▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ASPAVELI 1 080 mg Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 20-ml-Durchstechflasche enthält 1 080 mg Pegcetacoplan.
Jeder ml enthält 54 mg Pegcetacoplan.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml enthält 41 mg Sorbitol.
Jede Durchstechflasche enthält 820 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Klare, farblose bis leicht gelbliche wässrige Lösung mit pH 5,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ASPAVELI wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie muss unter der Aufsicht eines Arztes, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen besitzt, eingeleitet werden. Eine Selbstverabreichung und häusliche Infusion sollten bei Patienten erwogen werden, die die Therapie in erfahrenen Behandlungszentren gut vertragen haben. Die Entscheidung über die Möglichkeit einer Selbstverabreichung und häuslicher Infusionen ist nach Beurteilung und Empfehlung des behandelnden Arztes zu treffen.

Dosierung

Pegcetacoplan kann von medizinischem Fachpersonal gegeben oder vom Patienten oder von einer Betreuungsperson nach entsprechender Unterweisung verabreicht werden.

Pegcetacoplan wird zweimal wöchentlich als subkutane Infusion von 1 080 mg mit einer handelsüblichen Spritzeninfusionspumpe oder einem Verabreichungssystem zur Anwendung am Körper (On-Body-Delivery-System), die bzw. das Dosen von bis zu 20 ml abgeben kann, verabreicht. Die zweimal wöchentliche Dosis muss an Tag 1 und Tag 4 jeder Behandlungswoche verabreicht werden.

PNH ist eine chronische Erkrankung, und es wird empfohlen, die Behandlung mit ASPAVELI lebenslang fortzusetzen, es sei denn, ein Absetzen dieses Arzneimittels ist klinisch angezeigt (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die von einem C5-Inhibitor auf ASPAVELI umgestellt werden
In den ersten 4 Wochen wird Pegcetacoplan als zweimal wöchentliche subkutane Dosen von 1 080 mg zusätzlich zur aktuellen Dosis des C5-Inhibitors des Patienten verabreicht, um das Risiko für eine Hämolyse bei abruptem Absetzen der Behandlung zu minimieren. Nach 4 Wochen muss der Patient den C5-Inhibitor absetzen und anschließend die Behandlung als Monotherapie mit ASPAVELI fortsetzen.

Die Umstellung von anderen Komplementinhibitoren als Eculizumab wurde nicht untersucht. Das Absetzen anderer Komplementinhibitoren vor Erreichen des Steady-State von Pegcetacoplan sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

Dosisanpassung
Das Dosierungsschema kann auf 1 080 mg alle drei Tage geändert werden (z. B. Tag 1, Tag 4, Tag 7, Tag 10, Tag 13 usw.), wenn ein Patient einen Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel von mehr als dem 2-Fachen der oberen Normgrenze (ULN, *upper limit of normal*) hat. Im Falle einer Dosiserhöhung sollte der LDH-Spiegel über mindestens 4 Wochen zweimal wöchentlich kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Versäumte Dosis
Wenn eine Dosis von Pegcetacoplan versäumt wird, sollte sie so bald wie möglich nachgeholt werden. Anschließend sollte das normale Behandlungsintervall wieder eingehalten werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Obwohl in klinischen Studien keine altersbedingten Unterschiede erkennbar waren, reicht die Anzahl der Patienten im Alter ab 65 Jahren nicht aus, um festzustellen, ob sie anders als jüngere Patienten reagieren. Es gibt keine Hinweise darauf, dass besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Behandlung von älteren Menschen erforderlich sind.

Nierenfunktionsstörung
Eine schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik (PK) von Pegcetacoplan; daher ist keine Dosisanpassung von Pegcetacoplan bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung erforderlich. Es liegen keine Daten über die Anwendung von Pegcetacoplan bei Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz vor (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pegcetacoplan bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht; es wird jedoch keine Dosisanpassung empfohlen, da nicht davon ausgegangen wird, dass eine Leberfunktionsstörung die Clearance von Pegcetacoplan beeinflusst.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von ASPAVELI bei Kindern mit PNH im Alter von 0 bis < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Dieses Arzneimittel darf bei Kindern im Alter von < 12 Jahren nicht angewendet werden, da keine präklinischen Sicherheitsdaten für diese Altersgruppe vorliegen.

Art der Anwendung

ASPAVELI darf nur durch subkutane Infusion mithilfe einer handelsüblichen Spritzeninfusionspumpe oder eines On-Body-Delivery-Systems verabreicht werden.

Dieses Arzneimittel kann von den Patienten selbst verabreicht werden. Vor Beginn einer Selbstverabreichung muss der Patient von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal in Bezug auf die Infusionstechnik, die Verwendung einer Spritzeninfusionspumpe oder eines On-Body-Delivery-Systems, das Führen eines Therapieprotokolls, die Erkennung möglicher Nebenwirkungen und die Maßnahmen, die im Falle von Nebenwirkungen zu ergreifen sind, unterwiesen werden.

- Bei Verwendung einer Spritzeninfusionspumpe ist ASPAVELI durch eine subkutane Infusion in das Abdomen, die Oberschenkel, die Hüfte oder die Oberarme zu verabreichen. Die Infusionsstellen sollten regelmäßig gewechselt werden und mindestens 7,5 cm voneinander entfernt sein. Die Infusionsdauer beträgt etwa 30 Minuten (bei Infusion an zwei Stellen) bzw. etwa 60 Minuten (bei einer Infusionsstelle).
- Bei Verwendung eines On-Body-Delivery-Systems ist ASPAVELI in das Abdomen zu verabreichen. Die Infusionsstelle sollte gemäß der Anleitung des Herstellers regelmäßig gewechselt werden. Die patientenindividuelle Infusionsdauer beträgt typischerweise 30 bis 60 Minuten.

Die Infusion in Areale, in denen die Haut empfindlich, verletzt, gerötet oder verhärtet ist, muss vermieden werden. Die Infusion an Stellen mit Tattoos, Narben oder Dehnungsstreifen muss vermieden werden. Die Infusion muss sofort nach Aufziehen dieses Arzneimittels in die Spritze begonnen werden. Die Verabreichung muss innerhalb von 2 Stunden nach Vorbereitung der Spritze erfolgen. Hinweise zur Zubereitung und Infusion des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Pegcetacoplan oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Eine Therapie mit Pegcetacoplan darf nicht eingeleitet werden bei Patienten:
- mit nicht ausgeheilter Infektion mit bekapselten Bakterien wie *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* (siehe Abschnitt 4.4).
- ohne aktuellen Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae,* es sei denn, sie erhalten eine geeignete Antibiotikaprophylaxe bis zwei Wochen nach der Impfung (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere Infektionen mit bekapselten Bakterien

Die Anwendung von Pegcetacoplan kann Patienten für schwerwiegende Infektionen mit bekapselten Bakterien wie *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* prädisponieren. Zur Verringerung dieses Infektionsrisikos müssen alle Patienten mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Pegcetacoplan gemäß den geltenden nationalen Richtlinien gegen diese Bakterien geimpft werden, es sei denn, das Risiko durch das Aufschieben der Therapie überwiegt gegenüber dem Risiko für die Entwicklung einer Infektion.

