

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

ASPAVELI 1.080 mg innrennsliðslyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 1.080 mg af pegcetacoplani.
Hver ml inniheldur 54 mg af pegcetacoplani.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml inniheldur 41 mg af sorbitóli.
Hvert hettuglas inniheldur 820 mg af sorbitóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennsliðslyf, lausn.

Tær, litlaus eða örllítið gulleit vatnslausn með sýrustigið (pH) 5,0.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

ASPAVELI er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með blóðrauðamigu sem kemur í köstum að nóttu til (paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH) sem eru blóðlausir eftir meðferð með C5-hemli í að minnsta kosti 3 mánuði.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns með reynslu af meðferð sjúklinga með blóðsjúkdóma. Íhuga skal hvort sjúklingar sem hafa þolað meðferðina vel á reyndum meðferðarstofnunum geti gefið sér innrennslið heima við. Ákvörðun um hvort sjúklingur geti gefið sér innrennslið heima við skal tekin samkvæmt mati og ráðleggingum meðferðarlæknisins.

Skammtar

Heilbrigðisstarfsmaður getur annast gjöf pegcetacoplans, að öðrum kosti er það gefið af sjúklingnum eða umönnunaraðila heima við eftir að hafa fengið viðeigandi leiðbeiningar.

Pegcetacoplan er gefið tvisvar í viku sem 1.080 mg innrennsli undir húð með innrennsliðsdælu með sprautukerfi sem fæst á almennum markaði og getur gefið allt að 20 ml skammta. Gefa á skammtinn tvisvar í viku á 1. og 4. degi hverrar meðferðarviku.

PNH er langvinnur sjúkdómur og mælt er með því að meðferð með ASPAVELI sé haldið áfram ævilangt, nema klínísk ábending sé fyrir því að hætta notkun lyfsins (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem skipta úr C5-hemli í ASPAVELI

Fyrstu 4 vikurnar er pegcetacoplan gefið sem 1.080 mg skammtar undir húð tvisvar í viku til viðbótar við þann skammt af C5-hemli sem sjúklingurinn notar, til að lágmarka hættuna á blóðrauðalosi ef meðferð er hætt skyndilega. Eftir 4 vikur á sjúklingurinn að hætta notkun C5-hemilsins áður en hann heldur áfram einlyfjameðferð með ASPAVELI.

Skammtaaðlögun fyrir ASPAVELI

Breyta má skammtaáætluninni í 1.080 mg þriðja hvern dag (t.d. á degi 1, degi 4, degi 7, degi 10, degi 13 o.s.frv.) ef einstaklingurinn hefur gildi laktatdehýdrógenasa (LDH) sem er hærra en 2 x efrni mörk eðlilegra gilda. Ef skammturinn er aukinn, skal mæla LDH tvisvar í viku í að minnsta kosti 4 vikur (sjá kafla 4.4).

Skammtur ASPAVELI sem gleymist

Ef skammtur af pegcetacoplani gleymist, á að gefa hann eins fljótt og kostur er og halda síðan áfram samkvæmt áætlun.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (> 65 ára)

Þrátt fyrir að enginn greinilegur aldurstengdur munur hafi komið í ljós í klínískum rannsóknum, er fjöldi sjúklinga 65 ára og eldri ekki nægilegur til þess að hægt sé að ákvarða hvort svörun þeirra sé frábrugðin svörun yngri sjúklinga. Engar vísbendingar hafa komið fram um að gera þurfi sérstakar varúðarráðstafanir við meðferð aldraðra einstaklinga.

Skert nýrnastarfsemi

Verulega skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) hafði engin áhrif á lyfjahlvörf pegcetacoplans, því er ekki nauðsynlegt að aðlaga skammta pegcetacoplans hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun pegcetacoplans hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi (ESRD) sem þarfnast blóðskilunar (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Öryggi og verkun pegcetacoplans hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, þó er ekki mælt með aðlögun skammta þar sem ekki er búist við að skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á úthreinsun pegcetacoplans.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun ASPAVELI hjá börnum með PNH á aldrinum 0 til < 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfið er ekki ætlað börnum < 12 ára þar sem engar forklínískar upplýsingar um öryggi liggja fyrir hjá þessum aldurshópi.

Lyfjagjöf

ASPAVELI má eingöngu gefa undir húð með innrennislisdælu með sprautukerfi sem fæst á almennum markaði. Sjúklingurinn getur gefið sér lyfið sjálfur. Áður en sjúklingurinn gefur sér lyfið sjálfur í fyrsta skipti, fær hann leiðbeiningar hjá þjálfuðum heilbrigðisstarfsmanni varðandi innrennislisaðferðir, notkun innrennislisdælu með sprautukerfi, hvernig halda skuli skrá um meðferðina, hvernig bera skuli kennsl á hugsanlegar aukaverkanir og ráðstafanir sem grípa skuli til í slíkum tilvikum.

ASPAVELI á að gefa með innrennsli í kvið, læri eða upphandleggi. Innrennislisstaðir þurfa að vera í a.m.k. 7,5 cm fjarlægð frá hver öðrum. Skipta skal um innrennislisstað á milli lyfjagjafa. Fordast skal að gefa innrennslið á staði þar sem húðin er viðkvæm, marín, rauð eða hörð. Fordast skal að gefa innrennslið í húðflúr, ör eða slit. Venjulegur innrennislístími er u.þ.b. 30 mínútur (ef tveir innrennislisstaðir eru notaðir) eða u.þ.b. 60 mínútur (ef einn staður er notaður). Hefja skal innrennslið tafarlaust eftir að lyfið hefur verið dregið upp í sprautuna. Gjöf lyfsins á að vera lokið innan

2 klukkustunda frá því að sprautan hefur verið undirbúin. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og innrennsli lyfsins.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir pegcetacoplani eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki má hefja meðferð með pegcetacoplani hjá sjúklingum:

- með sýkingu sem er enn í gangi af völdum hjúpaðra baktería, þ.m.t. *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae* (sjá kafla 4.4).
- sem hafa ekki fengið bólusetningu gegn *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae* nema þeir fái fyrirbyggjandi meðferð með viðeigandi sýklalyfjum þar til 2 vikum eftir bólusetningu (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Alvarlegar sýkingar af völdum hjúpaðra baktería

Notkun pegcetacoplans getur útsett einstaklinga fyrir alvarlegum sýkingum af völdum hjúpaðra baktería, þ.m.t. *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae*. Til þess að draga úr hættu á sýkingu, þurfa allir sjúklingar að fá bólusetningu gegn þessum bakteríum samkvæmt gildandi leiðbeiningum á hverjum stað a.m.k. 2 vikum áður en þeir fá ASPAVELI, nema hættan við að seinka meðferð vegi þyngra en hættan á að fá sýkingu.

Sjúklingar með þekkta sögu um bólusetningu

Áður en meðferð með ASPAVELI er hafin hjá sjúklingum með þekkta sögu um bólusetningu þarf að tryggja að sjúklingar hafi fengið bóluefni gegn hjúpuðum bakteríum, þ.m.t. *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* tegundum A, C, W, Y og B og *Haemophilus influenzae* tegund B innan 2 ára fyrir upphaf meðferðar með ASPAVELI.

Sjúklingar án þekktrar sögu um bólusetningu

Sjúklingum án þekktrar sögu um bólusetningu þarf að gefa nauðsynleg bóluefni a.m.k. 2 vikum fyrir fyrsta skammtinn af ASPAVELI. Ef þörf er á tafarlausrí meðferð skal gefa nauðsynlegu bóluefnin eins fljótt og auðið er og meðhöndla sjúklinginn með viðeigandi sýklalyfjum þar til 2 vikum eftir bólusetningu.

Eftirlit með sjúklingum m.t.t. alvarlegra sýkinga

Ekki er víst að bólusetning nægi til að koma í veg fyrir alvarlega sýkingu. Íhuga skal opinberar leiðbeiningar um viðeigandi notkun sýklalyfja. Fylgjast þarf með öllum sjúklingum með tilliti til snemmbúinna einkenna sýkinga af völdum hjúpaðra baktería, þ.m.t. *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae*, meta þá tafarlaust ef grunur leikur á sýkingu og meðhöndla með viðeigandi sýklalyfjum ef þörf krefur. Gera skal sjúklingum grein fyrir slíkum teiknum og einkennum og til hvaða aðgerða þeir skuli grípa til að fá tafarlausu læknishjálp. Læknar þurfa að ræða við sjúklinga um ávinning og áhættu meðferðar með ASPAVELI.

Ofnæmi

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð. Ef alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram (þ.m.t. bráðaofnæmi), skal tafarlaust stöðva ASPAVELI innrennslið og hefja viðeigandi meðferð.

Viðbrögð á stungustað

Tilkynnt hefur verið um viðbrögð á stungustað við notkun ASPAVELI undir húð (sjá kafla 4.8). Sjúklingar skulu fá viðeigandi þjálfun í réttri inndælingartækni.

Rannsóknæftirlit vegna PNH

Fylgjast þarf náið með sjúklingum með PNH sem fá ASPAVELI með tilliti til teikna og einkenna blóðrauðaloss, þ.m.t. með mælingum á LDH-gildum, og hugsanlega þarf að breyta skömmtum innan ráðlagðrar skammtaáætlunar (sjá kafla 4.2).

Áhrif á rannsóknaniðurstöður

Víxlverkun getur orðið á milli kísilprófefna sem notuð eru við storkuprófanir og pegcetacoplans, sem veldur falskri lengingu á virkjuðum tromboplastíníma (activated partial thromboplastin time, aPTT), því skal forðast notkun kísilprófefna við storkupróf.

