

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ASPAVELI 1 080 mg infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 1 080 mg pegcetakoplan.

Varje ml innehåller 54 mg pegcetakoplan.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje ml innehåller 41 mg sorbitol.

Varje injektionsflaska innehåller 820 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös till lätt gulaktig vattenlösning med pH 5,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ASPAVELI är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH) som har hemolytisk anemi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling ska inledas under överinseende av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling av patienter med hematologiska sjukdomar. Självadministrering och infusion i hemmet ska övervägas för patienter som har tolererat behandling väl på mottagning med erfarenhet av sådan behandling. Beslut om eventuell självadministrering och infusion i hemmet ska tas efter bedömning och rekommendation från behandlande läkare.

Dosering

Pegcetakoplan kan ges av hälso- och sjukvårdspersonal eller administreras av patienten eller vårdgivare efter noggranna anvisningar.

Pegcetakoplan administreras två gånger per vecka som en 1 080 mg subkutan infusion via en infusionspump med ett sprutsystem eller ett kroppsbundet infusionssystem (OBDS, on-body delivery system) som kan administrera doser upp till 20 ml. Dosen administreras två gånger per vecka, dag 1 och dag 4 per behandlingsvecka.

PNH är en kronisk sjukdom och behandling med ASPAVELI bör fortsätta livslångt, såvida inte utsättning av detta läkemedel är kliniskt indicerad (se avsnitt 4.4).

Patienter som byter till ASPAVELI från en C5-hämmare

Under de första 4 veckorna administreras pegcetakoplan som subkutana doser om 1 080 mg två gånger per vecka i tillägg till patientens aktuella dos av C5-hämmare för att minska risken för hemolys vid abrupt behandlingsutsättning. Efter 4 veckor ska behandlingen med C5-hämmaren vara avslutad. Därefter fortsätter behandlingen med ASPAVELI i monoterapi.

Byte från komplementhämmare andra än ekulizumab har inte studerats. Utsättning av andra komplementhämmare innan steady-state för pegcetakoplan har uppnåtts ska göras med försiktighet (se avsnitt 5.2).

Dosjustering

Doseringsregimen kan ändras till 1 080 mg var tredje dag (t.ex. dag 1, dag 4, dag 7, dag 10, dag 13 osv.) om patientens nivå av laktatdehydrogenas (LDH) överstiger 2 x den övre normalgränsen (ULN). Vid en dosökning ska LDH kontrolleras två gånger per vecka under minst 4 veckor (se avsnitt 4.4).

Glömd dos

Om en dos av pegcetakoplan glöms bort ska den administreras så snart som möjligt och därefter ska det vanliga behandlingsschemat återupptas.

Särskilda populationer

Äldre

Även om inga tydliga åldersrelaterade skillnader observerades i kliniska studier var antalet patienter i åldern 65 år och äldre inte tillräckligt för att fastställa om de svarar på ett annat sätt än yngre patienter. Det finns inga data som tyder på att någon särskild försiktighet behöver vidtas vid behandling av en äldre population.

Nedsatt njurfunktion

Svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) hade ingen effekt på farmakokinetiken för pegcetakoplan. Således är ingen dosjustering av pegcetakoplan nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion. Inga data finns tillgängliga om användning av pegcetakoplan hos patienter med njursjukdom i terminalfas (ESRD) som kräver hemodialys (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt för pegcetakoplan har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion men ingen dosjustering rekommenderas eftersom nedsatt leverfunktion inte förväntas påverka clearance av pegcetakoplan.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för ASPAVELI för barn i åldern 0 till < 18 år med PNH har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Detta läkemedel ska inte ges till barn < 12 års ålder eftersom icke-kliniska säkerhetsdata inte är tillgängliga för denna åldersgrupp.

Administreringssätt

ASPAVELI ska bara administreras som en subkutan infusion med en kommersiellt tillgänglig infusionspump med ett sprutsystem eller ett kroppsburet infusionssystem.

Detta läkemedel kan självadministreras. När självadministrering påbörjas ska patienten få utbildning av kvalificerad hälso- och sjukvårdspersonal i infusionstekniker, användning av en infusionspump med ett sprutsystem eller ett kroppsburet infusionssystem, registrering av behandlingen, hur eventuella biverkningar känns igen och vilka åtgärder som kan vidtas om dessa uppkommer.

- Vid användning av en infusionspump med ett sprutsystem ska ASPAVELI infunderas i buken, låren, höfterna eller överarmarna. Det måste vara minst 7,5 cm mellan infusionsställena. Infusionsställena ska bytas mellan administreringarna. Infusionstiden är cirka 30 minuter (vid användning av två ställen) eller cirka 60 minuter (vid användning av ett ställe).
- Vid användning av ett kroppsburet infusionssystem ska ASPAVELI infunderas på ett ställe i buken. Infusionsstället ska bytas mellan administreringarna i enlighet med anvisningarna för utrustningen från tillverkaren. Infusionstiden varierar mellan patienter och är vanligtvis mellan 30 och 60 minuter.

Infusion i områden med hud som är öm, har blåmärken, har rodnad eller är hård ska undvikas. Infusion i tatueringar, ärr eller hudbristningar ska undvikas. Infusionen måste påbörjas omedelbart efter att detta läkemedel har dragits upp i sprutan. Administrering måste avslutas inom 2 timmar efter beredning av sprutan. Anvisningar om beredning och infusion av läkemedlet finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot pegcetakoplan eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Behandling med pegcetakoplan får inte sättas in för patienter:

- med kvarvarande infektion orsakad av kapslade bakterier, inklusive *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* och *Haemophilus influenzae* (se avsnitt 4.4).
- som i nuläget inte är vaccinerade mot *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* och *Haemophilus influenzae* såvida de inte får profylaktisk behandling med lämpliga antibiotika till 2 veckor efter vaccination (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga infektioner orsakade av kapslade bakterier

Användning av pegcetakoplan kan predisponera individer för allvarliga infektioner orsakade av kapslade bakterier, inklusive *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* och *Haemophilus influenzae*. För att minska risken för infektion måste alla patienter vaccineras mot dessa bakterier enligt gällande lokala riktlinjer minst 2 veckor innan de får pegcetakoplan, såvida inte risken för att behandlingen blir fördröjd uppväger risken för att utveckla en infektion.

Patienter med känd vaccinationsanamnes

Innan behandling med pegcetakoplan ges till patienter med känd vaccinationsanamnes måste det säkerställas att patienterna har fått vacciner mot kapslade bakterier, inklusive *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* serogrupp A, C, W, Y och B och *Haemophilus influenzae* typ B, inom 2 år innan behandling med pegcetakoplan påbörjas.

Patienter utan känd vaccinationsanamnes

För patienter utan känd vaccinationsanamnes ska de vacciner som krävs administreras minst 2 veckor innan den första dosen av pegcetakoplan ges. Om omedelbar behandling är indicerad ska de vacciner som krävs administreras så snart som möjligt och patienterna behandlas med lämpliga antibiotika till 2 veckor efter vaccination.

Övervakning av patienter för allvarliga infektioner

Vaccination kanske inte räcker för att förhindra allvarlig infektion. Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer om lämplig användning av antibakteriella medel. Alla patienter ska kontrolleras för tidiga tecken på infektioner orsakade av kapslade bakterier, inklusive *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* och *Haemophilus influenzae*, och utvärderas omedelbart vid misstanke om infektion och vid behov behandlas med lämpliga antibiotika. Patienterna ska informeras om dessa tecken och symtom och omedelbart uppsöka läkare. Läkaren måste diskutera fördelarna och riskerna med behandling med pegcetakoplan med patienten.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats. Om en svår överkänslighetsreaktion (inklusive anafylaxi) uppkommer måste infusionen med pegcetakoplan omedelbart avbrytas och lämplig behandling sättas in.

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället har rapporterats vid subkutan användning av pegcetakoplan (se avsnitt 4.8). Patienterna ska få utbildning i korrekt injektionsteknik.

Laboratoriekontroller av PNH

Patienter med PNH som får pegcetakoplan måste regelbundet kontrolleras för tecken och symtom på hemolys, inklusive mätning av LDH-nivåer, och dosjustering av det rekommenderade doseringsschemat kan krävas (se avsnitt 4.2).

Effekter på laboratorieprover

Interferens kan uppkomma mellan reagens av kiseldioxid vid koagulationsscreening och pegcetakoplan som leder till artificiell förlängning av aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT). Användning av reagens av kiseldioxid vid koagulationsscreening måste således undvikas.

Behandlingsutsättning vid PNH

Om patienter med PNH sätter ut behandlingen med pegcetakoplan måste de kontrolleras noggrant för tecken och symtom på allvarlig intravaskulär hemolys. Allvarlig intravaskulär hemolys identifieras med höjda nivåer av LDH tillsammans med en plötslig minskning av PNH:s klonstorlek eller hemoglobin eller återkomst av symtom såsom trötthet, hemoglobinuri, buksmärta, dyspné, svår vaskulär biverkning (inklusive trombos), dysfagi eller erektil dysfunktion. Om utsättning av detta läkemedel är nödvändig ska alternativ behandling övervägas. Om allvarlig hemolys uppkommer efter utsättning av ASPAVELI ska följande ingrepp/behandlingar övervägas: blodtransfusion (packade erythrocyter), utbytestransfusion, antikoagulation och kortikosteroider. Patienterna måste kontrolleras noggrant under minst 8 veckor från den senaste dosen, motsvarande mer än 5 halveringstider för detta läkemedel, för att medge washout av läkemedel (se avsnitt 5.2) för att detektera allvarlig hemolys och andra reaktioner. Dessutom ska långsam avvänjning övervägas.

Preventivmedel hos fertila kvinnor

Fertila kvinnor bör använda effektiva preventivmetoder för att förhindra graviditet under behandling med pegcetakoplan och under minst 8 veckor efter den sista dosen av pegcetakoplan (se avsnitt 4.6).

Ackumulering av polyetylenglykol (PEG)

ASPAVELI är ett pegylerat läkemedel. De eventuella långtidseffekterna av PEG-ackumulering i njurarna, hjärnans plexus choroideus och andra organ är okänd (se avsnitt 5.3). Njurfunktionen bör kontrolleras regelbundet med laborietester.

