br>Blauwe plekken op de injectieplaats<br>Vermoeidheid<br>Pyrexie<br>Pijn op de injectieplaats |
|   | Vaak              | Injectieplaatsreactie<br>Verharding op de injectieplaats   |
| Onderzoeken   | Vaak              | Alanineaminotransferase verhoogd<br>Bilirubine verhoogd  |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties     | Zeer vaak         | Vaccinatiecomplicatie <sup>1</sup>   |

De in de tabel vermelde bijwerkingen zijn afkomstig uit klinisch onderzoek APL2-302, onderzoek 202, onderzoek 204 en onderzoek CP0514 bij PNH.

Medisch vergelijkbare termen zijn, waar passend, gegroepeerd op basis van vergelijkbare medische concepten.

<sup>1</sup>Vaccinatiecomplicaties hielden verband met de verplichte vaccinaties.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Infecties*

Op basis van het werkingsmechanisme kan het gebruik van pegcetacoplan mogelijk het risico op infecties vergroten, vooral infecties veroorzaakt door ingekapselde bacteriën, waaronder *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* type A, C, W, Y en B, en *Haemophilus influenzae* (zie rubriek 4.4). Tijdens onderzoek APL2-302 werd geen ernstige door ingekapselde bacteriën veroorzaakte infectie gemeld. Tijdens het onderzoek hadden 48 patiënten een infectie. De vaakst voorkomende infecties bij patiënten behandeld met pegcetacoplan gedurende onderzoek APL2-302 waren bovenste-luchtweginfectie (28 gevallen; 35%). De meeste gemelde infecties bij patiënten behandeld met pegcetacoplan gedurende onderzoek APL2-302 waren niet-ernstig en voornamelijk mild van aard. Tien patiënten kregen infecties die werden gerapporteerd als ernstig, waarvan één patiënt overleed ten gevolge van COVID-19. De meest voorkomende ernstige infecties waren sepsis (3 gevallen) (leidend tot het staken van de behandeling met pegcetacoplan bij één patiënt) en gastro-enteritis (3 gevallen), die allemaal overgingen.

#### *Hemolyse*

Voor negentien patiënten die met pegcetacoplan werden behandeld, werd hemolyse gemeld gedurende onderzoek APL2-302. Zeven gevallen werden gerapporteerd als ernstig, en 5 gevallen leidden tot het staken van de behandeling met pegcetacoplan. Bij 10 patiënten werd de dosis pegcetacoplan verhoogd.

#### *Immunogeniciteit*

De incidentie van antistoffen tegen het geneesmiddel (*anti-drug antibody*, ADA) (geseroconverteerde ADA of ADA als gevolg van een booster van het pre-existente niveau) was laag en had, indien aanwezig, geen merkbare invloed op de farmacokinetiek/farmacodynamiek, de werkzaamheid of het veiligheidsprofiel van pegcetacoplan. Gedurende het gehele onderzoek APL2-302 ontwikkelden 2 van de 80 patiënten antilichamen tegen pegcetacoplanpeptide. Beide patiënten testten ook positief voor neutraliserende antilichamen (NAb). De NAb-reactie had geen klaarblijkelijke invloed op de farmacokinetiek en de klinische werkzaamheid. Zes van de 80 patiënten ontwikkelden antilichamen tegen PEG; 2 als gevolg van seroconversie en 4 als gevolg van een versterkte reactie door de behandeling.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).



## 4.9 Overdosering

Tot nu toe zijn er geen gevallen van overdosering gemeld. In geval van overdosering wordt aanbevolen dat de patiënt wordt gecontroleerd op eventuele tekenen of symptomen van bijwerkingen en moet een gepaste symptomatische behandeling worden ingesteld.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA54

#### Werkingsmechanisme

Pegcetacoplan is een symmetrisch molecuul dat bestaat uit twee identieke pentadecapeptides die op covalente wijze gebonden zijn aan de uiteinden van een lineair PEG-molecuul van 40 kDa. De peptidegroepen binden zich aan complement C3 en oefenen een brede remming uit op de complementcascade. De PEG-groep van 40 kDa zorgt voor een betere oplosbaarheid en langere verblijftijd in het lichaam na toediening van het geneesmiddel.

Pegcetacoplan bindt met hoge affiniteit aan complementeiwit C3 en het activeringsfragment C3b daarvan, waardoor de splitsing van C3 alsook het genereren van de neerwaartse effectoren van complementactivering wordt gereguleerd. Bij PNH wordt extravasculaire hemolyse gefaciliteerd door opsonisatie met C3b, terwijl intravasculaire hemolyse wordt gemedieerd door het neerwaartse *membrane-attack complex* (MAC). Pegcetacoplan brengt een brede regulering van de complementcascade teweeg door een proximale werking op de vorming van zowel C3b als MAC, waardoor de mechanismen die leiden tot extravasculaire en intravasculaire hemolyse worden gecontroleerd.

#### Farmacodynamische effecten

In de pegcetacoplangroep van onderzoek APL2-302 steeg de gemiddelde C3-concentratie van 0,94 g/l bij de uitgangssituatie tot 3,83 g/l in week 16. Het uitgangsperscentage van PNH type II + III RBC's bedroeg 66,80%; het percentage steeg daarna tot 93,85% in week 16. Het gemiddelde percentage van PNH type II + III RBC's met C3-depositie bedroeg 17,73% bij de uitgangssituatie; het percentage daalde daarna tot 0,20% in week 16.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van ASPAVELI bij patiënten met PNH werden beoordeeld in een fase 3-onderzoek (APL2-302) waarin een gerandomiseerde open-label periode van 16 weken met actieve controle werd gevolgd door een open-label periode (OLP) van 32 weken. In dit onderzoek werden patiënten met PNH geïnccludeerd die gedurende ten minste de voorafgaande 3 maanden een behandeling hadden gekregen met een stabiele dosis eculizumab en die hemoglobinewaarden hadden van < 10,5 g/dl.

#### Onderzoek APL2-302

De dosering ASPAVELI was 1080 mg tweemaal per week. Patiënten die in aanmerking kwamen, werden opgenomen in een 4 weken durende *run in*-periode; tijdens die periode kregen zij tweemaal per week ASPAVELI 1080 mg subcutaan als aanvulling op hun dosis eculizumab op dat moment. Daarna werden de patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar ofwel 1080 mg ASPAVELI tweemaal per week ofwel naar hun dosis eculizumab op dat moment, en dit voor gedurende de gehele 16 weken durende gerandomiseerde, gecontroleerde periode (*randomized controlled period*, RCP). De randomisatie was gestratificeerd op basis van het aantal transfusies met geconcentreerde rode bloedcellen (*packed red blood cell*, PRBC) in de 12 maanden vóór dag -28 (< 4; ≥ 4) en aantal bloedplaatjes bij de screening (< 100 000/mm<sup>3</sup>; ≥ 100 000/mm<sup>3</sup>). Patiënten die de RCP voltooiden, werden opgenomen in de OLP. In de OLP kregen alle patiënten ASPAVELI gedurende

maximaal 32 weken (patiënten die in de RCP eculizumab kregen, werden opgenomen in een 4 weken durende *run in*-periode voordat zij overschakelden op ASPAVELI-monotherapie). Indien nodig kon de dosis ASPAVELI worden aangepast tot 1080 mg elke 3 dagen.

De primaire en secundaire werkzaamheidseindpunten werden beoordeeld in week 16. Het primaire werkzaamheidseindpunt was de verandering in hemoglobinewaarde vanaf de uitgangssituatie tot week 16 (tijdens de RCP). De uitgangssituatie werd gedefinieerd als het gemiddelde van de metingen vóór de eerste dosis pegcetacoplan (aan het begin van de *run in*-periode). De belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten waren het vermijden van een transfusie, gedefinieerd als het percentage patiënten dat geen transfusie nodig had tijdens de RCP, en de verandering in absolute reticulocytentelling (*absolute reticulocyte count*, ARC), LDH-waarde en score op de *FACIT-Fatigue*-schaal vanaf de uitgangssituatie tot week 16.