Patienten mit bekannter Impfanamnese
Vor der Behandlung mit Pegcetacoplan ist bei Patienten mit bekannter Impfanamnese sicherzustellen, dass die Patienten Impfstoffe gegen bekapselte Bakterien, darunter *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* Serotypen A, C, W, Y und B sowie *Haemophilus influenzae* Typ B in den letzten 2 Jahren vor Beginn der Therapie mit Pegcetacoplan erhalten haben.

Patienten ohne bekannte Impfanamnese
Bei Patienten ohne bekannte Impfanamnese müssen die erforderlichen Impfungen mindestens zwei Wochen vor Erhalt der ersten Dosis von Pegcetacoplan verabreicht werden. Falls eine sofortige Therapie angezeigt ist, müssen die erforderlichen Impfstoffe so bald wie möglich verabreicht werden, und der Patient muss bis zwei Wochen nach der Impfung mit geeigneten Antibiotika behandelt werden.

Überwachung der Patienten auf schwerwiegende Infektionen
Eine Impfung ist unter Umständen nicht ausreichend, um eine schwerwiegende Infektion zu verhindern. Die offiziellen Richtlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten. Alle Patienten sind auf Frühzeichen von Infektionen mit bekapselten Bakterien wie *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* zu überwachen, bei Infektionsverdacht sofort zu untersuchen und bei Bedarf mit geeigneten Antibiotika zu behandeln. Die Patienten müssen über diese Anzeichen und Symptome informiert und angewiesen werden, sich gegebenenfalls unverzüglich in ärztliche Behandlung zu begeben. Ärzte müssen den Nutzen und die Risiken von Pegcetacoplan mit den Patienten besprechen.

Überempfindlichkeit

Es sind Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet worden. Falls eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion (einschließlich Anaphylaxie) auftritt, muss die Infusion von Pegcetacoplan unverzüglich abgebrochen und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Bei subkutaner Anwendung von Pegcetacoplan sind Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten angemessen in der richtigen Injektionstechnik unterwiesen werden.

Labordiagnostische Überwachung von PNH

Patienten mit PNH, die Pegcetacoplan erhalten, sollten regelmäßig auf Anzeichen und Symptome einer Hämolyse überwacht werden, u. a. durch Messung des LDH-Spiegels, und gegebenenfalls kann eine Dosisanpassung innerhalb des empfohlenen Dosierungsschemas erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Auswirkungen auf Labortests

Es können Interferenzen zwischen Silica-Reagenzien in Gerinnungsprofilen und Pegcetacoplan auftreten, die zu künstlich verlängerter aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT) führen; daher ist die Verwendung von Silica-Reagenzien in Gerinnungstests zu vermeiden.

Abbruch der PNH-Therapie

Wenn Patienten mit PNH die Behandlung mit Pegcetacoplan abbrechen, müssen sie engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer schwerwiegenden intravasalen Hämolyse überwacht werden. Eine schwerwiegende intravasale Hämolyse ist an erhöhten LDH-Spiegeln in Verbindung mit plötzlicher Abnahme der PNH-Klongröße oder des Hämoglobins oder Wiederauftreten von Symptomen wie Ermüdung, Hämoglobinurie, Abdominalschmerzen, Dyspnoe, ein schwerwiegendes unerwünschtes vaskuläres Ereignis (einschließlich Thrombose), Dysphagie oder Erektionsstörung erkennbar. Wenn ein Absetzen dieses Arzneimittels erforderlich ist, sollte eine alternative Therapie in Betracht gezogen werden. Falls nach dem Absetzen eine schwerwiegende Hämolyse auftritt, sind folgende Verfahren/Therapien in Erwägung zu ziehen: Bluttransfusion (Erythrozytenkonzentrat), Austauschtransfusion, Antikoagulation oder Kortikosteroide. Patienten sind nach der letzten Dosis über mindestens acht Wochen, was mehr als 5 Halbwertszeiten dieses Arzneimittels entspricht und genug Zeit zur Elimination des Arzneimittels bietet (siehe Abschnitt 5.2), engmaschig auf eine schwerwiegende Hämolyse und andere Reaktionen zu überwachen. Außerdem ist ein langsames Ausschleichen in Betracht zu ziehen.

Verhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter

Es wird empfohlen, dass Frauen im gebärfähigen Alter zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden, um eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Pegcetacoplan und eines Zeitraums von mindestens acht Wochen nach der letzten Dosis von Pegcetacoplan zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.6).

Akkumulierung von Polyethylenglykol (PEG)

ASPAVELI ist ein PEGyliertes Arzneimittel. Die potenziellen Langzeitwirkungen der PEG-Akkumulation in den Nieren, im Plexus choroideus des Gehirns und in anderen Organen sind nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3). Regelmäßige Laboruntersuchungen der Nierenfunktion werden empfohlen.

Schulungsmaterial

Alle Ärzte, die beabsichtigen, ASPAVELI zu verschreiben, müssen sicherstellen, dass sie das Schulungsmaterial für Ärzte erhalten haben und mit ihm vertraut sind. Die Ärzte müssen den Nutzen und die Risiken von ASPAVELI mit den Patienten besprechen und ihnen das Informationspaket für Patienten sowie den Patientenausweis aushändigen. Die Patienten sind anzuweisen, sich umgehend in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn Anzeichen oder Symptome einer schweren Infektion oder Überempfindlichkeitsreaktion während der Therapie mit ASPAVELI bei ihnen auftreten, insbesondere wenn diese auf eine Infektion mit bekapselten Bakterien hindeuten.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Sorbitolgehalt
ASPAVELI 1 080 mg enthält 820 mg Sorbitol pro Durchstechflasche.

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten/sich selbst verabreichen.

Natriumgehalt
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Basierend auf *In-vitro*-Daten hat Pegcetacoplan ein geringes Potenzial für klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Es wird empfohlen, dass Frauen im gebärfähigen Alter zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden, um eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Pegcetacoplan und eines Zeitraums von mindestens acht Wochen nach der letzten Dosis von Pegcetacoplan zu vermeiden. Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, kann die Anwendung von Pegcetacoplan nach Abklärung der Risiken und des Nutzens in Betracht gezogen werden (siehe Schwangerschaft).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Pegcetacoplan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Pegcetacoplan während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pegcetacoplan in die Muttermilch übergeht. Ob die Möglichkeit besteht, dass gestillte Kinder den Wirkstoff aufnehmen und zu Schaden kommen, ist nicht bekannt. Tierdaten deuten auf eine geringfügige Ausscheidung (weniger als 1 %, pharmakologisch unbedeutend) von Pegcetacoplan in die Muttermilch bei Affen hin (siehe Abschnitt 5.3). Es ist unwahrscheinlich, dass es bei einem gestillten Kind zu einer klinisch relevanten Exposition kommt.