Meðferð við PNH hætt

Ef meðferð með ASPAVELI er hætt hjá sjúklingum með PNH skal fylgjast náið með þeim með tilliti til teikna og einkenna um alvarlegt blóðrauðalos innan æða. Greina má alvarlegt blóðrauðalos innan æða af hækkun LDH-gildi ásamt skyndilegri minnkun á PNH-klónstærð eða blóðrauðapéttni, eða endurkomu einkenna svo sem þreytu, blóðrauðamigu, kviðverkja, mæði, meiriháttar aukaverkunar á æðakerfi (þ.m.t. segamyndun), kyngingartregðu eða rístrufana. Ef nauðsynlegt er að hætta meðferð með lyfinu skal íhuga aðra meðferð. Ef alvarlegt blóðrauðalos kemur fram eftir að meðferð með lyfinu er hætt, skal íhuga eftirfarandi meðferðir: blóðgjöf (rauðkornþykki), blóðskipti, segavarnarlyf og barkstera. Fylgjast skal náið með sjúklingum í að minnsta kosti 8 vikur frá gjöf síðasta skammtsins, sem er meira en 5 helmingunartímar lyfsins, þar til útskolun lyfsins er lokið (sjá kafla 5.2) til þess að hægt sé að greina alvarlegt blóðrauðalos og önnur viðbrögð. Að auki skal íhuga að draga smám saman úr gjöf lyfsins.

Getnaðarvarnir hjá konum á barneignaraldri

Mælt er með því að konur á barneignaraldri noti örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð með pegcetacoplani stendur og í að minnsta kosti 8 vikur eftir síðasta skammtinn af pegcetacoplani (sjá kafla 4.6).

Uppsöfnun pólýetýlenglykóls (PEG)

ASPAVELI er PEGýlerað lyf. Hugsanleg langtímaáhrif af uppsöfnun PEG í nýrum, æðflækju heilans og öðrum líffærum eru óþekkt (sjá kafla 5.3). Mælt er með reglulegum rannsóknaprófunum á nýrnastarfsemi.

Fræðsluefni

Allir læknar sem hyggjast ávísa ASPAVELI þurfa að hafa fengið og kynnt sér fræðsluefni fyrir lækna. Læknar þurfa að útskýra og ræða við sjúklinginn um ávinning og áhættu af meðferð með ASPAVELI og afhenda upplýsingapakkann fyrir sjúklinga og sjúklingakortið. Brýna skal fyrir sjúklingnum að leita tafarlaust læknishjálpar ef þeir finna fyrir teiknum og einkennum um alvarlega sýkingu eða ofnæmi meðan á meðferð með ASPAVELI stendur, einkum ef þau benda til sýkingar af völdum hjúpaðra baktería.

Hjálparefni með þekkta verkun

Sorbitólinnihald

ASPAVELI 1.080 mg inniheldur 820 mg af sorbitóli í hverju hettuglasi.

Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol skulu ekki taka inn/fá gefið lyfið.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Á grundvelli *in vitro* gagna er lítil hætt á milliverkunum pegcetacoplans við önnur lyf.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Mælt er með því að konur á barneignaraldri noti örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð með pegcetacoplani stendur og í að minnsta kosti 8 vikur eftir síðasta skammt af pegcetacoplani. Hjá konum sem hyggja á þungun má íhuga notkun ASPAVELI að undangengnu mati á áhættu og ávinningi (sjá Meðganga).

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun pegcetacoplans á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

ASPAVELI er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort pegcetacoplan skilst út í brjóstamjólk. Mögulegt frásog og hættan á skaðlegum áhrifum á brjóstmylkinginn er ekki þekkt. Upplýsingar um dýr benda til lítills útskilnaðar (minna en 1% sem er ekki lyfjafraðilega marktækur) pegcetacoplans í apamjólk (sjá kafla 5.3). Ólíklegt er að barn á brjósti verði fyrir útsetningu sem hefur klíníska þýðingu.

Ráðlagt er að stöðva brjóstgjöf á meðan meðferð með pegcetacoplani stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif pegcetacoplans á frjósemi dýra eða manna. Í rannsóknnum á eiturvekunum hjá öpum sáust engin smásæ frávik í æxlunarferum karl- eða kvendýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

ASPAVELI hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ASPAVELI voru viðbrögð á stungustað: roði á stungustað, kláði á stungustað, þroti á stungustað, verkur á stungustað, mar á stungustað. Aðrar aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá meira en 10% sjúklinga í klínískum rannsóknum voru sýking í efri hluta öndunarvegar, niðurgangur, blóðrauðalos, kviðverkur, höfuðverkur, þreyta, sóttthiti, hósti, þvagfærasýking, vandamál tengd bólusetningu, sundl, verkur í útlím, liðverkir, bakverkur og ógleði. Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru blóðrauðalos og blóðsýking.

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 1 sýnir aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum með pegcetacoplani hjá sjúklingum með PNH. Aukaverkunum er raðað eftir MedDRA líffæraflokki og tíðni samkvæmt eftirfarandi venju: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram í röð eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 1: Aukaverkanir

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Sýking í efri hluta öndunarvegjar Þvagfærasýking
	Algengar	Blóðsýking Sýking í meltingarvegi Sveppasýking Húðsýking Sýking í munni Sýking í eyra Sýking Sýking í öndunarvegi Veirusýking Bakteríusýking Voggrís
	Sjaldgæfar	COVID-19 Leghálbólga Sýking í nára Lungnabólga Graftarkýli í nefi Augnristill Sveppasýking í sköpum og leggöngum
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðrauðalos
	Algengar	Blóðflagnafæð Daufkyrningafæð
Efnaskipti og næring	Algengar	Lækkað kalíum í blóði
Geðræn vandamál	Algengar	Kvíði
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur Sundl
Æðar	Algengar	Háþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Hósti
	Algengar	Mæði Blóðnasir Verkur í munnkoki Stíflað nef
Meltingarfæri	Mjög algengar	Kviðverkur Niðurgangur Ógleði
Húð og undirhúð	Algengar	Roði Útbrot
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Liðverkir Bakverkur Verkur í útlím
	Algengar	Vöðvaverkir Vöðvakrampar
Nýru og þvagfæri	Algengar	Bráður nýrnaáverki Litmiga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Roði á stungustað Kláði á stungustað Bólga á stungustað Mar á stungustað Preyta Sóttthiti Verkur á stungustað
	Algengar	Viðbrögð á stungustað Herslismyndun á stungustað

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Hækkun alanín amínótransferasa Hækkun gallrauða
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Mjög algengar	Vandamál tengd bólusetningu ¹

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp í töflunni eru fengnar úr klínískum rannsóknum APL2-302, rannsókn 202, rannsókn 204 og rannsókn CP0514 á blóðrauðamigu sem kemur í köstum að nóttu til.

Læknisfræðilega skyld heiti eru flokkuð saman, þar sem það á við, á grundvelli svipaðra læknishugtaka.

¹Vandamál tengd bólusetningu voru tengd skyldubólusetningum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Sýkingar

Á grundvelli verkunarháttar pegcetacoplans er hugsanlegt að það auki hættu á sýkingum, einkum sýkingum af völdum hjúpaðra baktería, þar á meðal *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* af tegund A, C, W, Y og B og *Haemophilus influenzae* (sjá kafla 4.4). Ekki var tilkynnt um neina alvarlega sýkingu af völdum hjúpaðra baktería meðan á rannsókn APL2-302 stóð. Fjörtíu og átta sjúklingar fengu sýkingu meðan á rannsókninni stóð. Algengustu sýkingarnar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pegcetacoplani í rannsókn APL2-302 voru sýking í efri hluta öndunarvegar (28 tilvik, 35%). Flestar sýkingar sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pegcetacoplani í rannsókn APL2-302 voru ekki alvarlegar og yfirleitt vægar. Tíu sjúklingar fengu sýkingar sem tilkynntar voru sem alvarlegar, þar af lést einn sjúklingur af COVID-19. Algengustu alvarlegu sýkingarnar voru blóðsýking (3 tilvik) (sem leiddi til þess að meðferð með pegcetacoplani væri hætt hjá einum sjúklingi) og maga- og garnabólga (3 tilvik) sem allar gengu til baka.

Blóðrauðalos

Nítján sjúklingar tilkynntu um blóðrauðalos í rannsókn APL2-302 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pegcetacoplani. Sjö tilvik voru tilkynnt sem alvarleg og 5 tilvik leiddu til þess að meðferð með pegcetacoplani var hætt og pegcetacoplan skammturinn var hækkaður hjá 10 sjúklingum.

Ónæmingargeta

Tíðni mótefnamyndunar gegn lyfinu (mótefnamyndun með mótefnavendingu eða mótefnamyndun örvuð frá fyrra gildi) var lág og hafði engin merkjanleg áhrif á lyfjahvörf/lyfhrif, verkun eða öryggi pegcetacoplans þegar þau voru til staðar. Meðan á rannsókn APL2-302 stóð mynduðu 2 af 80 sjúklingum peptíðmótefni gegn pegcetacoplani. Báðir sjúklingarnir reyndust einnig jákvæðir fyrir hlutleysandi mótefni (NAb). NAb svörunin hafði engin augljós áhrif á lyfjahvörf eða klíníska verkun. Sex af 80 sjúklingum mynduðu mótefni gegn PEG, hjá tveimur var um að ræða mótefnavendingu og hjá fjórum var örvun vegna meðferðar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Ekki hefur verið tilkynnt um nein tilvik ofskömmtunar hingað til. Ef um ofskömmtun er að ræða, er ráðlagt að fylgjast með sjúklingnum með tilliti til teikna eða einkenna um aukaverkanir og veita viðeigandi einkenameðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, komplementhemlar, ATC-flokkur: L04AJ03

Verkunarháttur

Pegcetacoplan er samhverf sameind sem samanstendur af tveimur eins pentadecapeptíðum sem eru bundnar með samgildum tengjum við enda línulegrar 40-kDa PEG sameindar. Peptíðhlutarnir bindast við C3-komplement og valda víðtækri hömlun á keðjuverkun komplementsins. 40-kDa PEG hlutinn eykur leysni og lengir tímunn sem lyfið er í líkamanum eftir gjöf.

Pegcetacoplan binst við C3-komplementprótein og C3b virkjunarbrot þess með mikilli sækni og stýrir þannig klofnun C3 og myndun svara (effectors) til virkjunar komplementa á síðari stigum (downstream). Við PNH er blóðrauðalosi utan æða (extravascular haemolysis) miðlað með C3b opsónun (opsonization) á meðan blóðrauðalosi í æðum (intravascular haemolysis) er miðlað með himnuárásarfloka (membrane attack complex, MAC) á síðari stigum. Pegcetacoplan hefur víðtæka stjórnun á keðjuverkun komplementsins með nærlægri virkni á myndun C3b og MAC og hefur þannig stjórn á verkunarhættinum sem veldur blóðrauðalosi í og utan æða.