In totaal werden 80 patiënten geïncludeerd in de *run in*-periode. Aan het einde van de *run in*-periode waren alle 80 patiënten gerandomiseerd, 41 naar ASPAVELI en 39 naar eculizumab. De demografische gegevens en ziektekenmerken bij de uitgangssituatie waren over het algemeen evenwichtig verdeeld over de behandelingsgroepen (zie tabel 2). In totaal voltooiden 38 patiënten in de groep die werd behandeld met ASPAVELI en 39 patiënten in de eculizumabgroep de RCP van 16 weken en zij gingen verder naar de 32 weken durende open-label periode. In totaal staakten 12 van de 80 (15%) patiënten die ASPAVELI kregen de behandeling vanwege bijwerkingen. In overeenstemming met het protocol werd bij 15 patiënten de dosis aangepast tot 1080 mg elke 3 dagen. Bij twaalf patiënten werd nagegaan of zij er voordeel van hadden en 8 van de 12 patiënten hadden baat bij de dosisaanpassing.

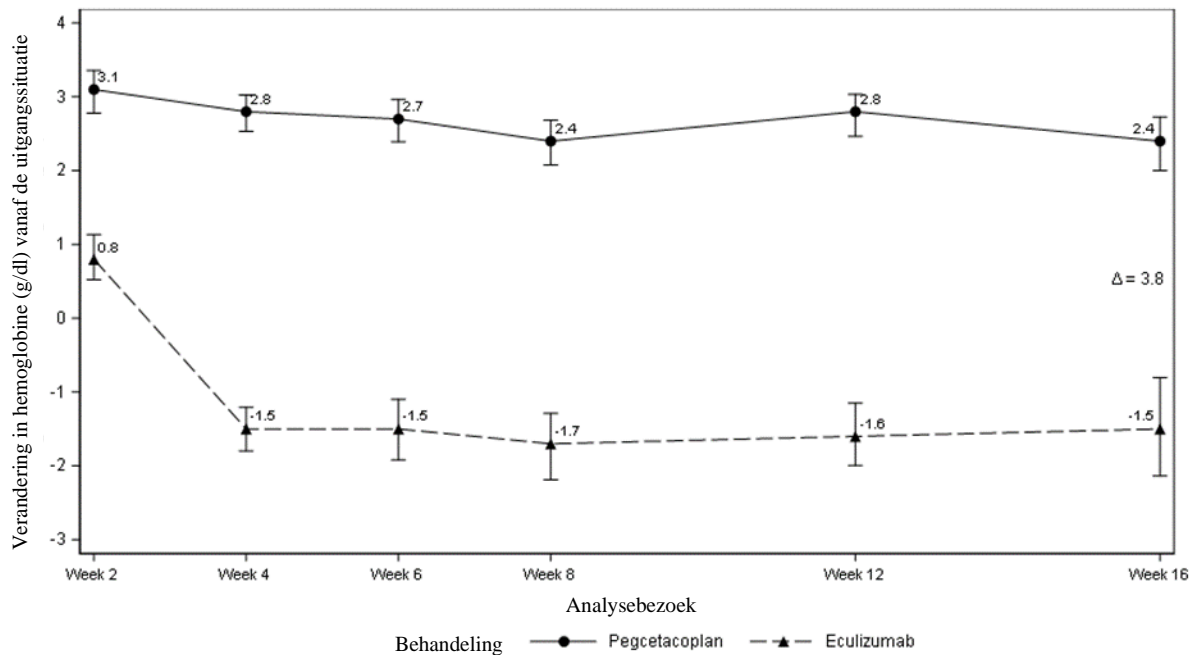
**Tabel 2: Demografische gegevens en kenmerken van de patiënt bij de uitgangssituatie in onderzoek APL2-302**

| Parameter  | Statistische gegevens | ASPAVELI (N=41) | Ecuzumab (N=39) |
|--|-----------------------|-----------------|-----------------|
| Leeftijd (jaren)   | Gemiddelde (SD)       | 50,2 (16,3)     | 47,3 (15,8)     |
| 18-64 jaar   | n (%)                 | 31 (75,6)       | 32 (82,1)       |
| ≥ 65 jaar  | n (%)                 | 10 (24,4)       | 7 (17,9)        |
| Dosisniveau van ecuzumab bij de uitgangssituatie             |                       |                 |                 |
| Elke 2 weken i.v. 900 mg                                     | n (%)                 | 26 (63,4)       | 29 (74,4)       |
| Elke 11 dagen i.v. 900 mg                                    | n (%)                 | 1 (2,4)         | 1 (2,6)         |
| Elke 2 weken i.v. 1200 mg                                    | n (%)                 | 12 (29,3)       | 9 (23,1)        |
| Elke 2 weken i.v. 1500 mg                                    | n (%)                 | 2 (4,9)         | 0               |
| Vrouw  | n (%)                 | 27 (65,9)       | 22 (56,4)       |
| Tijd sinds diagnose PNH (jaren) tot dag -28                  | Gemiddelde (SD)       | 8,7 (7,4)       | 11,4 (9,7)      |
| Hemoglobine (g/dl)   | Gemiddelde (SD)       | 8,7 (1,1)       | 8,7 (0,9)       |
| Aantal reticulocyten (10 <sup>9</sup> /l)                    | Gemiddelde (SD)       | 218 (75,0)      | 216 (69,1)      |
| LDH-waarde (E/l)   | Gemiddelde (SD)       | 257,5 (97,6)    | 308,6 (284,8)   |
| Totaal <i>FACIT-Fatigue</i> *                                | Gemiddelde (SD)       | 32,2 (11,4)     | 31,6 (12,5)     |
| Aantal transfusies in laatste 12 maanden vóór dag -28        | Gemiddelde (SD)       | 6,1 (7,3)       | 6,9 (7,7)       |
| < 4  | n (%)                 | 20 (48,8)       | 16 (41,0)       |
| ≥ 4  | n (%)                 | 21 (51,2)       | 23 (59,0)       |
| Trombocytenaantal bij de screening (aantal/mm <sup>3</sup> ) | Gemiddelde (SD)       | 167 (98,3)      | 147 (68,8)      |
| < 100 000  | n (%)                 | 12 (29,3)       | 9 (23,1)        |
| ≥ 100 000  | n (%)                 | 29 (70,7)       | 30 (76,9)       |
| Voorgeschiedenis van aplastische anemie                      | n (%)                 | 11 (26,8)       | 9 (23,1)        |
| Voorgeschiedenis van myelodysplastisch syndroom              | n (%)                 | 1 (2,4)         | 2 (5,1)         |

\**FACIT-Fatigue* wordt gemeten op een schaal van 0-52, waarbij hogere waarden duiden op minder vermoeidheid.

ASPAVELI was superieur ten opzichte van eculizumab voor het primaire eindpunt van de verandering in hemoglobine ten opzichte van de uitgangssituatie ( $P < 0,0001$ ).

**Figuur 1. Aangepaste gemiddelde verandering in hemoglobine (g/dl) vanaf de uitgangssituatie tot week 16**



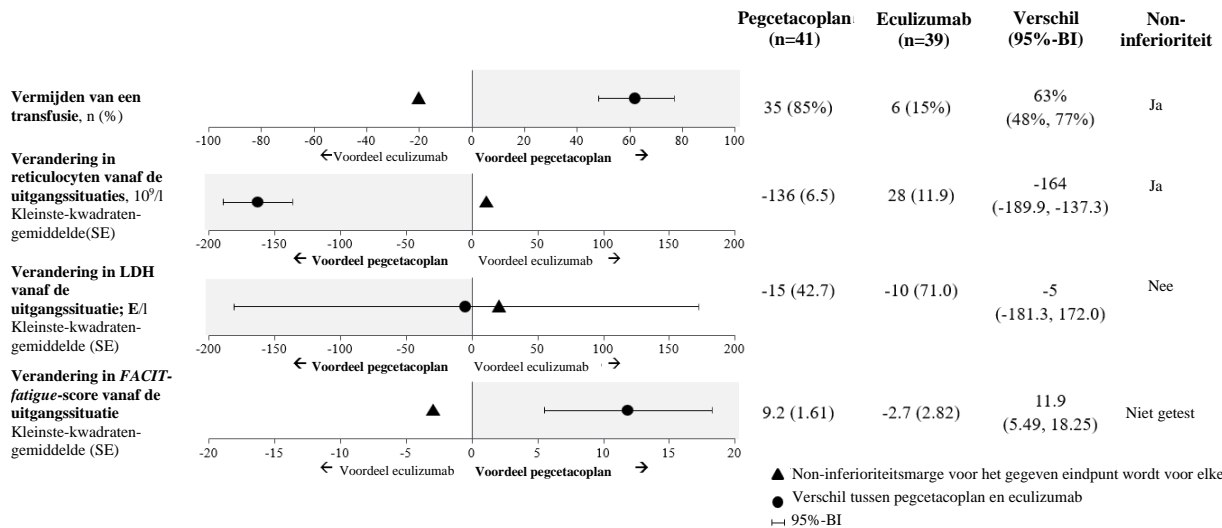
Non-inferioriteit is aangetoond voor de belangrijkste secundaire eindpunten van het vermijden van een transfusie en de verandering in ARC vanaf de uitgangssituatie.