Es wird empfohlen, das Stillen während der Behandlung mit Pegcetacoplan einzustellen.

Fertilität

Es liegen keine Tier- oder Humandaten zur Wirkung von Pegcetacoplan auf die Fertilität vor. In Toxizitätsstudien wurden keine mikroskopischen Anomalien in männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsorganen von Affen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ASPAVELI hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Pegcetacoplan behandelt wurden, waren Reaktionen an der Injektionsstelle: Erythem an der Injektionsstelle, Juckreiz an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Schmerz an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle. Weitere Nebenwirkungen, die in klinischen Studien bei mehr als 10 % der Patienten berichtet wurden, waren Infektion der oberen Atemwege, Diarrhoe, Hämolyse, Abdominalschmerz, Kopfschmerzen, Ermüdung, Fieber, Husten, Harnwegsinfektion, Impfkomplikation, Schmerz in einer Extremität, Schwindelgefühl, Arthralgie und Rückenschmerzen. Die zumeist beobachteten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Hämolyse und Sepsis.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die in den klinischen Studien mit Pegcetacoplan bei Patienten mit PNH und nach der Markteinführung beobachtet wurden. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet, wobei die folgende Konvention zugrunde gelegt wird: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

Aufgrund seines Wirkmechanismus kann die Anwendung von Pegcetacoplan das Risiko für Infektionen möglicherweise erhöhen, insbesondere Infektionen durch bekapselte Bakterien, einschließlich *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* Typen A, C, W, Y und B sowie *Haemophilus influenzae* (siehe Abschnitt 4.4). In Studie APL2-302 wurde keine durch bekapselte Bakterien verursachte schwere Infektion berichtet. 48 Patienten wiesen in der Studie eine Infektion auf. Die häufigsten Infektionen bei mit Pegcetacoplan behandelten Patienten während der Studie APL2-302 waren Infektionen der oberen Atemwege (28 Fälle, 35 %). Die

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die in klinischen Studien[1] und nach der Markteinführung beobachtet wurden

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektion der oberen Atemwege Harnwegsinfektion
	Häufig	Sepsis[2] COVID-19 Gastrointestinalinfektion Pilzinfektion Hautinfektion Orale Infektion Ohrinfektion Infektion Atemwegsinfektion Virusinfektion Bakterielle Infektion Vaginalinfektion Augeninfektion
	Gelegentlich	Zervizitis Infektion der Leiste Pneumonie Abszess der Nase Tuberkulose Candidose des Ösophagus COVID-19-Lungenentzündung Analabszess
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Hämolyse
	Häufig	Thrombozytopenie Neutropenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypokaliämie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen Schwindelgefühl
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Husten
	Häufig	Dyspnoe Epistaxis Schmerzen im Oropharynx Nasenverstopfung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Abdominalschmerz Diarrhoe
	Häufig	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Erythem Ausschlag Urtikaria[3]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie Rückenschmerzen Schmerz in einer Extremität
	Häufig	Myalgie Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Akute Nierenschädigung Chromaturie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Erythem an der Injektionsstelle Juckreiz an der Injektionsstelle Schwellung an der Injektionsstelle Hämatom an der Injektionsstelle Ermüdung Fieber Schmerz an der Injektionsstelle
	Häufig	Reaktion an der Injektionsstelle Verhärtung an der Injektionsstelle
Untersuchungen	Häufig	Alanin-Aminotransferase erhöht Bilirubin erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Sehr häufig	Impfkomplikation[4]

[1] Studien APL2-308, APL2-302, APL2-202, APL2-CP-PNH-204 und APL-CP0514 zu Patienten mit PNH.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle

Sofern angemessen, sind medizinisch ähnliche Begriffe anhand eines ähnlichen medizinischen Konzepts gruppiert.
[2] Sepsis beinhaltet einen Fall eines septischen Schocks.
[3] Geschätzt anhand der Daten aus klinischen Studien und nach der Markteinführung.
[4] Impfkomplikationen hingen mit den obligatorischen Impfungen zusammen.

meisten Infektionen, die bei mit Pegcetacoplan behandelten Patienten während der Studie APL2-302 berichtet wurden, waren nicht schwerwiegend und überwiegend von leichter Ausprägung. 10 Patienten wiesen als schwerwiegend berichtete Infektionen auf, darunter ein Patient, der aufgrund einer COVID-19-Erkrankung starb. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen waren Sepsis (3 Fälle) (die bei einem Patienten zum Absetzen von Pegcetacoplan führte) und Gastroenteritis (3 Fälle), die in allen Fällen wieder abklangen. 11 Patienten wiesen in der Studie APL2-308 eine Infektion auf. Mit einer Ausnahme wurden alle Infektionen als leicht oder mäßig schwer berichtet. Ein Patient, der eine Infektion hatte, entwickelte einen septischen Schock und starb.

Hämolyse
19 Fälle von Hämolyse wurden bei mit Pegcetacoplan behandelten Patienten während der Studie APL2-302 berichtet. 7 Fälle waren schwerwiegend und in 5 Fällen führte dies zum Absetzen von Pegcetacoplan, bei 10 Patienten wurde die Pegcetacoplan-Dosis erhöht. Während der Studie APL2-308 traten bei den mit Pegcetacoplan behandelten Patienten 3 Fälle von Hämolyse auf. Keiner dieser Fälle wurde als schwerwiegend berichtet oder führte zum Absetzen von Pegcetacoplan. Bei allen 3 Patienten wurde die Pegcetacoplan-Dosis erhöht.

Immunogenität
Die Inzidenz von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) (serokonvertierte ADA oder Verstärkung der vorbestehenden ADA-Konzentration) war niedrig, und wenn ADA nachweisbar waren, hatten diese keine spürbare Auswirkung auf die PK/PD, die Wirksamkeit oder das Sicherheitsprofil von Pegcetacoplan. Während der Studien APL2-302 und APL2-308 wurde bei 3 von 126 Patienten, die Pegcetacoplan erhielten, das Vorliegen von Anti-Pegcetacoplan-Peptid-Antikörpern nachgewiesen. Alle 3 Patienten wurden außerdem positiv für neutralisierende Antikörper (NAb) getestet. Die NAb-Reaktion hatte keine erkennbare Auswirkung auf die PK oder die klinische Wirksamkeit. 18 von 126 Patienten entwickelten Anti-PEG-Antikörper; in 9 Fällen handelte es sich um eine Serokonversion, und bei 9 Patienten handelte es sich um eine durch die Behandlung verstärkte Reaktion.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen über

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Es wurden bisher keine Fälle von Überdosierung berichtet. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf eventuelle Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine entsprechende symptomatische Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Komplementinhibitoren, ATC-Code: L04AJ03

Wirkmechanismus

Pegcetacoplan ist ein symmetrisches Molekül aus zwei identischen Pentadekapeptiden, die kovalent an die Enden eines linearen PEG-Moleküls mit 40 kDa gebunden sind. Die Peptidanteile binden das Komplementprotein C3 und üben eine breite Hemmwirkung auf die Komplementkaskade aus. Der 40-kDa-PEG-Anteil verleiht dem Molekül eine verbesserte Löslichkeit und längere Verweilzeit im Körper nach Verabreichung des Arzneimittels.