Lyfhrif

Í rannsókn APL2-302 jókst meðalstyrkur C3 úr 0,94 g/l í upphafi í 3,83 g/l í viku 16 í pegcetacoplan hópnum. Hlutfall rauðra blóðkorna við PNH af tegund II + III var 66,80% í upphafi, en hækkaði síðan í 93,85% í viku 16. Hlutfall rauðra blóðkorna við PNH af tegund II + III með C3 útfellingu var að meðaltali 17,73% í upphafi og lækkaði í 0,20% í viku 16.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi ASPAVELI var metið hjá sjúklingum með PNH í 3. stigs rannsókn (APL2-302) þar sem opnu, slembiröðuðu, 16 vikna tímabili með virkum samanburði var fylgt eftir með 32 vikna opnu tímabili. Þátttakendur í rannsókninni voru sjúklingar með PNH sem höfðu fengið meðferð með stöðugum skammti af eculizumabi í a.m.k. 3 mánuði fyrir upphaf rannsóknarinnar og voru með blóðrauðagildi < 10,5 g/dl.

Rannsókn APL2-302

Skammturinn af ASPAVELI var 1.080 mg tvisvar í viku. Sjúklingar sem voru hæfir til að taka þátt í rannsókninni fengu 4 vikna meðferð þar sem þeir fengu ASPAVELI 1.080 mg undir húð tvisvar í viku, auk skammtsins af eculizumabi sem þeir voru að nota. Sjúklingunum var síðan slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá annaðhvort 1.080 mg af ASPAVELI tvisvar í viku eða skammtinn af eculizumabi sem þeir voru að nota meðan á 16 vikna samanburðartímabilinu með slembiröðun stóð. Slembiröðun var lagskipt á grundvelli blóðgjafa með rauðkornaþykkn (PRBC) á síðustu 12 mánuðum fyrir dag -28 (< 4; ≥ 4) og blóðflagnafjölda við skimun (< 100 000/mm³; ≥ 100 000/mm³). Sjúklingar sem luku við samanburðartímabilið með slembiröðun voru skráðir í opna tímabilið þar sem allir sjúklingar fengu ASPAVELI í allt að 32 vikur (sjúklingar sem fengu eculizumab á samanburðartímabilinu með slembiröðun voru skráðir í 4 vikna innleiðslutímabil áður en þeir skiptu yfir í ASPAVELI einlyfjameðferð). Ef þörf var á mátti breyta ASPAVELI skammtinum í 1.080 mg á 3 daga fresti.

Aðal- og aukaendapunktur verkunar voru metnir í viku 16. Aðalendapunktur verkunar var breyting á gildi blóðrauða frá upphafsgildi að viku 16 (meðan á samanburðartímabilinu með slembiröðun stóð). Upphafsgildi var skilgreint sem meðaltal mælinga fyrir fyrsta skammt af pegcetacoplani (í upphafi innleiðslutímabilsins (run-in period)). Helstu aukaendapunktur verkunar voru að komast hjá blóðgjöf, skilgreint sem hlutfall sjúklinga sem ekki þurftu blóðgjöf meðan á samanburðartímabilinu með slembiröðun stóð, og breyting frá upphafsgildi að viku 16 á heildarfjölda netfrumna (ARC), LDH-gildum og stigum á FACIT-þreytukvarðanum.

Alls 80 sjúklingar hófu innleiðslutímabilið. Í lok innleiðslutímabilsins var öllum 80 sjúklingunum slembiraðað, 41 til að fá ASPAVELI og 39 til að fá eculizumab. Almennt var gott jafnvægi á milli hópanna hvað varðar lýðfræðilega eiginleika og sérkenna sjúkdómsins í upphafi rannsóknarinnar (sjá töflu 2). Alls 38 sjúklingar í hópnum sem fengu meðferð með ASPAVELI og 39 sjúklingar í eculizumab hópnum luku 16 vikna samanburðartímabilinu með slembiröðun og héldu áfram yfir í 32 vikna opna tímabilið. Samtals hættu 12 af 80 (15%) sjúklingum sem fengu ASPAVELI meðferðinni vegna aukaverkana. Samkvæmt aðferðarlýsingu var skammtinum breytt í 1.080 mg á 3 daga fresti hjá 15 sjúklingum. Tólf sjúklingar voru metnir með tilliti til ávinnings og 8 af þessum 12 sjúklingum sýndu ávinning af skammtabreytingunni.

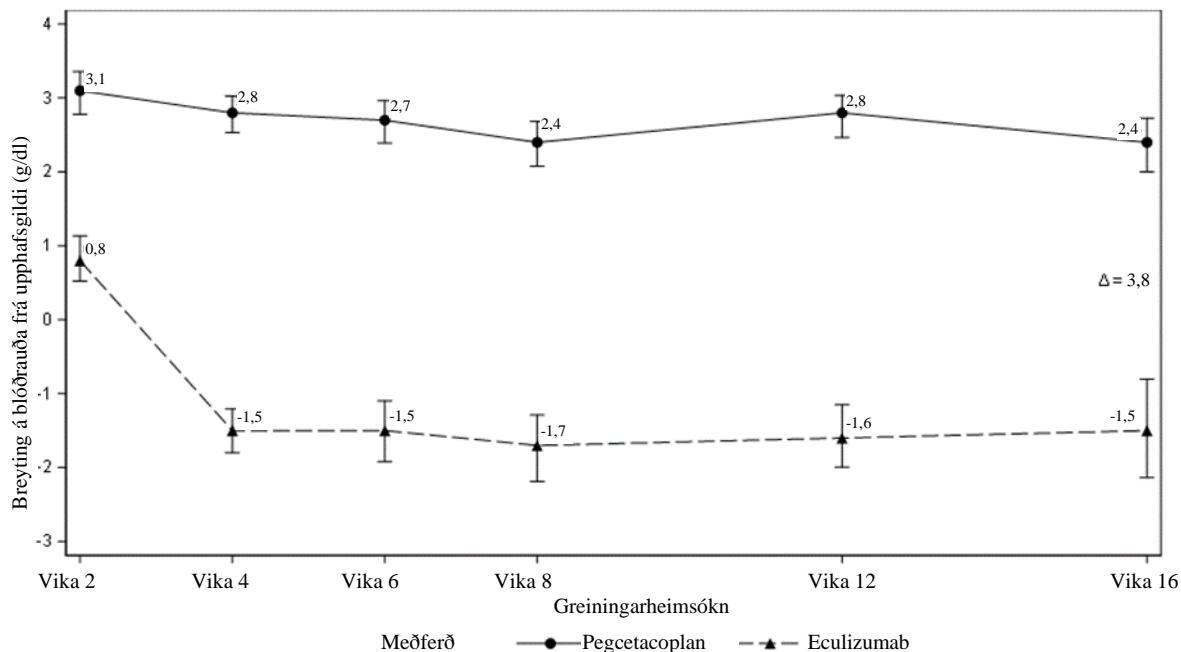
Tafla 2: Lýðfræðilegar upplýsingar og sérkenni sjúklinga í upphafi rannsóknar APL2-302

Breyta	Tölfræði	ASPAVELI (N=41)	Eculizumab (N=39)
Aldur (ár)	Meðaltal (SD)	50,2 (16,3)	47,3 (15,8)
18-64 ára	n (%)	31 (75,6)	32 (82,1)
≥ 65 ára	n (%)	10 (24,4)	7 (17,9)
Skammtastærð eculizumabs í upphafi			
Á 2 vikna fresti i.v. 900 mg	n (%)	26 (63,4)	29 (74,4)
Á 11 daga fresti i.v. 900 mg	n (%)	1 (2,4)	1 (2,6)
Á 2 vikna fresti i.v. 1 200 mg	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Á 2 vikna fresti i.v. 1 500 mg	n (%)	2 (4,9)	0
Kona	n (%)	27 (65,9)	22 (56,4)
Tími frá greiningu á PNH (ár) að degi -28	Meðaltal (SD)	8,7 (7,4)	11,4 (9,7)
Blóðrauðagildi (g/dl)	Meðaltal (SD)	8,7 (1,1)	8,7 (0,9)
Fjöldi netfruma (10 ⁹ /l)	Meðaltal (SD)	218 (75,0)	216 (69,1)
LDH gildi (e./l)	Meðaltal (SD)	257,5 (97,6)	308,6 (284,8)
Heildar FACIT-þreyta*	Meðaltal (SD)	32,2 (11,4)	31,6 (12,5)
Fjöldi blóðgjafa á síðustu 12 mánuðum fyrir dag -28	Meðaltal (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)
Blóðflagnafjöldi við skimun (fjöldi/mm ³)	Meðaltal (SD)	167 (98,3)	147 (68,8)
< 100 000	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
≥ 100 000	n (%)	29 (70,7)	30 (76,9)
Saga um vanmyndunarblóðleysi	n (%)	11 (26,8)	9 (23,1)
Saga um mergrangvaxtarheilkenni	n (%)	1 (2,4)	2 (5,1)

*FACIT-þreyta er mæld á mælikvarðanum 0-52, þar sem hærrí gildi gefa til kynna minni þreytu.

ASPAVELI sýndi yfirburði fram yfir eculizumab hvað varðar aðalendapunktinn breyting á blóðrauða frá upphafsgildi (P < 0,0001).