Utbildningsmaterial

Alla läkare som avser att förskriva ASPAVELI måste säkerställa att de har fått och känner till utbildningsmaterialet för läkare. Läkarna måste förklara och diskutera fördelarna och riskerna avseende behandling med ASPAVELI med patienten och ge honom/henne patientinformationspaketet och patientkortet. Patienterna ska instrueras att omedelbart uppsöka hälso- och sjukvården vid tecken eller symtom på allvarlig infektion eller överkänslighet under behandling med ASPAVELI, särskilt om de tyder på infektion med kapslade bakterier.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Sorbitolinnehåll

ASPAVELI 1 080 mg innehåller 820 mg sorbitol per injektionsflaska.

Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte ta/använda detta läkemedel.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Baserat på *in vitro*-data har pegcetakoplan låg potential för läkemedelsinteraktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor bör använda effektiva preventivmetoder för att förhindra graviditet under behandling med pegcetakoplan och under minst 8 veckor efter den sista dosen av pegcetakoplan. För kvinnor som planerar att bli gravida kan användning av pegcetakoplan övervägas efter en bedömning av riskerna och nyttan (se Graviditet).

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av pegcetakoplan hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Pegcetakoplan rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om pegcetakoplan utsöndras i bröstmjölks. Risken för absorption och skada hos det ammade barnet är okänd. Djuurstudier tyder på en låg utsöndring (mindre än 1 %, inte farmakologiskt signifikant) av pegcetakoplan i mjölk hos apor (se avsnitt 5.3). Det är inte troligt att ett ammat barn utsätts för en kliniskt relevant exponering.

Amning bör avbrytas under behandling med pegcetakoplan.

Fertilitet

Det saknas djur- eller humandata om effekten av pegcetakoplan på fertilitet. I toxicitetsstudier sågs inga mikroskopiska avvikelser i reproduktionsorgan hos apor av han- och honkön (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

ASPAVELI har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna hos patienter behandlade med pegcetakoplan var reaktioner vid injektionsstället: erytem vid injektionsstället, hudklåda vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, blåmärken vid injektionsstället. Andra biverkningar som rapporterats hos mer än 10 % av patienter under kliniska studier var övre luftvägsinfektion, diarré, hemolys, buksmärta, huvudvärk, trötthet, feber, hosta, urinvägsinfektion, vaccinationskomplikation, extremitetssmärta, yrsel, artralgi och ryggvärk. De vanligaste rapporterade allvarliga biverkningarna var hemolys och sepsis.

Lista över biverkningar i tabellform

I tabell 1 visas biverkningar som observerats i kliniska studier och erfarenhet efter marknadsintroduktionen av pegcetakoplan hos patienter med PNH. Biverkningarna är listade enligt MedDRA:s klassificering av organsystem och frekvens med följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande svårighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar från kliniska studier¹ och erfarenhet efter marknadsintroduktionen

MedDRA:s klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Övre luftvägsinfektion Urinvägsinfektion
	Vanliga	Sepsis ² Covid-19 Infektion i mag-tarmkanalen Svampinfektion Hudinfektion Oral infektion Öroninfektion Infektion Luftvägsinfektion Virusinfektion Bakteriell infektion Vaginal infektion Ögoninfektion
	Mindre vanliga	Cervicit Ljumskinfektion Lunginflammation Näsabscess Tuberkulos Esofageal kandidos Covid-19-pneumoni Anal abscess
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Hemolys
	Vanliga	Trombocytopeni Neutropeni
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hypokalemi
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk Yrsel
Blodkärll	Vanliga	Hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Hosta
	Vanliga	Dyspné Näsblod Orofaryngeal smärta Nästäppa
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärta Diarré
	Vanliga	Illamående
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Erytem Utslag Urtikaria ³
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Artralgi Ryggvärk Extremitetssmärta
	Vanliga	Myalgi Muskelspasmer
Njurar och urinvägar	Vanliga	Akut njurskada Kromaturi

MedDRA:s klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Erytem vid injektionsstället Hudklåda vid injektionsstället Svullnad vid injektionsstället Blåmärken vid injektionsstället Trötthet Fever Smärta vid injektionsstället
	Vanliga	Reaktion vid injektionsstället Induration vid injektionsstället
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas Förhöjt bilirubin
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mycket vanliga	Vaccinationskomplikation ⁴

¹Studierna APL2-308, APL2-302, APL2-202, APL2-CO-PNH-204 och APL-CP0514 på PNH-patienter.

Medicinska likartade termer är, om tillämpligt, grupperade på basis av likartat medicinskt begrepp.

²Sepsis inkluderar ett fall av septisk chock.

³Beräknat utifrån erfarenhet från både kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen.

⁴Vaccinationskomplikationer var relaterade till obligatoriska vaccinationer.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

Baserat på dess verkningsmekanism kan användning av pegcetakoplan eventuellt öka risken för infektioner, särskilt infektioner orsakade av kapslade bakterier inklusive *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* serogrupp A, C, W, Y och B samt *Haemophilus influenzae* (se avsnitt 4.4). Ingen allvarlig infektion orsakad av kapslade bakterier rapporterades under studie APL2-302. Fyrtioåtta patienter fick en infektion under studien. De vanligaste infektionerna hos patienter behandlade med pegcetakoplan under studie APL2-302 var övre luftvägsinfektion (28 fall, 35 %). De flesta infektioner som rapporterades hos patienter behandlade med pegcetakoplan under studie APL2-302 var icke-allvarliga och deras intensitet var i huvudsak lätt. Tio patienter utvecklade infektioner rapporterades som allvarliga, däribland en patient som avled på grund av covid-19. De vanligaste allvarliga infektionerna var sepsis (3 fall) (som ledde till utsättning av pegcetakoplan hos en patient) och gastroenterit (3 fall); varav alla gick över. Elva patienter fick en infektion under studien APL2-308. Alla utom en infektion rapporterades som av lindrig eller måttlig svårighetsgrad. En patient som hade en infektion utvecklade septisk chock och avled.

Hemolys

Nitton patienter som behandlades med pegcetakoplan rapporterades hemolys under studie APL2-302. Sju fall rapporterades som allvarliga och 5 fall ledde till utsättning av pegcetakoplan och dosen av pegcetakoplan höjdes hos 10 patienter. Under studien APL2-308 förekom 3 fall av hemolys hos patienter som behandlades med pegcetakoplan. Inget av dessa fall rapporterades som allvarligt eller ledde till utsättning av pegcetakoplan. Dosen av pegcetakoplan höjdes hos alla 3 patienter.

Immungenicitet

Incidensen av anti-läkemedelsantikroppar (ADA) (serokonverterad ADA eller booster ADA från befintlig nivå) var låg och om de förekom hade de ingen noterbar påverkan på farmakodynamik/farmakokinetik, effekt eller säkerhetsprofil för pegcetakoplan. Under hela studierna APL2-302 och APL2-308 utvecklade 3 av 126 patienter som exponerades för pegcetakoplan positiva anti-pegcetakoplan-peptidantikroppar. Alla 3 patienter testade också positivt för neutraliserande antikropp (NAb). NAb-svar hade ingen tydlig påverkan på farmakokinetik eller klinisk effekt. Arton av 126 patienter utvecklade anti-PEG-antikroppar: 9 var serokonverterade och 9 var behandlingsboosterade.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats hittills. Vid överdosering bör patienten övervakas för tecken eller symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk behandling sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, komplementhämmare, ATC-kod: L04AJ03

Verkningsmekanism

Pegcetakoplan är en symmetrisk molekyl som består av två identiska pentadekapeptider som är kovalent bundna till ändarna på en linjär 40 kDa PEG-molekyl. Peptiddelarna binder till komplement C3 och utövar en omfattande hämning av komplementkaskaden. PEG-delen på 40 kDa ger bättre löslighet och längre residensstider i kroppen efter administrering av läkemedlet.

Pegcetakoplan binder till komplementprotein C3 och dess aktiveringsfragment C3b med hög affinitet och reglerar därmed klyvningen av C3 och bildandet av effektorer nedströms i komplementaktiveringen. Vid PNH underlättas extravaskulär hemolys (EVH) av C3b-opsonisering medan intravaskulär hemolys (IVH) medieras av membranattackkomplex (MAC) nedströms. Pegcetakoplan utövar omfattande reglering av komplementkaskaden genom att agera proximalt vid bildande av både C3b och MAC och därmed kontrollera de mekanismer som leder till EVH och IVH.

Farmakodynamisk effekt

I studie APL2-302 ökade den genomsnittliga C3-koncentrationen från 0,94 g/l vid baslinjen till 3,83 g/l vecka 16 i pegcetakoplangruppen och bibehölls på den nivån t.o.m. vecka 48. I studie APL2-308 ökade genomsnittlig C3-koncentration från 0,95 g/l vid baslinjen till 3,56 g/l vecka 26.

I studie APL2-302 ökade den genomsnittliga procentandelen av PNH typ II + III erythrocyter från 66,80 % vid baslinjen till 93,85 % vecka 16 och bibehölls på den nivån t.o.m. vecka 48. I studie APL2-308 ökade den genomsnittliga procentandelen av PNH typ II + III erythrocyter från 42,4 % vid baslinjen till 90,0 % vecka 26.

I studie APL2-302 minskade den genomsnittliga procentandelen av PNH typ II + III erythrocyter med deponering av C3 från 17,73 % vid baslinjen till 0,20 % vecka 16 och bibehölls på den nivå t.o.m. vecka 48. I studie APL2-308 minskade den genomsnittliga procentandelen av PNH typ II + III erythrocyter med deponering av C3 från 2,85 % vid baslinjen till 0,09 % vecka 26.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för pegcetakoplan hos patienter med PNH bedömdes i två öppna, randomiserade, kontrollerade fas 3-studier: på patienter som tidigare behandlats med komplementhämmare i studie APL2-302 och på patienter som inte tidigare behandlats med komplementhämmare i studie APL2-308. I båda studierna var dosen pegcetakoplan 1 080 mg två gånger i veckan. Vid behov kunde dosen justeras till 1 080 mg var tredje dag.

Studie på vuxna patienter som tidigare behandlats med komplementhämmare (APL2-302)

Studie APL2-302 var en öppen, randomiserad studie med en aktiv komparatorer kontrollerad period på 16 veckor som följdes av en 32-veckors öppen period (*open labelled period*, OLP). Till studien rekryterades patienter med PNH som hade fått behandling med en stabil dos av ekulizumab under minst de föregående 3 månaderna och med hemoglobinnivåer $< 10,5$ g/dl. Lämpliga patienter började i en run-in-fas på 4 veckor under vilken de fick pegcetakoplan 1 080 mg subkutant två gånger per vecka i tillägg till deras aktuella dos av ekulizumab. Patienterna randomiserades i kvoten 1:1 till att få antingen 1 080 mg pegcetakoplan två gånger per vecka eller deras aktuella dos av ekulizumab under den randomiserade kontrollerade perioden (*randomized controlled period*, RCP) på 16 veckor. Randomiseringen stratifierades till antalet transfusioner av packade erythrocyter (PRBC) inom 12 månader före dag -28 (< 4 ; ≥ 4) och antalet trombocyter vid screening ($< 100\,000/\text{mm}^3$; $\geq 100\,000/\text{mm}^3$). Patienter som slutförde RCP gick in i OLP under vilken alla patienter fick pegcetakoplan i upp till 32 veckor (patienter som fick ekulizumab under RCP gick in i en 4-veckors run-in-period innan de gick över till monoterapi med pegcetakoplan).

De primära och sekundära effektmått bedömdes vecka 16. Det primära effektmåttet var förändring av hemoglobinnivå från baslinjen till vecka 16 (under RCP). Baslinjen definierades som de genomsnittliga mätningarna före den första dosen av pegcetakoplan (i början av run-in-perioden). Viktiga sekundära effektmått var undvikande av transfusion, definierat som andelen patienter som inte krävde en transfusion under RCP, och förändring från baslinjen till vecka 16 av absolut retikulocytantal, LDH-nivå och poängskala på FACIT-Fatigue.

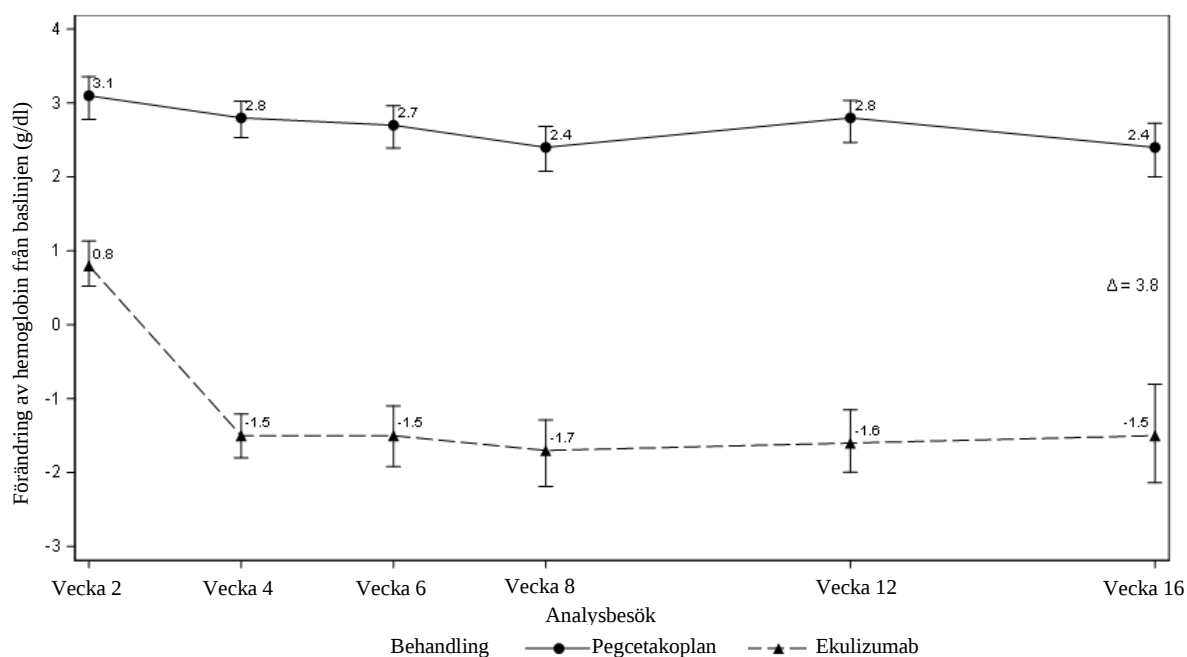
Totalt 80 patienter deltog i run-in-perioden. I slutet av run-in-perioden randomiserades alla 80, 41 till pegcetakoplan och 39 till ekulizumab. Demografiska egenskaper och sjukdomsegenskaper vid baslinjen var generellt väl balanserade mellan behandlingsgrupperna (se tabell 2). Totalt 38 patienter i gruppen som fick behandling med pegcetakoplan och 39 patienter i ekulizumabgruppen avslutade 16 veckors RCP och fortsatte i den öppna perioden på 32 veckor. Totalt 12 av 80 (15 %) patienter som fick pegcetakoplan avslutade studien på grund av biverkningar. 15 patienter fick sin dos justerad till 1 080 mg var tredje dag i enlighet med protokollet. Tolv patienter utvärderades för nytta och 8 av de 12 patienterna uppvisade nytta av dosjusteringen.

Tabell 2: Patientdemografi och -egenskaper vid baslinjen i studie APL2-302

Parameter	Statistik	Pegcetakoplan (N = 41)	Ekulizumab (N = 39)
Ålder (år)	Medelvärde (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)
Dosnivå av ekulizumab vid baslinjen			
Varannan vecka 900 mg i.v.	n (%)	26 (63,4)	29 (74,4)
Var 11:e dag 900 mg i.v.	n (%)	1 (2,4)	1 (2,6)
Varannan vecka 1 200 mg i.v.	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Varannan vecka 1 500 mg i.v.	n (%)	2 (4,9)	0
Kvinnor	n (%)	27 (65,9)	22 (56,4)
Tid sedan PNH-diagnos (år) till dag -28	Medelvärde (SD)	8,7 (7,4)	11,4 (9,7)
Hemoglobinnivå (g/dl)	Medelvärde (SD)	8,7 (1,1)	8,7 (0,9)
Retikulyocytantal ($10^9/l$)	Medelvärde (SD)	218 (75,0)	216 (69,1)
LDH-nivå (U/l)	Medelvärde (SD)	257,5 (97,6)	308,6 (284,8)
Total FACIT-Fatigue*	Medelvärde (SD)	32,2 (11,4)	31,6 (12,5)
Antal transfusioner under de senaste 12 månaderna före dag -28	Medelvärde (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)
Trombocytantal vid screening ($10^9/l$)	Medelvärde (SD)	167 (98,3)	147 (68,8)
Trombocytantal vid screening < 100 000/mm ³	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Trombocytantal vid screening ≥ 100 000/mm ³	n (%)	29 (70,7)	30 (76,9)
Anamnes på aplastisk anemi	n (%)	11 (26,8)	9 (23,1)
Anamnes på myelodysplastiskt syndrom	n (%)	1 (2,4)	2 (5,1)

*FACIT-Fatigue är mätt på skalan 0–52 och högre värden anger mindre trötthet.

Pegcetakoplan var överlägset ekulizumab för det primära effektmåttet hemoglobinförändring från baslinjen ($P < 0,0001$).

Figur 1. Justerad genomsnittlig förändring av hemoglobin (g/dl) från baslinjen till vecka 16 i APL2-302

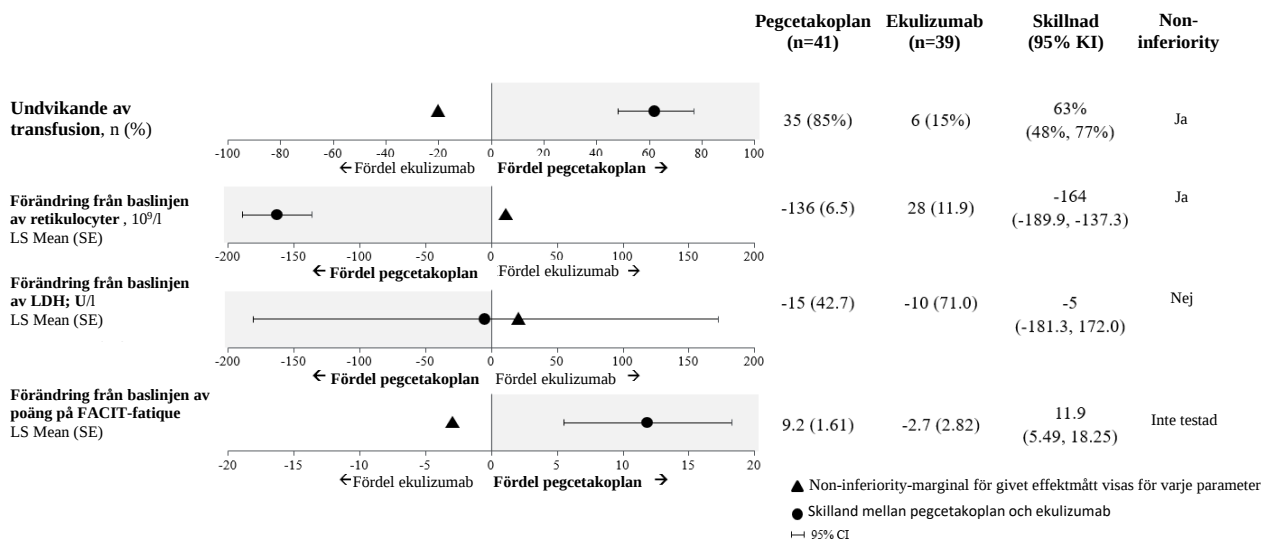
Non-inferiority påvisades för viktiga sekundära effektmått som undvikande av transfusion och förändring av ARC från baslinjen.

Non-inferiority påvisades inte för förändring av LDH från baslinjen.

På grund av hierarkisk testning utfördes ingen statistisk formell testning för förändring från baslinjen för poäng på FACIT-Fatigue.

Justerade medelvärden, behandlingsskillnad, konfidensintervall och statistiska analyser som utfördes för viktiga sekundära effektmått visas i figur 2.

Figur 2. Analys av viktiga sekundära effektmått i APL2-302



Resultaten överensstämde över alla stödjande analyser för primära och viktiga sekundära effektmått, inklusive alla observerade data med data efter transfusion inkluderade.

Normalisering av hemoglobin uppnåddes hos 34 % av patienterna i gruppen som fick pegcetakoplan jämfört med 0 % i ekulizumabgruppen vecka 16. Normalisering av LDH uppnåddes hos 71 % av patienterna i gruppen som fick pegcetakoplan jämfört med 15 % i ekulizumabgruppen.

Totalt 77 patienter gick in i 32-veckors OLP, under vilken alla patienter fick pegcetakoplan, vilken gav en total exponering på upp till 48 veckor. Resultaten vecka 48 överensstämde generellt med resultaten vecka 16 och stödjer ihållande effekt.

Studie på vuxna patienter som inte tidigare behandlats med komplementhämmare (APL2-308)

Studie APL2-308 var en öppen, randomiserad, kontrollerad studie som rekryterade patienter med PNH som inte behandlats med komplementhämmare inom 3 månader före rekrytering och som hade hemoglobinnivåer under den nedre normalgränsen (LLN). Lämpliga patienter randomiserades i förhållandet 2:1 till att få pegcetakoplan eller understödjande vård (t.ex. transfusioner, kortikosteroider, tillskott av järn, folsyra och vitamin B12), nedan kallad kontrollarmen, under hela 26-veckorsperioden.

Randomiseringen stratifierades på basis av antalet transfusioner av packade erytrocyter (PRBC) inom 12-månadersperioden före dag -28 (<4 ; ≥ 4). En patient som placerats i kontrollarmen och som någon gång under studien hade hemoglobinnivåer ≥ 2 g/dl under baslinjen eller drabbades av en PNH-associerad tromboembolisk händelse kunde enligt protokollet gå över till pegcetakoplan under återstoden av studien.

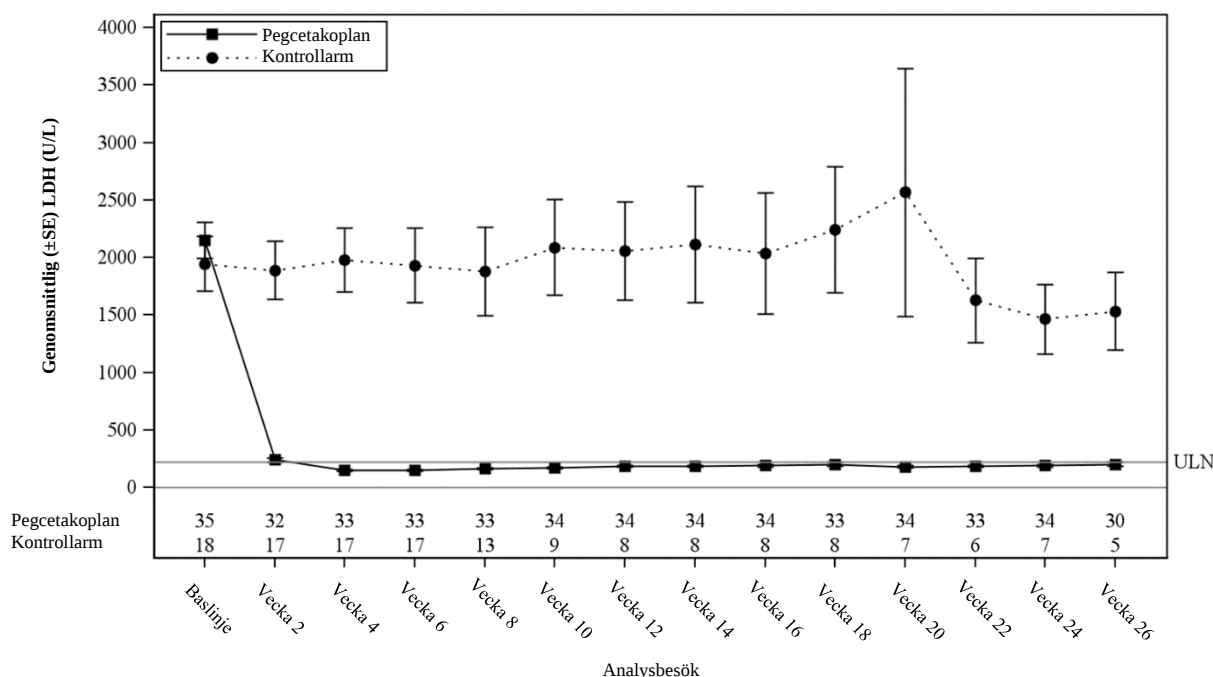
Totalt 53 patienter randomiserades, 35 till pegcetakoplan och 18 till kontrollarmen. Demografi och sjukdomskaraktäristika var generellt välbalanserade mellan behandlingsgrupperna. Genomsnittsåldern var 42,2 år i pegcetakoplanarmen och 49,1 år i kontrollarmen. Genomsnittligt antal PRBC-transfusioner under de 12 månaderna före screening var 3,9 i pegcetakoplanarmen och 5,1 i kontrollarmen. Fem patienter i vardera arm (14,3 % i pegcetakoplanarmen och 27,8 % i kontrollarmen) hade anamnes på aplastisk anemi. Ytterligare baslinjevärden var följande: genomsnittliga hemoglobin-nivåer vid baslinjen (pegcetakoplanarmen: 9,4 g/dl jämfört med kontrollarmen: 8,7 g/dl) ARC (pegcetakoplanarmen: $230,2 \times 10^9/l$, jämfört med kontrollarmen: $180,3 \times 10^9/l$), LDH (pegcetakoplanarmen: 2 151,0 U/l jämfört med kontrollarmen: 1 945,9 U/l och trombocytantal (pegcetakoplanarmen: $191,4 \times 10^9/l$ jämfört med kontrollarmen: $125,5 \times 10^9/l$). Elva av 18 patienter randomiserade till kontrollarmen gick över till pegcetakoplan på grund av hemoglobinnivåer som sjönk med ≥ 2 g/dl under baslinjen. Av de 53 randomiserade patienterna fick 52 (97,8 %) profylaktisk antibiotikabehandling enligt lokala forskrivningsriktlinjer.

De primära och sekundära effektmått bedömdes vecka 26. De två ko-primära effektmått var hemoglobinstabilisering, definierad som undvikande av en >1 g/dl sänkning av hemoglobinkoncentrationen från baslinjen utan transfusion, och förändring av LDH-koncentration från baslinjen.

I gruppen som behandlades med pegcetakoplan uppnådde 30 av 35 patienter (85,7 %) hemoglobinstabilisering jämfört med 0 patienter i kontrollarmen. Den justerade skillnaden mellan pegcetakoplan och kontrollarmen var 73,1 % (95 % KI, 57,2 % till 89,0 %; $p < 0,0001$).

Minsta kvadrat-(LS)-medelvärde (SE) för förändringar från baslinjen av LDH-koncentration vecka 26 var -1 870 U/l i gruppen behandlad med pegcetakoplan jämfört med -400 U/l i kontrollarmen ($p < 0,0001$). Skillnaden mellan pegcetakoplan och kontrollarmen var -1 470 (95 % KI, -2 113 till -827). Behandlingsskillnader mellan pegcetakoplan och kontrollarmen var tydliga vecka 2 och kvarstod t.o.m. vecka 26 (figur 3). LDH-koncentrationerna i kontrollarmen förblev förhöjda.

Figur 3. Genomsnittlig ($\pm$ SE) LDH-koncentration (U/l) över tid per behandlingsgrupp i studie APL2-308



För de sekundära effektmått hemoglobinsvar i avsaknad av transfusioner, förändring av hemoglobinnivå och ARC-förändring uppvisade gruppen behandlad med pegcetakoplan en signifikant behandlingsskillnad jämfört med kontrollarmen (tabell 3).

Tabell 3: Analys av viktiga sekundära effektmått i studie APL2-308

Parameter	Pegcetakoplan (N=35)	Kontrollarm (N=18)	Skillnad (95 % KI) p-värde
Hemoglobinsvar i avsaknad av transfusioner^a n (%)	25 (71%)	1 (6%)	54% (34%, 74%) p < 0,0001)
Förändring av hemoglobinnivå (g/dl) från baslinjen till vecka 26 LS-medelvärde (SE)	2,9 (0,38)	0,3 (0,76)	2,7 (1,0; 4,4)
Förändring av ARC (10⁹/l) från baslinjen till vecka 26 LS-medelvärde (SE)	-123 (9,2)	-19 (25,2)	-104 (-159, -49)

^a Hemoglobinsvar definierades som en ökning på ≥ 1 g/dl av hemoglobin från baslinjen vid vecka 26.

ARC = absolut retikulocytantal, KI = konfidensintervall, LS = minsta kvadrat, SE = standardfel

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för ASPAVELI för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för paroxysmal nokturn hemoglobinuri (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Pegcetakoplan administreras som en subkutan infusion och absorberas successivt till den systemiska cirkulationen med median T_{max} mellan 108 och 144 timmar (4,5 till 6,0 dagar) efter en subkutan engångsdos till friska frivilliga. Serumkoncentrationer i steady-state efter dosering två gånger per vecka av 1 080 mg till patienter med PNH uppnåddes cirka 4 till 6 veckor efter den första dosen. Hos patienter som tidigare behandlats med komplementhämmare (studie APL2-302) var det geometriska medelvärdet (%CV) för serumkoncentrationer i steady-state mellan 655 (18,6 %) och 706 (15,1 %) $\mu\text{g/ml}$ hos patienter behandlade under 16 veckor. Steady-state-koncentrationerna hos patienterna (n=22) som fortsatte att få pegcetakoplan fram till vecka 48 var 623 $\mu\text{g/ml}$ (39,7 %), vilket tyder på att terapeutiska koncentrationer av pegcetakoplan bibehölls till och med vecka 48. Hos patienter som inte tidigare behandlats med komplementhämmare (studie APL2-308) var det geometriska medelvärdet (%CV) för serumkoncentrationer i steady-state vecka 26 744 $\mu\text{g/ml}$ (25,5 %) vid dosering två gånger i veckan. Biotillgängligheten för en subkutan dos av pegcetakoplan uppskattas vara 76 % baserat på en farmakokinetisk populationsanalys.

Distribution

Genomsnittlig (%CV) distributionsvolym för pegcetakoplan är cirka 3,98 l (32 %) hos patienter med PNH baserat på en farmakokinetisk populationsanalys.

Metabolism/eliminering

Baserat på dess pegylerade peptidstruktur förväntas metabolismen för pegcetakoplan uppkomma via katabola vägar och brytas ned till små peptider, aminosyror och PEG. Resultat av en radioaktivt märkt studie på cynomolgusapor tyder på att den preliminära elimineringsvägen för den radioaktivt märkta peptiden är via urinutsöndring. Även om elimineringen av PEG inte har studerats är det känt för att genomgå renal utsöndring.

Pegcetakoplan visade ingen hämning eller induktion av isoformerna för det CYP-enzym som testats vilket resultat av *in vitro*-studier visar. Pegcetakoplan är varken ett substrat eller en hämmare av humana upptags- eller effluxtransportörer.