Pegcetacoplan bindet mit hoher Affinität an das Komplementprotein C3 und dessen Aktivierungsfragment C3b, wodurch es die Spaltung von C3 und die Bildung von nachgeschalteten Effektoren der Komplementaktivierung reguliert. Bei PNH wird die extravasale Hämolyse (EVH) durch C3b-Opsonisierung ausgelöst, während die intravasale Hämolyse (IVH) durch den nachgeschalteten Membranangriffskomplex (MAC) vermittelt wird. Pegcetacoplan übt eine breite Regulation der Komplementkaskade aus, indem es proximal zu sowohl der C3b- als auch der MAC-Bildung wirkt und dadurch die Mechanismen kontrolliert, die zur EVH und IVH führen.

Pharmakodynamische Wirkungen

In der Studie APL2-302 stieg die mittlere C3-Konzentration in der Pegcetacoplan-Gruppe von einem Ausgangswert von 0,94 g/l auf 3,83 g/l in Woche 16 und verblieb auf diesem Niveau bis Woche 48. In der Studie APL2-308 stieg die mittlere C3-Konzentration von einem Ausgangswert von 0,95 g/l auf 3,56 g/l in Woche 26.

In der Studie APL2-302 stieg der mittlere prozentuale Anteil an PNH-Typ-II- + PNH-Typ-III-Erythrozyten von einem Ausgangswert von 66,80 % auf 93,85 % in Woche 16 und verblieb auf diesem Niveau bis Woche 48. In der Studie APL2-308 stieg der mittlere prozentuale Anteil an PNH-Typ-II- + PNH-Typ-III-Erythrozyten von einem Ausgangswert von 42,4 % auf 90,0 % in Woche 26.

In der Studie APL2-302 sank der mittlere prozentuale Anteil an PNH-Typ-II- + PNH-Typ-III-Erythrozyten mit C3-Ablagerung von einem Ausgangswert von 17,73 % auf 0,20 % in Woche 16 und verblieb auf diesem Niveau bis Woche 48. In der Studie APL2-308 sank der mittlere prozentuale Anteil an PNH-Typ-II- + PNH-Typ-III-Erythrozyten mit C3-Ablagerung von einem Ausgangswert von 2,85 % auf 0,09 % in Woche 26.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan bei Patienten mit PNH wurde in zwei offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien untersucht: In Studie APL2-302 an Patienten, die bereits mit einem Komplementinhibitor vorbehandelt waren, und in Studie APL2-308 an Patienten, die zuvor mit keinem Komplementinhibitor behandelt wurden. In beiden Studien lag die Dosis von Pegcetacoplan bei zweimal wöchentlich 1 080 mg. Bei Bedarf konnte die Dosis von ASPAVELI auf 1 080 mg alle 3 Tage angepasst werden.

Studie an erwachsenen Patienten, die bereits mit einem Komplementinhibitor vorbehandelt waren (APL2-302)

Bei der Studie APL2 302 handelte es sich um eine offene, randomisierte Studie mit einem aktiven, Vergleichspräparat-kontrollierten Zeitraum von 16 Wochen, gefolgt von einem 32-wöchigen offenen Zeitraum (OLP). Diese Studie rekrutierte Patienten mit PNH, die mindestens in den letzten drei Monaten mit einer stabilen Dosis von Eculizumab behandelt worden waren und Hämoglobin-Spiegel von < 10,5 g/dl aufwiesen. Die für die Studie geeigneten Patienten durchliefen eine 4-wöchige Vorlaufphase, während der sie Pegcetacoplan 1 080 mg subkutan zweimal wöchentlich zusätzlich zu ihrer aktuellen Dosis von Eculizumab erhielten. Anschließend wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, um für die Dauer der 16-wöchigen randomisierten, kontrollierten Phase (RCP) entweder 1 080 mg Pegcetacoplan zweimal wöchentlich oder ihre aktuelle Dosis von Eculizumab zu erhalten. Die Randomisierung war stratifiziert auf Basis der Anzahl an Transfusionen von Erythrozytenkonzentrat in den letzten 12 Monaten vor Tag –28 (< 4; ≥ 4) und der Thrombozytenzahl beim Screening (< 100 000/µl; ≥ 100 000/µl). Patienten, die die RCP abschlossen, kamen anschließend in die OLP, in der alle Patienten Pegcetacoplan für bis zu 32 Wochen erhielten (Patienten, die während der RCP Eculizumab erhalten hatten, kamen zunächst in eine 4-wöchige Vorlaufphase, bevor sie zur Pegcetacoplan-Monotherapie wechselten).

Der primäre und die sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden in Woche 16 bewertet. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des Hämoglobinspiegels vom Ausgangswert bis Woche 16 (während der RCP). Der Ausgangswert war definiert als der Durchschnitt der Messungen vor der ersten Dosis von Pegcetacoplan (zu Beginn der Vorlaufphase). Die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren Transfusionsvermeidung, definiert als Anteil an Patienten, die während der RCP keine Transfusion benötigten, und die Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl (ARC), des LDH-Spiegels und des Scores auf der FACIT-Fatigue-Skala vom Ausgangswert bis Woche 16.

Insgesamt 80 Patienten wurden in die Vorlaufphase aufgenommen. Am Ende der Vorlaufphase wurden alle 80 Patienten randomisiert, und zwar 41 für Pegcetacoplan und 39 für Eculizumab. Die demografischen Merkmale und die Ausgangsmerkmale der Erkrankung waren im Allgemeinen zwischen den Behandlungsgruppen gut ausgewogen (siehe Tabelle 2). Insgesamt 38 Patienten in der Gruppe unter der Therapie mit Pegcetacoplan und 39 Patienten in der Eculizumab-Gruppe schlossen die 16-wöchige RCP ab und setzten die Studie in der 32-wöchigen offenen Phase fort. Insgesamt brachen 12 von 80 (15 %) Patienten, die Pegcetacoplan erhielten, die Studie wegen unerwünschter Ereignisse ab. Gemäß Prüfplan wurde die Dosis bei 15 Patienten auf 1 080 mg alle 3 Tage angepasst. Bei 12 Patienten wurde der Nutzen beurteilt und bei 8 von 12 Patienten erwies sich die Dosisanpassung als wirksam.