Mynd 1. Leiðrétt meðalbreyting á blóðrauða (g/dl) frá upphafsgildi að viku 16



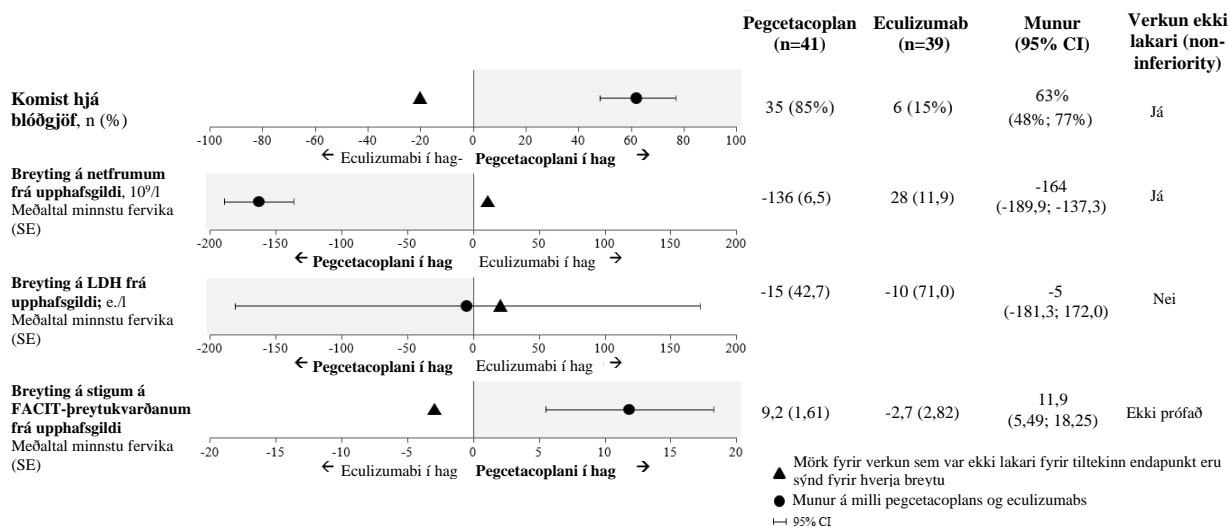
Sýnt var fram á að verkun var ekki lakari (non-inferiority) hvað varðar helstu aukaendapunktana að komast hjá blóðgjöf og breyting á heildarfjölda netfruma (ARC) frá upphafsgildi.

Ekki var sýnt fram á að verkun væri ekki lakari (non-inferiority) hvað varðar breytingu á LDH frá upphafsgildi.

Þar sem prófanirnar voru stigskiptar, voru ekki gerðar formlegar tölfræðilegar prófanir á breytingum á FACIT-þreytustigi frá upphafsgildi.

Leiðrétt meðaltöl, meðferðarmunur, öryggisbil og tölfræðilegar greiningar sem gerðar voru fyrir helstu aukaendapunktana eru sýndar á mynd 2.

Mynd 2. Greining á helstu aukaendapunktum



Allar stuðningsgreiningar á aðal- og helstu aukaendapunktum gáfu samræmdar niðurstöður, þar á meðal öll fyrirbyggjandi gögn þar sem gögn eftir blóðgjöf voru til staðar.

Eðlileg blóðrauðagildi náðust hjá 34% sjúklinga í ASPAVELI hópnum á móti 0% í eculizumab hópnum í viku 16. Eðlileg LDH-gildi náðust hjá 71% sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með ASPAVELI samanborið við 15% í eculizumab hópnum.

Samtals voru 77 sjúklingar skráðir í 32 vikna opna tímabilið þar sem allir sjúklingar fengu ASPAVELI sem olli útsetningu í samtals allt að 48 vikur. Niðurstöðurnar í viku 48 voru almennt í samræmi við þær sem sáust í viku 16 og styðja viðvarandi verkun.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á ASPAVELI hjá einum eða fleiri undirhópum barna við blóðrauðamigu sem kemur í köstum að nóttu til (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Pegcetacoplan er gefið með innrennsli undir húð og frásogast smám saman inn í blóðrásina með miðgildi T_{max} á bilinu 108 til 144 klst. (4,5 til 6,0 dagar) eftir gjöf á stökum skammti undir húð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Eftir gjöf á 1.080 mg skammti tvisvar í viku hjá sjúklingum með PNH náðist þéttni í sermi við jafnvægi u.þ.b. 4 til 6 vikum eftir fyrsta skammtinn og meðaltal (frávikshlutfall, %CV) þéttni í sermi við jafnvægi var á bilinu 655 (18,6%) til 706 (15,1%) $\mu\text{g/ml}$ hjá sjúklingum sem fengu meðferð í 16 vikur. Þéttni við jafnvægi hjá sjúklingunum ($n=22$) sem fengu áfram pegcetacoplan fram að viku 48 var 622,94 $\mu\text{g/ml}$ (39,7%), sem bendir til viðvarandi þéttni pegcetacoplans í viku 48. Áætlað aðgengi skammts af pegcetacoplani sem er gefinn undir húð er u.þ.b. 77%, byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

Dreifing

Meðaltal (%CV) dreifingarrúmmáls pegcetacoplans er u.þ.b. 3,9 l (35%) hjá sjúklingum með PNH, byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

Umbrot/brotthvarf

Á grundvelli samsetningu pegcetacoplans með PEGýleruðu peptíði, er gert ráð fyrir að umbrot þess eigi sér stað með sundrunarferlum sem brjóta það niður í lítil peptíð, amínósýrur og PEG. Niðurstöður rannsóknar með geislamerkjum hjá cynomolgus öpum benda til þess að helsta brotthvarfsleið merkta peptíðhlutans sé með þvagi. Þrátt fyrir að brotthvarf PEG hafi ekki verið rannsakað er þekkt að það skilst út um nýru.

Pegcetacoplan hafði engin hamlandi eða örvandi áhrif á CYP-ensím ísóformanna sem prófuð voru eins og sýnt hefur verið fram á í *in vitro* rannsóknum. Pegcetacoplan var hvorki hvarfefni né hemill á upptöku eða útstreymisferjur hjá mönnum.

Eftir gjöf endurtekinnna skammta af pegcetacoplani undir húð hjá sjúklingum með PNH er meðaltal (%CV) úthreinsunar 0,015 (28%) l/klst. og miðgildi virks helmingunartíma brotthvarfs ($t_{1/2}$) er 8,0 dagar samkvæmt áætlaðri þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

Línulegt/ólínulegt samband

Útsetning fyrir pegcetacoplani eykst í réttu hlutfalli við skammta úr 45 í 1 440 mg.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldur (19-81 árs) og kyn hafði engin áhrif á lyfjahvörf pegcetacoplans samkvæmt niðurstöðum þýðisgreiningar á lyfjahvörfum. Einnig var sýnt fram á að kynþáttur hefði ekki áhrif, upplýsingar eru þó takmarkaðar og því ekki taldar fullnægjandi.

Því er spáð að sjúklingar með líkamsþyngd undir 50 kg hafi allt að 34% hærri meðalútsetningu við jafnvægi samanborið við 70 kg einstakling, byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

Lágmarksupplýsingar liggja fyrir um öryggi pegcetacoplans hjá sjúklingum með líkamsþyngd undir 50 kg.

Aldraðir

Þrátt fyrir að enginn greinilegur aldurstengdur munur hafi komið í ljós í klínísku rannsóknunum, er fjöldi sjúklinga 65 ára og eldri ekki nægilegur til þess að hægt sé að ákvarða hvort svörun þeirra sé frábrugðin svörun yngri einstaklinga. Sjá kafla 4.2.

Skert nýrnastarfsemi

Í rannsókn hjá 8 sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, sem skilgreind var sem kreatínínúthreinsun minni en 30 ml/mín. með notkun Cockcroft-Gault formúlnnar (hjá 4 sjúklingum með gildi lægri en 20 ml/mín.) hafði skert nýrnastarfsemi engin áhrif á lyfjahvörf staks 270 mg skammts af pegcetacoplani. Lágmarksupplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með PNH sem hafa skerta nýrnastarfsemi og hafa fengið klíníska 1.080 mg skammtinn tvisvar í viku. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun pegcetacoplans hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi (ESRD) sem þarfnast blóðskilunar. Sjá kafla 4.2.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturefnafræðileg *in vitro* og *in vivo* gögn hafa ekki sýnt fram á eiturverkanir sem skipta máli hjá mönnum. Áhrifum sem komu fram hjá dýrum við útsetningu sem er svipuð klínískri útsetningu er lýst hér fyrir neðan. Þessi áhrif komu ekki fram í klínískum rannsóknum.

Æxlun dýra

Meðferð með pegcetacoplani hjá þunguðum cynomolgus öpum í skammtinum 28 mg/kg/dag undir húð (2,9-falt C_{max} við jafnvægi hjá mönnum) á meðgöngu og fram að fæðingu leiddi til tölfræðilega marktækrar aukningar á fósturlátum eða andvana fæðingum. Ekki komu fram eiturverkanir hjá móður eða vansköpunaráhrif hjá afkvæmum eftir fulla meðgöngu. Þar að auki komu engin áhrif á þroska fram hjá ungum allt að 6 mánuðum eftir fæðingu. Altæk útsetning fyrir pegcetacoplani greindist hjá fósturum apa sem fengu meðferð með 28 mg/kg/dag frá tímabili líffæramyndunar og út annan þriðjung, en útsetningin var í lágmarki (innan við 1%, ekki lyfjafræðilega marktæk).

Krabbameinsvaldandi áhrif

Langtímarannsóknir á krabbameinsvaldandi verkun pegcetacoplans hjá dýrum hafa ekki verið gerðar.

Eiturverkanir á erfðaeefni

Pegcetacoplan hafði ekki stökkbreytandi áhrif í *in vitro* prófun á víxlaðri stökkbreytingu í bakteríum (Ames) og hafði ekki eiturverkanir á erfðaeefni í *in vitro* prófun á TK6 frumum manna eða í *in vivo* smákjarnaprófun hjá músum.

Eiturefnafræði dýra

Rannsóknir með endurteknum skömmtum voru gerðar hjá kaninum og cynomolgus öpum með daglegum skömmtum af pegcetacoplani undir húð, sem voru allt að 7-faldir skammtar handa mönnum (1.080 mg tvisvar í viku). Vefjafræðilegar niðurstöður hjá báðum tegundunum sýndu skammtaháða frymisbólumyndun í þekjuvef og íferð bólótttra (vacuolated) stórátfrumna í fjölda vefja. Þessar niðurstöður hafa verið tengdar við stóra, uppsafnaða skammta af PEG með langri keðju í öðrum PEGýleruðum lyfjum á markaði, höfðu ekki klínískar afleiðingar og voru ekki metnar sem aukaverkun. Ekki var sýnt fram á afturkvæmni í rannsóknum á pegcetacoplani hjá dýrum eftir einn mánuð og ekki var haft eftirlit með henni til lengri tíma. Gögn úr heimildum gefa til kynna afturkvæmni PEG frymisbólula.

