

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

ASPAVELI 1 080 mg infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert 20 ml hetteglass inneholder 1 080 mg pegcetakoplan.
Hver ml inneholder 54 mg pegcetakoplan.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver ml inneholder 41 mg sorbitol.
Hvert hetteglass inneholder 820 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs til lett gulaktig, vandig oppløsning med pH 5,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

ASPAVELI er indisert som monobehandling til behandling av voksne pasienter med paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) som har hemolytisk anemi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal startes under overvåking av helsepersonell med erfaring i behandling av pasienter med hematologiske sykdommer. Selv-administrering og hjemmebasert infusjon kan vurderes for pasienter som har tolerert behandlingen godt i erfarne behandlingssentre. Beslutningen om at en pasient kan få infusjoner hjemme skal tas etter evaluering og anbefaling fra behandlende lege.

Dosering

Pegcetakoplan kan gis av helsepersonell eller administreres av pasient eller omsorgsperson etter egnet instruksjon.

Pegcetakoplan administreres to ganger ukentlig som 1 080 mg subkutan infusjon med kommersielt tilgjengelig infusjonspumpe med sprøytesystem eller et tilførselssystem som bæres på kroppen, som kan tilføre doser på inntil 20 ml. Dosen to ganger ukentlig skal administreres på dag 1 og dag 4 i hver behandlingsuke.

PNH er en kronisk sykdom, og det anbefales å fortsette behandling med ASPAVELI hele pasientens levetid, med mindre seponering av dette legemidlet er klinisk indisert (se pkt. 4.4).

Pasienter som veksler til ASPAVELI fra en C5-inhibitor

I de 4 første ukene administreres pegcetakoplan som subkutane doser på 1 080 mg to ganger ukentlig i tillegg til pasientens nåværende dose med C5-inhibitor for å minimere risikoen for hemolyse ved brå seponering av behandlingen. Etter 4 uker skal pasienten seponere C5-inhibitor før monobehandling med ASPAVELI fortsettes.

Bytte fra andre komplementhemmere enn eculizumab er ikke undersøkt. Seponering av andre komplementhemmere før steady-state av pegcetakoplan oppnås bør gjøres med forsiktighet (se pkt. 5.2).

Dosejustering

Doseringsregimet kan endres til 1 080 mg hver tredje dag (f.eks. dag 1, dag 4, dag 7, dag 10, dag 13 osv.) dersom pasienten har et laktatdehydrogenasenivå (LD) som er høyere enn 2 ganger øvre normalgrense (ULN). Ved en økning av doseringen skal LD overvåkes to ganger ukentlig i minst 4 uker (se pkt. 4.4).

Ved glemt dose

Hvis det glemmes å administrere en dose av pegcetakoplan, skal den administreres så raskt som mulig; deretter skal vanlig plan gjenopptas.

Spesielle populasjoner

Eldre

Antallet pasienter i alderen 65 år og over er ikke tilstrekkelig til å fastslå om de responderer annerledes enn yngre pasienter, selv om det ikke ble observert aldersrelaterte forskjeller i kliniske studier. Det er ingen holdepunkter for at spesielle forholdsregler er nødvendige ved behandling av en eldre populasjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) hadde ingen innvirkning på de farmakokinetiske egenskapene (PK) til pegcetakoplan; derfor er det ikke nødvendig å justere doseringen av pegcetakoplan hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det finnes ingen tilgjengelige data for bruk av pegcetakoplan hos pasienter med terminal nyresvikt (ESRD) som krever hemodialyse (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av pegcetakoplan er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon; men dosejustering anbefales ikke, ettersom nedsatt leverfunksjon ikke forventes å påvirke clearance av pegcetakoplan.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av ASPAVELI hos barn med PNH i alderen 0 til < 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Dette legemidlet bør ikke brukes til barn i alderen < 12 år, ettersom ingen ikke-kliniske sikkerhetsdata er tilgjengelige for denne aldersgruppen.

Administrasjonsmåte

ASPAVELI skal bare administreres subkutant med en kommersielt tilgjengelig infusjonspumpe med sprøytesystem eller et tilførselssystem som bæres på kroppen.

Dette legemidlet kan selvsadministreres. Når selvsadministrering startes, vil kvalifisert helsepersonell instruere pasienten i infusjonsteknikkene, bruken av infusjonspumpe med sprøytesystem eller et tilførselssystem som bæres på kroppen, logging av behandlingen, identifisering av mulige bivirkninger og tiltak som må iverksettes hvis slike oppstår.

- Når en infusjonspumpe med sprøytesystem brukes, skal ASPAVELI infunderes i abdomen, lår, hofter eller overarmer. Infusjonsstedene skal ha en avstand på minst 7,5 cm fra hverandre. Infusjonsstedene skal skiftes mellom hver administrering. Infusjonstid er ca. 30 minutter (ved bruk av to infusjonssteder) eller ca. 60 minutter (ved bruk av ett infusjonssted).
- Når et tilførselssystem som bæres på kroppen brukes, skal ASPAVELI infunderes på et sted i abdomen. Infusjonsstedene skal skiftes mellom hver administrering i henhold til utstørsproduzentens instruksjoner. Infusjonstiden varierer fra pasient til pasient og varer som regel mellom 30 til 60 minutter.

Det skal unngås å foreta infusjonen innenfor områder hvor huden er ømfintlig, har blåmerker, er rød eller hard. Det skal unngås å foreta infusjonen i tatoeringer, arr eller strekkmerker. Infusjonen skal startes straks etter at dette legemidlet er trukket opp i sprøyten. Administreringen skal fullføres innen to timer etter at sprøyten er klargjort. For instruksjoner om klargjøring og infundering av legemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor pegcetakoplan eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Behandling med pegcetakoplan må ikke startes hos pasienter:

- med uhelbredet infeksjon forårsaket av innkapslede bakterier, herunder *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae* (se pkt. 4.4).
- som i øyeblikket ikke er vaksinert mot *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae*, med mindre de får profylaktisk behandling med egnede antibiotika inntil 2 uker etter vaksinering (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlige infeksjoner forårsaket av innkapslede bakterier

Bruk av pegcetakoplan kan gjøre personer predisponert for alvorlige infeksjoner forårsaket av innkapslede bakterier, herunder *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae*. For å redusere infeksjonsrisikoen må alle pasienter vaksineres mot disse bakteriene iht. gjeldende lokale retningslinjer minst 2 uker før de får pegcetakoplan, med mindre risikoen ved å forsinke behandlingen veier tyngre enn risikoen for å utvikle en infeksjon.

Pasienter med kjent vaksinasjonshistorie

Før pasienter med kjent vaksinasjonshistorie får behandling med pegcetakoplan, må det sikres at pasientene har fått vaksine mot innkapslede bakterier, herunder *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* serogruppe A, C, W, Y og B samt *Haemophilus influenzae* type B innen 2 år før oppstart med pegcetakoplan.

Pasienter uten kjent vaksinasjonshistorie

For pasienter uten kjent vaksinasjonshistorie skal nødvendige vaksiner administreres minst 2 uker før første dose pegcetakoplan gis. Hvis umiddelbar behandling er indisert, skal de nødvendige vaksinene administreres så raskt som mulig og pasienten behandles med egnede antibiotika inntil 2 uker etter vaksinering.

Overvåking av pasienter med henblikk på alvorlige infeksjoner

Vaksinering vil kanskje ikke være tilstrekkelig for å hindre alvorlig infeksjon. Det bør vurderes å gi offisiell veiledning om egnet bruk av bakteriedrepende midler. Alle pasienter skal overvåkes med henblikk på tidlige tegn til infeksjoner forårsaket av innkapslede bakterier, herunder *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae*, evalueres umiddelbart ved mistanke om infeksjon og behandles med egnede antibiotika om nødvendig. Pasienter skal informeres om disse tegnene og symptomene, og veiledes til å oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart. Legene må diskutere fordeler og risikoer ved en behandling med pegcetakoplan med pasientene.

Overfølsomhet

Det er rapportert overfølsomhetsreaksjoner. Hvis det oppstår alvorlig overfølsomhetsreaksjon (herunder anafylaktisk sjokk), må infusjonene med pegcetakoplan seponeres umiddelbart og egnet behandling iverksettes.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Det er rapportert reaksjoner på injeksjonsstedet ved subkutan bruk av pegcetakoplan (se pkt. 4.8). Pasientene skal få egnet opplæring i korrekt injeksjonsteknikk.

Laboratorieovervåking av PNH

Pasienter med PNH som får pegcetakoplan skal overvåkes regelmessig for tegn og symptomer på hemolyse, herunder måling av LD-verdiene, og det kan være påkrevd å justere doseringen innenfor anbefalt doseringsskjema (se pkt. 4.2).

Effekter på laboratorietester

Det kan oppstå interferens mellom silika-reagenser i koagulasjonspaneler og pegcetakoplan som fører til kunstig forlenget aktivert partiell tromboplastintid (aPTT); derfor skal bruk av silika-reagenser unngås i koagulasjonspaneler.

Seponering av behandlingen for PNH

Hvis pasienter med PNH seponerer behandlingen med pegcetakoplan, skal de overvåkes nøye for tegn og symptomer på alvorlig intravaskulær hemolyse. Alvorlig intravaskulær hemolyse identifiseres ved forhøyede LD-verdier sammen med brå reduksjon av PNH klonestørrelse eller hemoglobin, eller ved at symptomer oppstår igjen som f.eks. fatigue, hemoglobinuri, buksmerter, dyspné, alvorlige kardiovaskulære hendelser (herunder trombose), dysfagi eller erektil dysfunksjon. Hvis seponering av dette legemidlet er nødvendig, skal alternativ behandling vurderes. Hvis det oppstår alvorlig hemolyse etter seponering, må følgende prosedyrer/behandlinger vurderes: blodtransfusjon (pakkede røde blodceller), utskiftningstransfusjon, antikoagulasjon og kortikosteroider. Pasientene skal overvåkes nøye i minst 8 uker etter siste dose, noe som utgjør mer enn 5 halveringstider av dette legemidlet, slik at legemidlet kan elimineres fullstendig (se pkt. 5.2) for å oppdage alvorlig hemolyse og andre reaksjoner. I tillegg skal langsom avvenning vurderes.

Prevensjon hos kvinner i fertil alder

Det anbefales at kvinner i fertil alder bruker effektive prevensjonsmetoder for å forhindre graviditet under behandling med pegcetakoplan og i minst 8 uker etter siste dose med pegcetakoplan (se pkt. 4.6).

Akkumulering av polyetylenglykol (PEG)

ASPAVELI er et PEGylert legemiddel. De potensielle langsiktige effektene av PEG-akkumulering i nyrene, choroid plexus i hjernen og andre organer er ikke kjent (se pkt. 5.3). Regelmessig laboratorietesting av nyrefunksjon anbefales.

Opplæringsmaterie

Alle leger som har til hensikt å forskrive ASPAVELI, må forvisse seg om at de har mottatt og er fortrolige med opplæringsmaterialet for leger. Legene må forklare og diskutere fordeler og risikoer ved en behandling med ASPAVELI med pasienten og gi dem pasientinformasjonspakken og pasientkortet. Pasienten skal instrueres om å oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart hvis de får tegn eller symptomer på alvorlig infeksjon eller overfølsomhet under behandlingen med ASPAVELI, særlig dersom det indikerer infeksjon med innkapslede bakterier.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Sorbitol-innhold

ASPAVELI 1 080 mg inneholder 820 mg sorbitol i hvert hetteglass.

Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse må ikke ta/gis dette legemidlet.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenhhet, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. På grunnlag av *in vitro* data har pegcetakoplan lavt potensial for kliniske legemiddelinteraksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Det anbefales at kvinner i fertil alder bruker effektive prevensjonsmetoder for å forhindre graviditet under behandling med pegcetakoplan og i minst 8 uker etter siste dose med pegcetakoplan. For kvinner som planlegger å bli gravide, kan bruk av pegcetakoplan vurderes etter en analyse av risikoer og fordeler (se Graviditet).

Graviditet

Det er ingen, eller begrenset mengde data på bruk av pegcetakoplan hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Pegcetakoplan er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om pegcetakoplan blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Potensialet for absorpsjon og skade på ammende spedbarn er ukjent. Data fra dyrestudier antyder lav utskillelse (mindre enn 1 %, ikke farmakologisk signifikant) av pegcetakoplan i morsmelk hos aper (se pkt. 5.3). Det er usannsynlig at ammende spedbarn vil utsettes for klinisk relevant eksponering.

Det anbefales å avbryte ammingen under behandling med pegcetakoplan.

Fertilitet

Det finnes ikke tilgjengelige data for effekten av pegcetakoplan på fertilitet. I toksisitetsstudier var det ingen mikroskopiske abnormaliteter på mannlige eller kvinnelige reproduksjonsorganer hos aper (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

ASPAVELI har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene av legemidlet hos pasienter behandlet med pegcetakoplan var reaksjoner på injeksjonsstedet: erytem på injeksjonsstedet, kløe på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, blåmerke på injeksjonsstedet. Andre bivirkninger rapportert hos mer enn 10 % av pasientene under kliniske studier var infeksjon i øvre luftveier, diaré, hemolyse, buksmerter, hodepine, fatigue, pyreksi, hoste, urinveisinfeksjon, vaksinasjonskomplikasjoner, smerte i ekstremitet, svimmelhet, artralgi og ryggsmarter. De mest vanlige rapporterte alvorlige bivirkningene var hemolyse og sepsis.

Liste over bivirkninger i tabellform

Tabell 1 angir bivirkninger observert i kliniske studier og fra erfaring etter markedsføring med pegcetakoplan hos pasienter med PNH. Bivirkningene er listeført iht. MedDRA organklasser og frekvens, ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$) eller sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppe presenteres bivirkningene i rekkefølge av synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger i kliniske studier¹ og fra erfaring etter markedsføring

MedDRA organklasser	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Infeksjon i øvre luftveier Urinveisinfeksjon
	Vanlige	Sepsis ² Covid-19 Gastrointestinal infeksjon Soppinfeksjon Hudinfeksjon Oral infeksjon Øreinfeksjon Infeksjon Luftveisinfeksjon Virusinfeksjon Bakterieinfeksjon Vaginal infeksjon Øyeinfeksjon
	Mindre vanlige	Livmorhalsbetennelse Lyskeinfeksjon Pneumoni Neseabscess Tuberkulose Øsofageal candidiasis Covid-19-pneumoni Analabscess
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Hemolyse
	Vanlige	Trombocytopeni Nøytropeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Hypokalemi
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine Svimmelhet
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Hoste
	Vanlige	Dyspné Epistakse Orofaryngeal smerte Tett nese
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Buksmerter Diaré
	Vanlige	Kvalme
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Erytem Utslett Urtikaria ³
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi Ryggsmerter Smerte i ekstremitet
	Vanlige	Myalgi Muskelspasmer
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Akutt nyreskade Kromaturi

MedDRA organklasser	Frekvens	Bivirkning
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Erytem på injeksjonsstedet Pruritus på injeksjonsstedet Hevelser på injeksjonsstedet Blåmerke på injeksjonsstedet Fatigue Pyreksi Smerte på injeksjonsstedet
	Vanlige	Reaksjon på injeksjonsstedet Indurasjon på injeksjonsstedet
Undersøkelser	Vanlige	Økt alaninaminotransferase Økt bilirubin
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Svært vanlige	Vaksinasjonskomplikasjon ⁴

¹Studiene APL2-308, APL2-302, APL2-202, APL2-CP-PNH-204 og APL-CP0514 med PNH-pasienter.

Medisinsk lignende begreper grupperes, der det er hensiktsmessig, på grunnlag av lignende medisinsk konsept.

²Sepsis inkluderer ett tilfelle av septisk sjokk.

³Estimert fra erfaring fra begge kliniske studier og etter markedsføring.

⁴Vaksinasjonskomplikasjoner var forbundet med obligatoriske vaksinasjoner.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

Basert på virkningsmekanismen kan bruk av pegcetakoplan potensielt øke risikoen for infeksjoner, spesielt infeksjoner forårsaket av innkapslede bakterier inkludert *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* serogruppe A, C, W, Y og B og *Haemophilus influenzae* (se pkt. 4.4). Ingen alvorlig infeksjon forårsaket av innkapslede bakterier ble rapportert under studie APL2-302. Førtiåtte pasienter opplevde en infeksjon i løpet av studien. De hyppigste infeksjonene hos pasienter behandlet med pegcetakoplan under studie APL2-302 var infeksjoner i øvre luftveier (28 tilfeller, 35 %). De fleste infeksjoner som ble rapportert hos pasienter behandlet med pegcetakoplan under studie APL2-302, var ikke alvorlige og hovedsakelig av mild intensitet. Ti pasienter utviklet infeksjoner rapportert som alvorlig, inkludert én pasient som døde av covid-19. De hyppigste alvorlige infeksjonene var sepsis (3 tilfeller) (som førte til seponering av pegcetakoplan hos én pasient) og gastroenteritt (3 tilfeller) hvorav alle opphørte. Elleve pasienter opplevde en infeksjon i løpet av studien APL2-308. Alle bortsett fra én infeksjon ble rapportert som milde til moderate i intensitet. Én pasient hadde en infeksjon som utviklet seg til septisk sjokk og døde.

Hemolyse

Nitten pasienter rapporterte om hemolyse under studie APL2-302 hos pasienter behandlet med pegcetakoplan. Syv tilfeller ble rapportert som alvorlige og 5 tilfeller førte til seponering av pegcetakoplan, og dosen med pegcetakoplan ble økt hos 10 pasienter. Det var 3 tilfeller av hemolyse under studien APL2-308 hos pasienter behandlet med pegcetakoplan. Ingen av disse tilfellene ble rapportert som alvorlige eller førte til seponering av pegcetakoplan. Dosen med pegcetakoplan ble økt hos alle de tre pasientene.

Immunogenitet

Forekomst av antistoffer (Anti-drug antibody - ADA) (serokonvertert ADA eller forsterket ADA fra før eksisterende nivå) var lav og hadde ingen merkbar innvirkning på farmakokinetikk/farmakodynamikk, effekt eller sikkerhetsprofil til pegcetakoplan når de var til stede. Gjennom studiene APL2-302 og APL2-308 hadde 3 av 126 pasienter som ble eksponert for pegcetakoplan, bekreftede positive anti-pegcetakoplan peptid antistoffer. Alle de tre pasientene testet også positivt for nøytraliserende antistoff (NAb). NAb-respons hadde ingen synlig innvirkning på farmakokinetikk eller klinisk effekt. Atten av 126 pasienter utviklet anti-PEG antistoffer; 9 tilfeller var serokonversjon og 9 tilfeller var behandlingsforsterket.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er frem til i dag ikke rapportert om overdosering. Ved overdosering anbefales det å overvåke pasienten for tegn og symptomer på bivirkninger og iverksette hensiktsmessig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, komplementhemmere, ATC-kode: L04AJ03

Virkningsmekanisme

Pegcetakoplan er et symmetrisk molekyl sammensatt av to identiske pentadekapeptider kovalent bundet til endene av et lineært 40 kDa PEG-molekyl. Peptidene bindes til komplement C3 og utøver en bred hemming av komplementsystemet. Den 40 kDa PEG-delen formidler bedret løselighet og lengre residensid i kroppen etter administrasjon av legemidlet.

Pegcetakoplan bindes til komplementprotein C3 og dets aktive fragment C3b med høy affinitet, og regulerer således spaltningen av C3 og generering av nedstrømseffektorer for komplementaktivering. I PNH muliggjøres ekstravaskulær hemolyse (EVH) ved C3b opsonisering, mens intravaskulær hemolyse (IVH) formidles ved nedstrøms membranangrepskompleks (MAC). Pegcetakoplan utøver bred regulering av komplementsystemet ved å inhibere både dannelse av C3b og MAC, og på denne måten kontrollerer mekanismene som fører til EVH og IVH.

Farmakodynamiske effekter

I studien APL2-302 økte den gjennomsnittlige C3-konsentrasjon fra 0,94 g/l ved baseline til 3,83 g/l i uke 16 hos gruppen som fikk pegcetakoplan, og ble opprettholdt gjennom uke 48. I studien APL2-308 økte gjennomsnittlig C3-konsentrasjon fra 0,95 g/l ved baseline til 3,56 g/l i uke 26.

I studien APL2-302 økte den gjennomsnittlige prosentandelen av PNH type II + III røde blodceller fra 66,80 % ved baseline til 93,85 % i uke 16 og ble opprettholdt gjennom uke 48. I studien APL2-308 økte gjennomsnittlig prosentandel av PNH type II + III røde blodceller fra 42,4 % ved baseline til 90,0 % i uke 26.

I studien APL2-302 var gjennomsnittlig prosentandel av PNH type II + III røde blodceller med C3-avsetning 17,73 % ved baseline. Dette ble redusert til 0,20 % i uke 16 og ble opprettholdt gjennom uke 48. I Studien APL2-308 var gjennomsnittlig prosentandel av PNH type II + III røde blodceller med C3-avsetning 2,85 % ved baseline og ble redusert til 0,09 % i uke 26.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av pegcetakoplan hos pasienter med PNH ble analysert i to åpne, randomisert-kontrollerte fase 3-studier: hos komplementhemmererfarne pasienter i studien APL2-302, og hos komplementhemmernaive pasienter i studien APL2-308. I begge studiene var dosen av pegcetakoplan 1 080 mg to ganger ukentlig. Om nødvendig kunne dosen justeres til 1 080 mg hver 3. dag.