Siehe Tabelle 2

Pegcetacoplan war Eculizumab überlegen bezüglich des primären Endpunktes, der Veränderung des Hämoglobinspiegels gegenüber dem Ausgangswert ($p < 0{,}0001$).

Siehe Abbildung 1

Die Nichtunterlegenheit von Pegcetacoplan wurde in wichtigen sekundären Endpunkten – Transfusionsvermeidung und Veränderung der ARC im Vergleich zum Ausgangswert – nachgewiesen.

In Bezug auf die Veränderung des LDH-Wertes gegenüber den Ausgangswerten wurde das Kriterium der Nichtunterlegenheit nicht erreicht.

Aufgrund von hierarchischen Tests erfolgten keine formalen statistischen Tests für die Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores gegenüber den Ausgangswerten.

Die adjustierten Mittelwerte, der Behandlungsunterschied, die Konfidenzintervalle und die durchgeführten statistischen Analysen für die wichtigsten sekundären Endpunkte sind in Abbildung 2 aufgeführt.

Siehe Abbildung 2 auf Seite 6

Die Ergebnisse waren in allen unterstützenden Analysen der primären und wichtigsten sekundären Endpunkte, einschließlich aller beobachteten Daten mit einbezogenen Posttransfusionsdaten, konsistent.

Die Hämoglobin-Normalisierung wurde in Woche 16 bei 34 % der Patienten in der Gruppe mit Pegcetacoplan erreicht, verglichen mit 0 % in der Eculizumab-Gruppe. Die LDH-Normalisierung wurde bei 71 % der Patienten in der mit Pegcetacoplan behandelten Gruppe erreicht, verglichen mit 15 % in der Eculizumab-Gruppe.

Insgesamt 77 Patienten nahmen an der 32-wöchigen OLP teil, während der alle Patienten Pegcetacoplan erhielten; die Gesamtexposition betrug bis zu 48 Wochen. Die Ergebnisse in Woche 48 stimmten im Allgemeinen mit denen in Woche 16 überein und belegen eine anhaltende Wirksamkeit.

Studie an erwachsenen Patienten, die mit keinem Komplementinhibitor vorbehandelt wurden (APL2-308)

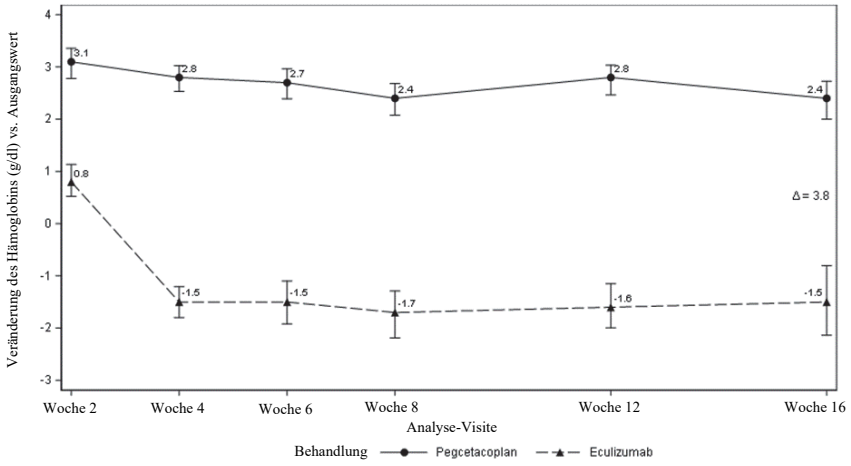
Bei der Studie APL2-308 handelte es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte

Tabelle 2: Demografische und krankheitsbezogene Ausgangsmerkmale der Patienten in Studie APL2-302

Parameter	Statistik	Pegcetacoplan (N = 41)	Eculizumab (N = 39)
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD)	50,2 (16,3)	47,3 (15,8)
18 – 64 Jahre	n (%)	31 (75,6)	32 (82,1)
≥ 65 Jahre	n (%)	10 (24,4)	7 (17,9)
Dosisstufe von Eculizumab zum Ausgangswert			
Alle 2 Wochen i. v. 900 mg	n (%)	26 (63,4)	29 (74,4)
Alle 11 Tage i. v. 900 mg	n (%)	1 (2,4)	1 (2,6)
Alle 2 Wochen i. v. 1 200 mg	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Alle 2 Wochen i. v. 1 500 mg	n (%)	2 (4,9)	0
Weiblich	n (%)	27 (65,9)	22 (56,4)
Zeit seit der PNH-Diagnose (Jahre) bis Tag –28	Mittelwert (SD)	8,7 (7,4)	11,4 (9,7)
Hämoglobinspiegel (g/dl)	Mittelwert (SD)	8,7 (1,1)	8,7 (0,9)
Retikulozytenzahl (10^9/l)	Mittelwert (SD)	218 (75,0)	216 (69,1)
LDH-Wert (E/l)	Mittelwert (SD)	257,5 (97,6)	308,6 (284,8)
FACIT-Fatigue-Gesamtscore*	Mittelwert (SD)	32,2 (11,4)	31,6 (12,5)
Anzahl an Transfusionen in den letzten 12 Monaten vor Tag –28	Mittelwert (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)
Thrombozytenzahl beim Screening (10^9/l)	Mittelwert (SD)	167 (98,3)	147 (68,8)
Thrombozytenzahl beim Screening < 100 000/ µl	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Thrombozytenzahl beim Screening ≥ 100 000/ µl	n (%)	29 (70,7)	30 (76,9)
Aplastische Anämie in der Anamnese	n (%)	11 (26,8)	9 (23,1)
Myelodysplastisches Syndrom in der Anamnese	n (%)	1 (2,4)	2 (5,1)

* Der FACIT-Fatigue-Score wird auf einer Skala von 0 – 52 gemessen, wobei höhere Werte weniger Ermüdung anzeigen.

Abbildung 1. Adjustierte mittlere Veränderung des Hämoglobins (g/dl) vom Ausgangswert bis Woche 16 in APL2-302



Studie, an der Patienten mit PNH teilnahmen, die in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt worden waren und deren Hämoglobin-Wert unter der unteren Grenze des Normwerts (LLN) lag. Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder Pegcetacoplan oder eine supportive Behandlung (z. B. Transfusionen, Kortikosteroide, Supplementierung mit z. B. Eisen, Folsäure und Vitamin B12), die im Folgenden als Kontrollgruppe bezeichnet wird, während des gesamten 26-wöchigen Behandlungszeitraums.

Die Randomisierung wurde anhand der Anzahl der Transfusionen von gepackten roten Blutkörperchen (PRBC) innerhalb der letzten 12 Monate vor Tag –28 (< 4; ≥ 4) stratifiziert. Zu jedem Zeitpunkt während der Studie konnte ein Patient, der der Kontrollgruppe zugewiesen wurde und dessen Hämoglobin-Wert ≥ 2 g/dl unter dem Ausgangswert lag oder der ein PNH-assoziiertes thromboembolisches Ereignis hatte, gemäß Prüfplan für den Rest der Studie auf Pegcetacoplan umgestellt werden.