Hrönnun nýrnapipla sást við smásjárgreiningu hjá báðum tegundum við útsetningu (C_{max} og AUC) sem var minni en eða sambærileg við skammta handa mönnum, sem var lítil og versnaði ekki við daglega gjöf af pegcetacoplani í 4 vikur til 9 mánuði. Þrátt fyrir að engin augljós merki um starfstruflun nýrna hafi komið fram hjá dýrum er ekki vitað um klíníska þýðingu og afleiðingu þessara niðurstaðna.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Sorbitól (E 420)
Ísedik
Natríumasetattríhýdrat
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

30 mánuði.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).
Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri af gerð I með tappa (klóróbútýl) og innsigli (ál) með smelluloki (pólýprópýlen) sem inniheldur 54 mg/ml af sæfðri lausn.

Hver stök pakkning inniheldur 1 hettuglas.

Fjölþakking inniheldur 8 (8 þakkingar með 1) hettuglös.

Ekki er víst að allar þakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

ASPAVELI er afhent sem lausn í einnota hettuglösum sem er tilbúin til notkunar. Þar sem lausnin inniheldur engin rotvarnarefni þarf að gefa lyfið með innrennsli strax eftir að sprautan hefur verið undirbúin.

ASPAVELI er tær, litlaus eða svolítið gulleit vatnslausn. Hana má ekki nota ef vökvinn er skýjaður, inniheldur agnir eða er dökkgulur.

Leyfðu hettuglasinu alltaf að ná stofuhita í um það bil 30 mínútur fyrir notkun.

Fjarlægðu smellulokið af hettuglasinu til að afhjúpa miðhluta gráa gúmmítappans á hettuglasinu. Hreinsaðu tappann með nýrri sprittþurrku og leyfðu honum að þorna. Ekki nota lyfið ef smellulokið vantar eða það er skemmt.

Valkostur 1: Ef þú notar nálarlausan yfirfærslubúnað (eins og millistykki fyrir hettuglas) skaltu fylgja leiðbeiningum frá framleiðanda búnaðarins.

Valkostur 2: Ef yfirfærslan er framkvæmd með yfirfærslunál og sprautu, skaltu fylgja leiðbeiningunum hér fyrir neðan:

- Festu sæfða yfirfærslunál við sæfða sprautu.
- Dragðu stimpilinn út til að fylla sprautuna af lofti, sem ætti að vera u.þ.b. 20 ml.

- Gakktu úr skugga um að hettuglasið sé í uppréttri stöðu. Ekki snúa hettuglasinu á hvolf.
- Þrýstu loftfylltri sprautunni með áfastri yfírfærslunálinni í gegnum miðjuna á tappa hettuglassins.
- Oddur yfírfærslunálarinnar á ekki að fara ofan í lausnina til að hindra að loftbólur myndist.
- Þrýstu loftinu varlega úr sprautunni ofan í hettuglasið. Loftinu er þannig dælt úr sprautunni ofan í hettuglasið.
- Snúðu hettuglasinu við.
- Á meðan oddur yfírfærslunálarinnar er í lausninni, skaltu toga hægt í stimpilinn til að fylla sprautuna með öllum vökvanum.
- Taktu fylltu sprautuna og yfírfærslunálina úr hettuglasinu.
- Ekki setja lokið aftur á yfírfærslunálina. Skrúfaðu nálina af og fleygðu henni í nálaboxið.

Fylgdu leiðbeiningunum frá framleiðanda tækisins til að undirbúa innrennislisdæluna með sprautukerfi og slönguna.

Hugsanleg innrennissvæði eru kviður, læri, mjaðmir eða upphandleggir. Skiptu um innrennislisstað á milli innrennsla. Ef um er að ræða marga innrennislisstaði, þarf að vera a.m.k. 7,5 cm bil á milli þeirra.

Venjulegur innrennislíftími er u.þ.b. 30 mínútur (ef tveir innrennislisstaðir eru notaðir) eða u.þ.b. 60 mínútur (ef einn staður er notaður).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. desember 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Fyrir markaðssetningu ASPAVELI í hverju aðildarríki skal markaðsleyfishafi komast að samkomulagi við lögbært yfirvald á hverjum stað um innihald og útfærslu fræðsluáætlunar og stýrðrar dreifingaráætlunar, þ.m.t. hvað varðar samskiptamiðla, dreifingaraðferðir og aðra þætti áætlunarinnar.

Fræðsluáætlunin og stýrða dreifingaráætlunin miðar að því að:

- Tryggja að sjúklingar fái bólusetningu gegn *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* og *H. Influenzae* að minnsta kosti 2 vikum áður en meðferð með ASPAVELI er hafin
- Tryggja að sjúklingar sem geta ekki beiðið í 2 vikur eftir því að hefja meðferð með ASPAVELI fái breiðvirk sýklalyf þar til 2 vikur eftir að þeir hafa fengið bóluefni
- Tryggja að ASPAVELI sé aðeins afgreitt eftir að fengist hefur skrifleg staðfesting á því að sjúklingurinn hafi fengið bólusetningu gegn *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* og *H. influenzae* og/eða fái fyrirbyggjandi sýklalyfjameðferð í samræmi við leiðbeiningar í hverju landi

- Tryggja að læknar sem ávísa lyfinu eða lyfjafraeðingar fái árlega áminningu um lögboðnar endurbólusetningar í samræmi við gildandi verklag fyrir bólusetningar í hverju landi (þ.m.t. *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* og *H. influenzae*)
- Veita heilbrigðisstarfsmönnum upplýsingar um teikn og einkenni alvarlegra sýkinga
- Tryggja að læknar sem ávísa lyfinu afhendi sjúklingum fylgiseðil og sjúklingakort og útskýri helstu áhættu við notkun ASPAVELI með því að nota þessi gögn
- Tryggja að sjúklingar sem fá einkenni alvarlegra sýkinga leiti bráðameðferðar og sýni heilbrigðisstarfsmanninum sem veitir bráðameðferðina sjúklingakortið
- Fræða lækna sem ávísa lyfinu og sjúklinga um hættuna á blóðrauðalosi í æðum eftir að notkun lyfsins er hætt eða ef gjöf er frestað og nauðsyn þess að viðhalda árangursríkri meðferð með komplementhemli
- Fræða lækna sem ávísa lyfinu um hættuna á hugsanlegum langtímaáhrifum af uppsöfnun PEG og kynna þeim tilmæli um klínískt viðeigandi eftirlit, þ.m.t. með rannsóknaprófunum.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem ASPAVELI er markaðssett hafi allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem búist er við að ávísi og noti ASPAVELI aðgang að/fái afhentan eftirfarandi fræðslupakka:

- Fræðslufni fyrir lækna
- Upplýsingapakka fyrir sjúklinga

Fræðslufni fyrir lækna:

- Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC)
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- Sjúklingakort
- **Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn:**
 - Meðferð með ASPAVELI getur aukið hættuna á alvarlegum sýkingum af völdum hjúpaðra baktería.
 - Nauðsyn þess að sjúklingar séu bólusettir gegn *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* og *H. influenzae* og/eða fái fyrirbyggjandi meðferð með sýklalyfjum.
 - Árleg áminning um lögboðnar endurbólusetningar (í samræmi við gildandi leiðbeiningar í hverju landi).
 - Hætta á blóðrauðalosi í æðum eftir að notkun lyfsins er hætt eða ef gjöf er frestað, forsendur, nauðsynlegt eftirlit að lokinni meðferð og tillögur að meðferð.
 - Hætta á hugsanlegum langtímaáhrifum af uppsöfnun PEG og tilmæli um klínískt viðeigandi eftirlit, þ.m.t. með rannsóknaprófunum.
 - Nauðsyn þess að fræða sjúklinga/umönnunaraðila um eftirfarandi:
 - áhættuna af meðferð með ASPAVELI
 - teikn og einkenni alvarlegra sýkinga, ofnæmisviðbragða og til hvaða aðgerða skuli grípa
 - leiðbeiningar fyrir sjúklinga/umönnunaraðila og innihald þeirra
 - nauðsyn þess að hafa sjúklingakortið ávallt meðferðis og láta alla heilbrigðisstarfsmenn vita af því að hann/hún sé á meðferð með ASPAVELI
 - kröfuna um bólusetningar/fyrirbyggjandi meðferð með sýklalyfjum
 - skráningu í rannsókn á öryggi lyfs sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS)
 - Leiðbeiningar um hvernig meðhöndla eigi hugsanlega aukaverkanir.
 - Upplýsingar um PASS, mikilvægi þess að leggja sitt af mörkum til slíkrar rannsóknar og hvernig skrá skuli sjúklinga.
 - Athugasemdir um mikilvægi þess að tilkynna tiltekna aukaverkanir, þ.e.a.s.: alvarlegar sýkingar, alvarleg ofnæmisviðbrögð og hættu á blóðrauðalosi í æðum eftir að notkun lyfsins er hætt.

- **Sjúklingakort:**

- Viðvörðunarskilaboð til heilbrigðisstarfsmanna sem veita sjúklingi meðferð, þar með talið í neyðartilvikum, um að sjúklingurinn noti ASPAVELI.
- Teikn eða einkenni alvarlegra sýkinga og varnaðarorð um að leita tafarlaust læknishjálpar ef ofangreint er til staðar.
- Tengiliðaupplýsingar læknisins sem ávísar ASPAVELI.

Upplýsingapakki fyrir sjúklinga:

- Fylgiseðill
- Leiðbeiningar fyrir sjúkling/umönnunaraðila
- **Leiðbeiningar fyrir sjúkling/umönnunaraðila:**
 - Meðferð með ASPAVELI getur aukið hættuna á alvarlegum sýkingum af völdum hjúpaðra baktería, alvarlegum ofnæmisviðbrögðum og hættu á blóðrauðalosi í æðum eftir að notkun lyfsins er hætt.
 - Lýsing á teiknum og einkennum alvarlegra sýkinga, ofnæmisviðbrögðum, blóðrauðalosi í æðum eftir að notkun lyfsins er hætt og nauðsyn þess að leita til bráðamóttöku á næsta sjúkrahúsi.
 - Mikilvægi bólusetningar fyrir meðferð með ASPAVELI og/eða fyrirbyggjandi meðferðar með sýklalyfjum.
 - Árleg áminning um lögboðnar endurbólusetningar (í samræmi við gildandi verklag fyrir bólusetningar í hverju landi).
 - Ítarleg lýsing á þeim aðferðum sem notaðar eru þegar sjúklingur gefur sér ASPAVELI sjálfur.
 - Tilmæli um notkun á öruggri getnaðarvörn hjá konum á barneignaraldri.
 - Athugasemdir um mikilvægi þess að tilkynna tilteknar aukaverkanir, þ.e.a.s.: alvarlegar sýkingar, alvarleg ofnæmisviðbrögð og hættu á blóðrauðalosi í æðum eftir að notkun lyfsins er hætt.
 - Leiðbeiningar um hvernig hægt er að horfa myndband um sjálfsmeðhöndlun sjúklingsins í hvaða nettengda tæki sem er.
 - Skráning í PASS.