Efter flera subkutana doser av pegcetacoplan till patienter med PNH var genomsnittlig (%CV) clearance 0,015 l/timme (30 %) och median effektiv elimineringshalveringstid ($t_{1/2}$) var 8,6 dagar enligt beräkning i den farmakokinetiska populationsanalysen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Exponering av pegcetakoplan ökar på ett dosproportionellt sätt från 45 till 1 440 mg.

Särskilda populationer

Ingen påverkan på farmakokinetiken för pegcetakoplan identifierades för ålder (19–81 år), etnicitet eller kön baserat på resultaten från den farmakokinetiska populationsanalysen.

Jämfört med en referenspatient som väger 70 kg förutspås den genomsnittliga koncentrationen vid steady-state vara cirka 20 % högre hos patienter med en kroppsvikt på 50 kg. Patienter som väger 40 kg förutspås ha 45 % högre genomsnittlig koncentration. Det finns mycket få data om säkerhetsprofilen för pegcetakoplan för patienter med en kroppsvikt under 50 kg.

Äldre

Även om inga tydliga åldersrelaterade skillnader observerades i dessa studier är antalet patienter över 65 år inte tillräckligt för att fastställa om de svarar på ett annat sätt än yngre patienter. Se avsnitt 4.2.

Nedsatt njurfunktion

I en studie med 8 patienter med svårt nedsatt njurfunktion, definierad som kreatininclearance (CrCl) under 30 ml/min med Cockcroft-Gaults formel (med 4 patienter med värden under 20 ml/min), hade nedsatt njurfunktion ingen effekt på farmakokinetiken för en engångsdos om 270 mg pegcetakoplan. Det finns mycket få data om patienter med PNH med nedsatt njurfunktion som har fått den kliniska dosen 1 080 mg två gånger per vecka. Inga kliniska data finns tillgängliga för användning av pegcetakoplan hos patienter med ESRD som kräver hemodialys. Se avsnitt 4.2.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska data *in vitro* och *in vivo* visade ingen toxicitet som är av särskild betydelse för människa. Effekter observerade på djur vid exponeringsnivåer som liknar kliniska exponeringsnivåer beskrivs nedan. Dessa effekter observerades inte i kliniska studier.

Reproduktion hos djur

Behandling med pegcetakoplan till dräktiga cynomolgusapor vid en subkutan dos på 28 mg/kg/dag (2,9 gånger human steady-state C_{max}) från dräktighetsperioden till och med nedkomst resulterade i en statistiskt signifikant ökning av missfall och dödfödselar. Ingen maternell toxicitet och inga teratogena effekter observerades hos avkomman efter fullgången period. Dessutom sågs inga effekter på utvecklingen hos avkomman upp till 6 månader postpartum. Systemisk exponering för pegcetakoplan detekterades hos foster från apor som behandlats med 28 mg/kg/dag från organogenesperioden till och med den andra trimestern men exponeringen var minimal (mindre än 1 %, inte farmakologiskt signifikant).

Karcinogenes

Långvariga karcinogenicitetsstudier på djur med pegcetakoplan har inte utförts.

Gentoxicitet

Pegcetakoplan var inte mutagen vid testning *in vitro* i en analys av bakteriell omvänd mutation (Ames) och var inte gentoxisk i en analys *in vitro* på humana TK6-celler eller i en mikrokärnanalys *in vivo* på möss.

Toxicitet hos djur

Allmänna dosstudier utfördes på kaniner och cynomolgusapor med dagliga subkutana doser av pegcetakoplan upp till 7 gånger den humana dosen (1 080 mg två gånger per vecka). Histologiska fynd hos båda arterna inkluderade dosberoende epitelvakuolisering och infiltrat av vakuoliserade makrofager i flera vävnader. Dessa resultat har associerats med stora kumulativa doser av långkedjig PEG i andra godkända pegylerade läkemedel, var utan kliniska effekter och betraktades inte som biverkningar. Reversibilitet påvisades inte i djurstudier med pegcetakoplan efter en månad och utvärderades inte under en längre tid. Data från litteraturen tyder på reversibilitet för PEG-vakuoler.

Renal tubulär degeneration observerades mikroskopiskt hos båda könen vid exponeringar ($C_{\max}$ och AUC) under eller jämförbara med dosen till människa och var minimal och icke-progressiv mellan 4 veckor och 9 månader av daglig administrering av pegcetakoplan. Även om inga tecken på renal dysfunktion observerades hos djur är den kliniska signifikansen och den funktionella effekten av dessa resultat okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sorbitol (E 420)
Ättiksyra, koncentrerad
Natriumacetattrihydrat
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).
Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av typ I-glas med en propp (klorbutyl eller brombutyl) och en försegling (aluminium) med ett flip-off-lock (polypropen) innehållande 54 mg/ml steril lösning.

Varje enskild förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

Multipack innehållande 8 (8 förpackningar med 1) injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

ASPAVELI levereras i en bruksfärdig injektionsflaska för engångsbruk. Eftersom lösningen inte innehåller något konserveringsmedel ska detta läkemedel infunderas omedelbart efter beredning av sprutan.

ASPAVELI är en klar, färglös till lätt gulaktig vattenlösning. Den får inte användas om vätskan är grumlig, innehåller partiklar eller är mörkgul.

Låt alltid injektionsflaskan vara i rumstemperatur under cirka 30 minuter före användning.

Ta bort flip-off-locket på injektionsflaskan för att exponera den centrala delen av injektionsflaskans grå gummipropp. Rengör proppen med en ny alkoholservett och låt proppen torka. Använd inte om flip-off-locket saknas eller är skadat.

Förberedelse av sprutan

Alternativ 1: Vid användning av en nållös överföringsenhet (såsom en adapter för injektionsflaska), följ anvisningarna som tillhandahålls med utrustningen från tillverkaren.

Alternativ 2: Om överföring görs med en överföringsnål och en spruta, följ anvisningarna nedan:

- Montera en steril överföringsspruta till en steril nål.
- Dra tillbaka kolven för att fylla sprutan med luft, vilket ska vara cirka 20 ml.
- Kontrollera att injektionsflaskan är i upprätt läge. Vänd inte injektionsflaskan upp och ned.
- Tryck in den luftfyllda sprutan med den monterade överföringsnålen mitt på injektionsflaskans propp.
- Spetsen på överföringsnålen ska inte vara i lösningen för att förhindra att bubblor bildas.
- Tryck försiktigt ut luften från sprutan till injektionsflaskan. Detta injicerar luften från sprutan till injektionsflaskan.
- Vänd injektionsflaskan.
- Dra långsamt i kolven med överföringsnålen i lösningen för att fylla sprutan med den ordinerade dosen av ASPAVELI.
- Ta bort den fyllda sprutan och överföringsnålen från injektionsflaskan.
- Sätt inte på locket på överföringsnålen. Skruva loss nålen och kassera den i en behållare för vassa och skärande föremål.

Administrering

ASPAVELI ska bara administreras som en subkutan infusion med en infusionspump med ett sprutsystem eller ett kroppsbundet infusionsystem (OBDS).

- Följ anvisningarna för utrustningen från tillverkaren för att förbereda infusionspumpen och slangen. Vid användning av en infusionspump är infusionsställena buken, låren, höfterna eller överarmarna. Byt infusionsställe mellan injektionerna. Vid flera infusionsställena måste det vara minst 7,5 cm mellan dessa. Infusionstiden är cirka 30 minuter (vid användning av två ställen) eller cirka 60 minuter (vid användning av ett ställe).
- Följ anvisningarna för utrustningen från tillverkaren för att förbereda det kroppsburna infusionsystemet. Vid användning av ett kroppsbundet infusionsystem ska ASPAVELI administreras på ett ställe i buken. Byt infusionsställe mellan injektionerna. Infusionstiden varierar mellan patienter och är vanligtvis mellan 30 och 60 minuter.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13 december 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDEL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som lämnas ut mot särskilt recept och som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innan ASPAVELI lanserar i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om innehållet och formatet på utbildningsprogrammet och det kontrollerade distributionsprogrammet, inklusive kommunikationsmedier, distributionsformer och andra aspekter av programmet, med nationell behörig myndighet.

Syftet med utbildningsprogrammet och det kontrollerade distributionsprogrammet är att:

- säkerställa att patienterna får vaccinationer mot *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* och *H. influenzae* minst 2 veckor innan behandling med ASPAVELLI påbörjas
- säkerställa att patienter som inte kan vänta 2 veckor innan behandling med ASPAVELI påbörjas får bredspektrumantibiotika fram till 2 veckor efter att ha fått vaccinerna
- säkerställa att ASPAVELI endast dispenseras efter skriftlig bekräftelse att patienten har fått vaccinationer mot *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* och *H. influenzae* och/eller får profylaktiska antibiotika i enlighet med nationella riktlinjer
- säkerställa att förskrivare och apotekspersonal får årliga påminnelser om obligatoriska revaccineringar i enlighet med aktuella nationella vaccinationsriktlinjer (omfattande *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* och *H. influenzae*)
- lämna information om tecken och symtom på allvarliga infektioner till hälso- och sjukvårdspersonal
- säkerställa att förskrivare ger patienterna bipacksedeln och patientkortet samt förklarar de huvudsakliga riskerna med ASPAVELI med hjälp av dessa material.
- säkerställa att patienter som upplever symtom på allvarlig infektion omedelbart söker akut medicinsk behandling och uppvisar sitt patientkort för vårdgivarna
- utbilda förskrivare och patienter om risken för IVH efter utsättning av läkemedlet och uppskjuten administrering samt behovet av fortsatt behandling med effektiv komplementhämmer
- utbilda förskrivare om risken för eventuella långtidseffekter av PEG-ackumulering och rekommendationen att övervaka, enligt klinisk indikation, bland annat genom laboratorietestning.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal och alla patienter/vårdare som förväntas förskriva och använda ASPAVELI i varje medlemsstat där ASPAVELI marknadsförs har tillgång till/får följande utbildningspaket:

- Utbildningsmaterial för läkare
- Patientinformationspaket

Utbildningsmaterial för läkare:

- o Produktresumén
- o Vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal
- o Patientkort

Vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal

- o Behandling med ASPAVELI kan öka risken för allvarliga infektioner med kapslade bakterier.
- o Behovet för patienter att vaccinera sig mot *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* och *H. influenzae* och/eller få antibiotikaprofylax.
- o Årlig påminnelse om obligatoriska revaccineringar (i enlighet med aktuella nationella vaccinationsriktlinjer).
- o Risk för IVH efter utsättning och uppskjuten administrering av läkemedlet, dess kriterier, den övervakning som krävs efter behandling och dess föreslagna behandling.
- o Risk för eventuella långtidseffekter av PEG-ackumulering och rekommendationen att övervaka enligt klinisk indikation, bland annat genom laboratorietestning.
- o Behovet att utbilda patienter/vårdare om följande:
 - riskerna med behandling med ASPAVELI
 - tecken och symtom på allvarliga infektioner, överkänslighetsreaktioner och vilka åtgärder som ska vidtas
 - vägledningar för patient/vårdare och dess innehåll
 - behovet att ha med sig patientkortet och att berätta för all hälso- och sjukvårdspersonal att han/hon får behandling med ASPAVELI
 - kravet på vaccinationer/antibiotikaprofylax
 - rekryteringen till säkerhetsstudien efter det att läkemedlet godkänts (PASS).
- o Instruktioner om hur eventuella biverkningar ska hanteras.

- Information om PASS, vikten av att bidra till en sådan studie och hur patienter registreras.
- Anmärkningar om vikten av att rapportera specifika biverkningar, nämligen: allvarliga infektioner, allvarliga överkänslighetsreaktioner och risk för IVH efter utsättning av läkemedlet.

- **Patientkort:**

- Ett varningsmeddelande för all hälso- och sjukvårdspersonal som behandlar patienten, inklusive i akuta situationer, att patienten använder ASPAVELI.
- Tecken eller symtom på allvarliga infektioner och varning att omedelbart uppsöka hälso- och sjukvårdspersonal om ovanstående uppkommer
- Kontaktinformation till förskrivaren av ASPAVELI.

Patientinformationspaketet:

- Patientinformationsbroschyr
- Vägledning för patient/vårdare

- **Vägledning för patient/vårdare:**

- Behandling med ASPAVELI kan öka risken för allvarliga infektioner med kapslade bakterier, allvarliga överkänslighetsreaktioner och risk för IVH efter utsättning av läkemedlet.
- En beskrivning av tecken och symtom på allvarliga infektioner, överkänslighetsreaktioner, IVH efter utsättning av läkemedlet och behovet att söka akutvård på närmaste sjukhus.
- Vikten av vaccination före behandling med ASPAVELI och/eller att få antibiotikaproylax.
- Årlig påminnelse om obligatoriska revaccineringar (i enlighet med aktuella nationella vaccinationsriktlinjer).
- Detaljerad beskrivning av de olika metoder som används för självadministrering av ASPAVELI.
- Rekommendation avseende användning av effektiva preventivmedel för fertila kvinnor.
- Anmärkningar om vikten av att rapportera specifika biverkningar, nämligen: allvarliga infektioner, allvarliga överkänslighetsreaktioner och risk för IVH efter utsättning av läkemedlet.
- Instruktioner om hur patienten kan se videon om självbehandling på en internetansluten enhet.
- Rekrytering till PASS.

Årlig påminnelse om obligatoriska revaccinationer

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska varje år skicka förskrivare eller apotekspersonal som förskriver/dispenserar ASPAVELI en påminnelse så att förskrivare/apotekspersonal kan kontrollera om en revaccinering mot *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* och *H. influenzae* krävs för hans/hennes patienter som får behandling med ASPAVELI, i enlighet med nationella vaccinationsriktlinjer.

System för kontrollerad distribution

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att det i varje medlemsstat där ASPAVELI marknadsförs finns ett system för att kontrollera distribution utöver rutinmässiga riskminimeringsåtgärder finns på plats. Följande krav måste vara uppfyllda innan produkten dispenseras.

- Inlämnande av skriftlig bekräftelse, eller motsvarande som godtas enligt nationell lagstiftning, på patientens vaccination mot *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* och *H. influenzae* och/eller profylaktisk antibiotikabehandling enligt nationella vaccinationsriktlinjer.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG INNEHÅLLANDE 1 INJEKTIONSFLASKA****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

ASPAVELI 1 080 mg infusionsvätska, lösning
pegcetakoplan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 1 080 mg pegcetakoplan (54 mg/ml)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena: sorbitol, ättiksyra, koncentrerad, natriumacetattrihydrat, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
För subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1595/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

ASPAVELI 1 080 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG INNEHÅLLANDE 8 INJEKTIONSFLASKOR****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

ASPAVELI 1 080 mg infusionsvätska, lösning
pegcetakoplan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 1 080 mg pegcetakoplan (54 mg/ml)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena: sorbitol, ättiksyra, koncentrerad, natriumacetattrihydrat, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning
8 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
För subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1595/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

ASPAVELI 1 080 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**INNERKARTONG INNEHÅLLANDE 1 INJEKTIONSFLASKA****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

ASPAVELI 1 080 mg infusionsvätska, lösning
pegcetakoplan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 1 080 mg pegcetakoplan (54 mg/ml)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska. Komponent i multipack, kan inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
För subkutan användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN****7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1595/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

ASPAVELI 1 080 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ASPAVELI 1 080 mg infusionsvätska, lösning
pegcetakoplan
För subkutan användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

20 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

ASPAVELI 1 080 mg infusionsvätska, lösning pegcetakoplan

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad ASPAVELI är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder ASPAVELI
3. Hur du använder ASPAVELI
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ASPAVELI ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad ASPAVELI är och vad det används för

Vad är ASPAVELI

ASPAVELI är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen pegcetakoplan. Pegcetakoplan har utformats för att binda till komplementproteinet C3 som är en del av kroppens immunologiska försvarssystem som kallas "komplementsystemet". Pegcetakoplan förhindrar att kroppens immunsystem förstör de röda blodkropparna.

Vad ASPAVELI används för

ASPAVELI är avsett för behandling av vuxna patienter med en sjukdom som kallas paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH) som har anemi till följd av denna sjukdom.

Hos patienter med PNH är komplementsystemet överaktivt och attackerar de röda blodkropparna, vilket kan leda till lågt antal blodkroppar (anemi), trötthet, funktionssvårigheter, smärta, buksmärta, mörkfärgad urin, andfåddhet, sväljsvårigheter, impotens och blodproppar. Genom att binda till och blockera C3-proteinet kan detta läkemedel förhindra komplementsystemet från att attackera röda blodkroppar och därmed kontrollera sjukdomssymtomen. Detta läkemedel har visat sig öka antalet röda blodkroppar (minska anemi), vilket kan förbättra dessa symtom.

2. Vad du behöver veta innan du använder ASPAVELI

Använd inte ASPAVELI

- om du är allergisk mot pegcetakoplan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en infektion orsakad av så kallade inkapslade bakterier.
- om du inte är vaccinerad mot *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* och *Haemophilus influenzae*.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder ASPAVELI.

Symtom på infektion

Innan du börjar använda ASPAVELI ska du informera din läkare om du har några infektioner.

Eftersom läkemedlets mål är komplementsystemet, som är en del av kroppens försvar mot infektion, ökar användningen av detta läkemedel risken för infektioner, inklusive de som orsakas av de så kallade inkapslade bakterierna, t.ex. *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* och *Haemophilus influenzae*. Detta är svåra infektioner som drabbar slemhinnorna i näsan, svalget och lungorna eller hjärnhinnan och kan sprida sig ut i blodet och hela kroppen.

Tala med läkaren innan du börjar använda ASPAVELI för att säkerställa att du blir vaccinerad mot *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* och *Haemophilus influenzae* om du inte har fått dessa vacciner tidigare. Om du har fått dessa vacciner tidigare kan du fortfarande behöva ytterligare vaccinationer innan du börjar använda detta läkemedel. Dessa vaccinationer ska ges minst 2 veckor innan du påbörjar behandling. Om du inte kan vaccineras 2 veckor i förväg kommer läkaren att ordinera antibiotika för att minska risken för infektion till 2 veckor efter att du har blivit vaccinerad. Efter vaccination kan läkaren kontrollera dig mer noggrant för symtom på infektion.

Infektionssymtom

Om du upplever något av följande symtom ska du omedelbart kontakta läkaren:

- huvudvärk och feber
- feber och utslag
- feber med eller utan skakningar och frossa
- andfåddhet
- hög hjärtfrekvens
- kallsvettig hud
- huvudvärk med stel nacke eller stel rygg
- huvudvärk med illamående eller kräkningar
- ljuskänsliga ögon
- muskelvärk med influensaliknande symtom
- förvirring
- extrem smärta eller extremt obehag.

Säkerställ att dina vaccinationer är aktuella. Du ska känna till att vaccin minskar risken för allvarliga infektioner men att det inte förhindrar alla allvarliga infektioner. I enlighet med nationella rekommendationer kan läkaren överväga att vidta ytterligare åtgärder såsom antibakteriella läkemedel för att förhindra infektion.

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner kan förekomma hos vissa patienter. Om en allvarlig allergisk reaktion inträffar, avbryt ASPAVELI-infusionen och sök omedelbart läkarvård. Allvarliga allergiska reaktioner kan visa sig som andningssvårigheter, bröstsmärtor eller tryck över bröstet, och/eller yrsel-/svimfärdighetskänsla, kraftig klåda eller upphöjda knölar i huden, svullnad i ansikte, läppar, tunga och/eller svalg som kan orsaka sväljsvårigheter eller svimning.

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället har rapporterats med användning av ASPAVELI. Du ska få lämplig utbildning om korrekt injektionsteknik innan du administrerar läkemedlet till dig själv.

Laboratorieövervakning

Under behandlingen med ASPAVELI kommer läkaren att genomföra regelbundna kontroller, inklusive blodprov för att kontrollera nivåer av laktatdehydrogenas (LDH) och njurfunktionstester, och kan vid behov justera dosen.

Effekter på laboratorietester

Användning av kiselreagens vid koagulationstester ska undvikas eftersom det kan resultera i artificiellt förlängd aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT).

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn under 18 års ålder eftersom det inte finns några tillgängliga data om säkerhet och effekt i denna grupp.

Andra läkemedel och ASPAVELI

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder eller nyligen har använt andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Fertila kvinnor

Läkemedlets effekt på ett ofött barn är inte känd. Kvinnor som kan bli gravida bör använda effektivt preventivum under behandling och upp till 8 veckor efter avslutad behandling. Rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel.

Graviditet/amning

ASPAVELI rekommenderas inte under graviditet och amning. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel har ingen eller försumbar påverkan på körförmågan och användning av maskiner.

ASPAVELI innehåller sorbitol

Sorbitol är en källa till fruktos. Om du inte tål vissa sockerarter, eller om du har diagnostiserats med arvet fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom som gör att man inte kan bryta ner fruktos, kontakta läkare innan du använder detta läkemedel.

ASPAVELI innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder ASPAVELI

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Minst 2 veckor innan du börjar använda detta läkemedel kommer läkaren att gå igenom din journal och kan ge dig en eller flera vaccinationer. Om du inte kan vaccineras 2 veckor innan du påbörjar behandling med ASPAVELI kommer läkaren att ordinera antibiotika under 2 veckor efter att du har blivit vaccinerad för att minska risken för infektion.

Dos

Startdosen som rekommenderas till vuxna med PNH är 1 080 mg två gånger per vecka. Du ska ta dosen, som ges två gånger per vecka, dag 1 och dag 4 per behandlingsvecka.

Om du byter till ASPAVELI från en annan typ av PNH-läkemedel, en så kallad C5-hämmare, ska du ta ASPAVELI i tillägg till din aktuella dos av C5-hämmare under 4 veckor. Efter 4 veckor ska du sluta ta C5-hämmaren.

Du ska inte ändra dosen eller doseringsintervallet utan att tala med läkaren. Läkaren kan justera dosen till 1 080 mg var tredje dag (t.ex. dag 1, dag 4, dag 7, dag 10, dag 13 osv.) om lämpligt. Om du har glömt att ta en dos ska du tala med läkaren så snart som möjligt.

Administreringsätt och administreringsväg

ASPAVELI är avsett att ges som en infusion under huden med:

- en infusionspump eller
- ett kroppsbundet infusionssystem.

Dina första doser av läkemedel får du av hälso- och sjukvårdspersonal på en klinik eller behandlingsmottagning. Om behandlingen går bra kan läkaren diskutera möjligheten att du får ge dig själv läkemedlet i hemmet. Om detta är lämpligt kommer hälso- och sjukvårdspersonal lära dig eller en vårdgivare hur du ger infusionen.

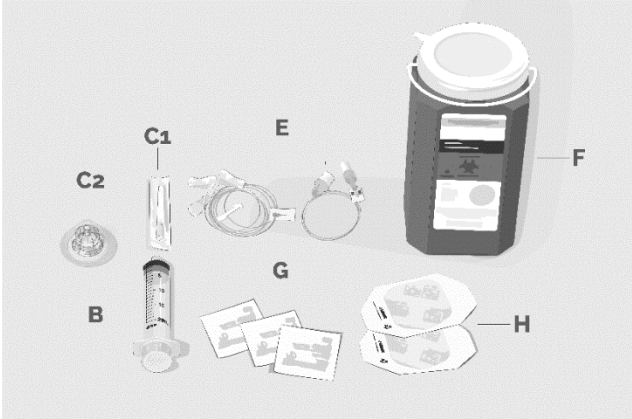
Infusionshastighet(er)

Vid användning av en infusionspump är infusionstiden cirka 30 minuter om du använder 2 infusionsställen eller cirka 60 minuter om du använder 1 infusionsställe.

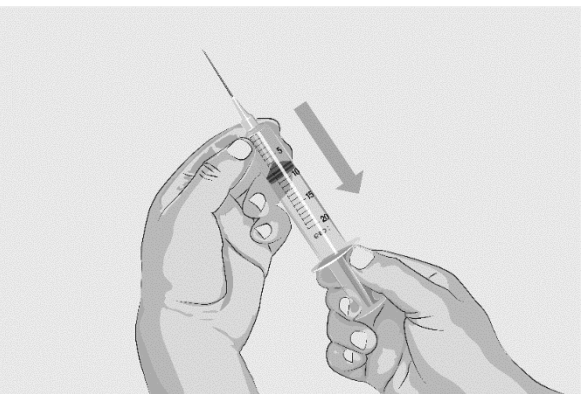
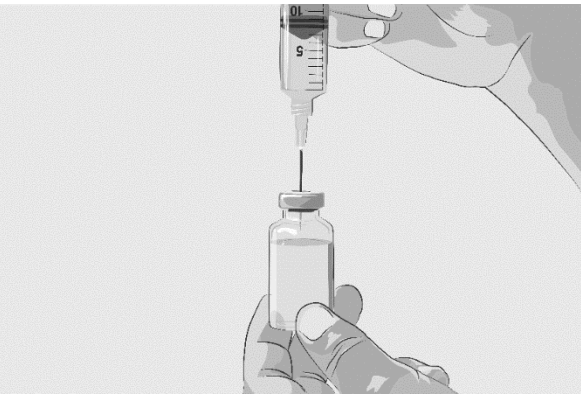
Vid användning av ett kroppsbundet infusionssystem är infusionstiden vanligtvis mellan 30 och 60 minuter (beroende på hur snabbt läkemedlet flödar in i kroppen).

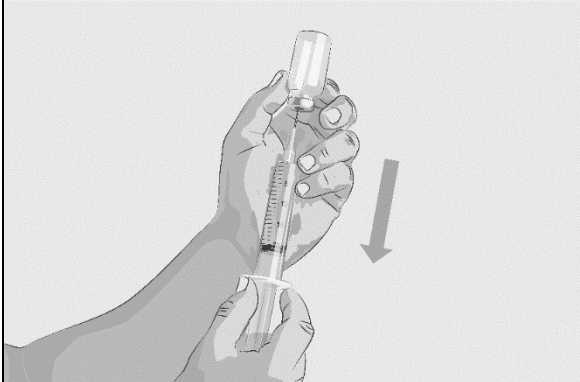
Infusionen måste påbörjas omedelbart efter att detta läkemedel har dragits upp i sprutan och avslutas inom 2 timmar efter beredning av sprutan.

Bruksanvisning – förbereda sprutan

Steg 1	Förbered för infusion Innan du börjar: 1. Ta ut en kartong med en injektionsflaska ur kylskåpet. Låt injektionsflaskan i kartongen ligga ute i rumstemperatur och värmas upp under cirka 30 minuter. Försök inte snabba på uppvärmningsprocessen genom att använda mikrovågsugn eller någon annan värmekälla. 2. Hitta en väl upplyst, plan arbetsyta som ett bord. 3. Samla upp det material som behövs: i. Vid användning av en infusionspump (figur 1): A. Infusionspump med sprutsystem och tillverkarens bruksanvisning (visas inte) B. Kompatibel spruta - C1. Överföringsnål ELLER - C2. Nål-lös överföringsenhet för att dra upp läkemedel ur injektionsflaskan D. Infusionsset (visas inte, varierar beroende på tillverkarens anvisningar för utrustningen) E. Infusionsslang och Y-anslutning (om sådan krävs) F. Behållare för vassa och skärande föremål G. Alkoholservetter H. Gasbinda och tejp eller transparent förband ELLER ii. Vid användning av ett kroppsbundet infusionssystem (figur 2): A. Kroppsbundet infusionssystem och tillverkarens bruksanvisning (visas inte) B. Kompatibel spruta - C1. Överföringsnål ELLER - C2. Nål-lös överföringsenhet för att dra upp läkemedel ur injektionsflaskan F. Behållare för vassa och skärande föremål G. Alkoholservetter	Figur 1 Exempel på material (infusionspump)  Figur 2 Exempel på material (kroppsbundet infusionssystem) 
	Rengör noggrant arbetsytan med en alkoholservett.	
	Tvätta händerna noggrant med tvål och vatten. Torka händerna.	

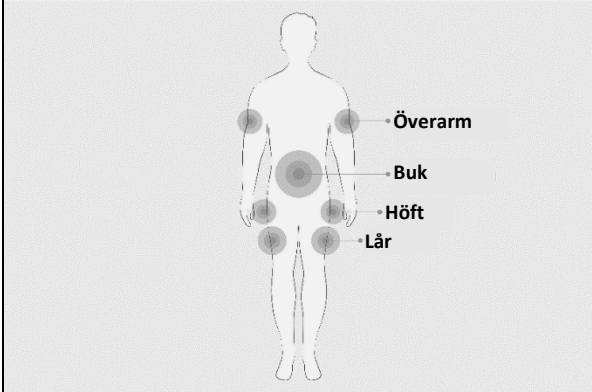
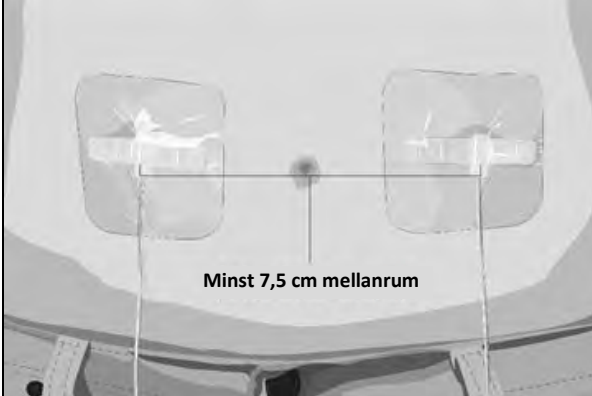
Steg 2	Kontrollera injektionsflaskan och vätskan Ta ut injektionsflaskan ur kartongen. Titta noggrant på vätskan i injektionsflaskan. ASPAVELI är en klar, färglös till lätt gulaktig vätska. Kontrollera om det finns partiklar eller färgförändringar (figur 3). Använd inte injektionsflaskan om: • vätskan är grumlig, innehåller partiklar eller är mörkgul • det skyddande flip-off-locket saknas eller är skadat • utgångsdatum (EXP) på etiketten har passerat.	Figur 3 
----------------------	---	--

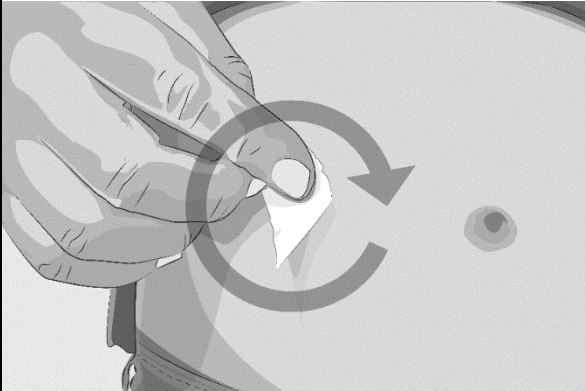
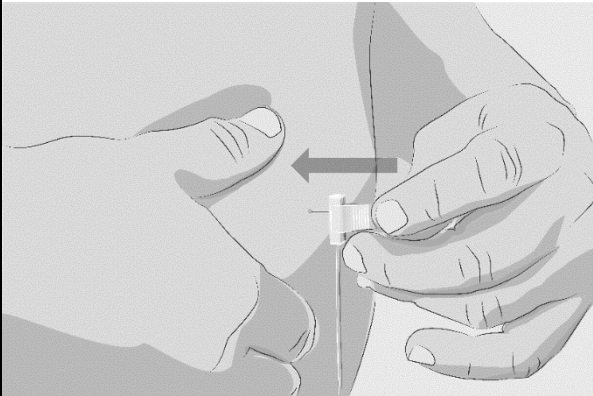
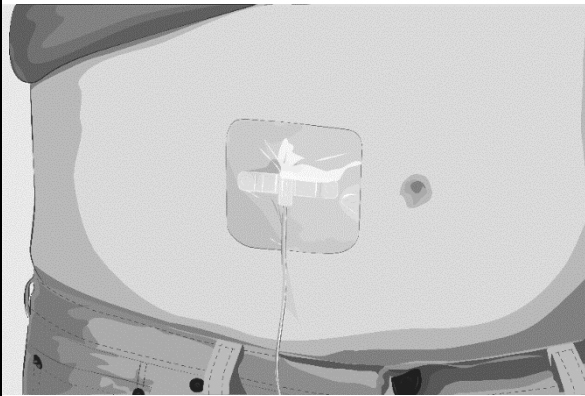
Steg 3	Bered och fyll sprutan Ta bort skyddslocket på injektionsflaskan för att exponera den centrala delen av injektionsflaskans grå gummipropp (figur 4). Kasta locket. Rengör proppen med en ny alkoholservett och låt proppen torka. Alternativ 1: Vid användning av en nål-lös överföringsenhet (såsom en adapter för injektionsflaska), följ anvisningarna från tillverkaren av enheten/utrustningen. ELLER Alternativ 2: Vid användning av en överföringsnål och en spruta, följ anvisningarna nedan: - Montera en steril överföringsspruta till en steril nål. - Dra tillbaka kolven för att fylla sprutan med luft, vilket ska vara cirka 20 ml (figur 5). - Kontrollera att injektionsflaskan är i upprätt läge. Vänd INTE injektionsflaskan upp och ned. Tryck in den luftfyllda sprutan med den monterade överföringsnålen mitt på injektionsflaskans propp. - Spetsen på överföringsnålen ska inte vara i lösningen för att förhindra att bubblor bildas. (Figur 6). - Tryck försiktigt ut luften från sprutan till injektionsflaskan. Detta injicerar luften från sprutan till injektionsflaskan. - Vänd injektionsflaskan upp och ned (figur 7).	Figur 4  Figur 5  Figur 6  Figur 7 
----------------------	--	--

	G. Med överföringsnålen i lösningen drar du långsamt i kolven för att fylla sprutan med den ordinerade dosen av ASPAVELI (figur 8). H. Ta bort den fyllda sprutan och överföringsnålen från injektionsflaskan. I. Sätt inte på locket på överföringsnålen. Skruva loss nålen och kassera den i en behållare för vassa och skärande föremål.	Figur 8 
--	---	--

Vid infusion av läkemedlet med användning av ett kroppsburet infusionssystem (OBDS): följ anvisningarna för utrustningen från tillverkaren. Kassera allt använt engångsmaterial samt ej använt läkemedel och den tomma injektionsflaskan enligt rekommendationer från hälso- och sjukvårdspersonal.

Vid infusion av läkemedlet med användning av en infusionspump med ett sprutsystem: följ stegen nedan.

Steg 4	Förbered infusionspumpen med sprutsystemet och slangen Samla ihop materialet till infusionspumpen och följ anvisningarna från tillverkaren för utrustningen för att förbereda infusionspumpen och slangen.	
Steg 5	Förbered infusionsstället/infusionsställena A. Välj ett område på buken (undantaget området fem centimeter runt naveln), låren, höfterna eller överarmarna för infusionen/infusionerna (figur 9). B. Använd ett annat infusionsställe än det du använde vid den förra infusionen. Om du använder flera infusionsställen måste det vara minst 7,5 cm mellan dessa. Byt infusionsställe mellan injektionerna (figur 10). C. Undvik följande infusionsområden: - Infundera inte i områden med hud som är öm, har blåmärken, har rodnad eller är hård. - Undvik tatueringar, ärr eller hudbristningar.	Figur 9  Figur 10  Minst 7,5 cm mellanrum

	D. Rengör huden vid varje infusionsställe med en ny alkoholservett, börja i mitten och arbeta dig utåt i en cirkelrörelse (figur 11). E. Låt huden torka.	Figur 11 
Steg 6	Stick in och fäst infusionsnålen/infusionsnålarna A. Nyp ihop huden vid infusionsstället (där du ska placera nålen) mellan tummen och pekfingeret. Stick in nålen i huden (figur 12). Följ anvisningarna från tillverkaren för utrustningen avseende nålens vinkel. B. Fäst nålen/nålarna med steril gasbinda och tejp eller ett transparent förband över infusionsstället/infusionsställena (figur 13).	Figur 12  Figur 13 
Steg 7	Starta infusionen Följ anvisningarna från tillverkaren för utrustningen för att starta infusionen. Starta infusionen omedelbart efter att du har dragit upp lösning i sprutan.	
Steg 8	Genomföra infusionen Följ anvisningarna från tillverkaren för utrustningen för att genomföra infusionen.	
Steg 9	Registrera infusionen Registrera behandlingen enligt hälso- och sjukvårdspersonalens anvisningar.	

Steg 10	Avsluta - Efter att infusionen är avslutad, ta bort förbandet och ta långsamt ut nålen/nålarna. Täck infusionsstället med ett nytt förband. - Koppla bort infusionssetet från pumpen och kassera det i en behållare för vassa och skärande föremål (figur 14). - Kassera allt använt engångsmaterial samt ej använt läkemedel och den tomma injektionsflaskan enligt rekommendationer från hälso- och sjukvårdspersonal. - Rengör och förvara infusionspumpen med sprutsystemet enligt tillverkarens anvisningar för utrustningen.	Figur 14 
----------------	--	---

Om du har glömt att använda ASPAVELI

Om du har glömt en dos ska den tas så snart som möjligt. Ta därefter nästa dos vid vanlig, planerad tidpunkt.

Om du slutar att använda ASPAVELI

PNH är en livslång sjukdom och därför förväntas du använda detta läkemedel under lång tid. Om du vill sluta använda läkemedlet ska du först tala med läkaren. Om du plötsligt slutar att ta detta läkemedel finns en risk för att dina symtom förvärras.

Om läkaren beslutar att avbryta behandlingen med detta läkemedel ska du följa hans/hennes anvisningar om hur du slutar. Läkaren kommer att kontrollera dig noggrant under minst 8 veckor efter avslutad behandling för tecken på nedbrytning av röda blodkroppar (hemolys) på grund av PNH.

Symtom eller problem som kan uppkomma på grund av nedbrytning av röda blodkroppar inkluderar:

- trötthet
- andfåddhet
- blod i urinen
- magont (buksmärta)
- minskat antal röda blodkroppar
- blodproppar (trombos)
- sväljsvårigheter
- impotens hos män.

Kontakta läkaren om du har något av dessa tecken eller symtom.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Läkaren kommer att diskutera eventuella biverkningar med dig och förklara riskerna och fördelarna med ASPAVELI före behandlingen.

De allvarligaste biverkningarna är svår infektion.

Om du upplever något av följande infektionssymtom (se avsnitt 2 ”Infektionssymtom”) ska du omedelbart kontakta din läkare.

Om du är osäker på biverkningarna nedan, be läkaren förklara dem för dig.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Reaktioner vid injektionsstället: Dessa inkluderar rodnad (erytem), svullnad, klåda (pruritus), blåmärken och smärta. Dessa reaktioner försvinner vanligtvis inom några dagar.
- Infektioner i näsa, svalg eller luftvägar (övre luftvägsinfektion)
- Diarré
- Nedbrytning av röda blodkroppar (hemolys)
- Magsmärta (buksmärta)
- Huvudvärk
- Trötthet
- Feber eller hög temperatur (pyrexia)
- Hosta
- Urinvägsinfektion
- Komplikationer i samband med de obligatoriska vaccinationerna
- Smärta i armar och ben (extremitetssmärta)
- Yrsel
- Ledsmärta (artralgi)
- Ryggsmärta

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Reaktion på injektionsstället, såsom rodnad, eller förhårdnad av huden
- Infektion i öra, mun eller hud
- Halsont
- Färre blodplättar (trombocytopeni) som kan leda till blödning eller till att du får blåmärken lättare
- Illamående
- Sänkt nivå av kalium i blodet (hypokalemi)
- Näsblödning (epistaxis)
- Hudrodnad (erytem)
- Muskelsmärta (myalgi)
- Infektion i magsäcken och tarmarna, som kan orsaka symptom på lätt till svårt illamående, kräkningar, kramper, diarré (infektion i mag-tarmkanalen)
- Förhöjda levervärden
- Andningssvårigheter (dyspné)
- Minskat antal vita blodkroppar (neutropeni)
- Nedsatt njurfunktion
- Ändrad färg på urinen
- Högt blodtryck
- Muskelspasmer
- Nästäppa
- Hudutslag
- Infektion i blodet (sepsis)
- Virusinfektion
- Svampinfektion
- Luftvägsinfektion
- Ögoninfektion
- Nässelutslag
- Covid-19
- Bakteriell infektion
- Vaginal infektion

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- Inflammation i livmoderhalsen
- Infektion i ljumsken
- Ficka med var i näsan (nasal abscess)
- Lunginflammation
- Tuberkulos
- Jästsvampinfektion i matstrupen

- Ficka med var i analöppningen (anal abscess)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur ASPAVELI ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).
- Förvara injektionsflaskan i originalkartongen. Ljuskänsligt.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är pegcetakoplan 1 080 mg (54 mg/ml i en 20 ml injektionsflaska).

Övriga innehållsämnen är sorbitol (E 420) (se avsnitt 2 ”ASPAVELI innehåller sorbitol”) ättiksyra, koncentrerad, natriumacetattrihydrat (se avsnitt 2 ”ASPAVELI innehåller natrium”), natriumhydroxid (se avsnitt 2 ”ASPAVELI innehåller natrium”) och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

ASPAVELI är en klar, färglös till lätt gulaktig vattenlösning för subkutan infusion (54 mg/ml i en 20 ml injektionsflaska). Lösningar som är grumliga eller har partiklar eller ändrar färg får inte användas.

Förpackningsstorlekar

ASPAVELI finns i en förpackning med 1 injektionsflaska eller som multipack med 1 x 8 injektionsflaskor.

Observera att alkoholtorkar, nålar och andra tillbehör eller annan utrustning inte medföljer förpackningen.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/AAAA.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.