Non-inferioriteit werd niet bereikt voor verandering in LDH vanaf de uitgangssituatie.

Vanwege de hiërarchische testmethode werden statistische tests voor verandering in de score voor *FACIT-Fatigue* vanaf de uitgangssituatie niet formeel uitgevoerd.

De gecorrigeerde gemiddelden, het behandelingsverschil, de betrouwbaarheidsintervallen en de statistische analyses die zijn uitgevoerd voor de belangrijkste secundaire eindpunten, worden weergegeven in figuur 2.

**Figuur 2. Analyse van de belangrijkste secundaire eindpunten**



De resultaten waren vergelijkbaar binnen alle ondersteunende analyses van het primaire eindpunt en de belangrijkste secundaire eindpunten, met inbegrip van alle waargenomen gegevens, waarin gegevens van na transfusie waren opgenomen.

In week 16 werd normalisatie van hemoglobine bereikt bij 34% van de patiënten in de groep met ASPAVELI ten opzichte van 0% in de eculizumabgroep. Normalisatie van LDH werd bereikt bij 71% van de patiënten in de groep die werd behandeld met ASPAVELI ten opzichte van 15% in de eculizumabgroep.

In totaal werden 77 patiënten opgenomen in de OLP van 32 weken. Gedurende deze periode kregen alle patiënten ASPAVELI, wat resulteerde in een totale blootstelling van maximaal 48 weken. De resultaten in week 48 kwamen in het algemeen overeen met die in week 16 en ondersteunen aanhoudende werkzaamheid.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ASPAVELI in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Pegcetacoplan wordt toegediend met een subcutane infusie en wordt geleidelijk geabsorbeerd in de systemische bloedsomloop met een mediane  $T_{max}$  tussen 108 en 144 uur (4,5 tot 6,0 dagen) na een enkele subcutane dosis bij gezonde vrijwilligers. Na toediening van 1080 mg tweemaal per week bij patiënten met PNH werden *steady state* serumconcentraties ongeveer 4 tot 6 weken na de eerste dosis bereikt en de gemiddelde *steady state* serumconcentraties (%CV) varieerden van 655 (18,6%) tot 706 (15,1%)  $\mu\text{g/ml}$  bij patiënten die gedurende 16 weken werden behandeld. *Steady state* concentraties bij de patiënten ( $n=22$ ) die tot week 48 pegcetacoplan bleven krijgen, waren 622,94  $\mu\text{g/ml}$  (39,7%), wat duidt op aanhoudende therapeutische concentraties pegcetacoplan tot en met week 48. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse wordt de biologische beschikbaarheid van een subcutane dosis pegcetacoplan geschat op 77%.

#### Distributie

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse bedraagt het gemiddelde distributievolume (%CV) van pegcetacoplan bij patiënten met PNH ongeveer 3,9 l (35%).

#### Biotransformatie/eliminatie

Op basis van zijn gePEGyleerde peptidestructuur wordt verwacht dat het metabolisme van pegcetacoplan verloopt via katabole routes en dat het wordt afgebroken in kleine peptides, aminozuren en PEG. De resultaten van een onderzoek met het radioactief gelabelde middel bij cynomolgusapen duiden erop dat de belangrijkste eliminatieroute van de gelabelde peptidegroep uitscheiding met de urine is. Hoewel de eliminatie van PEG niet is onderzocht, is bekend dat het via de nieren wordt uitgescheiden.

Pegcetacoplan vertoonde geen remmend of inducerend effect op de geteste isovormen van het CYP-enzym, zoals is aangetoond met resultaten van *in-vitro*-onderzoeken. Pegcetacoplan was noch een substraat noch een remmer van de humane opname- of effluxtransporteiwitten.

Na meervoudige subcutane toediening van pegcetacoplan bij patiënten met PNH bedraagt de gemiddelde (%CV) klaring 0,015 (28%) l/uur en is de mediane effectieve eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) 8,0 dagen, zoals geschat met een farmacokinetische populatieanalyse.

#### Lineariteit/non-lineariteit

Blootstelling aan pegcetacoplan neemt op een dosisproportionele wijze toe van 45 tot 1440 mg.

### Speciale populaties

Op basis van de resultaten van een farmacokinetische populatieanalyse werd voor leeftijd (19-81 jaar) en geslacht geen invloed waargenomen op de farmacokinetiek van pegcetacoplan. Ook ras bleek geen invloed te hebben; gegevens zijn echter beperkt en worden daarom niet als zeker beschouwd.

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse hebben patiënten met een lichaamsgewicht lager dan 50 kg naar verwachting bij *steady state* een tot 34% hogere gemiddelde blootstelling dan een persoon van 70 kg. Er zijn minimale gegevens beschikbaar over het veiligheidsprofiel van pegcetacoplan voor patiënten met een lichaamsgewicht lager dan 50 kg.

### *Ouderen*

Hoewel er geen duidelijke leeftijdsgebonden verschillen zijn waargenomen in deze onderzoeken, is het aantal patiënten van 65 jaar en ouder niet voldoende om te bepalen of zij anders reageren dan jongere patiënten. Zie rubriek 4.2.

### *Nierfunctiestoornis*

In een onderzoek met 8 patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis, gedefinieerd als creatinineklaring (CrCl) minder dan 30 ml/min volgens de Cockcroft-Gaultformule (waarbij 4 patiënten waarden van minder dan 20 ml/min hadden), had de nierfunctiestoornis geen effect op de farmacokinetiek van een enkele dosis van 270 mg pegcetacoplan. Er zijn minimale gegevens beschikbaar over patiënten met PNH met een nierfunctiestoornis die de klinische dosis van 1080 mg tweemaal per week toegediend hebben gekregen. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van pegcetacoplan bij patiënten met ESRD die hemodialyse moeten ondergaan. Zie rubriek 4.2.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Uit toxicologische gegevens *in vitro* en *in vivo* blijkt geen toxiciteit die van specifiek belang is voor mensen. Hieronder worden effecten beschreven die zijn waargenomen bij dieren bij blootstellingsniveaus die vergelijkbaar waren met klinische blootstellingsniveaus. Deze effecten zijn niet waargenomen in klinische onderzoeken.

### *Reproductie bij dieren*

Een behandeling met pegcetacoplan bij drachtige cynomolgusapen bij een subcutane dosis van 28 mg/kg/dag (2,9 maal de *steady state*  $C_{max}$  bij mensen) vanaf de dracht tot en met de geboorte leidde tot een statistisch significante toename van abortussen of doodgeboorten. Er werden geen effecten van toxiciteit bij het moederdier of teratogene effecten waargenomen bij voldragen nakomelingen. Bovendien werden er bij gezoogde dieren tot 6 maanden na de geboorte geen effecten op de ontwikkeling waargenomen. Systemische blootstelling aan pegcetacoplan werd vastgesteld bij foetussen van apen die werden behandeld met 28 mg/kg/dag vanaf de periode van organogenese tot en met het tweede trimester, maar de blootstelling was minimaal (minder dan 1%, wat niet farmacologisch significant is).

### *Carcinogenese*

Bij dieren zijn met pegcetacoplan geen lange-termijnonderzoeken naar carcinogeniciteit uitgevoerd.

### *Genotoxiciteit*

Pegcetacoplan was niet mutageen bij *in vitro* bacteriële terugmutatietests (amestests) en het was niet genotoxisch in een *in-vitro*-test met humane TK6-cellen noch in een *in-vivo*-micronucleustest bij muizen.

### *Toxicologie bij dieren*

Er zijn onderzoeken uitgevoerd naar herhaalde dosering bij konijnen en cynomolgusapen met dagelijkse subcutane doses pegcetacoplan tot 7 maal de humane dosis (1080 mg tweemaal per week). Histologische bevindingen bij beide diersoorten omvatten dosisafhankelijke epitheliale vacuolisatie en infiltraten van gevacuoliseerde macrofagen in meerdere weefsels. Deze bevindingen zijn in verband gebracht met grote cumulatieve doses van langeketen-PEG in andere gePEGyleerde geneesmiddelen

die in de handel verkrijgbaar zijn; ze hadden geen klinische gevolgen en werden niet als negatief beschouwd. Omkeerbaarheid werd in de dieronderzoeken met pegcetacoplan niet aangetoond na één maand en werd niet geëvalueerd voor een langere duur. Gegevens uit de literatuur duiden op omkeerbaarheid van PEG-vacuolen.