Árleg áminning um lögboðnar endurbólusetningar

Markaðsleyfishafi skal senda læknum eða lyfjafræðingum sem ávísar/afgreiða ASPAVELI árlega áminningu um að lækni/lyfjafræðinginn kanni hvort endurbólusetning gegn *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* og *H. influenzae* sé nauðsynleg hjá sjúklingum sem eru á meðferð með ASPAVELI í samræmi við verklag fyrir bólusetningar í hverju landi.

Áætlun um stýrða dreifingu

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem ASPAVELI er markaðssett sé til staðar kerfi sem miðar að því að stýra dreifingu umfram venjulegar ráðstafanir til að lágmarka áhættu. Eftirfarandi kröfur þurfa að vera uppfylltar áður en lyfið er afhent.

- Liggja þarf fyrir skrifleg staðfesting á bólusetningu sjúklingsins gegn *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* og *H. influenzae* og/eða fyrirbyggjandi sýklalyfjameðferð í samræmi við innlendar leiðbeiningar um bólusetningar.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA SEM INNIHELDUR 1 HETTUGLAS

1. HEITI LYFS

ASPAVELI 1.080 mg innrennslislyf, lausn
pegcetacoplan

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 1.080 mg af pegcetacoplani (54 mg/ml)

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: sorbítól, ísedik, natríumasetatríhýdrat, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1595/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

ASPAVELI 1.080 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA SEM INNIHELDUR 8 HETTUGLÖS

1. HEITI LYFS

ASPAVELI 1.080 mg innrennslislyf, lausn
pegcetacoplan

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 1.080 mg af pegcetacoplani (54 mg/ml)

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: sorbítól, ísedik, natríumasetatríhýdrat, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn
8 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1595/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

ASPAVELI 1.080 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA SEM INNIHELDUR 1 HETTUGLAS

1. HEITI LYFS

ASPAVELI 1.080 mg innrennslislyf, lausn
pegcetacoplan

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 1.080 mg af pegcetacoplani (54 mg/ml)

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn
1 hettuglas. Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/21/1595/002

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

ASPAVELI 1.080 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ASPAVELI 1.080 mg innrennslislyf, lausn
pegcetacoplan
Til notkunar undir húð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

20 ml

6. ANNÆÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

ASPAVELI 1.080 mg innrennslislyf, lausn pegcetacoplan

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um ASPAVELI og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota ASPAVELI
3. Hvernig nota á ASPAVELI
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ASPAVELI
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um ASPAVELI og við hverju það er notað

Upplýsingar um ASPAVELI

ASPAVELI er lyf sem inniheldur virka innihaldsefnið pegcetacoplan. Pegcetacoplan er hannað til þess að bindast C3-komplementpróteininu sem er hluti af varnarkerfi líkamans sem nefnist „komplementkerfið“. Pegcetacoplan kemur í veg fyrir að ónæmiskerfi líkamans eyðileggi rauðu blóðkornin.

Við hverju ASPAVELI er notað

ASPAVELI er notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum við sjúkdómi sem nefnist blóðrauðamiga sem kemur í köstum að nóttu til (paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH) sem eru enn blóðlausir eftir meðferð með öðru lyfi við PNH sem kallast C5-hemill í að minnsta kosti 3 mánuði.

Hjá sjúklingum með PNH er „komplementkerfið“ ofvirkt og ræðst á rauðu blóðkornin, sem getur valdið lágri blóðkornatalningu (blóðleysi), þreytu, erfiðleikum í daglegu lífi, verkjum, kviðverkjum, dökku þvagi, mæði, erfiðleikum við að kyngja, rístruflunum og blóðtöppum. Lyfið getur komið í veg fyrir að komplementkerfið ráðist á rauð blóðkorn og þannig haft stjórn á einkennum sjúkdómsins með því að bindast og hamla C3-próteininu. Sýnt hefur verið fram á að lyfið fjölgar rauðum blóðkornum (dregur úr blóðleysi), sem getur dregið úr þessum einkennum.

2. Áður en byrjað er að nota ASPAVELI

Ekki má nota ASPAVELI

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir pegcetacoplani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með sýkingu af völdum svokallaðra hjúpaðra baktería.

- ef þú hefur ekki fengið bólusetningu gegn *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae*.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en ASPAVELI er notað.

Einkenni sýkingar

Áður en þú byrjar að nota ASPAVELI skaltu láta lækinn vita ef þú ert með einhverjar sýkingar.

Þar sem lyfið hefur áhrif á komplementkerfið sem er hluti af vörnum líkamans gegn sýkingum, getur notkun lyfsins aukið hættuna á sýkingum, þar á meðal af völdum svokallaðra hjúpaðra baktería, eins og *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* og *Haemophilus influenzae*. Þetta eru alvarlegar sýkingar sem hafa áhrif á nefið, hálsinn og lungun eða himnurnar sem umlykja heilann og geta dreifst út í blóðið og um allan líkamann.

Leitaðu ráða hjá læknum áður en þú byrjar á meðferð með ASPAVELI til þess að vera viss um að þú fái bólusetningu gegn *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* og *Haemophilus influenzae* ef þú hefur ekki fengið þessi bóluefni áður. Ef þú hefur fengið þessi bóluefni áður, gætir þú samt sem áður þurft að fá viðbótarbólusetningar áður en þú hefur meðferð með lyfinu. Gefa skal þessar bólusetningar að minnsta kosti 2 vikum fyrir upphaf meðferðar. Ef þú getur ekki fengið bólusetningu 2 vikum fyrir meðferð, mun lækinn ávísar sýklalyfjum til að draga úr hættu á sýkingum í 2 vikur eftir bólusetninguna. Eftir bólusetninguna er hugsanlegt að lækinn fylgst betur með þér með tilliti til einkenna um sýkingu.

Einkenni um sýkingu

Ef þú færð einhver af eftirfarandi einkennum, skaltu láta lækinn vita án tafar:

- höfuðverk og hita
- hita og útbrot
- hita með eða án skjálfta eða kuldahrolls
- mæði
- hraðan hjartslátt
- þvala húð
- höfuðverk ásamt stífleika í hálsi eða baki
- höfuðverk með ógleði eða uppköstum
- augun verða viðkvæm fyrir ljósi
- vöðvaverki með flensulíkum einkennum
- ringlun
- mikla verki eða óþægindi

Gættu þess að viðhalda núverandi bólusetningum þínum. Hafðu það einnig í huga að bóluefni draga úr hættu á alvarlegum sýkingum, en koma ekki í veg fyrir allar alvarlegar sýkingar. Lækinn kann að ákveða, í samræmi við opinberar leiðbeiningar í hverju landi, að þú þarfnist frekari ráðstafana eins og sýklalyfja til að koma í veg fyrir sýkingu.

Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð geta komið fram hjá sumum sjúklingum. Ef um alvarleg ofnæmisviðbrögð er að ræða skal stöðva innrennsli ASPAVELI og leita tafarlaust læknishjálpar. Alvarleg ofnæmisviðbrögð geta komið fram sem öndunarerfiðleikar, brjóstverkur eða þyngsli fyrir brjósti og/eða sundl/yfirlið, verulegur kláði í húð eða upphleyptir hnúðar á húðinni, þroti í andliti, vörum, tungu og/eða hálsi, sem getur valdið kyngingarerfiðleikum eða losti.

Viðbrögð á stungustað

Viðbrögð á stungustað hafa komið fram við notkun ASPAVELI. Þú þarft að fá viðeigandi þjálfun í réttari innðælingartækni áður en þú gefur þér lyfið sjálf/ur.

Rannsóknæftirlit

Meðan á meðferð með ASPAVELI stendur mun læknirinn gera reglulegar athuganir, þar á meðal blóðrannsóknir til að mæla magn laktatdehýdrógenasa (LDH) og meta starfsemi nýrnanna og hann mun hugsanlega breyta skammtinum ef þörf krefur.

Áhrif á rannsóknaprófanir

Forðast skal notkun kísilprófefna við storkupróf þar sem þau geta valdið falskri lengingu á hlutavirkjuðum tromboplastíntíma (activated partial thromboplastin time, aPTT).

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað börnum yngri en 18 ára þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi þess og verkun hjá þessum hópi.

Notkun annarra lyfja samhliða ASPAVELI

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Konur á barneignaraldri

Áhrif lyfsins á ófætt barn eru ekki þekkt. Konum sem geta orðið þungar er ráðlagt að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í allt að 8 vikur eftir að meðferð lýkur. Leitið ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Meðganga/brjóstgjöf

ASPAVELI er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né við brjóstgjöf. Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Lyfið hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

ASPAVELI inniheldur sorbitól

Sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem hafa fengið þær upplýsingar hjá lækni að þeir séu með óþol fyrir ákveðnum sykrum eða hafa fengið greininguna arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem einstaklingur getur ekki brotið niður frúktósa, skulu ræða við læknum áður en lyfið er notað.

ASPAVELI inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á ASPAVELI

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Að minnsta kosti 2 vikur áður en meðferð með lyfinu er hafin, mun læknirinn fara yfir sjúkraskrárnar þínar og gæti gefið þér eina eða fleiri bólusetningar. Ef þú getur ekki fengið bólusetningu að minnsta kosti 2 vikur fyrir meðferð með ASPAVELI, mun læknirinn ávísá sýklalyfjum í 2 vikur eftir bólusetninguna til að draga úr hættu á sýkingu.

Skammtur

Ráðlagður upphafsskammtur fyrir fullorðna með PNH er 1.080 mg tvisvar í viku til viðbótar við skammtinn af C5-hemli sem tekinn er samkvæmt ávísun í 4 vikur. Þú átt að taka skammtinn tvisvar í viku á 1. degi og 4. degi hvernar meðferðarviku. Eftir 4 vikur áttu að hætta að taka C5-hemlinn.