Insgesamt wurden 53 Patienten randomisiert: 35 Patienten in die Pegcetacoplan-Gruppe und 18 Patienten in die Kontrollgruppe. Die demografischen Daten und die Krankheitsmerkmale beim Ausgangswertwaren im Allgemeinen zwischen den Behandlungsgruppen ausgewogen. Das Durchschnittsalter betrug 42,2 Jahre in der Pegcetacoplan-Gruppe und 49,1 Jahre in der Kontrollgruppe. Die durchschnittliche Anzahl von PRBC-Transfusionen in den 12 Monaten vor der Voruntersuchung betrug 3,9 in der Pegcetacoplan-Gruppe und 5,1 in der Kontrollgruppe. Fünf Patienten in jeder Gruppe (14,3 % in der Pegcetacoplan-Gruppe und 27,8 % in der Kontrollgruppe) wiesen eine aplastische Anämie in der Anamnese auf. Weitere Ausgangswerte waren: mittlerer Hämoglobin-Ausgangswert (Pegcetacoplan-Gruppe: 9,4 g/dl vs. Kontrollgruppe: 8,7 g/dl), ARC (Pegcetacoplan-Gruppe: 230,2 × 10^9/l vs. Kontrollgruppe: 180,3 × 10^9/l), LDH-Wert (Pegcetacoplan-Gruppe: 2 151,0 E/l vs. Kontrollgruppe: 1 945,9 E/l) und Thrombozytenzahl (Pegcetacoplan-Gruppe: 191,4 × 10^9/l vs. Kontrollgruppe: 125,5 × 10^9/l). 11 der 18 Patienten, die der Kontrollgruppe zugewiesen wurden, wechselten zu Pegcetacoplan, weil ihr Hämoglobin-Wert um ≥ 2 g/dl unter den Ausgangswert sank. Von den 53 randomisierten Patienten erhielten 52 (97,8 %) eine prophylaktische Antibiotikatherapie gemäß den örtlichen Verschreibungsleitlinien.

Der primäre und die sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden in Woche 26 bewertet. Die beiden ko-primären Wirksamkeitsendpunkte waren die Stabilisierung des Hämoglobin-Werts, definiert als Vermeidung eines Abfalls der Hämoglobin-Konzentration > 1 g/dl gegenüber dem Ausgangswert ohne Transfusion, und die Veränderung der LDH-Konzentration gegenüber dem Ausgangswert.

In der mit Pegcetacoplan behandelten Gruppe erreichten 30 von 35 Patienten (85,7 %) eine Stabilisierung des Hämoglobin-Werts gegenüber 0 Patienten in der Kontrollgruppe. Die bereinigte Differenz zwischen Pegcetacoplan und der Kontrollgruppe betrug 73,1 % (95%-KI: 57,2 % bis 89,0 %; $p < 0{,}0001$).

Die kleinste quadratische (LS) mittlere (SE) Veränderung der LDH-Konzentration gegenüber dem Ausgangswert in Woche 26 betrug –1 870 E/l in der mit Pegcetacoplan behandelten Gruppe gegenüber –400 E/l in der Kontrollgruppe ($p < 0{,}0001$). Die Differenz zwischen Pegcetacoplan und der Kontrollgruppe betrug –1 470 (95%-KI: –2 113 bis –827). Die Behandlungsunterschiede zwischen der Pegcetacoplan-Gruppe und der Kontrollgruppe zeigten sich in Woche 2 und blieben bis Woche 26 bestehen (Abbildung 3). Die LDH-Konzentrationen in der Kontrollgruppe verblieben erhöht.

Siehe Abbildung 3

Bei den ausgewählten wichtigen sekundären Wirksamkeitsendpunkten Hämoglobin-Ansprechen ohne Transfusion, Veränderung des Hämoglobinspiegels und Veränderung der ARC zeigte sich in der mit Pegcetacoplan behandelten Gruppe ein signifikanter Behandlungsunterschied gegenüber der Kontrollgruppe (Tabelle 3).

Siehe Tabelle 3 auf Seite 7

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ASPAVELI eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Pegcetacoplan wird durch subkutane Infusion verabreicht und langsam in den systemischen Kreislauf resorbiert; bei gesunden Freiwilligen liegt die mediane Zeit zum Erreichen der maximalen Konzentration (t_{max}) nach einer einzelnen subkutanen Dosis zwischen 108 und 144 Stunden (4,5 bis 6,0 Tage). Die therapeutische Steady-State-Serumkonzentrationen nach zweimal wöchentlicher Gabe von 1 080 mg an Patienten mit PNH wurde etwa 4 bis 6 Wochen nach der ersten Dosis erreicht. Bei Patienten, die mit einem Komplementinhibitor vorbehandelt waren (Studie APL2-302), lag das geometrische Mittel (%VK) der Steady-State-Serumkonzentrationen bei Patienten, die 16 Wochen behandelt wurden, im Bereich von 655 (18,6 %) bis 706 (15,1 %) µg/ml. Die Steady-State-Konzentration bei den Patienten (n = 22), die Pegcetacoplan bis zur Woche 48 weiter erhielten, betrug 623 µg/ml (39,7 %), was auf nachhaltige therapeutische Konzentrationen von Pegcetacoplan bis zur Woche 48 hinweist. Bei Patienten, die zuvor keinen Komplementinhibitor erhielten (Studie APL2-308), betrug in Woche 26 das geometrische Mittel (%VK) der Steady-State-Serumkonzentration 744 µg/ml (25,5 %) bei zweimal wöchentlicher Gabe.

Abbildung 2. Analyse der wichtigsten sekundären Endpunkte in APL2-302

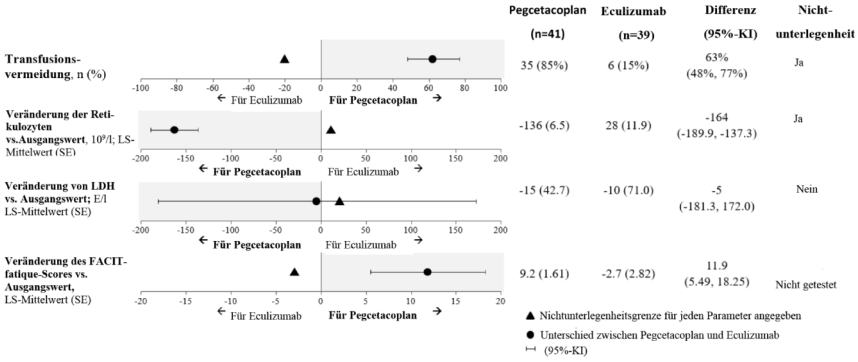


Abbildung 3: Mittlere (± SE) LDH-Konzentration (E/l) im Zeitverlauf nach Behandlungsgruppe in der Studie APL2-308