Renale tubulaire degeneratie werd bij beide diersoorten microscopisch waargenomen bij blootstellingen ( $C_{\max}$  en AUC) die minder waren dan of vergelijkbaar waren met die voor de humane dosis, en die was minimaal en niet-progressief tussen 4 weken en 9 maanden bij dagelijkse toediening van pegcetacoplan. Hoewel bij dieren geen duidelijke tekenen van renale disfunctie zijn waargenomen, is niet bekend wat de klinische betekenis en het functionele gevolg van deze bevindingen zijn.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Sorbitol (E 420)  
IJsazijn  
Natriumacetaat trihydraat  
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)  
Water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Een injectieflacon van glas van type I met een stop (chloorbutyl) en een verzegeling (aluminium) met een *flip-off* dop (polypropyleen) die 54 mg/ml steriele oplossing bevat.

Elke eenheidsverpakking bevat 1 injectieflacon.

Multiverpakking met 8 injectieflacons (8 verpakkingen van 1).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

ASPAVELI wordt geleverd als een gebruiksklare oplossing in injectieflacons voor eenmalig gebruik. Omdat de oplossing geen conserveermiddel bevat, moet dit geneesmiddel onmiddellijk na het klaarmaken van de spuit worden geïnfundeed.

ASPAVELI is een heldere, kleurloze tot enigszins geelachtige waterige oplossing. Deze mag niet worden gebruikt als de vloeistof er troebel uitziet, deeltjes bevat of donkergeel is.

Laat de injectieflacon altijd ongeveer 30 minuten vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

Verwijder de *flip-off* beschermdop van de injectieflacon, zodat het centrale gedeelte van de grijze rubberen stop van de injectieflacon wordt blootgelegd. Reinig de stop met een nieuw alcoholdoekje en laat de stop drogen. Niet gebruiken als de *flip-off* beschermdop ontbreekt of beschadigd is.

Optie 1: Volg de door de fabrikant van het hulpmiddel geleverde gebruiksaanwijzing als een overloophulpmiddel zonder naald (zoals een injectieflaconadapter) wordt gebruikt.

Optie 2: Volg de instructies hieronder als de overdracht gebeurt met een overloopnaald en een spuit:

- Bevestig een steriele overloopnaald op een steriele spuit.
- Trek de zuiger terug om de spuit met lucht te vullen; dat moet ongeveer 20 ml zijn.
- Zorg dat de injectieflacon rechtop wordt gehouden. Draai de injectieflacon niet ondersteboven.
- Duw de met lucht gevulde spuit, waarop de overloopnaald is bevestigd, door het midden van de stop van de injectieflacon.
- De punt van de overloopnaald mag niet tot in de oplossing komen, om te voorkomen dat er luchtballen ontstaan.
- Duw de lucht van de spuit voorzichtig in de injectieflacon. Op deze manier wordt de lucht van de spuit in de injectieflacon geïnjecteerd.
- Keer de injectieflacon om.
- Trek de zuiger langzaam terug, terwijl de punt van de overloopnaald zich in de oplossing bevindt, zodat de spuit zich met alle vloeistof vult.
- Verwijder de gevulde spuit en de overloopnaald uit de injectieflacon.
- Plaats de dop niet opnieuw op de overloopnaald. Schroef de naald los en gooi deze weg in de naaldencontainer.

Volg de gebruiksaanwijzing van de fabrikant van het hulpmiddel om de infuus pomp en de slangenset gereed te maken.

Mogelijke gebieden voor infusie zijn de buik, de dijen, de heupen of de bovenarmen. Wissel de infusieplaatsen bij elke infusie af. Als er meerdere infusieplaatsen zijn, moet de tussenafstand ten minste 7,5 cm zijn.

De gebruikelijke infusieduur bedraagt ongeveer 30 minuten (als gebruik wordt gemaakt van twee plaatsen) of ongeveer 60 minuten (als gebruik wordt gemaakt van één plaats).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 december 2021

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.



## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
Strandbergsgatan 49  
112 51 Stockholm  
Zweden

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
  - steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering van ASPAVELI in elke lidstaat moet de vergunninghouder overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde instantie over de inhoud en het format van het educatie- en gecontroleerdistributieprogramma, met inbegrip van communicatiemedia, distributiemodaliteiten, en eventuele andere aspecten van het programma.

Het educatie- en gecontroleerdistributieprogramma is gericht op het volgende:

- Ervoor zorgen dat patiënten ten minste 2 weken voordat zij met de behandeling met ASPAVELI beginnen, vaccinaties tegen *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* en *H. influenzae* krijgen
- Ervoor zorgen dat patiënten die geen 2 weken kunnen wachten voordat zij met de behandeling met ASPAVELI beginnen, breed spectrumantibiotica krijgen tot 2 weken nadat zij de vaccins hebben gekregen
- Ervoor zorgen dat ASPAVELI alleen wordt verstrekt na schriftelijke bevestiging dat de patiënt vaccinaties tegen *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* en *H. influenzae* heeft gekregen en/of profylactische antibiotica krijgt overeenkomstig de nationale richtlijnen
- Ervoor zorgen dat voorschrijvers of apothekers jaarlijkse herinneringen ontvangen over verplichte hervaccinaties in overeenstemming met de actuele nationale vaccinatierichtlijnen (inclusief *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* en *H. influenzae*)
- Informatie verstrekken aan zorgverleners en patiënten over de tekenen en symptomen van ernstige infecties
- Ervoor zorgen dat voorschrijvers de bijsluiter en de patiëntkaart aan de patiënten overhandigen en met behulp van deze materialen uitleggen wat de belangrijkste risico's van ASPAVELI zijn
- Ervoor zorgen dat patiënten die symptomen van ernstige infecties krijgen, zich met spoed medisch laten behandelen en hun patiëntkaart aan de eerstehulpverlener laten zien
- Voorschrijvers en patiënten voorlichten over het risico op intravasculaire hemolyse na het staken van de behandeling met het geneesmiddel en uitstel van toediening en over de noodzaak een effectieve complementremmende behandeling te onderhouden
- Voorschrijvers voorlichten over het risico op potentiële langetermijneffecten van PEG-stapeling en de aanbeveling dit te monitoren op klinische indicatie, inclusief door middel van laboratoriumonderzoek.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat in elke lidstaat waar ASPAVELI op de markt wordt gebracht, alle zorgverleners en patiënten/verzorgers die naar verwachting ASPAVELI gaan voorschrijven en gebruiken, toegang hebben tot/worden voorzien van het volgende educatiepakket:

- Educatief materiaal voor de arts
- Informatiepakket voor de patiënt

#### **Educatief materiaal voor de arts:**

- De SmPC
- Gids voor zorgverleners
- Patiëntkaart
- **Gids voor zorgverleners:**
  - Behandeling met ASPAVELI kan het risico op ernstige infecties met ingekapselde bacteriën vergroten.
  - De noodzaak dat patiënten worden gevaccineerd tegen *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* en *H. influenzae*, en/of profylactische antibiotica krijgen.
  - Jaarlijkse herinnering aan verplichte hervaccinaties (in overeenstemming met actuele nationale vaccinatierichtlijnen).
  - Risico op intravasculaire hemolyse na staken en uitstel van toediening van de behandeling met het geneesmiddel, de criteria, de vereiste monitoring na de behandeling en de voorgestelde behandeling.
  - Risico op potentiële langetermijneffecten van PEG-stapeling en de aanbeveling dit te monitoren op klinische indicatie, inclusief door middel van laboratoriumonderzoek.
  - De noodzaak om patiënten/verzorgers voor te lichten over het volgende:
    - de risico's van behandeling met ASPAVELI
    - tekenen en symptomen van ernstige infecties, overgevoeligheidsreacties, en welke acties te ondernemen
    - de gids voor patiënten/verzorgers en de inhoud ervan

- de noodzaak dat patiënten de patiëntkaart bij zich dragen en aan elke gezondheidszorgverlener vertellen dat zij een behandeling met ASPAVELI krijgen
    - de vereiste van vaccinaties/profylactische antibiotica
    - de deelname aan de post marketing veiligheidsstudie (*post-authorisation safety study*, PASS)
  - Instructies over hoe om te gaan met mogelijke bijwerkingen.
  - Informatie over de PASS, het belang om aan een dergelijke studie bij te dragen, en hoe patiënten kunnen worden aangemeld.
  - Opmerkingen over het belang van het melden van specifieke bijwerkingen, met name: ernstige infecties, ernstige overgevoelighedsreacties, en het risico op intravasculaire hemolyse na het staken van de behandeling met het geneesmiddel.
- **Patiëntkaart:**
    - Een waarschuwingsbericht voor zorgverleners die de patiënt op een willekeurig moment behandelen, met inbegrip van medische noodsituaties, dat de patiënt ASPAVELI gebruikt.
    - De tekenen of symptomen van de ernstige infecties en de waarschuwing om onmiddellijk hulp van een zorgverlener in te roepen indien een van bovenstaande aanwezig is.
    - Contactgegevens van de voorschrijver van ASPAVELI.