Ekki má breyta skammti eða skammtabili nema í samráði við lækinn. Læknirinn gæti breytt skammtinum í 1.080 mg þriðja hvern dag (t.d. á degi 1, degi 4, degi 7, degi 10, degi 13 o.s.frv.) ef við á. Ef þú heldur að þú hafir gleymt skammti, skaltu hafa samband við lækinn eins fljótt og auðið er.

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

ASPAVELI er ætlað til gjafar sem innrennsli (dreypi) undir húð með innrennslisdælu.


Heilbrigðisstarfsmenn munu gefa þér fyrstu skammtana af lyfinu á heilsugæslustöð eða meðferðarstöð. Ef meðferðin gengur vel, gæti læknirinn rætt við þig um möguleikann á að þú gefir þér lyfið sjálf/ur heima við. Ef við á, mun heilbrigðisstarfsmaður kenna þér eða umönnunaraðila hvernig á að gefa innrennslið.

Innrennslishraði

Venjulegur innrennslistími er u.þ.b. 30 mínútur ef þú notar 2 innrennslisstaði eða u.þ.b. 60 mínútur ef þú notar einn stað. Hefja skal innrennslið tafarlaust (og ljúka því innan 2 klukkustunda frá því að sprautan var undirbúin) eftir að lyfið hefur verið dregið upp í sprautuna.

Notkunarleiðbeiningar

<p>Skref 1</p>	<p>Innrennslið undirbúið</p> <p>Áður en þú byrjar:</p> <ol style="list-style-type: none"> Taktu öskju með stöku hettuglasi úr kælinum. Geymdu hettuglasið í öskjunni við stofuhita og leyfðu því að hitna í u.þ.b. 30 mínútur. <ol style="list-style-type: none"> Ekki reyna að flýta upphituninni með því að nota örbylgjuofn eða annan hitagjafa. Finndu vel upplýst, slétt vinnusvæði eins og borð. Taktu til búnaðinn (mynd 1): <ol style="list-style-type: none"> Innrennslisdæla með sprautukerfi ásamt leiðbeiningum frá framleiðanda (ekki sýndar) Samrýmanleg sprauta C1. Yfirfærslunál EDA C2. Nálarlaus yfirfærslubúnaður til að draga lyf úr hettuglasinu D. Innrennslissett (ekki sýnt, mismunandi eftir leiðbeiningum frá framleiðanda tækisins) E. Innrennslisslanga og Y-tengi (ef þörf krefur) F. Nálabox G. Sprittþurrkur H. Grisja og límband eða gegnsæjar umbúðir <p>Hreinsaðu vinnusvæðið vandlega með sprittþurrku.</p> <p>Þvoðu hendurnar vandlega með sápu og vatni. Þurrkaðu hendurnar.</p>	<p>Mynd 1 Dæmi um búnað</p>
-----------------------	---	------------------------------------

Skref 2	Athugaðu hettuglasið og vökvann Taktu hettuglasið úr öskjunni. Skoðaðu vandlega vökvann í hettuglasinu. ASPAVELI er tær, litlaus eða svolítið gulleitur vökvi. Athugaðu hvort agnir eða litabreytingar séu til staðar (mynd 2). Ekki nota hettuglasið ef: <ul style="list-style-type: none">• Vökvinn virðist skýjaður, inniheldur agnir eða er dökkgulur.• Smellulokið vantar eða það er skemmt.• Komið er fram yfir fyrningardagsetninguna (EXP) á merkimiðanum.	Mynd 2  A grayscale illustration showing a hand holding a small, clear glass vial with a black stopper. The hand is positioned to hold the vial from the sides, with the thumb and index finger gripping the top edge of the stopper. The vial is held upright and is the central focus of the image.
--------------------	--	---

**Skref
3**

Undirbúðu og fylltu sprautuna

Fjarlægðu smellulokið af hettuglasinu til að afhjúpa miðhluta gráa gúmmítappans á hettuglasinu (mynd 3). Fleygðu lokinu. Hreinsaðu tappann með nýrri sprittþurrku og leyfðu honum að þorna.

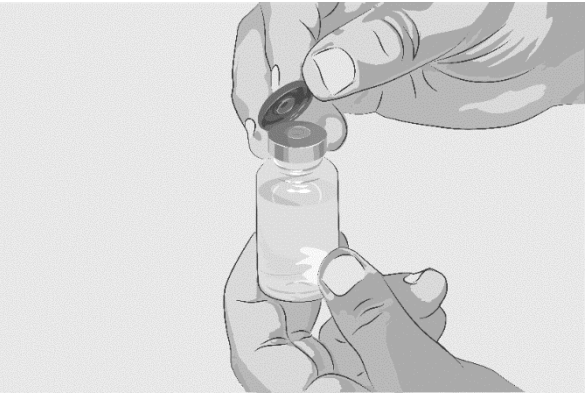
Valkostur 1: Ef þú notar nálarlausan yfirfærslubúnað (eins og millistykki fyrir hettuglas) skaltu fylgja leiðbeiningum frá framleiðanda búnaðarins.

EDA

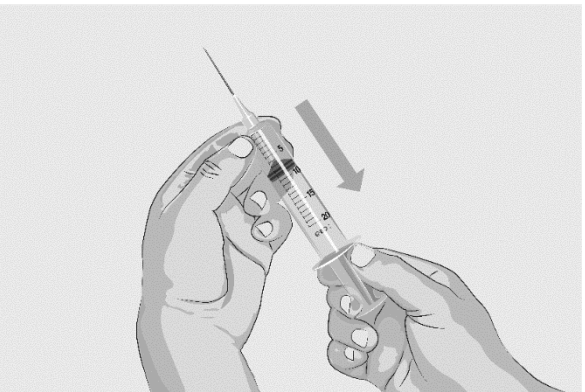
Valkostur 2: Ef yfirfærslan er framkvæmd með yfirfærslunál og sprautu, skaltu fylgja leiðbeiningunum hér fyrir neðan:

- A. Festu sæfða yfirfærslunál við sæfða sprautu.
- B. Dragðu stimpilinn út til að fylla sprautuna af lofti, sem ætti að vera u.þ.b. 20 ml (mynd 4).
- C. Gakktu úr skugga um að hettuglasið sé í uppréttri stöðu. EKKI snúa hettuglasinu á hvolf. Þrýstu loftfylltri sprautunni með áfastri yfirfærslunálinni í gegnum miðjuna á tappa hettuglassins.
- D. Oddur yfirfærslunálarinnar á ekki að fara ofan í lausnina til að hindra að loftbólur myndist. (mynd 5).
- E. Þrýstu loftinu varlega úr sprautunni ofan í hettuglasið. Loftinu er þannig dælt úr sprautunni ofan í hettuglasið.
- F. Snúðu hettuglasinu á hvolf (mynd 6).

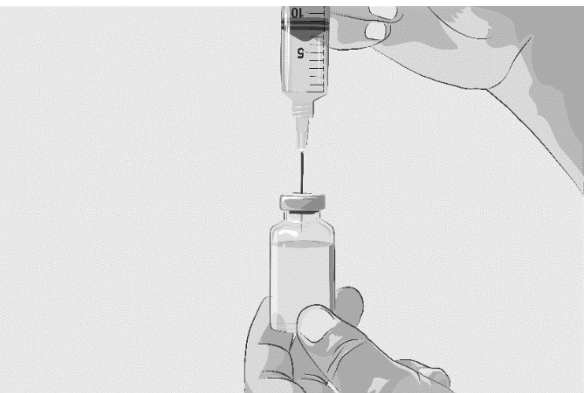
Mynd 3



Mynd 4

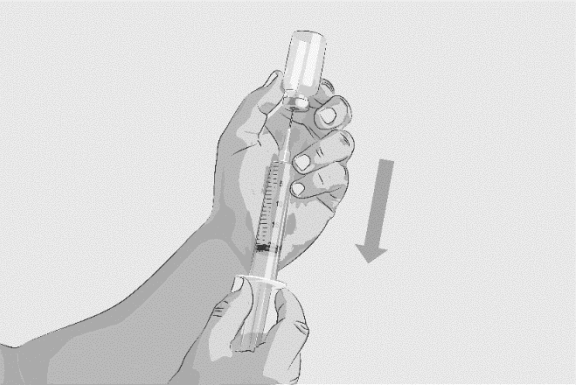
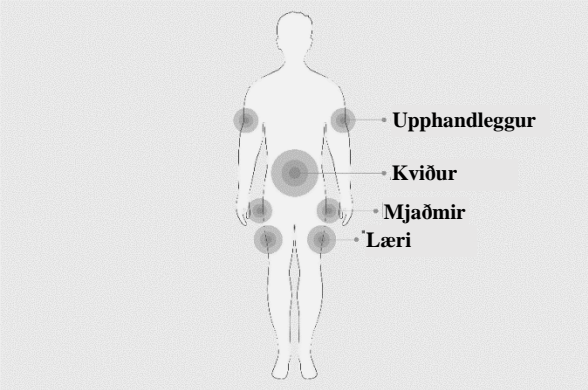



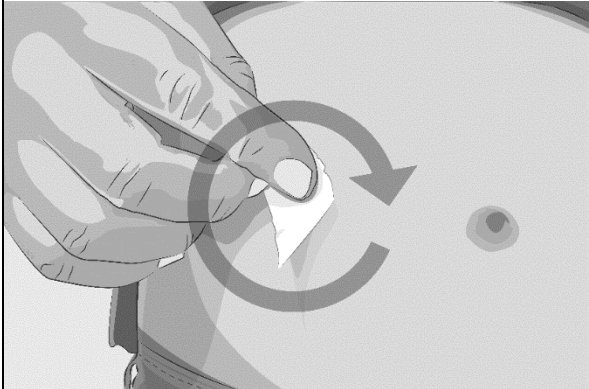
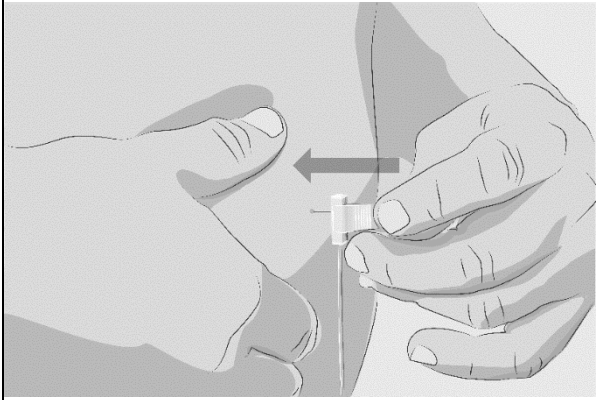
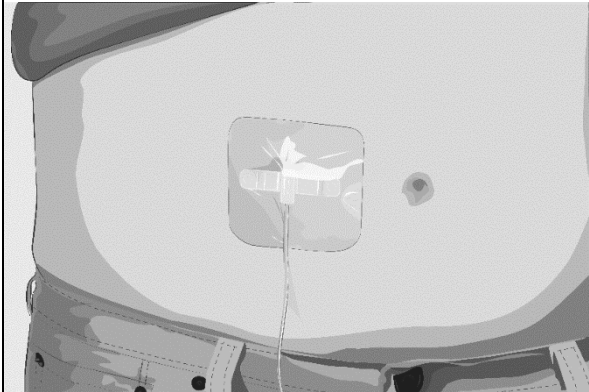
Mynd 5




Mynd 6



	<p>G. Á meðan oddur yfirfærslunálarinnar er í lausninni, skaltu toga hægt í stimpilinn til að fylla sprautuna með öllum vökvanum (mynd 7).</p> <p>H. Taktu fylltu sprautuna og yfirfærslunálina úr hettuglasinu.</p> <p>I. Ekki setja lokið aftur á yfirfærslunálina. Skrúfaðu nálina af og fleygðu henni í nálaboxið.</p>	<p>Mynd 7</p> 
<p>Skref 4</p>	<p>Undirbúðu innrennslisdæluna með sprautukerfi og slönguna Safnaðu saman búnaði fyrir innrennslisdæluna og fylgdu leiðbeiningum frá framleiðanda tækisins til að undirbúa dæluna og slönguna.</p>	
<p>Skref 5</p>	<p>Undirbúðu innrennslisstaðinn</p> <p>A. Veldu svæði á kvið (að undanskildu fimm sentimetra svæði umhverfis naflann), lærum, mjóðmum eða upphandleggjum fyrir innrennslid (mynd 8).</p> <p>B. Notaðu aðra staði en þá sem þú notaðir fyrir síðasta innrennslu. Ef um er að ræða marga innrennslisstaði, þarf að vera a.m.k. 7,5 cm bil á milli þeirra. Skiptu um innrennslisstað fyrir hvert innrennslu (mynd 9).</p> <p>C. Forðastu eftirfarandi innrennslisstaði:</p> <ol style="list-style-type: none"> Ekki gefa innrennslid á stöðum þar sem húðin er viðkvæm, marin, rauð eða hörð. Forðastu húðflúr, ör eða slit. 	<p>Mynd 8</p>  <p>Mynd 9</p>  <p>Með a.m.k. 7,5 cm millibili</p>

	<p>D. Hreinsaðu húðina á hverjum innrennslisstað með nýrri sprittþurrku, byrjaðu í miðjunni og hreinsaðu út á við með hringlaga hreyfingu (mynd 10).</p> <p>E. Leyfðu húðinni að þorna.</p>	<p>Mynd 10</p> 
<p>Skref 6</p>	<p>Komdu innðælingarnálinni fyrir og festu hana</p> <p>A. Klíptu í húðina umhverfis innrennslisstaðinn (þar sem þú ætlar að setja nálina) með þumalfingri og vísifingri. Stingdu nálinni í húðina (mynd 11). Fylgdu leiðbeiningunum frá framleiðanda tækisins hvað varðar horn nálarinnar.</p> <p>B. Festu nálina með sæfðri grisju og límbandi eða gagnsæjum umbúðum sem settar eru yfir innrennslisstaðinn (mynd 12).</p>	<p>Mynd 11</p>  <p>Mynd 12</p> 
<p>Skref 7</p>	<p>Hefjið innrennslíð Fylgdu leiðbeiningunum frá framleiðanda tækisins um hvernig hefja skuli innrennslíð. Hefja skal innrennslíð tafarlaust eftir að lausnin hefur verið dregin upp í sprautuna.</p>	
<p>Skref 8</p>	<p>Ljúkið innrennslínu Fylgdu leiðbeiningunum frá framleiðanda tækisins um hvernig ljúka skuli innrennslínu.</p>	
<p>Skref 9</p>	<p>Skráið innrennslíð Skráðu meðferðina samkvæmt fyrirmælum heilbrigðisstarfsmannsins.</p>	

<p>Skref 10</p>	<p>Gangið frá</p> <p>A. Þegar innrennslinu er lokið, skaltu fjarlægja umbúðirnar og draga nálina hægt út. Settu nýjar umbúðir á innrennslisstaðinn.</p> <p>B. Aftengdu innrennslissettið frá dælunni og fargaðu því í nálaboxið (mynd 13).</p> <p>C. Fargaðu öllum notuðum einnota búnaði sem og öllu ónotuðu lyfi og tóma hettuglasinu samkvæmt ráðleggingum heilbrigðisstarfsmannsins.</p> <p>D. Hreinsaðu og geymdu innrennslisdæluna með sprautukerfi samkvæmt leiðbeiningum framleiðanda tækisins.</p>	<p>Mynd 13</p> 
------------------------	--	--

Ef gleymist að nota ASPAVELI

Ef þú gleymir skammti skaltu nota hann eins fljótt og auðið er, notaðu síðan næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef hætt er að nota ASPAVELI

PNH er ævilangur sjúkdómur og því er búist við að þú notir lyfið í langan tíma. Ef þú vilt hætta að nota lyfið, skaltu fyrst ráðfæra þig við lækinn. Ef þú hættir skyndilega að taka lyfið, gætir þú átt á hættu að einkennin versni.

Ef lækirinn ákveður að hætta meðferð með lyfinu, skaltu fylgja leiðbeiningum hans um hvernig á að hætta notkun þess. Lækirinn mun fylgjast náið með þér í a.m.k. 8 vikur eftir að meðferð lauk með tilliti til teikna um eyðingu rauðra blóðkorna (blóðrauðalos) af völdum PNH. Einkenni eða vandamál sem geta komið fram vegna eyðingu rauðra blóðkorna eru meðal annars:

- þreyta
- mæði
- blóð í þvagi
- verkur á magasvæði (kvið)
- fækkun rauðra blóðkorna
- blóðtappar (segamyndun)
- kyngingarerfiðleikar
- rístruflun hjá körlum

Hafðu samband við lækinn ef þú ert með einhver af þessum einkennum.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Lækirinn mun ræða við þig um hugsanlegar aukaverkanir og útskýra áhættuna og ávinninginn af ASPAVELI áður en meðferðin er hafin.

Alvarlegasta aukaverkunin er alvarleg sýking.

Ef þú finnur fyrir einhverjum einkennum um sýkingu (sjá kafla 2 „Einkenni um sýkingu“), skaltu tafarlaust láta lækinn vita.

Ef þú ert ekki viss um hvað aukaverkanirnar hér fyrir neðan eru, skaltu biðja lækinn um að útskýra þær fyrir þér.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Viðbrögð á stungustað: Þau geta m.a. verið roði, bólga, kláði, mar og verkur. Þessi viðbrögð hverfa venjulega innan fárra daga.
- Sýking í nefi, hálsi eða öndunarvegi (sýking í efri hluta öndunarvegjar)
- Niðurgangur
- Eyðing rauðra blóðkorna (blóðrauðalos)
- Magaverkur (kviðverkur)
- Höfuðverkur
- Þreyta
- Hiti eða hár hiti (sótthiti)
- Hósti
- Þvagfærasýking
- Vandamál tengd skyldubundnum bólusetningum
- Sundl
- Verkur í handlegg og fótlegg (verkur í útlimum)
- Liðverkir
- Bakverkur
- Ógleði

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Viðbrögð á stungustað eins og roði eða hörðnun húðar
- Sýking í eyra, munnni eða húð
- Verkur í hálsi
- Fækkun blóðflagna í blóðinu (blóðflagnafæð) sem getur valdið blæðingu eða marblettum sem myndast auðveldar en venjulega
- Blóðnasir
- Roði í húð (roðapöt)
- Vöðvaverkir
- Sýking í maga og görnum sem getur valdið vægri eða verulegri ógleði, uppköstum, krömpum, niðurgangi (sýking í meltingarvegi)
- Hækkun gildi á lifrarprófi
- Öndunarerfiðleikar (mæði)
- Lækkun kalíums í blóði (blóðkalíumlækkun)
- Fækkun hvíttra blóðkorna (daufkyrningafæð)
- Skert nýrnastarfsemi
- Kvíði
- Breyttur litur á þvagi
- Hár blóðþrýstingur
- Vöðvakrampar
- Stíflað nef
- Úbrot
- Sýking í blóði (sýklasótt)
- Sveppasýking
- Sýking í öndunarvegi
- Veirusýking
- Bakteríusýking
- Vogrís

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- COVID-19
- Leghálssbólga
- Sýking í nára
- Graftarpokar í nefi (graftarkýli í nefi)
- Veirusýking í auga (augnristill)
- Lungnabólga
- Gersveppasýking í leggöngum (hvítsveppasýking í sköpum og leggöngum)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á ASPAVELI

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C - 8°C).
- Geymið hettuglasið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

ASPAVELI inniheldur

Virka innihaldsefnið er pegcetacoplan 1.080 mg (54 mg/ml í 20 ml hettuglasi).

Önnur innihaldsefni eru sorbitól (E 420) (sjá kafla 2 „ASPAVELI inniheldur sorbitól“), ísedik, natríumasetatríhýdrat (sjá kafla 2 „ASPAVELI inniheldur natríum“), natríumhýdroxíð (sjá kafla 2 „ASPAVELI inniheldur natríum“) og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti ASPAVELI og pakkningastærðir

ASPAVELI er tær, litlaus eða svolítið gulleit lausn til innrennslis undir húð (54 mg/ml í 20 ml hettuglasi). Ekki má nota lausnir sem eru skýjaðar eða innihalda agnir eða litabreytingar.

Pakkningastærðir

ASPAVELI kemur í pakkningu með 1 hettuglasi eða fjölpakkningu með 1 x 8 hettuglösum.

Athugið að sprittþurrkur, nálar og annar búnaður fylgir ekki með í pakkningunni.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður .

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.