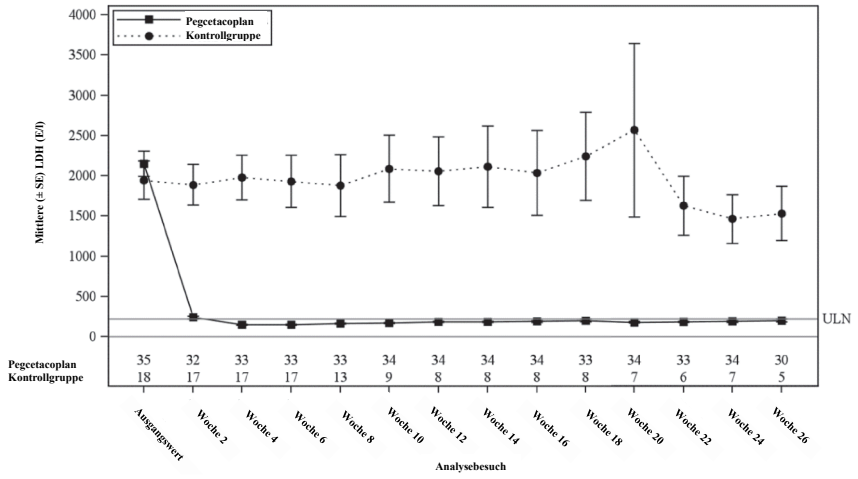


Tabelle 3: Analyse wichtiger sekundärer Endpunkte in Studie APL2-308

Parameter	Pegcetacoplan (N = 35)	Kontrollgruppe (N = 18)	Differenz (95%-KI) *p*-Wert
Hämoglobin-Ansprechen ohne Transfusion[a] (n, %)	25 (71 %)	1 (6 %)	54 % (34 %; 74 %) $p < 0{,}0001$
Veränderung des Hämoglobinspiegels (g/dl) vom Ausgangswert bis Woche 26 LS-Mittelwert (SE)	2,9 (0,38)	0,3 (0,76)	2,7 (1,0; 4,4)
Veränderung der ARC (10^9/l) vom Ausgangswert bis Woche 26 LS-Mittelwert (SE)	−123 (9,2)	−19 (25,2)	−104 (−159; −49

[a] Das Hämoglobin-Ansprechen war definiert als Anstieg des Hämoglobins um ≥ 1 g/dl vom Ausgangswert bis Woche 26.
ARC = Absolute Retikulozytenzahl, KI = Konfidenzintervall, LS = Kleinste Quadrate (*least square*), SE = Standardfehler (*standard error*)

Die Bioverfügbarkeit einer subkutanen Dosis von Pegcetacoplan wird auf der Basis von PK-Populationsanalysen auf 76 %geschätzt.

Verteilung

Das mittlere (%VK) Verteilungsvolumen von Pegcetacoplan beträgt bei Patienten mit PNH auf der Basis von populationspharmakokinetischen Analysen etwa 3,98 l (32 %).

Metabolismus/Elimination

Aufgrund seiner PEGylierten Peptidstruktur ist eine Verstoffwechslung von Pegcetacoplan über katabole Wege in kleine Peptide, Aminosäuren und PEG zu erwarten. Die Ergebnisse einer Studie mit radioaktiv markierter Substanz an Cynomolgus-Affen deuten darauf hin, dass der Hauptweg der Elimination des markierten Peptidanteils die Ausscheidung über den Urin ist. Die Elimination von PEG wurde zwar nicht untersucht, aber es ist bekannt, dass PEG einer renalen Ausscheidung unterliegt.

Pegcetacoplan zeigte keine Hemmung oder Induktion der geprüften CYP-Enzym-Isoformen, wie die Ergebnisse von *In-vitro*-Studien belegten. Pegcetacoplan war weder ein Substrat noch ein Inhibitor der menschlichen Aufnahme- oder Efflux-Transporter.

Nach mehrfacher subkutaner Gabe von Pegcetacoplan an Patienten mit PNH beträgt die mittlere (%VK) Clearance 0,015 l/Std. (30 %), und die mediane effektive Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt 8,6 Tage gemäß Schätzungen mittels populationspharmakokinetischer Analyse.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Exposition gegenüber Pegcetacoplan steigt dosisproportional von 45 bis 1 440 mg.

Besondere Patientengruppen

Basierend auf den Ergebnissen der populationspharmakokinetischen Analyse wurden keine Auswirkungen des Alters (19 – 81 Jahre), der ethnischen Zugehörigkeit oder des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Pegcetacoplan festgestellt.

Im Vergleich zu einem 70 kg schweren Referenzpatienten wird die mittlere Steady-State-Konzentration bei Patienten mit einem Körpergewicht von 50 kg um etwa 20 % höher vorhergesagt. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 40 kg wird von einer um 45 % höheren mittleren Konzentration ausgegangen. Es liegen nur wenige Daten zum Sicherheitsprofil von Pegcetacoplan bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg vor.

Ältere Patienten
Obwohl in Studien keine altersbedingten Unterschiede erkennbar waren, reicht die Anzahl an Patienten im Alter ab 65 Jahren nicht aus, um festzustellen, ob sie anders als jüngere Patienten reagieren. Siehe Abschnitt 4.2.

Nierenfunktionsstörung
In einer Studie an 8 Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, definiert als Kreatinin-Clearance (CrCl) unter 30 ml/min nach der Cockcroft-Gault-Formel (4 Patienten hatten Werte von unter 20 ml/min), hatte eine Nierenfunktionsstörung keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von 270 mg Pegcetacoplan in Form einer Einzeldosis. Es liegen nur wenige Daten zu Patienten mit PNH und Nierenfunktionsstörung vor, die zweimal wöchentlich die klinische Dosis von 1 080 mg erhielten. Es liegen keine klinischen Daten über die Anwendung von Pegcetacoplan bei Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz vor. Siehe Abschnitt 4.2.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten lassen keine Toxizität von besonderer Bedenklichkeit für den Menschen erkennen. Effekte, die bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich beobachtet wurden, werden im Folgenden beschrieben. Diese Effekte wurden in klinischen Studien nicht beobachtet.

Reproduktion bei Tieren
Die Behandlung von trächtigen Cynomolgus-Affen mit Pegcetacoplan in einer subkutanen Dosis von 28 mg/kg/Tag (das 2,9-Fache der Steady-State-C_{max} beim Menschen) während der Trächtigkeitsdauer bis zur Entbindung führte zu einer statistisch signifikanten Zunahme von Aborten oder Totgeburten. Bei termingerecht geborenen Nachkommen wurden keine maternaltoxischen oder teratogenen Wirkungen beobachtet. Außerdem wurden bei Säuglingen bis zu 6 Monate postpartal keine entwicklungstoxischen Wirkungen beobachtet. Eine systemische Exposition gegenüber Pegcetacoplan wurde bei Feten von Affen festgestellt, die ab der Phase der Organogenese bis zum zweiten Trimenon mit 28 mg/kg/Tag behandelt wurden, wobei die Exposition jedoch minimal war (weniger als 1 %, pharmakologisch unbedeutend).