#### **Informatiepakket voor de patiënt:**

- Bijsluiters
  - Gids voor patiënten/verzorgers
- **Gids voor patiënten/verzorgers:**
    - Behandeling met ASPAVELI kan het risico op ernstige infecties met ingekapselde bacteriën, ernstige overgevoelighedsreacties, en het risico op intravasculaire hemolyse na het staken van de behandeling met het geneesmiddel vergroten.
    - Een beschrijving van de tekenen en symptomen van ernstige infecties, overgevoelighedsreacties, intravasculaire hemolyse na het staken van de behandeling met het geneesmiddel, en de noodzaak om voor een medische noodbehandeling naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis te gaan.
    - Het belang van vaccinatie voorafgaand aan behandeling met ASPAVELI en/of het krijgen van profylactische antibiotica.
    - Jaarlijkse herinnering aan verplichte hervaccinaties (in overeenstemming met actuele nationale vaccinatierichtlijnen).
    - Gedetailleerde beschrijving van de modaliteiten gebruikt voor zelftoediening van ASPAVELI.
    - Aanbeveling voor toepassing van effectieve anticonceptie door vrouwen die kinderen kunnen krijgen.
    - Opmerkingen over het belang van het melden van specifieke bijwerkingen, met name: ernstige infecties, ernstige overgevoelighedsreacties, en het risico op intravasculaire hemolyse na het staken van de behandeling met het geneesmiddel.
    - Instructies over het online bekijken van de video over zelftoediening voor de patiënt.
    - Deelname aan de PASS.

#### **Jaarlijkse herinnering aan verplichte hervaccinaties**

De vergunninghouder dient voorschrijvers of apothekers die ASPAVELI voorschrijven/verstrekken, jaarlijks een herinnering te sturen opdat de voorschrijver/apotheker controleert of hervaccinatie tegen *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* en *H. influenzae* nodig is voor zijn/haar patiënten die met ASPAVELI worden behandeld, in overeenstemming met nationale vaccinatierichtlijnen.

**Systeem voor gecontroleerde distributie**

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat in elke lidstaat waar ASPAVELI op de markt wordt gebracht, een systeem is ingesteld dat gericht is op het controleren van de distributie dat verder gaat dan het niveau van routinematige, risicobeperkende maatregelen. Aan de volgende vereiste moet worden voldaan voordat het product wordt verstrekt.

- Indiening van schriftelijke bevestiging dat de patiënt is gevaccineerd tegen *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* en *H. influenzae*, en/of profylactische behandeling met antibiotica heeft gehad in overeenstemming met de nationale vaccinatierichtlijnen.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS MET 1 INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ASPAVELI 1080 mg oplossing voor infusie  
pegcetacoplan

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 1080 mg pegcetacoplan (54 mg/ml).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: sorbitol, ijsazijn, natriumacetaatrihydraat, natriumhydroxide en water voor injectie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor infusie  
1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.



**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1595/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

ASPAVELI 1080 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS MET 8 INJECTIEFLACONS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ASPAVELI 1080 mg oplossing voor infusie  
pegcetacoplan

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 1080 mg pegcetacoplan (54 mg/ml).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: sorbitol, ijsazijn, natriumacetaatrihydraat, natriumhydroxide en water voor injectie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor infusie  
8 injectieflacons

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1595/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

ASPAVELI 1 080 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BINNENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**BINNENDOOS MET 1 INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ASPAVELI 1080 mg oplossing voor infusie  
pegcetacoplan

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 1080 mg pegcetacoplan (54 mg/ml).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor infusie  
1 injectieflacon. Onderdeel van een multiverpakking; mag niet afzonderlijk worden verkocht.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1595/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

ASPAVELI 1080 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACONETIKET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

ASPAVELI 1080 mg oplossing voor infusie  
pegcetacoplan  
Voor subcutaan gebruik.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

20 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **ASPAVELI 1080 mg oplossing voor infusie** pegcetacoplan

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is ASPAVELI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is ASPAVELI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is ASPAVELI?**

ASPAVELI is een geneesmiddel dat de werkzame stof pegcetacoplan bevat. Pegcetacoplan is zo ontworpen dat het zich gaat hechten aan het C3-complementeiwit. Dat eiwit is een onderdeel van het afweersysteem van het lichaam dat “complementsysteem” genoemd wordt. Pegcetacoplan voorkomt dat het afweersysteem van uw lichaam uw rode bloedcellen vernietigt.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met een ziekte, paroxismale nachtelijke hemoglobinerie (PNH) genaamd, die nog steeds bloedarmoede hebben na een behandeling met een ander type PNH-geneesmiddel (C5-remmer genoemd) gedurende ten minste 3 maanden.

Bij patiënten met PNH is het “complementsysteem” te actief en valt het de eigen rode bloedcellen aan. Dat kan leiden tot te weinig bloedcellen (bloedarmoede), vermoeidheid, moeite met functioneren, pijn, buikpijn, donkere urine, buiten adem zijn, moeite met slikken, erectiestoornissen en bloedstolsels. Doordat dit geneesmiddel zich bindt aan het C3-eiwit en het C3-eiwit blokkeert, valt het complementsysteem de rode bloedcellen niet meer aan. Zo kunnen de klachten van de ziekte onder controle worden gebracht. Het is aangetoond dat dit geneesmiddel het aantal rode bloedcellen verhoogt (bloedarmoede vermindert), waardoor deze klachten kunnen verminderen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een infectie die wordt veroorzaakt door een zogeheten ingekapselde bacterie.



- U bent niet gevaccineerd tegen *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae*.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

### **Klachten van een infectie**

Voordat u start met dit middel moet u het melden aan uw arts als u een infectie heeft.

Omdat het geneesmiddel zich richt op het complementsysteem, dat deel uitmaakt van de afweer van het lichaam tegen infecties, verhoogt het gebruik van dit geneesmiddel uw risico op infecties. Dit geldt onder meer voor infecties door de zogeheten ingekapselde bacteriën, zoals *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* en *Haemophilus influenzae*. Dat zijn ernstige infecties die uw neus, keel en longen of de hersenvliezen kunnen aantasten. Ze kunnen zich door het bloed en het hele lichaam heen verspreiden.

Neem contact op met uw arts voordat u start met dit middel om zeker te zijn dat u een vaccinatie krijgt tegen *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* en *Haemophilus influenzae* als u die vaccins nog niet eerder heeft gehad. Als u deze vaccins vroeger al heeft gehad, is het toch mogelijk dat u aanvullende vaccinaties nodig heeft voordat u start met dit geneesmiddel. Ten minste 2 weken voordat u met de behandeling start, moeten deze vaccinaties worden gegeven. Als u niet 2 weken tevoren kunt worden gevaccineerd, zal uw arts antibiotica voorschrijven tot 2 weken nadat u uw vaccinatie heeft gekregen. Dat is om het risico op een infectie te verminderen. Na vaccinatie is het mogelijk dat uw arts u beter in de gaten houdt voor klachten van een infectie.

### Klachten van een infectie

Als u een of meerdere van de volgende klachten heeft, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts:

- hoofdpijn en koorts
- koorts en huiduitslag
- koorts met of zonder beven of koude rillingen
- buiten adem zijn
- snelle hartslag
- klamme huid
- hoofdpijn met een stijve nek of stijve rug
- hoofdpijn met misselijkheid of overgeven
- ogen die gevoelig zijn voor licht
- spierpijn met griepachtige klachten
- in de war zijn
- heel erge pijn of heel veel ongemak

Zorg dat u de nodige vaccinaties heeft gehad. U moet altijd in gedachten houden dat vaccins het risico op ernstige infecties verminderen, maar dat ze niet alle ernstige infecties voorkomen. Afhankelijk van de aanbevelingen in uw land kan uw arts het nodig vinden dat u aanvullende maatregelen neemt om een infectie te voorkomen, zoals geneesmiddelen tegen ontstekingen door bacteriën.

### **Allergische reacties**

Bij sommige patiënten kunnen allergische reacties optreden. Stop in geval van een ernstige allergische reactie met de infusie met ASPAVELI en roep onmiddellijk medische hulp in. Bij ernstige allergische reacties kunt u moeite hebben met ademen, pijn op de borst of een beklemd gevoel op de borst, en/of zich duizelig of zwak voelen, hevige jeuk of bulten op de huid hebben, zwelling van het gezicht, de lippen, tong en/of keel hebben, die kan leiden tot moeite met slikken of instorting (collaps).

### **Reacties op de injectieplaats**

Bij het gebruik van ASPAVELI zijn reacties op de injectieplaats waargenomen. Voordat u dit middel aan uzelf gaat toedienen, moet u goed getraind worden in de juiste injectietechniek.

### **Laboratoriummonitoring**

Tijdens uw behandeling met ASPAVELI zal uw arts regelmatig controles uitvoeren, waaronder bloedtesten voor lactaatdehydrogenase (LDH) en onderzoeken van de nierfunctie. Indien nodig kan uw arts uw dosis aanpassen.

### **Effecten op laboratoriumonderzoeken**

Het gebruik van reagentia met silica in stollingstesten moet worden vermeden, omdat het een kunstmatig verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) als resultaat kan geven.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

U mag dit geneesmiddel niet geven aan kinderen jonger dan 18 jaar, omdat er geen gegevens beschikbaar zijn over de veiligheid en werkzaamheid bij deze groep.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast ASPAVELI nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Het is niet bekend welke effecten het geneesmiddel op een ongeboren kind heeft. Het wordt aanbevolen dat vrouwen die zwanger kunnen worden, effectieve anticonceptiemethodes gebruiken tijdens de behandeling en tot 8 weken na de behandeling. Neem contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### Zwangerschap/borstvoeding

ASPAVELI wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit geneesmiddel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **ASPAVELI bevat sorbitol**

Sorbitol is een bron van fructose. Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt of als bij u erfelijke fructose-intolerantie is vastgesteld (een zeldzame erfelijke aandoening waarbij een persoon fructose niet kan afbreken), neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel toegediend krijgt.

### **ASPAVELI bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Ten minste 2 weken voordat u start met de behandeling met dit geneesmiddel doorloopt uw arts uw medisch dossier en geeft hij/zij u mogelijk een of meer vaccinaties. Als u niet ten minste 2 weken voordat u start met de behandeling met ASPAVELI kunt worden gevaccineerd, schrijft uw arts u antibiotica voor tot 2 weken nadat u bent gevaccineerd om het risico op infecties te verminderen.

**Dosis**

De aanvankelijke aanbevolen dosering voor volwassenen met PNH is 1080 mg tweemaal per week als aanvulling op uw huidige dosis C5-remmer, zoals voorgeschreven gedurende 4 weken. U moet de dosering tweemaal per week toedienen, op dag 1 en dag 4 van elke behandelingsweek. Na 4 weken moet u stoppen met het gebruik van uw C5-remmer.

De dosis of het toedieningsinterval mag niet worden gewijzigd zonder overleg met uw arts. Uw arts kan uw dosis aanpassen tot 1080 mg elke derde dag (bijv. dag 1, dag 4, dag 7, dag 10, dag 13 enz.), als dat nodig is. Als u denkt dat u een dosis heeft overgeslagen, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts.

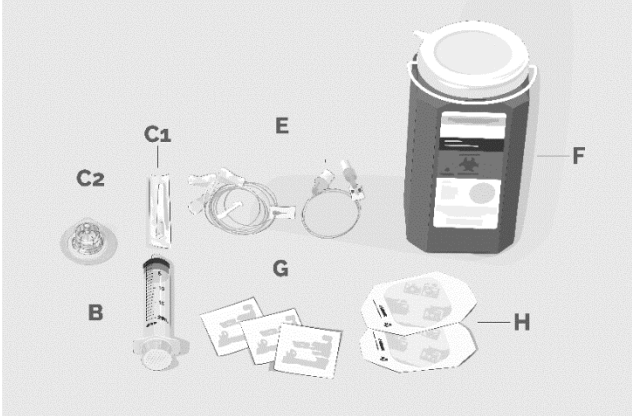

**Wijze van gebruik en toedieningsweg**

ASPAVELI is bedoeld om toe te dienen als een infuus onder de huid met een infuuspomp. Uw eerste doses van het geneesmiddel worden in een kliniek of behandelcentrum aan u toegediend door een zorgverlener. Als de behandeling goed gaat, kan uw arts de mogelijkheid met u bespreken dat u het geneesmiddel thuis zelf toedient. Als dit kan, leert een zorgverlener u of een verzorger hoe het infuus moet worden toegediend.

**Infusiesnelheid (-snelheden)**

De gebruikelijke infusieduur is ongeveer 30 minuten als u 2 infusieplaatsen gebruikt of ongeveer 60 minuten als u 1 plaats gebruikt. Nadat dit geneesmiddel in de spuit is opgetrokken, moet de infusie onmiddellijk worden gestart (en binnen 2 uur na het klaarmaken van de spuit worden voltooid).

## Gebruiksaanwijzing

|                      |   |  |
|----------------------|---|--|
| <p><b>Stap 1</b></p> | <p><b>Klaarmaken voor infusie</b><br/>         Voordat u start:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neem een verpakking met een enkele injectieflacon uit de koelkast. Houd de injectieflacon in de verpakking op kamertemperatuur en laat deze gedurende ongeveer 30 minuten opwarmen.             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Probeer niet het opwarmingsproces te versnellen met een magnetron of andere warmtebron.</li> </ol> </li> <li>2. Zoek een goed verlicht, plat werkoppervlak, zoals een tafel.</li> <li>3. Verzamel uw benodigdheden (figuur 1):             <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Spuitpomp en de gebruiksaanwijzing van de fabrikant (niet afgebeeld)</li> <li>B. Geschikte spuit</li> <li>C1. Overloopnaald OF</li> <li>C2. Overloophulpmiddel zonder naald om het product uit de injectieflacon op te trekken</li> <li>D. Infuusset (niet afgebeeld; varieert naargelang de gebruiksaanwijzing van de fabrikant van het hulpmiddel)</li> <li>E. Infuuslangenset en Y-connector (indien nodig)</li> <li>F. Naaldencontainer</li> <li>G. Alcoholdoekjes</li> <li>H. Gaasje en tape, of doorzichtig verband</li> </ol> </li> </ol> <p>Reinig uw werkoppervlak grondig met een alcoholdoekje.</p> <p>Was uw handen zorgvuldig met water en zeep. Droog uw handen.</p> | <p><b>Figuur 1 Voorbeelden van benodigdheden</b></p>  |
| <p><b>Stap 2</b></p> | <p><b>De injectieflacon en de vloeistof controleren</b><br/>         Neem de injectieflacon uit de doos. Controleer zorgvuldig de vloeistof in de injectieflacon. ASPAVELI is een heldere, kleurloze tot enigszins geelachtige vloeistof. Controleer op deeltjes of kleurveranderingen (figuur 2).</p> <p><b>Gebruik de injectieflacon niet als:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De vloeistof er troebel uitziet, deeltjes bevat of donkergeel is.</li> <li>• De <i>flip-off</i> beschermdop ontbreekt of beschadigd is.</li> <li>• De uiterste gebruiksdatum (EXP) op het etiket verstreken is.</li> </ul>  | <p><b>Figuur 2</b></p>                               |

**Stap 3****De spuit klaarmaken en vullen**

Verwijder de *flip-off* beschermdop van de injectieflacon, zodat het centrale gedeelte van de grijze rubberen stop van de injectieflacon wordt blootgelegd (figuur 3). Gooi de dop weg.

Reinig de stop met een nieuw alcoholdoekje en laat de stop drogen.

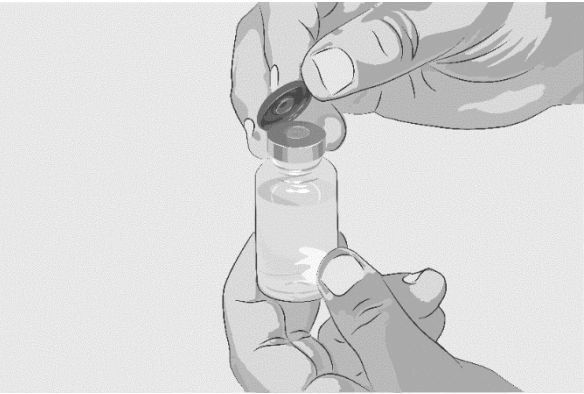
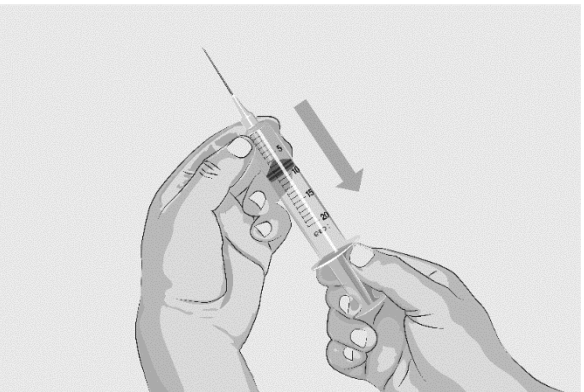
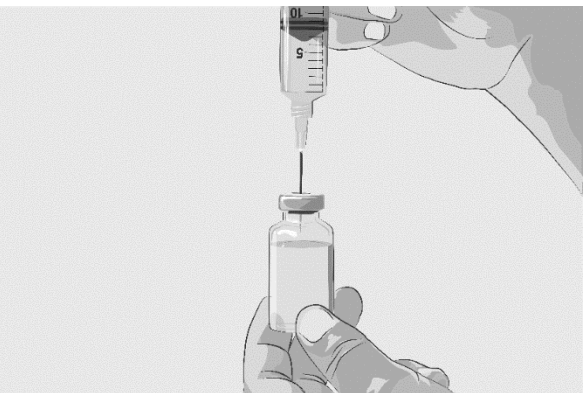
Optie 1: Volg de gebruiksaanwijzing van de fabrikant als een overloophulpmiddel zonder naald (zoals een injectieflacon-adapter) wordt gebruikt.

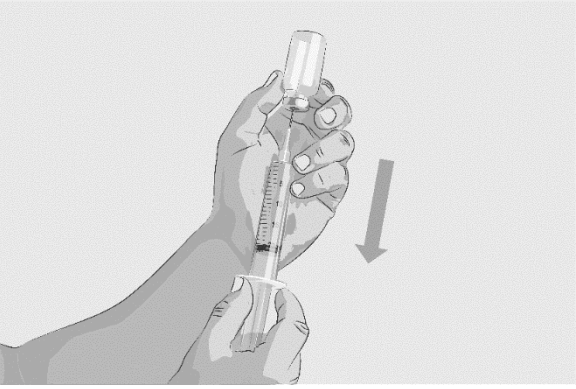
OF

Optie 2: Volg de instructies hieronder als de overdracht gebeurt met een overloopnaald en een spuit:

- A. Bevestig een steriele overloopnaald op een steriele spuit.
- B. Trek de zuiger terug om de spuit met lucht te vullen; dat moet ongeveer 20 ml zijn (figuur 4).
- C. Zorg dat de injectieflacon rechtop wordt gehouden. Draai de injectieflacon NIET ondersteboven. Duw de met lucht gevulde spuit, waarop de overloopnaald is bevestigd, door het midden van de stop van de injectieflacon.
- D. De punt van de overloopnaald mag niet tot in de oplossing komen om te vermijden dat er luchtbelletjes ontstaan (figuur 5).
- E. Duw de lucht van de spuit voorzichtig in de injectieflacon. Op deze manier wordt de lucht van de spuit in de injectieflacon geïnjecteerd.

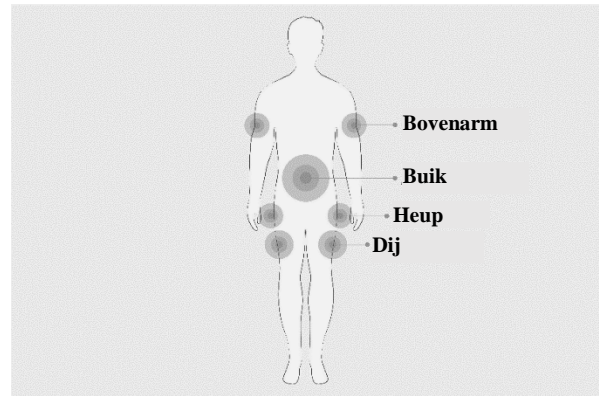
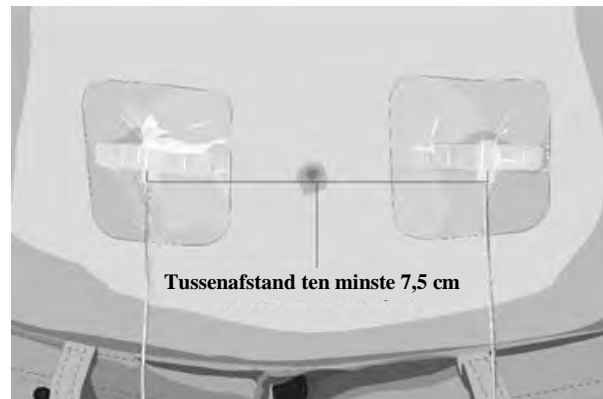
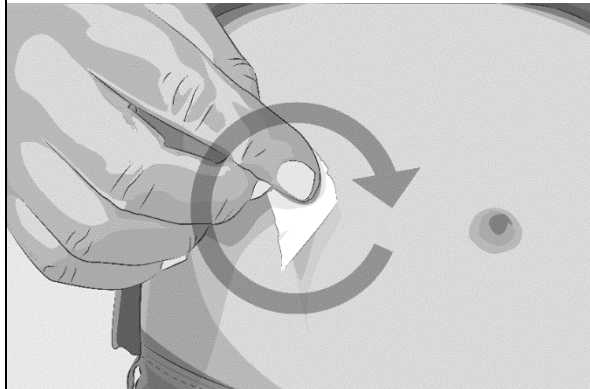
- F. Draai de injectieflacon ondersteboven (figuur 6).

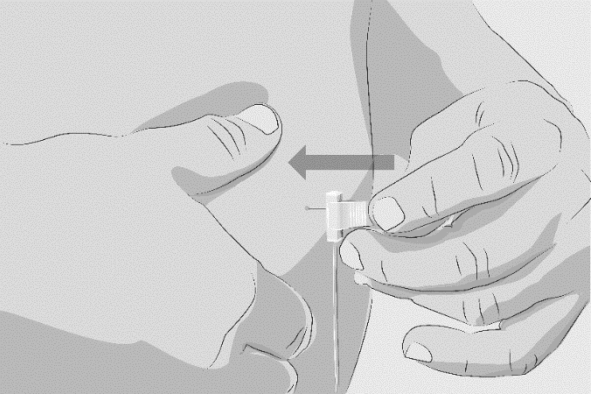
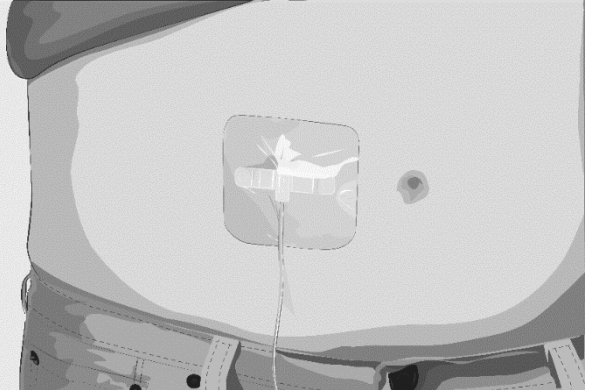

**Figuur 3****Figuur 4****Figuur 5****Figuur 6**

|                      |  |   |
|----------------------|--|---|
|                      | <p>G. Trek de zuiger langzaam terug, terwijl de punt van de overloopnaald zich in de oplossing bevindt, zodat de spuit zich met alle vloeistof vult (figuur 7).</p> <p>H. Verwijder de gevulde spuit en de overloopnaald uit de injectieflacon.</p> <p>I. <b>Plaats de dop niet opnieuw op de overloopnaald.</b> Schroef de naald los en gooi deze weg in de naaldencontainer.</p> | <p><b>Figuur 7</b></p>  |
| <p><b>Stap 4</b></p> | <p><b>De spuitpomp en de slangenset klaarmaken</b></p> <p>Verzamel de benodigdheden voor de infuuspomp en volg de gebruiksaanwijzing van de fabrikant om de pomp en de slangenset klaar te maken.</p>  |   |

**Stap 5****De infusieplaats(en) voorbereiden**

- A. Selecteer een gebied op uw buik (behalve het gebied binnen vijf centimeter rondom uw navel), dijen, heupen of bovenarmen voor de infusie(s) (figuur 8).
- B. Gebruik een of meerdere andere plaatsen dan u voor uw laatste infusie heeft gebruikt. Als er meerdere infusieplaatsen zijn, moet de tussenafstand ten minste 7,5 cm zijn. Wissel voor elke infusie de infusieplaatsen af (figuur 9).
- C. **Vermijd de volgende infusiegebieden:**
  - a. **Dien geen infusie toe in gebieden waar de huid gevoelig, rood of hard is of in een gebied van de huid waar zich een blauwe plek bevindt.**
  - b. **Vermijd tatoeages, littekens of striemen.**
- D. Reinig op elke infusieplaats de huid met een nieuw alcoholdoekje. Start daarbij in het midden en werk met een cirkelvormige beweging naar buiten toe (figuur 10).
- E. Laat de huid drogen.

**Figuur 8****Figuur 9****Figuur 10**

|                       |   |  |
|-----------------------|---|--|
| <p><b>Stap 6</b></p>  | <p><b>De infusienaald(en) inbrengen en vastzetten</b></p> <p>A. Knijp de huid rondom de infusieplaats (waar u de naald wilt plaatsen) tussen uw duim en wijsvinger. Prik de naald in de huid (figuur 11). Volg de gebruiksaanwijzing van de fabrikant voor de hoek waaronder de naald moet worden ingebracht.</p> <p>B. Zet de naald(en) vast met een steriel gaasje en tape of met een doorzichtig verband dat u over de infusieplaats(en) aanbrengt (figuur 12).</p>  | <p><b>Figuur 11</b></p>  <p><b>Figuur 12</b></p>  |
| <p><b>Stap 7</b></p>  | <p><b>De infusie starten</b><br/> Volg de gebruiksaanwijzing van de fabrikant van de pomp om de infusie te starten. Start de infusie onmiddellijk nadat u de oplossing in de spuit heeft opgetrokken.</p>   |  |
| <p><b>Stap 8</b></p>  | <p><b>De infusie voltooien</b><br/> Volg de gebruiksaanwijzing van de fabrikant om de infusie te voltooien.</p>   |  |
| <p><b>Stap 9</b></p>  | <p><b>De infusie noteren</b><br/> Maak een notitie van uw behandeling volgens de instructies van uw zorgverlener.</p>   |  |
| <p><b>Stap 10</b></p> | <p><b>Schoonmaken/opruimen</b></p> <p>A. Nadat de infusie is voltooid, verwijdert u het verband en verwijdert u langzaam de naald(en). Bedek de infusieplaats(en) met een vers verband.</p> <p>B. Koppel de infuusset los van de pomp en gooi de infuusset weg in de naaldencontainer (figuur 13).</p> <p>C. Gooi alle gebruikte materialen voor eenmalig gebruik en ook al het ongebruikte product en de lege injectieflacon weg zoals uw zorgverlener heeft aanbevolen.</p> <p>D. Reinig en bewaar de spuitpomp volgens de gebruiksaanwijzing van de fabrikant.</p> | <p><b>Figuur 13</b></p>    |



### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u een dosis bent vergeten, moet u die zo snel mogelijk toedienen. Daarna dient u de volgende dosis op het gebruikelijke, geplande tijdstip toe.

### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

PNH is een chronische aandoening. Daarom is de verwachting dat u dit geneesmiddel lange tijd gebruikt. Als u wilt stoppen met het geneesmiddel, moet u eerst contact opnemen met uw arts. Als u plotseling stopt met het geneesmiddel, is het mogelijk dat uw klachten erger worden.

Als uw arts beslist uw behandeling met dit geneesmiddel stop te zetten, moet u zijn/haar instructies volgen om ermee te stoppen. Uw arts zal u gedurende ten minste 8 weken nadat u bent gestopt met de behandeling, nauwlettend in de gaten houden voor tekenen die wijzen op de vernietiging van rode bloedcellen (hemolyse) door PNH. Klachten of problemen die kunnen ontstaan door de vernietiging van rode bloedcellen zijn onder meer:

- vermoeidheid
- buiten adem zijn
- bloed in de urine
- pijn in de maagstreek (buikpijn)
- daling van het aantal rode bloedcellen
- bloedstolsels (trombose)
- moeite met slikken
- erectiestoornissen bij mannen

Krijgt u een van deze tekenen en klachten? Neem dan contact op met uw arts.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vóór de behandeling zal uw arts de mogelijke bijwerkingen met u bespreken en u uitleggen wat de risico's en voordelen van ASPAVELI zijn.

De ernstigste bijwerking is een ernstige infectie.

Als u een of meerdere van de volgende klachten van een infectie heeft (zie rubriek 2 “Klachten van een infectie”), moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Als u twijfelt wat de bijwerkingen hieronder inhouden, moet u uw arts vragen om ze uit te leggen.

**Zeer vaak** (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Reacties op de plaats van de injectie: deze bestaan uit onder andere rode huid (erytheem), uw lichaam houdt te veel vocht vast (zwellings), jeuk (pruritus), blauwe plekken en pijn. Normaal verdwijnen deze bijwerkingen binnen een paar dagen
- Infectie van de neus, keel of luchtwegen (bovenste-luchtweginfectie)
- Diarree
- Vernietiging van rode bloedcellen (hemolyse)
- Maagpijn (buikpijn)
- Hoofdpijn
- Vermoeidheid
- Koorts of hoge temperatuur (pyrexie)
- Hoesten
- Urineweginfectie
- Problemen (complicaties) die ontstaan en die verband houden met de verplichte vaccinaties
- Duizeligheid
- Arm- en beenpijn (pijn in de ledematen)

- Gewrichtspijn (artralgie)
- Rugpijn
- Misselijkheid

**Vaak** (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Reactie op de plaats van de injectie, zoals roodheid, of verharding van de huid
- Infectie in het oor, de mond of op de huid
- Pijn in de keel
- Minder bloedplaatjes in het bloed (trombocytopenie), wat ervoor kan zorgen dat u gemakkelijker bloedt of blauwe plekken krijgt dan gewoonlijk
- Bloedneus (epistaxis)
- Rode huid (erytheem)
- Spierpijn (myalgie)
- Infectie van de maag en darmen, wat klachten kan veroorzaken van lichte tot ernstige misselijkheid, overgeven, krampen, diarree (gastro-intestinale infectie)
- Verhoogde waarden op levertests
- Moeite met ademen (dyspneu)
- Verlaagde concentraties kalium in het bloed (hypokaliëmie)
- Minder witte bloedcellen (neutropenie)
- Verminderde nierfunctie
- Angst
- Andere kleur urine
- Hoge bloeddruk
- Spierspasmen
- Verstopte neus
- Huiduitslag
- Bloedvergiftiging (sepsis)
- Schimmelinfectie
- Luchtweginfectie
- Infectie door virussen
- Infectie door bacteriën
- Gerstekorrel, 'Strontje' (hordeolum)

**Soms** (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- COVID-19
- Ontsteking van de baarmoederhals
- Liesinfectie
- Pus-ophoping in neus (neusabces)
- Ooginfectie door een virus (oftalmische herpes zoster)
- Longontsteking
- Vaginale gisting (vulvovaginale mycotische infectie)

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
- De injectieflacon in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is pegcetacoplan 1080 mg (54 mg/ml in een injectieflacon van 20 ml).

De andere stoffen in dit middel zijn sorbitol (E 420) (zie rubriek 2 “ASPAVELI bevat sorbitol”), ijszijn, natriumacetaatrihydraat (zie rubriek 2 “ASPAVELI bevat natrium”), natriumhydroxide (zie rubriek 2 “ASPAVELI bevat natrium”) en water voor injectie.

### **Hoe ziet ASPAVELI eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

ASPAVELI is een heldere, kleurloze tot enigszins geelachtige oplossing voor subcutane infusie (54 mg/ml in een injectieflacon van 20 ml). Oplossingen die troebel zijn, deeltjes bevatten of verkleurd zijn, mogen niet worden gebruikt.

### **Verpakkingsgrootten**

ASPAVELI wordt geleverd in een verpakking van 1 injectieflacon of een multiverpakking van 1 x 8 injectieflacons.

Opmerking: alcoholdoekjes, naalden en andere benodigdheden of apparatuur worden niet in de verpakking meegeleverd.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
Strandbergsgatan 49  
112 51 Stockholm  
Zweden

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.**

### **Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.