Studie med komplementhemmererfarne voksne pasienter (APL2-302)

Studie APL2-302 var en åpen, randomisert studie med en aktiv-komparator kontrollert 16-ukers og deretter 32-ukers åpen periode. Denne studien registrerte pasienter med PNH som hadde blitt behandlet med en stabil dose ekulizumab i minst 3 foregående måneder, og med hemoglobinnivåer $< 10,5$ g/dl. Kvalifiserte pasienter startet en 4-ukers oppstartsperiode hvor de fikk pegcetakoplan 1 080 mg subkutant to ganger ukentlig i tillegg til den nåværende dosen med ekulizumab. Pasientene ble så randomisert i forholdet 1:1 for å få enten 1 080 mg pegcetakoplan to ganger ukentlig eller den nåværende dosen med ekulizumab gjennom hele den 16-ukers randomisert kontrollerte perioden (*randomized controlled period*, RCP). Randomiseringen ble stratifisert på grunnlag av antallet transfusjoner med pakkede røde blodceller i løpet av 12 måneder før dag -28 (< 4 ; ≥ 4) og antallet blodplater ved screening ($< 100\ 000/\text{mm}^3$; $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$). Pasienter som fullførte RCP, gikk inn i åpen periode hvor alle pasienter fikk pegcetakoplan i inntil 32 uker (pasienter som fikk ekulizumab under RCP, gikk inn i en 4-ukers oppstartperiode før de byttet til pegcetakoplan monoterapi).

De primære og sekundære endepunktene for effekt ble vurdert i uke 16. Det primære endepunktet for effekt var endring i hemoglobinnivå fra baseline til uke 16 (i løpet av den randomiserte kontrollerte perioden). Baseline ble definert som gjennomsnittet av målinger før første dose med pegcetakoplan (ved starten av innkjøringsperioden). Viktigste sekundære endepunkter var unngåelse av transfusjon, definert som andelen pasienter som ikke trengte transfusjon i løpet av den randomiserte kontrollerte perioden, og endring i absolutt antall retikulocytter fra baseline til uke 16, LD-verdi og score på FACIT-fatigue skala.

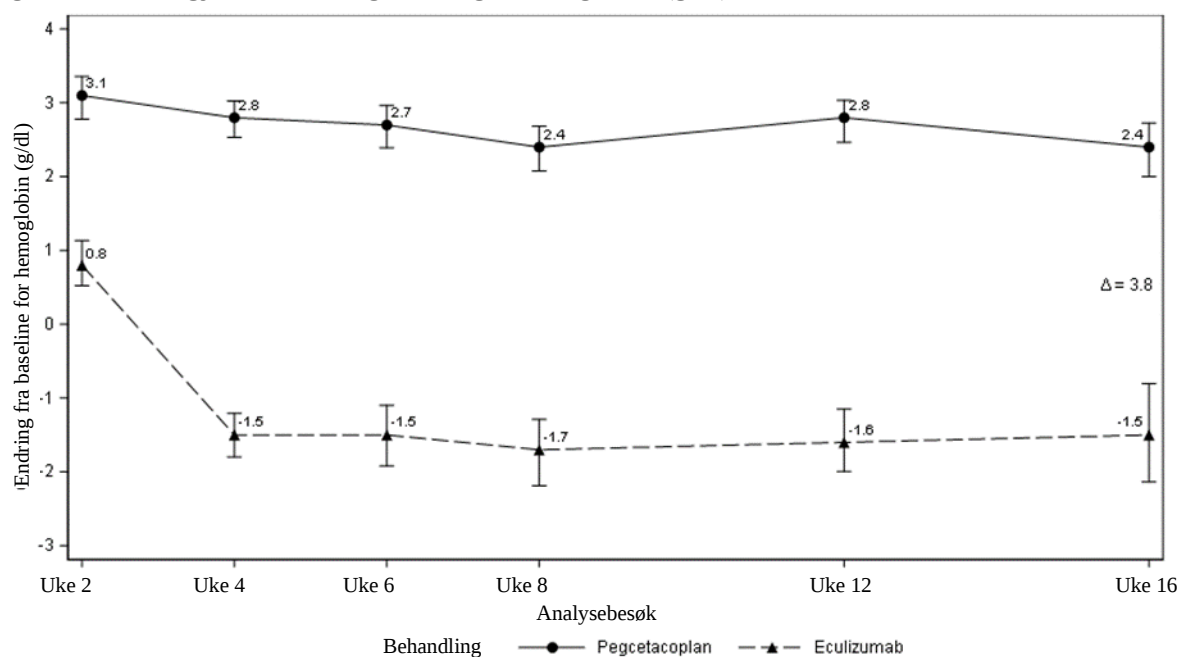
Totalt 80 pasienter ble inkludert i innkjøringsperioden. Ved slutten av innkjøringsperioden ble alle 80 randomisert, 41 for pegcetakoplan og 39 for ekulizumab. Demografi og karakteristiske sykdomstrekk ved baseline ble generelt godt avbalansert mellom behandlingsgruppene (se tabell 2). Totalt 38 pasienter i gruppen som ble behandlet med pegcetakoplan og 39 pasienter i ekulizumab-gruppen fullførte den 16-ukers randomiserte kontrollerte perioden og fortsatte til den 32-ukers åpne perioden. Totalt 12 av 80 (15 %) pasienter som fikk pegcetakoplan seponerte på grunn av bivirkninger. I henhold til protokollen fikk 15 pasienter dosen sin justert til 1 080 mg hver 3. dag. Tolv pasienter ble evaluert for nytte og 8 av de 12 pasientene viste nytte på grunn av dosejusteringen.

Tabell 2: Pasientdemografi og -karakteristika ved baseline i studie APL2-302

Parameter	Statistikk	Pegcetakoplan (N = 41)	Eculizumab (N = 39)
Alder (år)	Gj.snitt (SD)	50,2 (16,3)	47,3 (15,8)
18 - 64 år	n (%)	31 (75,6)	32 (82,1)
≥ 65 år	n (%)	10 (24,4)	7 (17,9)
Dosenivå for ekulizumab ved baseline			
Hver 2. uke i.v. 900 mg	n (%)	26 (63,4)	29 (74,4)
Hver 11. dag i.v. 900 mg	n (%)	1 (2,4)	1 (2,6)
Hver 2. uke i.v. 1 200 mg	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Hver 2. uke i.v. 1 500 mg	n (%)	2 (4,9)	0
Kvinne	n (%)	27 (65,9)	22 (56,4)
Tid siden diagnose PNH (år) til dag -28	Gj.snitt (SD)	8,7 (7,4)	11,4 (9,7)
Hemoglobinverdi (g/dl)	Gj.snitt (SD)	8,7 (1,1)	8,7 (0,9)
Antall retikulocytter($10^9/l$)	Gj.snitt (SD)	218 (75,0)	216 (69,1)
LD-verdi (U/L)	Gj.snitt (SD)	257,5 (97,6)	308,6 (284,8)
Total FACIT-Fatigue*	Gj.snitt (SD)	32,2 (11,4)	31,6 (12,5)
Antall transfusjoner de 12 siste månedene før dag -28	Gj.snitt (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)
Antall blodplater ved screening ($10^9/l$)	Gj.snitt (SD)	167 (98,3)	147 (68,8)
Antall blodplater ved screening < $100\ 000/mm^3$	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Antall blodplater ved screening $\geq 100\ 000/mm^3$	n (%)	29 (70,7)	30 (76,9)
Historie med aplastisk anemi	n (%)	11 (26,8)	9 (23,1)
Historie med myelodysplastisk syndrom	n (%)	1 (2,4)	2 (5,1)

*FACIT-Fatigue måles på en skala fra 0-52, hvor de høyere verdiene indikerer mindre fatigue.

Pegcetakoplan var bedre enn ekulizumab for primært endepunkt for endring i hemoglobin fra baseline ($P < 0,0001$).

Figur 1. Justert gjennomsnittlig endring i hemoglobin (g/dl) fra baseline til uke 16 i APL2-302

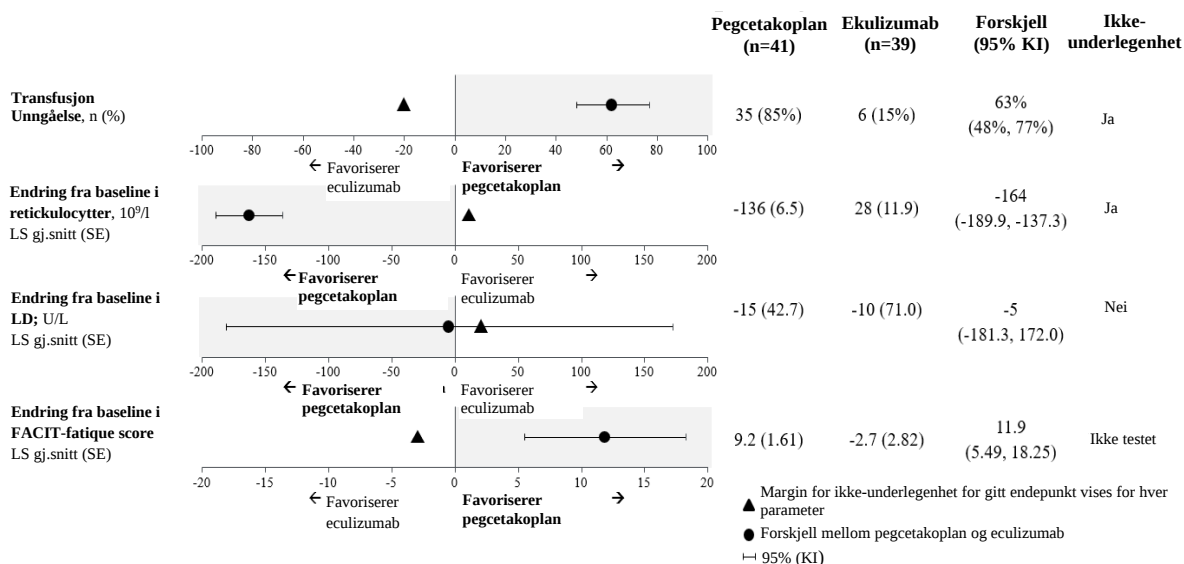
Ikke-underlegenhet ble påvist for de viktigste sekundære endepunkt for unngåelse av transfusjon og endring i absolutt antall retikulocytter fra baseline.

Ikke-underlegenhet ble ikke oppfylt i endring i LD fra baseline.

På grunn av hierarkisk testing ble det ikke utført formell testing av endring fra baseline for FACIT-Fatigue score.

De justerte gjennomsnittlige verdiene, forskjellene i behandling, konfidensintervaller og statistiske analyser som ble utført for viktigste sekundære endepunkter, vises i figur 2.

Figur 2. Analyse av viktigste sekundære endepunkter i APL2-302



Resultatene var konsistente over alle støttende analyser av primære og sekundære endepunkter, herunder alle observerte data med data etter transfusjon inkludert.

Normalisering av hemoglobin ble oppnådd hos 34 % av pasientene i gruppen som fikk pegcetakoplan versus 0 % i eculizumab-gruppen i uke 16. Normalisering av LD ble oppnådd hos 71 % av pasientene i gruppen som ble behandlet med pegcetakoplan versus 15 % i eculizumab-gruppen.

Totalt 77 pasienter gikk inn i 32-ukers åpen periode hvor alle pasientene fikk pegcetakoplan, noe som resulterte i en total eksponering på inntil 48 uker. Resultatene i uke 48 var generelt konsistente med resultatene i uke 16 og støtter vedvarende effekt.

Studie hos komplementhemmerne naive voksne pasienter (APL2-308)

Studie APL2-308 var en åpen, randomisert, kontrollert studie med pasienter med PNH som ikke hadde blitt behandlet med noen komplementhemmer innen 3 måneder før innmelding, og med hemoglobinverdier under den nedre normalgrensen (LLN). Kvalifiserte pasienter ble randomisert i et 2:1-forhold til å motta pegcetakoplan eller støttebehandling (f.eks. transfusjoner, kortikosteroider, kosttilskudd som jern, folat og vitamin B12), heretter kalt kontrollarmen under hele varigheten av den 26-ukers behandlingsperioden.

Randomiseringen ble stratifisert på grunnlag av antallet transfusjoner med pakkede røde blodceller (PRBC) i løpet av 12 måneder før dag -28 (< 4 ; ≥ 4). Når som helst i løpet av studien kunne en pasient som var tildelt kontrollarmen og som hadde hemoglobinverdier ≥ 2 g/dl under baseline, eller presenterte en PNH-assosiert tromboembolisk hendelse, i henhold til protokollen overføres til pegcetakoplan i den gjenværende studievarigheten.

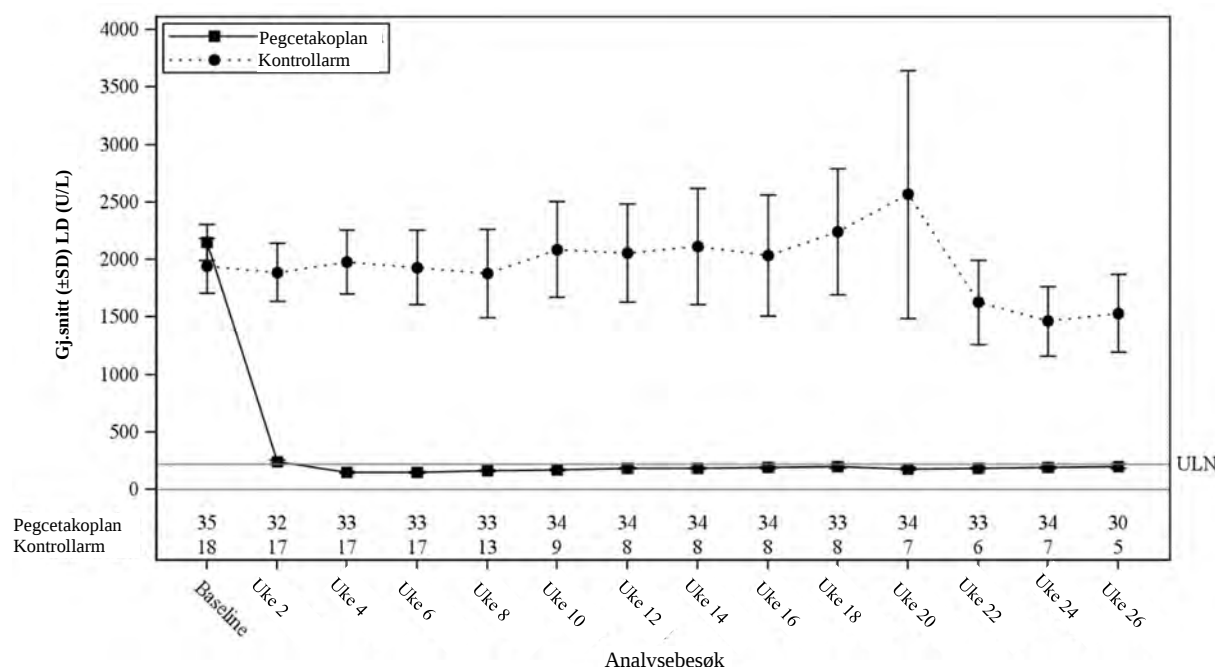
Totalt 53 pasienter ble randomisert; 35 til pegcetakoplan og 18 pasienter til kontrollarmen. Demografi- og sykdomskarakteristikker ved baseline var generelt velbalansert mellom behandlingsarmene. Gjennomsnittsalderen var 42,2 år i pegcetakoplan-armen og 49,1 år i kontrollarmen. Gjennomsnittlig antall PRBC-transfusjoner i de 12 månedene før screening var 3,9 i pegcetakoplan-armen og 5,1 i kontrollarmen. Fem pasienter i hver arm (14,3 % i pegcetakoplan-armen og 27,8 % i kontrollarmen) hadde en historie med aplastisk anemi. Ytterligere baselineverdier var som følger: gjennomsnittlige baseline hemoglobinnivåer (pegcetakoplan-arm: 9,4 g/dl vs. kontrollarm; 8,7 g/dl), absolutt antall retikulocytter (pegcetakoplan-arm: $230,2 \times 10^9/l$ vs. kontrollarm: $180,3 \times 10^9/l$), LD (pegcetakoplan-arm: 2 151,0 U/L vs. kontrollarm: 1 945,9 U/L) og antall blodplater (pegcetakoplan-arm: $191,4 \times 10^9/l$ vs. kontrollarm: $125,5 \times 10^9/l$). Elleve av 18 pasienter randomisert til kontrollarmen, ble overført til pegcetakoplan fordi hemoglobinverdiene deres sank med ≥ 2 g/dl under baseline. Av de 53 randomiserte pasientene fikk 52 (97,8 %) profylaktisk antibiotikabehandling i henhold til lokale retningslinjer for forskrivning.

De primære og sekundære endepunktene for effekt ble vurdert i uke 26. De to koprime effektendepunktene var stabilisering av hemoglobin, definert som unngåelse av en reduksjon i hemoglobinkonsentrasjon på > 1 g/dl fra baseline i fravær av transfusjon, og endring i LD-konsentrasjon fra baseline.

I gruppen behandlet med pegcetakoplan oppnådde 30 av 35 pasienter (85,7 %) hemoglobinstabilisering versus 0 pasienter i kontrollarmen. Den justerte forskjellen mellom pegcetakoplan og kontrollarmen var 73,1 % (95 % KI, 57,2 % til 89,0 %; $p < 0,0001$).

Endringer i minste kvadraters gjennomsnitt fra baseline i LD-konsentrasjon i uke 26 var -1 870 U/L i gruppen som ble behandlet med pegcetakoplan versus -400 U/L i kontrollarmen ($p < 0,0001$). Forskjellen mellom pegcetakoplan og kontrollarmen var -1 470 (95 % KI, -2 113 til -827). Behandlingsforskjeller mellom pegcetakoplan og kontrollarmen var åpenbare ved uke 2 og ble opprettholdt til og med uke 26 (figur 3). LD-konsentrasjoner i kontrollarmen forble forhøyede.

Figur 3. Gjennomsnittlig ($\pm$ SD) LD-konsentrasjon (U/L) over tid etter behandlingsgruppe I studie APL2-308



For de utvalgte, viktigste sekundære effektendepunktene for endring i hemoglobinrespons i fravær av transfusjoner, endring i hemoglobinverdier og endring i absolutt antall retikulocytter, demonstrerte gruppen behandlet med pegcetakoplan, en signifikant behandlingsforskjell versus kontrollarmen.

Tabell 3: Analyse av viktige sekundære endepunkter i studie APL2-308

Parameter	Pegcetakoplan (N=35)	Kontrollarm (N=18)	Forskjell (95 % KI) p-verdi
Hemoglobinrespons i fravær av transfusjoner n (%)	25 (71 %)	1 (6 %)	54 % (34 %, 74 %) p < 0,0001
Endring i hemoglobinverdi (g/dl) fra baseline til uke 26 LS gj.snitt (SE)	2,9 (0,38)	0,3 (0,76)	2,7 (1,0, 4,4) 9
Endring i absolutt antall retikulocytter (10⁹/l) fra baseline til uke 26 LS gj.snitt (SE)	-123 (9,2)	-19 (25,2)	-104 (-159, -49)

A Hemoglobinrespons ble definert som en økning på ≥ 1 g/dl i hemoglobin fra baseline ved uke 26.

KI = Konfidensintervall, LS = Least square (minste kvadraters), SE = Standard error (standardfeil)

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ASPAVELI i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved paroksysmal nattlig hemoglobinuri (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Pegcetakoplan administreres ved subkutan infusjon og absorberes gradvis i det systemiske omløpet med median T_{maks} mellom 108 og 144 timer (4,5 til 6,0 dag) etter en enkelt subkutan dose til friske frivillige. Steady-state serumkonsentrasjoner etter dosering på 1 080 mg to ganger ukentlig hos pasienter med PNH ble oppnådd ca. 4 til 6 uker etter første dose. Hos komplementhemmererfarne pasienter (studie APL2-302) spente de geometrisk gjennomsnittlige (%CV) steady-state serumkonsentrasjonene mellom 655 (18,6 %) og 706 (15,1 %) mikrog/ml hos pasienter som ble behandlet i 16 uker. Steady-state-konsentrasjoner hos pasientene (n = 22) som fortsatte å få pegcetakoplan frem til uke 48 var 623 mikrog/ml (39,7 %), noe som indikerer terapeutiske konsentrasjoner av pegcetakoplan til og med uke 48. Hos komplementhemmernaive pasienter (studie APL2-308) var geometrisk gjennomsnittlig (%CV) steady-state serumkonsentrasjon i uke 26 744 mikrog/ml (25,5 %) med dosering to ganger i uken. Biotilgjengeligheten til en subkutan dose pegcetakoplan er estimert til å være 76 %, basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse.

Distribusjon

Gjennomsnittlig (%CV) distribusjonsvolum av pegcetakoplan er ca. 3,98 l (32 %) hos pasienter med PNH, basert på en farmakokinetisk analyse av populasjonen.

Metabolisme/eliminering

På grunnlag av den PEGylerte peptidstrukturen forventes metabolismen til pegcetakoplan å oppstå via katabolske veier og nedbrytes til små peptider, aminosyrer og PEG. Resultatene fra en radiomerket studie på krabbemakak-aper indikerer at primær eliminasjonsvei for merket peptiddel er via utskilling i urin. Selv om elimineringen av PEG ikke ble undersøkt, er det kjent at den skilles ut via nyrene.

Pegcetakoplan viste ingen hemming eller induksjon av CYP enzym-isoformer testet som vist fra resultatene fra *in vitro* studier. Pegcetakoplan var verken substrat eller inhibitor for humant opptak av efflukstransportører.

Etter flere subkutane doser pegcetakoplan hos pasienter med PNH, er gjennomsnittlig (%CV) clearance 0,015 l/t (30 %), og median effektiv halveringstid for elimineringen ($t_{1/2}$) er 8,6 dager som estimert i den farmakokinetiske populasjonsanalysen.

Linearitet/ikke-linearitet

Eksposeringen overfor pegcetakoplan øker på doseproporsjonal måte fra 45 til 1 440 mg.

Spesielle populasjoner

Ingen innvirkning på de farmakokinetiske egenskapene til pegcetakoplan ble identifisert i sammenheng med alder (19 - 81 år), rase eller kjønn, på grunnlag av resultatene fra den farmakokinetiske populasjonsanalysen.

Sammenlignet med referansepasienter på 70 kg forventes steady-state gjennomsnittlig konsentrasjon å være omkring 20 % høyere hos pasienter med en kroppsvekt på 50 kg. Pasienter som veier 40 kg forventes å ha en 45 % høyere gjennomsnittlig konsentrasjon. Minimale data er tilgjengelige om sikkerhetsprofilen til pegcetakoplan for pasienter med en kroppsvekt under 50 kg.

Eldre

Selv om det ikke ble observert aldersrelaterte forskjeller i disse studiene, er ikke antallet pasienter på 65 år og eldre tilstrekkelig til å fastslå om de responderer annerledes enn yngre pasienter. Se pkt. 4.2.

Nedsatt nyrefunksjon

I en studie av 8 pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, definert som kreatininclearance (CrCl) på under 30 ml/min, som brukte Cockcroft-Gault-ligningen (med 4 pasienter med verdier på under 20 ml/min), hadde nedsatt nyrefunksjon ingen innvirkning på de farmakokinetiske egenskapene til en enkelt 270 mg dose med pegcetakoplan. Det er minimalt med data på pasienter med PNH med nedsatt nyrefunksjon som har blitt gitt den kliniske dosen på 1 080 mg to ganger ukentlig. Det finnes ikke tilgjengelige kliniske data for bruk av pegcetakoplan hos pasienter med terminal nyresvikt som krever hemodialyse. Se pkt. 4.2.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

In vitro og *in vivo* toksikologidata indikerer ingen toksisitet av spesiell betydning for mennesker. Effekter observert hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer er beskrevet nedenfor. Disse effektene ble ikke observert i kliniske studier.

Reproduksjon hos dyr

Behandling med pegcetakoplan hos drektige krabbemakak-aper med en subkutan dose på 28 mg/kg/dag (2,9 ganger human steady-state C_{maks}) fra drektighetstiden til og med fødsel resulterte i en statistisk signifikant økning i aborter eller dødfødt avkom. Det ble ikke observert maternal toksisitet eller teratogene effekter hos avkom født ved termin. I tillegg ble det ikke observert effekter på utvikling hos avkom opp til 6 måneder post partum. Systemisk eksponering av pegcetakoplan ble oppdaget i fostre fra aper som ble behandlet med 28 mg/kg/dag fra organogeneseperioden til og med andre trimester, men eksponeringen var minimal (mindre enn 1 %, ikke farmakologisk signifikant).

Karsinogenese

Det er ikke gjennomført langvarige dyrestudier på karsinogenitet for pegcetakoplan.

Gentoksisitet

Pegcetakoplan var ikke mutagent når det ble testet i *in vitro* bakteriell reverse mutasjonstester (Ames) og var ikke gentoksisk i en *in vitro* analyse av humane TK6-celler eller i en *in vivo* mikrokjernetest hos mus.

Toksikologi hos dyr

Det ble gjennomført studier med gjentatte doser hos kaniner og krabbemakak-aper med daglige subkutane doser pegcetakoplan opptil 7 ganger human dose (1 080 mg to ganger ukentlig). Histologiske funn hos begge arter inkluderte doseavhengig vakuolisering av epitel og infiltrat av vakuoliserte makrofager i flere vev. Disse funnene har blitt assosiert med store, kumulative doser av langkjedet PEG i andre markedsførte PEGylerte legemidler, var uten klinisk konsekvens og ble ikke vurdert som uheldige. Reversibilitet ble ikke påvist i dyrestudiene med pegcetakoplan etter én måned og ble ikke evaluert i lengre tid. Data fra litteraturen antyder reversibilitet hos PEG-vakuoler.

Renal tubulær degenerasjon ble observert mikroskopisk hos begge arter ved eksponeringer (C_{maks} og AUC) som var mindre enn dem for human dose, og var minimal og ikke-progressiv mellom 4 uker og 9 måneder med daglig administrering av pegcetakoplan. Selv om det ikke ble observert åpenlyse tegn på renal dysfunksjon hos dyr, er klinisk signifikans og funksjonell konsekvens av disse funnene ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Sorbitol (E 420)
Eddiksyre, konsentrert
Natriumacetattrihydrat
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Oppbevares i originalesken for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I hetteglass av glass med propp (klorbutyl eller brombutyl) og en tetning (aluminium) med vippelukk (polypropylen) som inneholder 54 mg/ml steril oppløsning.

Hver enkeltpakning inneholder 1 hetteglass.

Multipakninger inneholder 8 (8 pakninger med 1) hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

ASPAVELI leveres som bruksferdig oppløsning i hetteglass til engangsbruk. Fordi oppløsningen ikke inneholder konserveringsmidler, skal dette legemidlet infunderes umiddelbart etter at sprøyten er klargjort.

ASPAVELI er en klar, fargeløs til lett gulaktig vandig oppløsning. Hvis væsken har et uklart utseende, inneholder partikler eller er mørk gul, må den ikke brukes.

La alltid hetteglasset nå romtemperatur i ca. 30 minutter før bruk.

Fjern det beskyttende vippelokket fra hetteglasset for å eksponere den sentrale delen av hetteglassets grå gummipropp. Rengjør proppen med en ny alkoholserviett og la proppen tørke. Skal ikke brukes dersom det beskyttende vippelokket mangler eller er skadet.

Klargjøring av sprøyten:

Alternativ 1: Hvis det brukes overføringsutstyr uten kanyler (f.eks. hetteglassadapter), må instruksjonene fra utstyrsprodusenten følges.

Alternativ 2: Følg instruksjonene nedenfor dersom overføringen skjer med overføringskanyler og sprøyte:

- Fest en steril overføringskanyler til en steril sprøyte.
- Trekk tilbake stemplet for å fylle sprøyten med luft, som skal være ca. 20 ml.
- Kontroller at hetteglasset står loddrett. Ikke snu hetteglasset opp ned.
- Skyv sprøyten fylt med luft med påsatt overføringskanyler gjennom midten av hetteglassets propp.
- Overføringskanylens spiss skal ikke være i oppløsningen, slik at det unngås å danne bobler.
- Skyv forsiktig luften fra sprøyten inn i hetteglasset. Da injiseres luften fra sprøyten inn i hetteglasset.
- Vend hetteglasset.
- Mens overføringskanylens spiss er i oppløsningen, trekkes stemplet sakte ut for å fylle sprøyten med forskrevet dose av ASPAVELI.
- Fjern den fylte sprøyten og overføringskanylen fra hetteglasset.
- Ikke sett lokk på overføringskanylen igjen. Skru ut kanylen og kast den i beholderen for skarpt avfall.

Administrering:

ASPAVELI skal bare administreres subkutant med enten en infusjonspumpe med sprøytesystem eller et tilførselssystem som bæres på kroppen:

- Følg utstyrsprodusentens instruksjoner for å klargjøre infusjonspumpen og slangene. Når en infusjonspumpe brukes, inkluderer områder for infusjon abdomen, lår, hofter eller overarmer. Skift infusjonssted fra en infusjon til neste. Hvis det brukes flere infusjonssteder, skal de være minst 7,5 cm fra hverandre. Infusjonstid er ca. 30 minutter (ved bruk av to infusjonssteder) eller ca. 60 minutter (ved bruk av ett infusjonssted).
- Følg utstyrsprodusentens instruksjoner for å klargjøre tilførselssystemet som bæres på kroppen. Når tilførselssystemet som bæres på kroppen brukes, skal ASPAVELI administreres på et sted i abdomen. Skift infusjonssted fra en infusjon til neste. Infusjonstiden varierer fra pasient til pasient og varer som regel mellom 30 til 60 minutter.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. desember 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lanseringen av ASPAVELI i hver medlemsstat må innehaveren av markedsføringstillatelsen bli enig med nasjonale kompetente myndigheter om innholdet og formatet for det pedagogiske og kontrollerte distribusjonsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmetoder og andre aspekter av programmet.

Det pedagogiske og kontrollerte distribusjonsprogrammet er rettet mot:

- å sørge for at pasienten er vaksinert mot *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* og *H. influenzae* minst 2 uker før oppstart av behandling med ASPAVELI
- å sørge for at pasienter som ikke kan vente 2 uker før oppstart av behandling med ASPAVELI mottar bredspektret antibiotika opptil to 2 uker etter at de har fått vaksinen.

- å sørge for at ASPAVELI kun utleveres etter skriftlig bekreftelse på at pasienten har mottatt vaksine mot *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* og *H. influenzae* og/eller mottar profylaktisk antibiotika i henhold til nasjonale retningslinjer.
- å sørge for at forskrivere eller farmasøyter mottar årlige påminnelser om obligatoriske revaksinasjoner i henhold til nasjonale vaksinasjonsretningslinjer (inkludert *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, og *H. influenzae*).
- å gi informasjon om tegn og symptomer på alvorlige infeksjoner til helsepersonell og pasienter
- å sørge for at forskrivere gir pasientene pakningsvedlegget og pasientkortet og forklarer de viktigste risikoene ved ASPAVELI ved hjelp av dette materialet.
- å sørge for at pasienter som opplever symptomer på alvorlige infeksjoner søker medisinsk akuttbehandling og viser pasientkortet til legen.
- å informere forskrivere og pasienter om risikoen for IVH etter seponering av legemidlet og utsettelse av administrering og nødvendigheten av å vedlikeholde effektiv behandling med komplementhemmer.
- å informere forskrivere om risikoen for potensielle langtidseffekter av PEG-akkumulasjon og anbefalingen om å overvåke som klinisk indisert, inkludert ved laboratorietesting.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at alt/alle helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner som forventes å forskrive og bruke ASPAVELI i hver medlemsstat der ASPAVELI markedsføres, har tilgang til / får følgende opplæringspakke:

- Opplæringsmaterieil for lege
- Pasientinformasjonspakke

Opplæringsmaterieil for lege:

- o Preparatomtale
- o Veiledning for helsepersonell
- o Pasientkort

• Veiledning for helsepersonell

- o Behandling med ASPAVELI kan øke risikoen for alvorlige infeksjoner med innkapslede bakterier.
- o Pasientens behov for å bli vaksinert mot *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* og *H. influenzae* og/eller motta profylaktisk antibiotika.
- o Årlig påminnelse om obligatoriske revaksinasjoner (i samsvar med gjeldende nasjonale vaksineretningslinjer).
- o Risiko for IVH etter seponering av legemidlet og utsettelse av administrasjon av legemidlet, dets kriterier, nødvendig overvåking etter behandling og den foreslåtte behandlingen.
- o Risiko for potensielle langtidseffekter av PEG-akkumulasjon og anbefalingen om å overvåke som klinisk indisert, inkludert ved laboratorietesting.
- o Behovet for å informere pasienter/omsorgspersoner om følgende:
 - risikoene ved behandling med ASPAVELI
 - tegn og symptomer på alvorlige infeksjoner, overfølsomhetsreaksjoner og hva som må gjøres
 - pasientens/omsorgspersonens veiledninger og innholdet i disse
 - viktigheten av å alltid ha med seg pasientkortet og fortelle alt helsepersonell at han/hun får behandling med ASPAVELI
 - kravet om vaksiner / profylaktisk antibiotika
 - innmelding i PASS
- o Instruksjoner om hvordan mulige bivirkninger skal håndteres.
- o Informasjon om PASS, viktigheten av å bidra til en slik studie, og hvordan pasienter skal meldes inn.
- o Merknader om viktigheten av å rapportere spesifikke bivirkninger, nemlig: alvorlige infeksjoner, alvorlige overfølsomhetsreaksjoner og risiko for IVH etter seponering av legemidlet.

- **Pasientkort:**

- En advarsel til alt helsepersonell som behandler pasienten, inkludert i nødtilfeller, om at pasienten bruker ASPAVELI.
- Tegn eller symptomer på alvorlige infeksjoner og advarsel om å søke øyeblikkelig hjelp fra helsepersonell hvis noe av det ovenstående forekommer.
- Kontaktopplysninger til legen som har forskrevet ASPAVELI.

Pasientinformasjonspakke

- Pakningsvedlegg
- Veiledning for pasient/omsorgsperson

- **Veiledning for pasient/omsorgsperson**

- Behandling med ASPAVELI kan øke risikoen for alvorlige infeksjoner med innkapslede bakterier, alvorlige overfølsomhetsreaksjoner og risiko for IVH etter at behandling med legemidlet avbrytes.
- En beskrivelse av tegn og symptomer på alvorlige infeksjoner, overfølsomhetsreaksjoner, IVH etter seponering av legemidlet og behovet for å søke øyeblikkelig hjelp på nærmeste sykehus.
- Viktigheten av å vaksineres før behandling med ASPAVELI og/eller motta profylaktisk antibiotika.
- Årlige påminnelser om obligatorisk revaksinasjoner (i samsvar med gjeldende nasjonale vaksineretningslinjer)
- Detaljert beskrivelse av metodene som brukes for selvadministrering av ASPAVELI.
- Anbefaling om bruk av sikker prevensjon til kvinner som kan bli gravide.
- Merknader om viktigheten av å rapportere om spesifikke bivirkninger, nemlig: alvorlige infeksjoner, alvorlige overfølsomhetsreaksjoner og risiko for IVH etter at behandling med legemidlet avbrytes.
- Instruksjon om hvordan man kan se egenbehandlingsvideoen for pasienter på en hvilken som helst internett-tilkoblet enhet.
- Innmelding i PASS.

Årlig påminnelse om obligatorisk gjen-vaksinering

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sende årlig påminnelse til leger eller farmasøyer som forskriver/utleverer ASPAVELI om at legen/apoteket skal kontrollere om det er nødvendig med ny vaksinasjon mot *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* og *H. influenzae* for pasienter som behandles med ASPAVELI, i samsvar med nasjonale vaksineretningslinjer.

System for kontrollert distribusjon

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre at et system for å kontrollere distribusjonen utover nivået for rutinemessige risikominimeringstiltak er på plass i hver medlemsstat der ASPAVELI markedsføres. Følgende krav må oppfylles før produktet utleveres.

- Innsending av skriftlig bekreftelse, eller tilsvarende som tillatt i henhold til nasjonal lovgivning, på pasientens vaksinasjoner mot *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* og *H. influenzae* og/eller profylaktisk antibiotikabehandling i henhold til nasjonale vaksineretningslinjer.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE SOM INNEHOLDER 1 HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

ASPAVELI 1 080 mg infusjonsvæske, oppløsning
pegcetakoplan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert 20 ml hetteglass inneholder 1 080 mg pegcetakoplan (54 mg/ml)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sorbitol, konsentrert eddiksyre, natriumacetattrihydrat, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevares i originalesken for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/21/1595/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

ASPAVELI 1 080 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
ESKE SOM INNEHOLDER 8 HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

ASPAVELI 1 080 mg infusjonsvæske, oppløsning
pegcetakoplan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert 20 ml hetteglass inneholder 1 080 mg pegcetakoplan (54 mg/ml)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sorbitol, konsentrert eddiksyre, natriumacetattrihydrat, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning
8 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevares i originalesken for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/21/1595/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

ASPAVELI 1 080 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**INDRE ESKE SOM INNEHOLDER 1 HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ASPAVELI 1 080 mg infusjonsvæske, oppløsning
pegcetakoplan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert 20 ml hetteglass inneholder 1 080 mg pegcetakoplan (54 mg/ml)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass. Komponentene i multipakninger kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevares i originalesken for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1595/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ASPAVELI 1 080 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ASPAVELI 1 080 mg infusjonsvæske, oppløsning
pegcetakoplan
Til subkutan bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

20 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ASPAVELI 1 080 mg infusjonsvæske, oppløsning pegcetakoplan

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ASPAVELI er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ASPAVELI
3. Hvordan du bruker ASPAVELI
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ASPAVELI
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ASPAVELI er og hva det brukes mot

Hva ASPAVELI er

ASPAVELI er et legemiddel som inneholder virkestoffet pegcetakoplan. Pegcetakoplan er utviklet for å feste seg på C3-komplementproteinet, som er en del av kroppens forsvarssystem kalt «komplementsystemet». Pegcetakoplan forhindrer kroppens immunsystem i å ødelegge de røde blodcellene.

Hva ASPAVELI brukes mot

ASPAVELI brukes til behandling av voksne pasienter med paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) som har anemi som et resultat av denne sykdommen.

Hos pasienter med PNH er «komplementsystemet» overaktiv og angriper de røde blodcellene, noe som kan føre til lavt antall blodceller (anemi), tretthet, funksjonsvansker, smerte, buksmerte, mørk urin, kortpustethet, vansker med å svelge, erektil dysfunksjon og blodpropper. Ved å feste seg til og blokkere C3-proteinet kan dette legemidlet stoppe komplementsystemets angrep på røde blodceller og dermed kontrollere sykdommens symptomer. Dette legemidlet har vist seg å øke antall røde blodlegemer (reduere anemi), noe som kan forbedre disse symptomene.

2. Hva du må vite før du bruker ASPAVELI

Bruk ikke ASPAVELI

- dersom du er allergisk overfor pegcetakoplan eller noen av de andre innholdsstoffene (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en infeksjon forårsaket av såkalte innkapslede bakterier.
- dersom du ikke er vaksinert mot *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae*.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker ASPAVELI.

Symptomer på infeksjoner

Informér legen din dersom du har en infeksjon før du starter behandling med ASPAVELI.

Fordi legemidlet har komplementsystemet som mål, som er en del av kroppens forsvar mot infeksjoner, vil bruken av dette legemidlet øke sårbarheten din for infeksjoner, inkludert de som forårsakes av såkalte innkapslede bakterier, som *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* og *Haemophilus influenzae*. Dette er alvorlige infeksjoner som påvirker nese, hals og lunger, eller hjernehindene, og som kan spres ut i blodet og kroppen din.

Snakk med lege før du starter med ASPAVELI, for å være sikker på at du får vaksine mot *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* og *Haemophilus influenzae* hvis du ikke allerede er vaksinert mot disse fra før. Dersom du har fått disse vaksinene tidligere, vil du kanskje fortsatt trenge ekstra vaksiner før du starter med dette legemidlet. Disse vaksinene skal gis minst 2 uker før behandlingen startes. Hvis du ikke kan vaksineres 2 uker på forhånd, vil legen forskrive antibiotika for å redusere risikoen for infeksjon i 2 uker etter at du er vaksinert. Etter vaksineringen kan du bli nøye overvåket av legen med henblikk på infeksjonssymptomer.

Infeksjonssymptomer

Dersom du får noen av følgende symptomer, må du umiddelbart informere legen om det:

- hodepine og feber
- feber og utslett
- feber med eller uten skjelvetokter eller frysninger
- kortpustethet
- kraftig hjertebank
- klam hud
- hodepine med stiv nakke eller stiv rygg
- hodepine med kvalme eller oppkast
- øynene blir sensitive overfor lys
- muskelsmerter med influensalignende symptomer
- forvirring
- ekstrem smerte eller ubehag

Sørg for å holde vaksinasjonene dine oppdatert. Du bør også være klar over at vaksiner reduserer risikoen for alvorlige infeksjoner, men de hindrer ikke alle alvorlige infeksjoner. I samsvar med nasjonale anbefalinger vil legen kanskje vurdere at du trenger ytterligere tiltak, for eksempel antibakterielle legemidler, for å forebygge infeksjon.

Allergiske reaksjoner

Allergiske reaksjoner kan forekomme hos noen pasienter. Ved alvorlig allergisk reaksjon, avbryt infusjonen med ASPAVELI og kontakt lege umiddelbart. Alvorlig allergisk reaksjon kan oppstå som pustevansker, brystmerter eller tetthet i brystet og/eller følelse av å være svimmel/ør, kraftig kløe i huden eller hevede klumper på huden, hevelse i ansikt, lepper, tunge og/eller svelg, noe som kan forårsake vansker med svelging eller kollaps.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner på injeksjonsstedet er observert ved bruk av ASPAVELI. Du bør gjennomgå passende opplæring i riktig injeksjonsteknikk før selvadministrering.

Laboratorieovervåking

Under behandlingen med ASPAVELI vil legen din utføre regelmessige kontroller, inkludert blodprøver for nivåer av laktatdehydrogenase (LD) og tester av nyrefunksjon, og kan justere dosen om nødvendig.

Effekter på laboratorietester

Bruk av silisiumreagenser i koagulasjonstester bør unngås, da det kan resultere i kunstig forlengelse av aktivert partiell tromboplastintid (aPTT).

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn under 18 år, ettersom det ikke finnes tilgjengelige data om legemidlets sikkerhet og effekt hos denne gruppen.

Andre legemidler og ASPAVELI

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Kvinner i fertil alder

Legemidlets effekt på ufødte barn er ikke kjent. Det anbefales å bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i inntil 8 uker etter behandlingen for kvinner som kan bli gravide. Snakk med lege før du tar dette legemidlet.

Graviditet/ammning

ASPAVELI er ikke anbefalt under graviditet og amming. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

ASPAVELI inneholder sorbitol

Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, eller du har fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, som gjør at du ikke kan bryte ned fruktose, må du snakke med legen din før du tar eller mottar dette legemidlet.

ASPAVELI inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenhet, og er så godt som «natrium-fritt».

3. Hvordan du bruker ASPAVELI

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Minst 2 uker før du starter behandlingen med dette legemidlet, vil legen gå gjennom dine medisinske journaler og kanskje gi deg en eller flere vaksiner. Hvis du ikke kan vaksineres minst 2 uker før du starter behandlingen med ASPAVELI, vil legen forskrive antibiotika for å redusere risikoen for infeksjon i 2 uker etter at du er vaksinert.

Dose

Første anbefalte dose for voksne med PNH er 1 080 mg to ganger ukentlig. Dosen skal tas to ganger ukentlig på dag 1 og dag 4 i hver behandlingsuke.

Dersom du bytter til ASPAVELI fra et annet type PNH-legemiddel, som kalles en C5-inhibitor, skal du ta ASPAVELI i tillegg til den gjeldende dosen av C5-inhibitoren som forskrevet i 4 uker. Etter 4 uker skal du slutte å ta C5-inhibitoren.

Dose eller doseintervall skal ikke endres uten å først konsultere lege. Legen vil kanskje justere dosen til 1 080 mg hver tredje dag (f.eks. dag 1, dag 4, dag 7, dag 10, dag 13 osv.) dersom dette er hensiktsmessig. Dersom du tror at du har glemt en dose, må du snakke med lege så snart som mulig.

Administrasjonsmåte og -vei

ASPAVELI er beregnet på å gis som en infusjon under huden ved hjelp av:

- en infusjonspumpe eller
- et tilførselssystem som bæres på kroppen

Din første dose med legemidlet vil gis til deg av helsepersonell på en klinikk eller et behandlingssenter. Dersom behandlingen går bra, kan det hende legen vil snakke med deg om muligheten for at du behandler deg selv hjemme. Dersom dette er hensiktsmessig, vil helsepersonell gi deg eller en omsorgsperson opplæring i hvordan infusjonen skal gis.

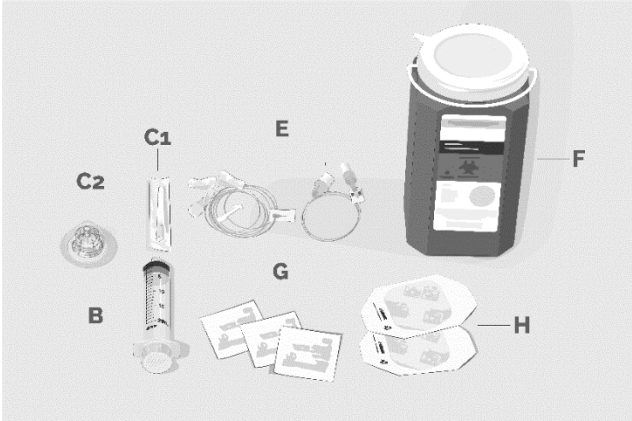
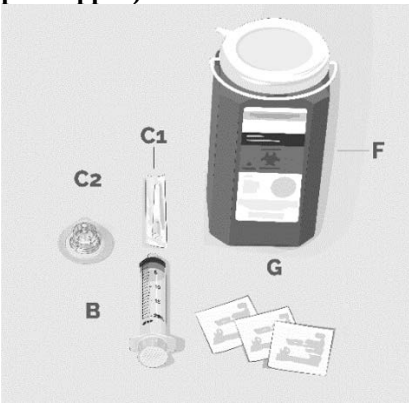
Infusjonshastighet(er)

Når infusjonspumpen brukes, er infusjonstid ca. 30 minutter ved bruk av 2 infusjonssteder eller ca. 60 minutter ved bruk av 1 infusjonssted.

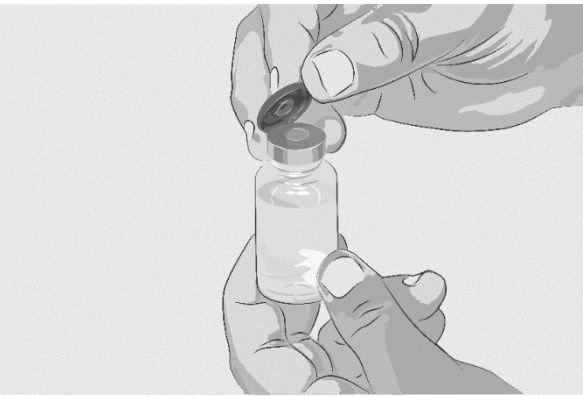
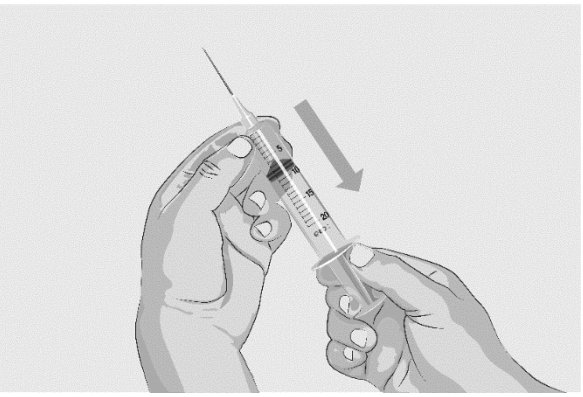
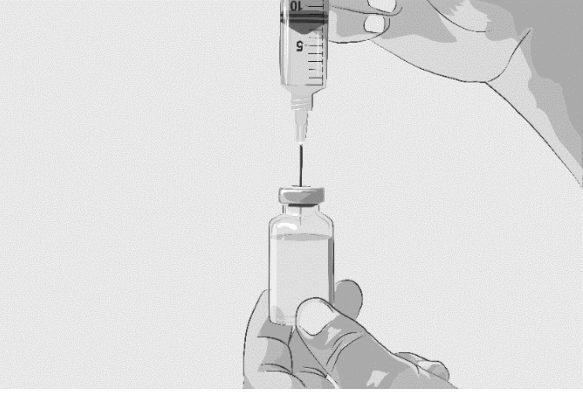
Når tilførselssystemet som bæres på kroppen brukes, er infusjonstiden vanligvis mellom 30 og 60 minutter (avhengig av hvor raskt medisinen strømmes inn i kroppen din).

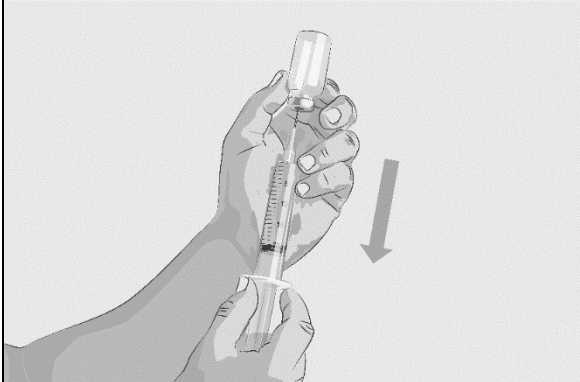
Infusjonen skal startes straks etter at dette legemidlet er trukket opp i sprøyten og fullføres innen 2 timer etter at sprøyten er klargjort.

Bruksanvisning – klargjøre sprøyten

Trinn 1	Klargjøre til infusjon Før du starter: 1. Ta en enkelt eske med hetteglass ut av kjøleskapet. La hetteglasset forbli i esken ved romtemperatur og la det varme seg opp i ca. 30 minutter. Ikke prøv å fremskynde oppvarmingsprosessen ved bruk av mikrobølgeovn eller annen varmekilde. 2. Finn ett godt belyst sted med flat arbeidsflate, f.eks. et bord. 3. Samle sammen utstyret ditt: i) Ved bruk av en infusjonspumpe (figur 1): A. Infusjonspumpe med sprøytesystem og produsentens bruksanvisning (ikke vist) B. Kompatibel sprøyte - C1. Overføringskanyle ELLER - C2. Overføringsutstyr uten kanyle for å trekke opp legemidlet fra hetteglasset D. Infusjonssett (ikke vist; varierer avhengig av bruksanvisningen fra utstyrsprodusenten) E. Infusjonsslanger og Y-kobling (om nødvendig) F. Beholder for skarpt avfall G. Alkoholservietter H. Gasbind og teip, eller gjennomsiktig bandasje ELLER ii) Ved bruk av et tilførselssystem som bæres på kroppen (figur 2): A. Tilførselssystem og produsentens bruksanvisning (ikke vist) B. Kompatibel sprøyte - C1. Overføringskanyle ELLER - C2. Overføringsutstyr uten kanyle for å trekke opp legemidlet fra hetteglasset F. Beholder for skarpt avfall G. Alkoholservietter	Figur 1 Eksempel på utstyr (infusjonspumpe) 
	Rengjør arbeidsflaten grundig med en alkoholserviett.	Figur 2 Eksempel på utstyr (tilførselssystem som bæres på kroppen) 
	Vask hendene grundig med såpe og vann. Tørk hendene.	

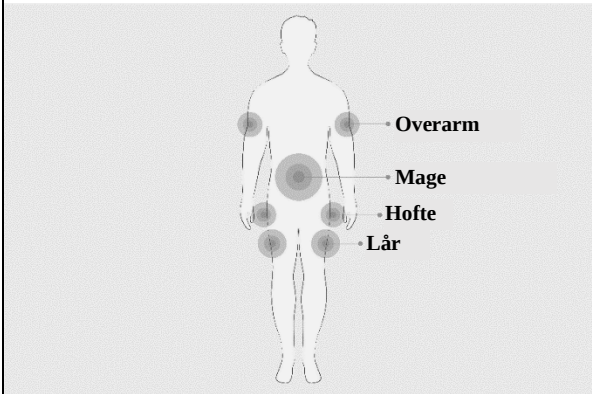
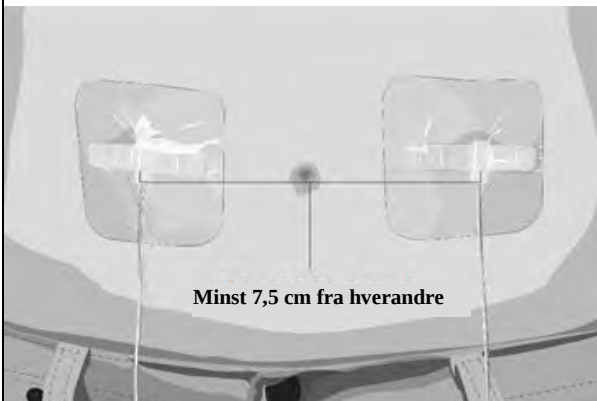
Trinn 2	Kontroller hetteglasset og væsken Ta hetteglasset ut av esken. Se nøye på væsken i hetteglasset. ASPAVELI er en klar, fargeløs til lett gulaktig væske. Kontroller med henblikk på partikler eller fargeforandringer (figur 3). Ikke bruk hetteglasset dersom: • Væsken har et uklart utseende, inneholder partikler eller er mørk gul. • Det beskyttende vippelokket mangler eller er skadet. • Utløpsdatoen (EXP) på etiketten er utgått.	Figur 3 
---------------------------	---	--

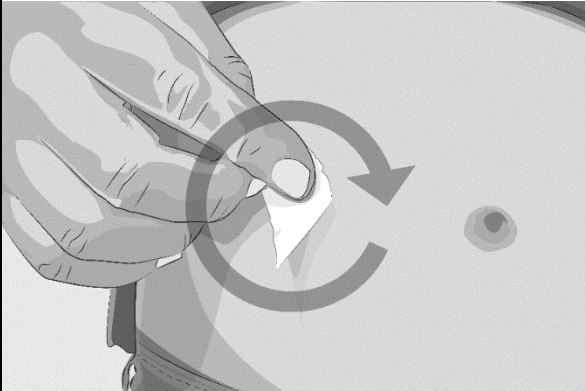
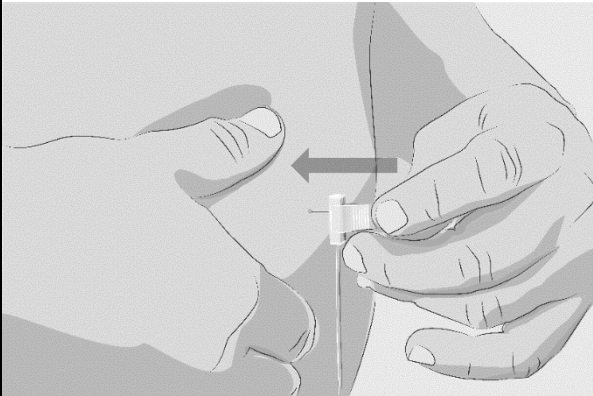
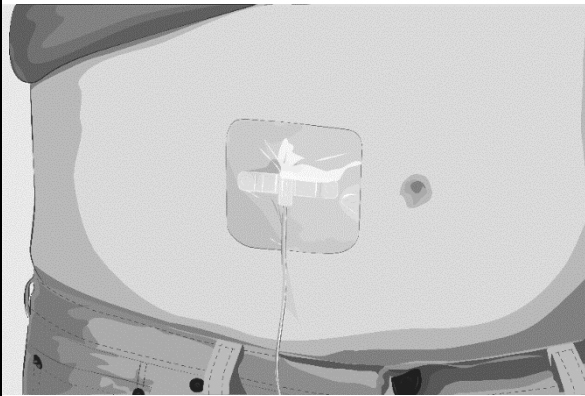
Trinn 3	Klargjøre og fylle sprøyten Fjern det beskyttende vippelokket fra hetteglasset for å eksponere den sentrale delen av hetteglassets grå gummipropp (figur 4). Kast lokket. Rengjør proppen med en ny alkoholserviett og la proppen tørke. Alternativ 1: Hvis det brukes overføringsutstyr uten kanyle (f.eks. hetteglassadapter), må instruksjonene fra utstørsprodusenten følges. ELLER Alternativ 2: Følg instruksjonene nedenfor ved bruk av overføringskanyle og sprøyte: - Fest en steril overføringskanyle til en steril sprøyte. - Trekk tilbake stemplet for å fylle sprøyten med luft, som skal være ca. 20 ml (figur 5). - Kontroller at hetteglasset står loddrett. IKKE snu hetteglasset opp ned. Skyv sprøyten fylt med luft med den påsatte overføringskanylen gjennom midten av hetteglassets propp. - Overføringskanylens spiss skal ikke være i oppløsningen, slik at det unngås å danne bobler. (Figur 6). - Skyv forsiktig luften fra sprøyten inn i hetteglasset. Da injiseres luften fra sprøyten inn i hetteglasset. - Snu hetteglasset opp ned (figur 7).	Figur 4  Figur 5  Figur 6  Figur 7 
-----------------------	---	--

	G. Mens overføringskanylens spiss er i oppløsningen trekkes stemplet sakte ut for å fylle sprøyten med forskrevet dose med ASPAVELI (figur 8). H. Fjern den fylte sprøyten og overføringskanylen fra hetteglasset. I. Ikke sett hetten tilbake på overføringskanylen igjen. Skru av kanylen og kast den i beholderen for skarpt avfall.	Figur 8 
--	---	--

Ved infusjon av legemidlet ved hjelp av et tilførselssystem som bæres på kroppen, skal utstyrsprodusentens anvisninger følges. Kast alt brukt utstyr til engangsbruk samt alt ubrukt legemiddel og det tomme hetteglasset som anbefalt av helsepersonell.

Ved infusjon av legemidlet ved hjelp av en infusjonspumpe med sprøytesystem følger du trinnene nedenfor.

Trinn 4	Klargjøre en infusjonspumpe med sprøytesystem og slanger Samle sammen utstyret til infusjonspumpen og følg utstyrsprodusentens instruksjoner for å klargjøre infusjonspumpen og slangene.	
Trinn 5	Klargjøre infusjonssted(er) A. Velg et område på magen (bortsett fra et område på fem centimeter rundt navlen), lårene, hoftene eller overarmene for infusjonen(e) (figur 9). B. Bruk ulikt/ulike sted(er) enn du brukte til forrige infusjon. Dersom det brukes flere infusjonssteder, skal de ligge minst 7,5 cm fra hverandre. Skift infusjonssted fra en infusjon til neste (figur 10). C. Unngå følgende infusjonsområder: Ikke foreta infusjonen innenfor områder hvor huden er ømfintlig, har blåmerker, er rød eller hard. Unngå tatoveringer, arr eller strekkmerker.	Figur 9  Figur 10 

	D. Rengjør huden på hvert infusjonssted med en ny alkoholserviett; start i midten og arbeid deg utover med sirkulende bevegelse (figur 11). E. La huden tørke.	Figur 11 
Trinn 6	Føre inn og sikre infusjonskanylen(e) A. Knip sammen huden rundt infusjonsstedet (der hvor du vil plassere kanylen) mellom tommel og pekefinger. Før kanylen inn i huden (figur 12). Følg utstyrsprodusentens instruksjoner angående kanylens vinkel. B. Sikre kanylen(e) med sterilt gasbind og teip eller en gjennomsiktig bandasje plassert over infusjonsstedet(-ene) (figur 13).	Figur 12  Figur 13 
Trinn 7	Starte infusjonen Følg utstyrsprodusentens instruksjoner for å starte infusjonen. Start infusjonen straks etter at oppløsningen er trukket opp i sprøyten.	
Trinn 8	Fullføre infusjonen Følg utstyrsprodusentens instruksjoner for å fullføre infusjonen.	
Trinn 9	Loggføre infusjonen Loggfør behandlingen din slik helsepersonell har fortalt deg.	

Trinn 10	Rengjøring - Etter at infusjonen er fullført, må du fjerne bandasjen og ta kanylen(e) sakte ut. Dekk til infusjonsstedet med ny bandasje. - Koble infusjonssettet fra pumpen og kast det i beholderen for skarpt avfall (figur 14). - Kast alt brukt utstyr til engangsbruk samt alt ubrukt legemiddel og det tomme hetteglasset som anbefalt av helsepersonell. - Rengjør og oppbevar infusjonspumpen med sprøytesystemet i samsvar med bruksanvisningen fra utstørsprodusenten.	Figur 14 
---------------------	---	---

Dersom du har glemt å ta ASPAVELI

Hvis du glemmer å ta en dose, skal den tas så raskt som mulig; deretter skal neste dose tas på vanlig planlagt tidspunkt.

Dersom du avbryter behandling med ASPAVELI

PNH er en tilstand som varer livet ut, og derfor er det å forvente at du vil bruke dette legemidlet resten av livet. Dersom du ønsker å slutte å bruke legemidlet, må du snakke med lege først. Dersom du slutter brått med å ta legemidlet, er det fare for at symptomene dine kan bli verre.

Dersom legen beslutter å stoppe behandlingen din med dette legemidlet, må du følge legens instruksjoner for hvordan du stopper. Legen vil overvåke deg nøye med henblikk på tegn på at røde blodceller ødelegges (hemolyse) på grunn av PNH, i minst 8 uker etter at behandlingen er stoppet. Symptomer eller problemer som kan oppstå på grunn av ødeleggelse av røde blodceller er:

- tretthet
- kortpustethet
- blod i urinen
- smerte i mageområdet (abdomen)
- fall i antallet røde blodceller
- blodpropp (trombose)
- vansker med å svelge
- erektil dysfunksjon hos menn

Kontakt legen hvis du har noen av disse tegnene eller symptomene.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Legen vil diskutere mulige bivirkninger med deg og forklare fordeler og ulemper med ASPAVELI før behandlingen.

Den mest alvorlige bivirkningen er alvorlig infeksjon.

Dersom du får noen av symptomene på infeksjon (se avsnitt 2 «Infeksjonssymptomer»), må du umiddelbart informere legen om det.

Dersom du ikke er sikker på hva bivirkningene nedenfor er, må du be legen forklare dem for deg.

Svært vanlige (kan ramme mer enn 1 av 10 personer):

- Reaksjoner på injeksjonsstedet: Disse inkluderer rødhet (erytem), hevelse, kløe (pruritus), blåmerker og smerte. Disse reaksjonene forsvinner vanligvis i løpet av få dager.
- Infeksjon i nese, svelg eller luftveier (infeksjon i øvre luftveier)
- Diaré
- Ødeleggelse av røde blodceller (hemolyse)
- Magesmerter (buksmerter)
- Hodepine
- Tretthet (fatigue)
- Feber eller høy temperatur (pyreksi)
- Hoste
- Urinveisinfeksjon
- Komplikasjoner i forbindelse med obligatoriske vaksinasjoner
- Smerter i armer og ben (smerter i ekstremiteter)
- Svimmelhet
- Leddsmerter (artragi)
- Ryggsmarter

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

- Reaksjon på injeksjonsstedet, f.eks. rødhet eller hardt vev i huden
- Infeksjon i øret, munnen eller huden
- Smerter i halsen
- Færre blodplater i blodet (trombocytopeni) som kan forårsake blødninger eller at du lettere får blåmerker
- Kvalme
- Reduserte nivåer av kalium i blodet (hypokalemi)
- Neseblødning (epistakse)
- Hudrødme (erytem)
- Muskelsmerter (myalgi)
- Infeksjon i mage og tarm, som kan gi symptomer med mild til kraftig kvalme, oppkast, kramper, diaré (gastrointestinal infeksjon)
- Forhøyede leverprøver
- Pustevansker (dyspné)
- Redusert antall hvite blodceller (nøytropeni)
- Nedsatt nyrefunksjon
- Endret farge på urinen
- Høyt blodtrykk
- Muskelspasmer
- Tett nese
- Utslett
- Infeksjon i blodet (sepsis)
- Virusinfeksjon
- Soppinfeksjon
- Luftveisinfeksjon
- Øyeinfeksjon
- Elveblest
- Covid-19
- Bakterieinfeksjon
- Vaginal infeksjon

Mindre vanlige (kan ramme inntil 1 av 100 personer):

- Livmorhalsbetennelse
- Lyskeinfeksjon
- Lomme med puss i nesen (neseabscess)
- Lungebetennelse
- Tuberkulose
- Soppinfeksjon i spiserøret

- Lommer med puss i anus (analabscess)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ASPAVELI

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
- Oppbevar hetteglasset i den originale esken for å beskytte mot lys.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ASPAVELI

Virkestoff er pegcetakoplan 1 080 mg (54 mg/ml i et 20 ml hetteglass).

Andre innholdsstoffer er sorbitol (E 420) (se avsnitt 2 «ASPAVELI inneholder sorbitol»), konsentrert eddiksyre, natriumacetattrihydrat (se avsnitt 2 «ASPAVELI inneholder natrium»), natriumhydroksid (se avsnitt 2 «ASPAVELI inneholder natrium») og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan ASPAVELI ser ut og innholdet i pakningen

ASPAVELI er en klar, fargeløs til lett gulaktig væske til subkutan infusjon (54 mg/ml i et 20 ml hetteglass). Oppløsninger som er uklare eller har partikler eller fargeforandringer, skal ikke brukes.

Pakningsstørrelser

ASPAVELI leveres i pakninger med 1 hetteglass eller i multipakning med 1 × 8 hetteglass.

Vær oppmerksom på at alkoholservietter, kanyler og andre forbruksartikler og utstyr ikke er inkludert i pakningen.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.