Karzinogenese
Es wurden keine Langzeitkarzinogenitätsstudien bei Tieren mit Pegcetacoplan durchgeführt.

Genotoxizität
Pegcetacoplan war in bakteriellen *In-vitro*-Rückmutationstests (Ames-Tests) nicht mutagen und in einem *In-vitro*-Test an humanen TK6-Zellen sowie in einem *In-vivo*-Mikronukleus-Test an Mäusen nicht genotoxisch.

Toxikologie bei Tieren
Es wurden Studien mit wiederholter Gabe bei Kaninchen und Cynomolgus-Affen mit täglichen subkutanen Dosen von Pegcetacoplan vom bis zu 7-Fachen der Humandosis (1 080 mg zweimal wöchentlich) durchgeführt. Die histologischen Befunde bei beiden Tierarten waren dosisabhängige epitheliale Vakuolisierungen und Infiltrate von vakuolisierten Makrophagen in zahlreichen Geweben. Diese Befunde waren auch mit großen kumulativen Dosen von langkettigem PEG bei anderen zugelassenen PEGylierten Arzneimitteln assoziiert, hatten keine klinischen Folgen und wurden als nicht schädlich angesehen. In den tierexperimentellen Studien mit Pegcetacoplan konnte innerhalb eines Monats keine Rückbildung gezeigt werden und wurde nicht über einen längeren Zeitraum untersucht. Literaturdaten deuten auf eine Rückbildung von PEG-Vakuolen hin.

Eine Degeneration von Nierentubuli wurde mikroskopisch in beiden Spezies bei Expositionen (C_{max} und AUC) beobachtet, die geringer als oder vergleichbar mit den Expositionen unter der Humandosis waren. Diese Degeneration war minimal und im Verlauf der 4-wöchigen bis 9-monatigen täglichen Verabreichung von Pegcetacoplan nicht progredient. Obwohl keine manifesten Zeichen einer Nierenfunktionsstörung bei Tieren beobachtet wurden, sind die klinische Bedeutung und die funktionellen Konsequenzen dieser Befunde nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol (E 420)
Essigsäure (99 %)
Natriumacetat-Trihydrat
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit einem Stopfen (Chlorbutyl oder Brombutyl) und Versiegelung (Aluminium) mit Flip-off-Kappe (Polypropylen), die 54 mg/ml sterile Lösung enthält.

Jede Einzelpackung enthält 1 Durchstechflasche.

Es gibt Mehrfachpackungen mit 8 Durchstechflaschen (8 Packungen zu je 1 Durchstechflasche).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

ASPAVELI ist eine gebrauchsfertige Lösung in Durchstechflaschen zur einmaligen Verwendung. Da die Lösung kein Konservierungsmittel enthält, muss dieses Arzneimittel unmittelbar nach Vorbereiten der Spritze infundiert werden.

ASPAVELI ist eine klare, farblose bis leicht gelbliche wässrige Lösung. Das Arzneimittel darf nicht verwendet werden, wenn die Flüssigkeit trübe aussieht, Schwebstoffe enthält oder dunkelgelb ist.

Vor Gebrauch immer etwa 30 Minuten warten, bis die Durchstechflasche Raumtemperatur erreicht hat.

Die Schutzkappe von der Durchstechflasche abnehmen, damit der mittlere Teil des grauen Gummistopfens der Durchstechflasche sichtbar ist. Den Stopfen mit einem neuen Alkoholtupfer reinigen und trocknen lassen. Das Arzneimittel nicht verwenden, wenn die Schutzkappe fehlt oder beschädigt ist.

Vorbereitung der Spritze:

Option 1: Bei Verwendung eines nadellosen Überleitungssystems (z. B. eines Durchstechflaschenadapters) die Anleitung des Herstellers des Überleitungssystems befolgen.

Option 2: Wenn der Transfer mittels einer Überleitungsnadel und einer Spritze erfolgt, die nachfolgende Anleitung befolgen:

- Eine sterile Überleitungsnadel an eine sterile Spritze anbringen.
- Den Spritzenkolben zurückziehen, um die Spritze mit Luft zu füllen, und zwar mit etwa 20 ml.
- Darauf achten, dass die Durchstechflasche aufrecht steht. Die Durchstechflasche nicht auf den Kopf drehen.
- Die luftgefüllte Spritze mit angebrachter Überleitungsnadel durch die Mitte des Stopfens der Durchstechflasche stechen.
- Die Spitze der Überleitungsnadel darf nicht in die Lösung tauchen, damit keine Luftblasen entstehen.
- Den Kolben der Spritze vorsichtig hineindrücken. Dadurch wird die Luft aus der Spritze in die Durchstechflasche injiziert.
- Die Durchstechflasche umdrehen.
- Die Spitze der Überleitungsnadel ist jetzt in die Lösung eingetaucht; langsam den Kolben herausziehen, um die Spritze mit der verschriebenen ASPAVELI-Dosis zu füllen.
- Die gefüllte Spritze mit der Überleitungsnadel aus der Durchstechflasche ziehen.
- Die Überleitungsnadel nicht wieder mit der Schutzkappe verschließen. Die Nadel von der Spritze abschrauben und in einem punktionssicheren Abwurfbehälter entsorgen.

Anwendung:

ASPAVELI darf nur durch subkutane Infusion mithilfe einer Spritzeninfusionspumpe oder eines On-Body-Delivery-Systems verabreicht werden:

- Die Infusionspumpe mit den Schläuchen gemäß der Anleitung des Herstellers vorbereiten. Bei Verwendung einer Infusionspumpe zählen Abdomen, Oberschenkel, Hüfte oder Oberarme zu den Hautbereichen für die Infusion. Die Infusionsstellen von Infusion zu Infusion regelmäßig wechseln. Wenn an zwei Stellen gleichzeitig infundiert wird, müssen die Infusionsstellen mindestens 7,5 cm voneinander entfernt sein. Die Infusionsdauer beträgt etwa 30 Minuten (bei Infusion an zwei Stellen) bzw. etwa 60 Minuten (bei einer Infusionsstelle).
- Das On-Body-Delivery-System gemäß der Anleitung des Herstellers vorbereiten. Bei Verwendung des On-Body-Delivery-Systems ist ASPAVELI in das Abdomen zu verabreichen. Die Infusionsstelle von Infusion zu Infusion regelmäßig wechseln. Die patientenindividuelle Infusionsdauer beträgt typischerweise 30 bis 60 Minuten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. Dezember 2021

10. STAND DER INFORMATION

16/10/2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt