

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

ASPAVELI 1080 mg raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 20-ml viala vsebuje 1080 mg pegcetakoplana.

En mililiter vsebuje 54 mg pegcetakoplana.

Pomožne snovi z znanim učinkom

En mililiter vsebuje 41 mg sorbitola.

Ena viala vsebuje 820 mg sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta vodna raztopina z vrednostjo pH 5,0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ASPAVELI je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s paroksizmalno nočno hemoglobinurijo (PNH), ki so po zdravljenju z zaviralcem C5 vsaj 3 mesece slabokrvni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba uvesti pod nadzorom zdravstvenega delavca z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov s hematološkimi motnjami. Pri bolnikih, ki dobro prenašajo zdravljenje v centrih z veliko izkušnjami pri zdravljenju, je treba razmisliti o tem, da bi si bolniki zdravilo dajali sami in o infundiranju na domu. Odločitev o možnosti samostojnega dajanja zdravila in infundiranja na domu je treba sprejeti po oceni in priporočilu lečečega zdravnika.

Odmerjanje

Pegcetakoplan lahko daje zdravstveni delavec, lahko si ga pa daje bolnik sam ali mu ga daje skrbnik po ustreznih navodilih.

Pegcetakoplan se daje v obliki subkutane infuzije dvakrat na teden v odmerku 1080 mg s sistemom infuzijske črpalke z brizgo, ki je na voljo na trgu in lahko dovede odmerke do 20 ml. Odmerek dvakrat na teden je treba dajati 1. in 4. dan vsakega tedna zdravljenja.

PNH je kronična bolezen, zato je zdravljenje z zdravilom ASPAVELI priporočljivo nadaljevati vse življenje, razen če je prekinitev zdravljenja s tem zdravilom klinično indicirana (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, ki z zaviralca C5 preidejo na zdravilo ASPAVELI

Pegcetakoplan se prve 4 tedne daje dvakrat na teden v obliki subkutanih 1080 mg odmerkov poleg zdravljenja z bolnikovim trenutnim odmerkom zaviralca C5, da se zmanjša tveganje za hemolizo zaradi nenadne prekinitve zdravljenja. Po 4 tednih mora bolnik prekiniti zdravljenje z zaviralcem C5, preden nadaljuje z monoterapijo z zdravilom ASPAVELI.

Prilagajanje odmerka zdravila ASPAVELI

Režim odmerjanja se lahko spremeni na 1080 mg vsak tretji dan (npr. 1. dan, 4. dan, 7. dan, 10. dan, 13. dan in tako naprej), če ima bolnik raven laktat dehidrogenaze (LDH) nad 2-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti. V primeru povečanja odmerka je treba LDH spremljati dvakrat na teden vsaj 4 tedne (glejte poglavje 4.4).

Izpuščeni odmerki zdravila ASPAVELI

Če bolnik izpusti odmerek pegcetakoplana, mu ga je treba dati čim prej, nato pa je treba nadaljevati po običajnem urniku.

Posebne populacije

Starejši (stari > 65 let)

Čeprav v kliničnih študijah niso opazili očitnih razlik, povezanih s starostjo, je bilo število bolnikov, starih 65 let in več, premajhno, da bi lahko ugotovili, ali se odzivajo drugače od mlajših bolnikov. Ni dokazov, ki bi kazali na to, da so za zdravljenje starejše populacije potrebni posebni previdnostni ukrepi.

Okvara ledvic

Huda okvara ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ni vplivala na farmakokinetiko pegcetakoplana, zato prilagajanje odmerka pegcetakoplana pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno. Podatkov o uporabi pegcetakoplana pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (ESRD, end-stage renal disease), ki potrebujejo hemodializo, ni na voljo (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Varnosti in učinkovitosti pegcetakoplana pri bolnikih z okvaro jeter niso preučevali, vendar zanje ni nobene priporočene prilagoditve odmerka, saj ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na očistek pegcetakoplana.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila ASPAVELI pri otrocih s PNH, starih od 0 do < 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri otrocih, starih < 12 let, saj za to starostno skupino ni na voljo predkliničnih podatkov o varnosti.

Način uporabe

Zdravilo ASPAVELI se sme dajati samo subkutano s sistemom infuzijske črpalke z brizgo, ki je na voljo na trgu. To zdravilo si lahko bolnik infundira sam. Pri uvedbi samostojnega dajanja bo bolnika usposobljen zdravstveni delavec poučil o tehnikah infundiranja, uporabi sistema infuzijske črpalke z brizgo, vodenju evidence zdravljenja, prepoznavanju morebitnih neželenih učinkov in ukrepov, ki jih je treba sprejeti v primeru, da se pojavijo.

Zdravilo ASPAVELI je treba infundirati v trebuh, stegno ali nadlakti. Mesta infundiranja naj bodo med seboj oddaljena najmanj 7,5 cm. Mesto infundiranja je treba pri vsakem dajanju zamenjati. Izogibati se je treba infundiranju v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, rdeča ali otrdela. Izogibati se je treba infundiranju v tetovaže, brazgotine ali strije. Običajni čas infundiranja je približno 30 minut (če uporabljate dve mesti) ali približno 60 minut (če uporabljate eno mesto). Z infundiranjem je treba začeti takoj po napolnitvi brizge s tem zdravilom. Dajanje je treba dokončati v 2 urah po pripravi brizge. Za navodila glede priprave in infundiranja zdravila glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na pegcetakoplan ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravljenja s pegcetakoplanom se ne sme uvesti pri bolnikih:

- z nerazrešeno okužbo, ki jo je povzročila inkapsulirana bakterija, vključno z *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* in *Haemophilus influenzae* (glejte poglavje 4.4);
- ki trenutno niso cepljeni proti *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* in *Haemophilus influenzae*, razen če prejemajo profilaktično zdravljenje z ustreznimi antibiotiki (glejte poglavje 4.4), dokler ne pretečeta 2 tedna po izvedenem cepljenju.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Resne okužbe, ki jih povzročajo inkapsulirane bakterije

Uporaba pegcetakoplana lahko posameznike izpostavi resnim okužbam, ki jih povzročajo inkapsulirane bakterije, vključno z *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* in *Haemophilus influenzae*. Za zmanjšanje tveganja za okužbo je treba vse bolnike cepiti proti tem bakterijam v skladu z veljavnimi lokalnimi smernicami vsaj 2 tedna pred začetkom prejemanja zdravila ASPAVELI, razen če tveganje, povezano z odlogom zdravljenja, odtehta tveganje za razvoj okužbe.

Bolniki, ki so po znanih podatkih v preteklosti bili cepljeni

Pred zdravljenjem z zdravilom ASPAVELI se je treba pri bolnikih, ki so po znanih podatkih v preteklosti bili cepljeni, prepričati, da so bolniki prejeli cepiva proti inkapsuliranim bakterijam, vključno s *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* tipov A, C, W, Y in B ter *Haemophilus influenzae* tipa B, v 2 letih pred uvedbo zdravljenja z zdravilom ASPAVELI.

Bolniki, ki po znanih podatkih v preteklosti niso bili cepljeni

Pri bolnikih, ki po znanih podatkih v preteklosti niso bili cepljeni, je treba potrebna cepiva dati vsaj 2 tedna pred prejemom prvega odmerka zdravila ASPAVELI. Če je indicirano takojšnje zdravljenje, je treba potrebna cepiva dati čim prej in bolnikom zagotoviti zdravljenje z ustreznimi antibiotiki, dokler ne pretečeta 2 tedna po izvedenem cepljenju.

Spremljanje bolnikov glede resnih okužb

Cepljenje morda ne bo zadostovalo za preprečevanje resne okužbe. Pri zdravljenju je treba upoštevati uradne smernice o ustrezni uporabi antibiotikov. Vse bolnike je treba spremljati glede zgodnjih znakov okužb, ki jih povzročajo inkapsulirane bakterije, vključno z *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* in *Haemophilus influenzae*, jih takoj oceniti ob sumu na okužbo in po potrebi zdraviti z ustreznimi antibiotiki. Bolnike je treba obvestiti o teh znakih in simptomih ter ukrepih za takojšnjo zdravniško pomoč. Zdravniki se morajo z bolniki pogovoriti o koristih in tveganjih zdravljenja z zdravilom ASPAVELI.

Preobčutljivost

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah. Če se pojavi huda preobčutljivostna reakcija (vključno z anafilaksijo), je treba infundiranje zdravila ASPAVELI takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Reakcije na mestu injiciranja

Pri subkutani uporabi zdravila ASPAVELI so poročali o reakcijah na mestu injiciranja (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba ustrezno usposobiti za pravilno tehniko injiciranja.

Laboratorijsko spremljanje PNH

Bolnike s PNH, ki prejemajo zdravilo ASPAVELI, je treba redno spremljati glede znakov in simptomov hemolize, vključno z merjenjem ravni LDH, in morda prilagoditi odmerek v skladu s priporočeno shemo odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Vplivi na izvide laboratorijskih preiskav

Pride lahko do medsebojnega delovanja med reagenti silicijevega dioksida v naboru koagulacijskih testov in pegcetakoplanom, kar povzroči umetno podaljšan aktiviran delni tromboplastinski čas (aPTT, activated partial thromboplastin time); uporabi reagentov na osnovi silicijevega dioksida v naboru koagulacijskih testov se je zato treba izogibati.

Prekinitev zdravljenja zaradi PNH

Če bolniki s PNH prekinijo zdravljenje z zdravilom ASPAVELI, jih je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov resne intravaskularne hemolize. Resna intravaskularna hemoliza je prepoznavna po povišanih ravneh LDH skupaj z nenadnim zmanjšanjem velikosti klonov PNH ali vrednosti hemoglobina ali ponovnem pojavu simptomov, kot so utrujenost, hemoglobinurija, bolečine v trebuhu, dispneja, pomemben žilni neželeni dogodek (vključno s trombozo), disfagija ali erektilna disfunkcija. Če je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti, je treba razmisliti o drugem zdravljenju. Če se po prekinitvi zdravljenja pojavi resna hemoliza, razmislite o naslednjih postopkih/zdravljenjih: transfuzija krvi (koncentrirani eritrociti), izmenjalna transfuzija, antikoagulacija in kortikosteroidi. Bolnike je treba vsaj 8 tednov po zadnjem odmerku, kar predstavlja več kot 5-kratnik razpolovnega časa tega zdravila in omogoča, da se zdravilo izloči (glejte poglavje 5.2), skrbno spremljati z namenom zaznavanja znakov resne hemolize in drugih reakcij. Poleg tega je treba razmisliti o počasni ukinitvi zdravljenja.

Kontracepcija pri ženskah v rodni dobi

Priporočljivo je, da ženske v rodni dobi uporabljajo učinkovite kontracepcijske metode za preprečevanje nosečnosti med zdravljenjem s pegcetakoplanom in vsaj 8 tednov po zadnjem odmerku pegcetakoplana (glejte poglavje 4.6).

Kopičenje polietilenglikola (PEG)

Zdravilo ASPAVELI je PEGilirano zdravilo. Morebitni dolgoročni učinki kopičenja PEG v ledvicah, horoidnem pletežu možganov in drugih organih niso znani (glejte poglavje 5.3). Priporočljivo je redno laboratorijsko testiranje delovanja ledvic.

Izobraževalna gradiva

Vsi zdravniki, ki nameravajo predpisovati zdravilo ASPAVELI, morajo zagotoviti, da so prejeli izobraževalno gradivo za zdravnika in da so seznanjeni z njim. Zdravniki morajo bolniku pojasniti koristi in tveganja zdravljenja z zdravilom ASPAVELI in se z njim pogovoriti o njih ter mu izročiti izobraževalno gradivo za bolnika in kartico za bolnika. Bolniku je treba naročiti, naj poišče nujno medicinsko pomoč, če med zdravljenjem z zdravilom ASPAVELI opazi kateri koli znak ali simptom resne okužbe ali preobčutljivosti, zlasti če kaže na okužbo z enkapsulirano bakterijo.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Vsebnost sorbitola

Zdravilo ASPAVELI 1080 mg vsebuje 820 mg sorbitola v eni viali.

Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo vzeti/prejeti tega zdravila.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Na podlagi podatkov *in vitro* ima pegcetakoplan majhen potencial za klinično medsebojno delovanje z drugimi zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Priporočljivo je, da ženske v rodni dobi uporabljajo učinkovite kontracepcijske metode za preprečevanje nosečnosti med zdravljenjem s pegcetakoplanom in še vsaj 8 tednov po zadnjem odmerku pegcetakoplana. Pri ženskah, ki načrtujejo zanositev, se lahko razmisli o uporabi zdravila ASPAVELI po oceni tveganj in koristi (glejte poglavje Nosečnost).

Nosečnost

Podatkov o uporabi pegcetakoplana pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo ASPAVELI ni priporočljivo pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se pegcetakoplan izloča v materino mleko. Možnost absorpcije in škodljivih učinkov na dojenega otroka ni znana. Podatki pri živalih kažejo na izločanje majhnih količin (manj kot 1 %, kar ni farmakološko pomembno) pegcetakoplana v opičje mleko (glejte poglavje 5.3). Malo verjetno je, da bi bil dojeni otrok klinično pomembno izpostavljen zdravilu.

Med zdravljenjem s pegcetakoplanom je priporočljivo prekiniti dojenje.

Plodnost

Podatki o vplivu pegcetakoplana na plodnost pri živalih ali ljudeh niso na voljo. V študijah toksičnosti pri opicah ni bilo mikroskopskih nepravilnosti pri reproduktivnih organih samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo ASPAVELI nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki zdravila, o katerih so najpogosteje poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom ASPAVELI, so bile reakcije na mestu injiciranja: eritem na mestu injiciranja, srbenje na mestu injiciranja, otekanje na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, modrica na mestu injiciranja. Drugi neželeni učinki, o katerih so med kliničnimi študijami poročali pri več kot 10 % bolnikov, so bili okužba zgornjih dihal, driska, hemoliza, bolečine v trebuhu, glavobol, utrujenost in zvišana telesna temperatura, kašelj, okužba sečil, zaplet pri cepljenju, omotica, bolečina v okončini, artralgijska bolečina v hrbtu, navzea. Resna neželena učinka, o katerih so najpogosteje poročali, sta bila hemoliza in sepsa.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

V preglednici 1 so navedeni neželeni učinki, opaženi v kliničnih študijah s pegcetakoplanom pri bolnikih s PNH. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti po MedDRA v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) ali redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Znotraj vsake skupine pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužba zgornjih dihal okužba sečil
	pogosti	sepsa okužba prebavil glivična okužba okužba kože okužba ust okužba ušes okužba okužba dihal virusna okužba bakterijska okužba hordeolum
	občasni	COVID-19 cervicitis okužba dimelj pljučnica nazalni absces oftalmični herpes zoster vulvovaginalna mikotična okužba
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	hemoliza
	pogosti	trombocitopenija nevtropenija
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	hipokaliemija
Psihiatrične motnje	pogosti	tesnoba
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol omotica
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	kašelj
	pogosti	dispneja epistaksa bolečina v ustih in žrelu zamašenost nosu
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečina v trebuhu driska navzea
Bolezni kože in podkožja	pogosti	eritem izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	artralgija bolečina v hrbtu bolečina v okončini
	pogosti	mialgija mišični krči
Bolezni sečil	pogosti	akutna poškodba ledvic kromaturija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	eritem na mestu injiciranja pruritus na mestu injiciranja oteklina na mestu injiciranja modrica na mestu injiciranja utrujenost pireksija bolečina na mestu injiciranja
	pogosti	reakcija na mestu injiciranja induracija na mestu injiciranja

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinek
Preiskave	pogosti	zvišane vrednosti alanin-aminotransferaze zvišane vrednosti bilirubina
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	zelo pogosti	zapleti pri cepljenju ¹

Neželeni učinki, navedeni v tabeli, so iz kliničnih študij APL2-302, študije 202, študije 204 in študije CP0514 pri bolnikih s PNH.

Medicinsko podobni izrazi so razvrščeni v skupine glede na podoben medicinski pojem, kadar je to primerno.

¹Zapleti pri cepljenju so bili povezani z obveznimi cepljenji.

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

Na podlagi mehanizma delovanja lahko uporaba pegcetakoplana potencialno poveča tveganje za okužbe, zlasti okužbe, ki jih povzročajo inkapsulirane bakterije, vključno s *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* vrste A, C, W, Y in B ter *Haemophilus influenzae* (glejte poglavje 4.4). Med študijo APL2-302 niso poročali o resni okužbi, ki bi jo povzročile inkapsulirane bakterije. Okužba se je med študijo pojavila pri 48 bolnikih. Najpogostejša okužba pri bolnikih, zdravljenih s pegcetakoplanom, med študijo APL2-302 je bila okužba zgornjih dihal (28 primerov, 35 %). Okužbe, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih s pegcetakoplanom, med študijo APL2-302, večinoma niso bile resne in so bile po intenzivnosti pretežno blage. Pri desetih bolnikih so se pojavile okužbe, o katerih so poročali kot o resnih okužbah, vključno z enim bolnikom, ki je umrl zaradi bolezni COVID-19. Najpogostejši resni okužbi sta bili sepsa (3 primeri) (pri enem bolniku je privedla do prekinitve zdravljenja s pegcetakoplanom) in gastroenteritis (3 primeri); vse te okužbe so izzvenele.

Hemoliza

V študiji APL2-302 pri bolnikih, zdravljenih s pegcetakoplanom, je 19 bolnikov poročalo o hemolizi. O sedmih primerih so poročali kot o resnih, v 5 primerih je prišlo do prekinitve zdravljenja s pegcetakoplanom in pri 10 bolnikih so povečali odmerek pegcetakoplana.

Imunogenost

Incidenca protiteles proti zdravilu (ADA, anti-drug antibody) (serokonvertirana ADA ali zvišanje ADA glede na obstoječo raven) je bila nizka in ni imela opaznega vpliva na farmakokinetiko/farmakodinamiko, učinkovitost ali varnostni profil pegcetakoplana, kadar je bila prisotna. Med študijo APL2-302 so se pri 2 od 80 bolnikov razvila protitelesa proti peptidu pegcetakoplana. Oba bolnika sta bila pozitivna tudi na nevtralizirajoča protitelesa (NAb, neutralizing antibody). Odziv NAb ni imel opaznega vpliva na farmakokinetiko ali klinično učinkovitost. Pri šestih od 80 bolnikov so se razvila protitelesa proti PEG; pri 2 je šlo za serokonverzijo, pri 4 pa za zvišanje ravni zaradi zdravljenja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Do danes niso poročali o primerih prevelikega odmerjanja. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika spremljati glede morebitnih znakov ali simptomov neželenih učinkov in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunosupresivi, zaviralci komplementa, oznaka ATC: L04AJ03

Mehanizem delovanja

Pegcetakoplan je simetrična molekula, sestavljena iz dveh enakih pentadekapeptidov, kovalentno vezanih na konca linearne molekule PEG velikosti 40 kDa. Peptidna dela se vežeta na komplement C3 in obsežno zavirata kaskado komplementa. Del PEG velikosti 40 kDa omogoča boljšo topnost in daljši čas zadrževanja zdravila v telesu po dajanju.

Pegcetakoplan se veže na beljakovino komplementa C3 in njegov aktivacijski del C3b z visoko afiniteto, s čimer uravnava cepitev C3 in nastajanje navzdolnjih efektorjev aktivacije komplementa. Pri PNH ekstravaskularno hemolizo (EVH) spodbuja opsonizacija C3b, medtem ko pri intravaskularni hemolizi (IVH) posreduje navzdoljni kompleks membranskega napada (MAC, membrane attack complex). Pegcetakoplan obsežno regulira kaskado komplementa, tako da deluje proksimalno tako na tvorbo C3b kot MAC, s čimer nadzira mehanizme, ki vodijo do EVH in IVH.

Farmakodinamični učinki

V študiji APL2-302 se je v skupini s pegcetakoplanom povprečna koncentracija C3 povečala z 0,94 g/l ob izhodišču na 3,83 g/l v 16. tednu. Izhodiščni odstotek eritrocitov PNH tipa II + III je bil 66,80 %, nato pa se je v 16. tednu povečal na 93,85 %. Povprečni odstotek eritrocitov PNH tipa II + III z odlaganjem C3 je bil 17,73 % ob izhodišču in se je zmanjšal na 0,20 % v 16. tednu.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila ASPAVELI pri bolnikih s PNH sta bili ocenjeni v študiji 3. faze (APL2-302), v kateri je odprtemu, randomiziranemu, 16-tedenskem obdobju, nadzorovanemu s primerjalnim zdravilom, sledilo 32-tedensko odprto obdobje. V to študijo so bili vključeni bolniki s PNH, ki so bili vsaj predhodne 3 mesece zdravljeni s stabilnim odmerkom ekulizumaba, in s koncentracijo hemoglobina < 10,5 g/dl.

Študija APL2-302

Odmerek zdravila ASPAVELI je bil 1080 mg dvakrat na teden. Bolniki, primerni za vključitev, so začeli 4-tedensko uvajalno obdobje, v katerem so poleg trenutnega odmerka ekulizumaba subkutano prejeli 1080 mg zdravila ASPAVELI dvakrat na teden. Nato so bili bolniki randomizirani v razmerju 1 : 1 na prejemanje 1080 mg zdravila ASPAVELI dvakrat na teden ali svojega trenutnega odmerka ekulizumaba v celotnem 16-tedenskem randomiziranem nadzorovanem obdobju.

Randomizacija je bila stratificirana na podlagi števila transfuzij koncentriranih eritrocitov (PRBC, packed red blood cell) v 12 mesecih pred dnevom -28 (< 4; ≥ 4) in števila trombocitov ob presejanju (< 100.000/mm³; ≥ 100.000/mm³). Bolnike, ki so zaključili randomizirano nadzorovano obdobje, so vključili v odprto obdobje, med katerim so vsi bolniki v trajanju do 32 tednov prejeli zdravilo ASPAVELI (bolniki, ki so med randomiziranim nadzorovanim obdobjem prejeli ekulizumab, so najprej sodelovali v 4-tedenskem uvajalnem obdobju, preden so prešli na monoterapijo z zdravilom ASPAVELI). Po potrebi je bilo mogoče odmerke zdravila ASPAVELI prilagoditi na 1080 mg vsake 3 dni.

Primarni in sekundarne opazovane dogodke učinkovitosti so ocenili po 16 tednih. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil sprememba ravni hemoglobina od izhodišča do 16. tedna (med randomiziranim nadzorovanim obdobjem). Izhodišče je bilo opredeljeno kot povprečje meritev pred prvim odmerkom pegcetakoplana (na začetku uvajalnega obdobja). Ključni sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so bili izognitev transfuziji, opredeljena kot delež bolnikov, ki med randomiziranim nadzorovanim obdobjem niso potrebovali transfuzije, in sprememba absolutnega števila retikulocitov (ARC, absolute reticulocyte count), ravni LDH in ocene utrujenosti po vprašalniku FACIT od izhodišča do 16. tedna.

V uvajalno obdobje je bilo skupno vključenih 80 bolnikov. Ob koncu uvajalnega obdobja je bilo vseh 80 bolnikov randomiziranih, in sicer 41 na zdravilo ASPAVELI in 39 na ekulizumab. Demografske značilnosti in značilnosti osnovne bolezni so bile med zdravljenimi skupinami na splošno dobro uravnotežene (glejte preglednico 2). Skupno 38 bolnikov v skupini, zdravljeni z zdravilom ASPAVELI, in 39 bolnikov v skupini, ki je prejela ekulizumab, je zaključilo 16-tedensko randomizirano nadzorovano obdobje in nadaljevalo 32-tedensko odprto obdobje. Skupno

12 od 80 (15 %) bolnikov, ki so prejeli zdravilo ASPAVELI, je prekinilo zdravljenje zaradi neželenih učinkov. Po protokolu so 15 bolnikom prilagodili odmerek na 1080 mg vsake 3 dni. Pri 12 bolnikih so ocenili korist in 8 od 12 bolnikov je imelo korist od prilagoditve odmerka.

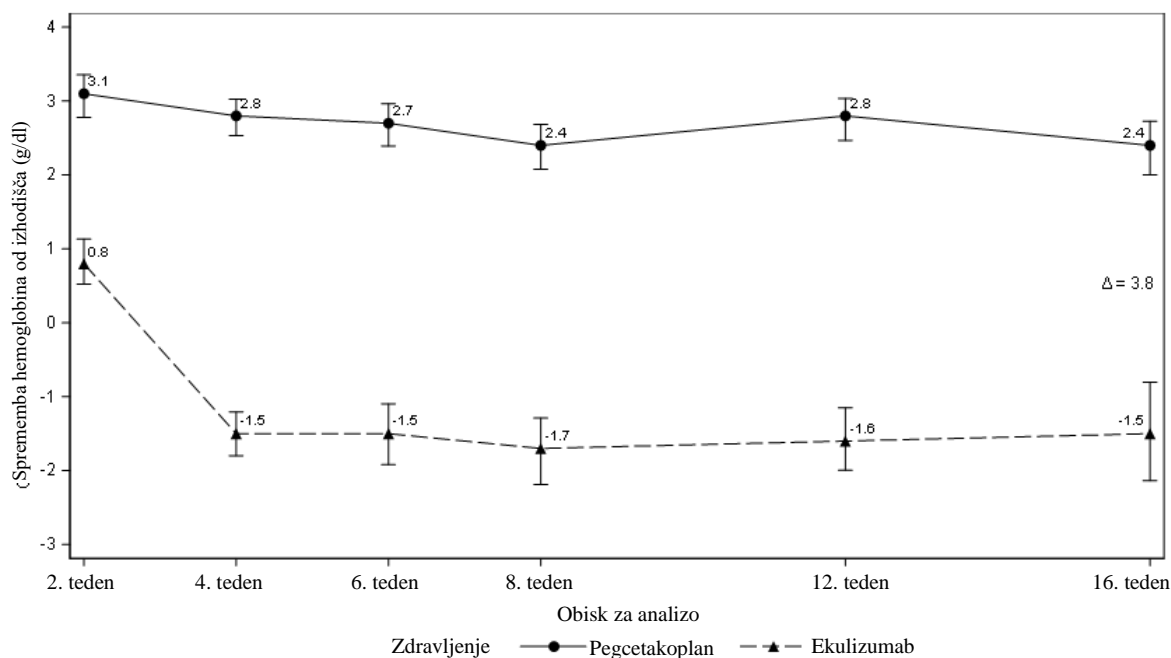
Preglednica 2: Izhodiščne demografske značilnosti in značilnosti bolnikov v študiji APL2-302

Parameter	Statistika	Zdravilo ASPAVELI (N = 41)	Ekulizumab (N = 39)
Starost (v letih)	povprečje (SD)	50,2 (16,3)	47,3 (15,8)
18–64 let	n (%)	31 (75,6)	32 (82,1)
≥ 65 let	n (%)	10 (24,4)	7 (17,9)
Izhodiščni odmerek ekulizumaba			
vsaka 2 tedna i.v. 900 mg	n (%)	26 (63,4)	29 (74,4)
vsakih 11 dni i.v. 900 mg	n (%)	1 (2,4)	1 (2,6)
vsaka 2 tedna i.v. 1.200 mg	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
vsaka 2 tedna i.v. 1.500 mg	n (%)	2 (4,9)	0
Ženska	n (%)	27 (65,9)	22 (56,4)
Čas od diagnoze PNH (leta) do dneva -28	povprečje (SD)	8,7 (7,4)	11,4 (9,7)
Raven hemoglobina (g/dl)	povprečje (SD)	8,7 (1,1)	8,7 (0,9)
Število retikulocitov (10 ⁹ /l)	povprečje (SD)	218 (75,0)	216 (69,1)
Raven LDH (e./l)	povprečje (SD)	257,5 (97,6)	308,6 (284,8)
Skupna ocena utrujenosti po vprašalniku FACIT*	povprečje (SD)	32,2 (11,4)	31,6 (12,5)
Število transfuzij v zadnjih 12 mesecih pred dnevom -28	povprečje (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)
Število trombocitov ob presejanju (število/mm ³)	povprečje (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)
Aplastična anemija v anamnezi	n (%)	11 (26,8)	9 (23,1)
Mielodisplastični sindrom v anamnezi	n (%)	1 (2,4)	2 (5,1)

*Utrujenost po vprašalniku FACIT se meri na lestvici 0–52, pri čemer večje vrednosti pomenijo manjšo utrujenost.

Zdravilo ASPAVELI je bilo pri primarnem opazovanem dogodku spremembe hemoglobina od izhodišča boljše od ekulizumaba ($p < 0,0001$).

Slika 1. Prilagojena povprečna sprememba hemoglobina (g/dl) od izhodišča do 16. tedna



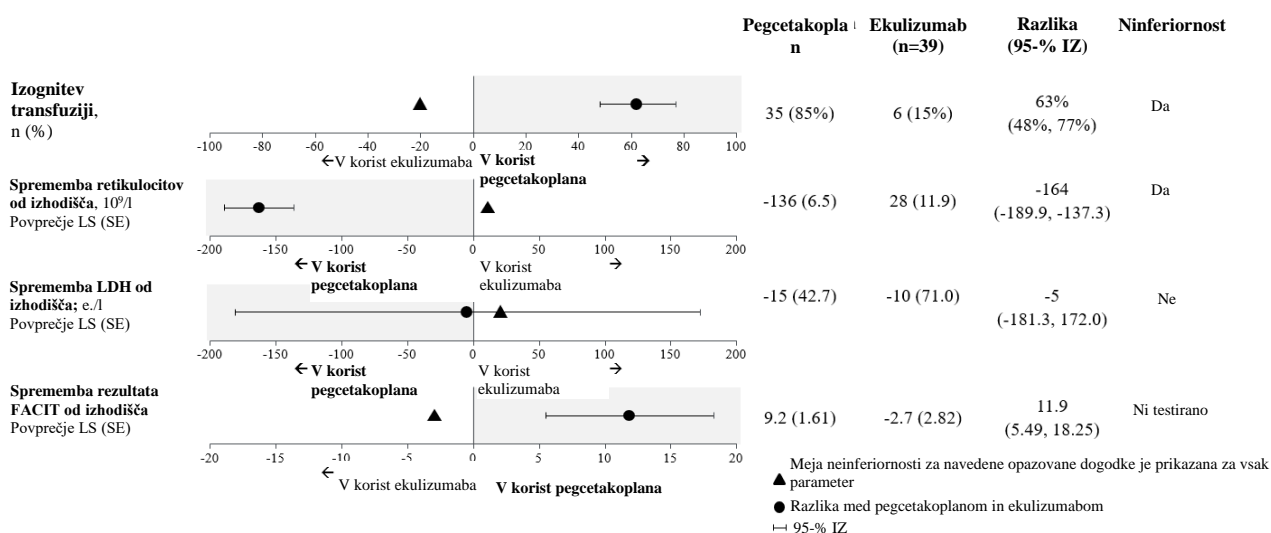
Neinferiornost je bila dokazana pri ključnih sekundarnih opazovanih dogodkih izoginitve transfuziji in spremembe ARC od izhodišča.

Pri spremembi vrednosti LDH od izhodišča neinferiornost ni bila dosežena.

Zaradi hierarhičnega testiranja statistično preskušanje spremembe od izhodišča za oceno utrujenosti po vprašalniku FACIT ni bilo formalno preizkušeno.

Prilagojena povprečja, razlika v zdravljenju, intervali zaupanja in statistične analize, izvedene za ključne sekundarne opazovane dogodke, so prikazani na sliki 2.

Slika 2. Analiza ključnih sekundarnih opazovanih dogodkov



Rezultati so bili dosledni v vseh podpornih analizah primarnega in ključnih sekundarnih opazovanih dogodkov, vključno z vsemi opaženimi podatki z vključenimi podatki po transfuziji.

Normalizacija hemoglobina je bila v 16. tednu dosežena pri 34 % bolnikov v skupini, zdravljeni z zdravilom ASPAVELI, v primerjavi z 0 % bolnikov v skupini z ekulizumabom. Normalizacija LDH je bila dosežena pri 71 % bolnikov v skupini, zdravljeni z zdravilom ASPAVELI, v primerjavi s 15 % v skupini z ekulizumabom.

Skupno 77 bolnikov so vključili v 32-tedensko odprto obdobje, med katerim so vsi bolniki prejeli zdravilo ASPAVELI, kar je privedlo do skupne izpostavljenosti do 48 tednov. Rezultati po 48 tednih so bili na splošno skladni s tistimi po 16 tednih in potrjujejo, da se učinkovitost ohrani.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom ASPAVELI za eno ali več podskupin pediatrične populacije s paroksizmalno nočno hemoglobinurijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pegcetakoplan se daje s subkutano infuzijo in se je po enkratnem subkutanem odmerjanju zdravim prostovoljcem postopoma absorbiral v sistemski obtok z medianim T_{max} od 108 do 144 ur (od 4,5 do 6,0 dneva). Serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja po odmerjanju 1080 mg dvakrat na teden pri bolnikih s PNH so bile dosežene približno 4 do 6 tednov po prvem odmerku, povprečne (% CV) serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pa so bile od 655 (18,6 %) do 706 (15,1 %) $\mu\text{g/ml}$ pri bolnikih, zdravljenih 16 tednov. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih ($n = 22$), ki so še naprej prejeli pegcetakoplan do 48 tednov, so bile 622,94 $\mu\text{g/ml}$ (39,7 %), kar kaže na konstantne terapevtske koncentracije pegcetakoplana do 48. tedna. Glede na analizo populacijske farmakokinetike je ocenjena biološka uporabnost subkutanega odmerka pegcetakoplana 77 %.

Porazdelitev

Povprečni (% CV) volumen porazdelitve pegcetakoplana je pri bolnikih s PNH na podlagi analize populacijske farmakokinetike približno 3,9 l (35 %).

Presnova/izločanje

Na osnovi pegilirane peptidne strukture pegcetakoplana naj bi njegova presnova potekala po kataboličnih poteh z razgradnjo v majhne peptide, aminokislino in PEG. Rezultati študije radioaktivno označenega zdravila na opicah cynomolgus kažejo, da se označeni peptidni del primarno izloča z urinom. Čeprav izločanja PEG niso preučevali, je znano, da se izloča skozi ledvice.

Rezultati študij *in vitro* kažejo, da pegcetakoplan ne zavira in ne inducira preskušanih izooblik encimov CYP. Pegcetakoplan ni bil niti substrat niti zaviralec človeških privzemnih ali izločevalnih prenašalcev.

Na podlagi ocene iz analize populacijske farmakokinetike je po večkratnem subkutanem odmerjanju pegcetakoplana pri bolnikih s PNH povprečni (% CV) očistek 0,015 (28 %) l/uro, mediani efektivni razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) pa 8,0 dneva.

Linearnost/nelinearnost

Izpostavljenost pegcetakoplanu se povečuje sorazmerno z odmerkom od 45 do 1440 mg.

Posebne populacije

Na podlagi rezultatov analize populacijske farmakokinetike niso ugotovili vpliva starosti (19–81 let) in spola na farmakokinetiko pegcetakoplana. Pokazalo se je, da tudi rasa nima vpliva; vendar so podatki omejeni in se zato ne štejejo za zanesljive.

Na podlagi analize populacijske farmakokinetike naj bi imeli bolniki s telesno maso manj kot 50 kg do 34 % večjo povprečno izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja v primerjavi z bolnikom s telesno maso 70 kg. Za bolnike s telesno maso manj kot 50 kg so na voljo minimalni podatki o varnostnem profilu pegcetakoplana.

Starejši

Čeprav v teh študijah niso opazili očitnih razlik, povezanih s starostjo, je bilo število bolnikov, starih 65 let in več, premajhno, da bi lahko ugotovili, ali se na zdravlilo odzivajo drugače kot mlajši bolniki. Glejte poglavje 4.2.

Okvara ledvic

V študiji z 8 bolniki s hudo okvaro ledvic, opredeljeno kot očistek kreatinina (CrCl) manj kot 30 ml/min na podlagi Cockcroft-Gaultove enačbe (4 bolniki so imeli vrednosti manj kot 20 ml/min), okvara ledvic ni vplivala na farmakokinetiko enkratnega odmerka 270 mg pegcetakoplana. Za bolnike s PNH z okvaro ledvic, ki so prejeli klinični odmerek 1080 mg dvakrat na teden, so na voljo minimalni podatki. Pri bolnikih s ESRD, ki potrebujejo hemodializo, ni razpoložljivih kliničnih podatkov o uporabi pegcetakoplana. Glejte poglavje 4.2.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološki podatki *in vitro* ter *in vivo* ne kažejo toksičnosti, ki bi povzročala posebno skrb pri ljudeh. Spodaj so opisani učinki, opaženi pri živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti. V kliničnih študijah teh učinkov niso opazili.

Razmnoževanje pri živalih

Dajanje pegcetakoplana brejim opicam cynomolgus v subkutanem odmerku 28 mg/kg/dan (2,9-kratnik C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja pri človeku) od obdobja brejosti do kotitve je povzročilo statistično značilno povečanje števila splavov ali mrtvorojenih mladičev. Pri donošenih mladičih niso opazili maternalne toksičnosti ali teratogenih učinkov. Poleg tega pri mladičih do 6 mesecev po izkottitvi niso opazili vpliva na razvoj. Sistemsko izpostavljenost pegcetakoplanu so zaznali pri plodih opic, ki so dobivale 28 mg/kg/dan od obdobja organogeneze do drugega trimesečja, vendar je bila izpostavljenost minimalna (manj kot 1 %, kar ni farmakološko pomembno).

Kancerogenost

Dolgotrajnih študij kancerogenosti pegcetakoplana pri živalih niso izvedli.

Genotoksičnost

Pegcetakoplan ni bil mutagen v preskusih bakterijske reverzne mutacije *in vitro* (Amesov test), in ni bil genotoksičen pri testu *in vitro* s človeškimi celicami TK6 ali pri mikronukleusnih testih *in vivo* pri miših.

Toksikologija pri živalih

Izvedli so študije ponavljajočih odmerkov pri kuncih in opicah cynomolgus z dnevnimi subkutanimi odmerki pegcetakoplana, ki so bili do 7-kratnik odmerka pri človeku (1080 mg dvakrat na teden). Histološke ugotovitve pri obeh živalskih vrstah so vključevale od odmerka odvisno vakuolizacijo epitelija in infiltrate vakuoliziranih makrofagov v več tkivih. Te ugotovitve so bile povezane z velikimi kumulativnimi odmerki dolgoveržnega PEG v drugih pegiliranih zdravilih na trgu, niso imele kliničnih posledic in niso veljale za škodljive. V študijah pegcetakoplana na živalih reverzibilnost po enem mesecu ni bila dokazana in ni bila dolgoročno ocenjena. Podatki iz literature kažejo, da so vakuole, povezane s PEG, reverzibilne.

Degeneracijo ledvičnih tubulov so pri dajanju pegcetakoplana vsak dan v obdobju od 4 tednov do 9 mesecev pod mikroskopom opazili pri obeh živalskih vrstah pri izpostavljenostih (C_{max} in AUC), ki so bile manjše ali primerljive z izpostavljenostjo pri odmerku za človeka, vendar je bila minimalna in ni napredovala. Čeprav pri živalih niso opazili očitnih znakov ledvične disfunkcije, klinični pomen in funkcionalne posledice teh ugotovitev niso znani.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

sorbitol (E 420)
koncentrirana očetna kislina
natrijev acetat trihidrat
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla tipa I z zamaškom (klorobutil) in tesnilom (aluminij) s snemno zaporko (polipropilen), ki vsebuje 54 mg/ml sterilne raztopine.

Vsako enojno pakiranje vsebuje 1 vialo.

Skupna pakiranja vsebujejo 8 vial (8 pakiranj z 1 vialo).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo ASPAVELI je na voljo v obliki raztopine, pripravljene za uporabo, v vialah za enkratno uporabo. Ker raztopina ne vsebuje konzervansov, je treba to zdravilo infundirati takoj po pripravi brizge.

Zdravilo ASPAVELI je bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta vodna raztopina. Zdravila ne smete uporabiti, če je tekočina motna, vsebuje delce ali je temno rumena.

Vialo vedno približno 30 minut pred uporabo segrejte na sobno temperaturo.

Odstranite zaščitno snemno zaporko z viala, da razkrijete osrednji del sivega gumijastega zamaška viala. Zamašek očistite z novim alkoholnim robčkom in pustite, da se posuši. Ne uporabljajte, če zaščitna snemna zaporka manjka ali je poškodovana.

1. možnost: Če uporabljate pripomoček za prenos brez igle (na primer adapter za vialo), sledite navodilom proizvajalca pripomočka.

2. možnost: Če prenos opravite z iglo za prenos in brizgo, sledite spodnjim navodilom:

- Na sterilno brizgo pritrdite sterilno iglo za prenos.
- Povlecite bat nazaj, da brizgo napolnite z zrakom, in sicer do približno 20 ml.
- Prepričajte se, da je viala v pokončnem položaju. Viala ne obračajte na glavo.

- Z zrakom napolnjeno injekcijsko brizgo s pritrjeno iglo za prenos potisnite skozi sredino zamaška vialo.
- Konica igle za prenos ne sme biti v raztopini, da ne bi nastali mehurčki.
- Nežno potisnite zrak iz brizge v vialo. S tem boste vbrizgali zrak iz brizge v vialo.
- Obrnite vialo.
- Ko je konica igle za prenos v raztopini, počasi povlecite bat, da brizgo napolnite z vso tekočino.
- Odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo in iglo za prenos iz vialo.
- Na iglo za prenos ne dajajte nazaj pokrovčka. Odvijte iglo in jo zavržite v vsebnik za ostre predmete.

Upoštevajte navodila proizvajalca naprave za pripravo infuzijske črpalke in cevja.

Možna območja za infundiranje so trebuh, stegna, boki ali nadlakti. Pri vsakem infundiranju zamenjajte mesto infundiranja. Če je mest infundiranja več, morajo biti med seboj oddaljena vsaj 7,5 cm.

Običajni čas infundiranja je približno 30 minut (če uporabljate dve mesti) ali približno 60 minut (če uporabljate eno mesto).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. december 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Pred prihodom zdravila ASPAVELI na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa in sistema nadzorovane distribucije, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Cilj izobraževalnega programa in sistema nadzorovane distribucije je:

- zagotoviti, da je bolnik cepljen proti okužbam z *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* in *H. influenzae* vsaj 2 tedna pred začetkom zdravljenja z zdravilom ASPAVELI;
- zagotoviti, da bolniki, ki ne morejo čakati 2 tedna na začetek zdravljenja z zdravilom ASPAVELI, do 2 tedna po prejemu cepiva prejemajo antibiotike širokega spektra;

- zagotoviti, da se zdravilo ASPAVELI izda le po pisnem potrdilu, da je bil bolnik cepljen proti *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* in *H. influenzae* in/ali prejel antibiotično profilakso v skladu z nacionalnimi smernicami;
- zagotoviti, da zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, ali farmacevti prejmejo letne opomnike glede obveznega ponovnega cepljenja v skladu s trenutnimi nacionalnimi smernicami za cepljenje (vključno z *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* in *H. influenzae*);
- zagotoviti, da zdravstveni delavci in bolniki prejmejo informacije o znakih in simptomih resnih okužb;
- zagotoviti, da zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, bolnikom predložijo navodilo za uporabo in kartico za bolnika ter razložijo glavna tveganja zdravila ASPAVELI s pomočjo teh gradiv;
- zagotoviti, da bolniki, ki imajo simptome resne okužbe, poiščejo nujno medicinsko pomoč in zdravstvenim delavcem, ki sodelujejo pri zdravljenju, pokažejo kartico za bolnika;
- podučiti zdravnike, ki predpisujejo zdravilo, in bolnike o tveganju za IVH po prekinitvi zdravljenja in odložitvi uporabe in potrebi po ohranjanju učinkovitega komplementarnega zdravljenja z zaviralcem;
- podučiti zdravnike, ki predpisujejo zdravilo, o tveganju možnih dolgoročnih učinkov kopičenja PEG in priporočilu za spremljanje, kot je klinično indicirano, vključno z laboratorijskimi testi.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vsaki državi članici, kjer bo zdravilo ASPAVELI na trgu, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali in uporabljali zdravilo ASPAVELI, imeli dostop do/prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv:

- izobraževalno gradivo za zdravnika;
- izobraževalno gradivo za bolnika.

Izobraževalno gradivo za zdravnika:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila;
- vodnik za zdravstvene delavce;
- kartica za bolnika.

• Vodnik za zdravstvene delavce:

- zdravljenje z zdravilom ASPAVELI lahko poveča tveganje resnih okužb z inkapsuliranimi bakterijami;
- zahteva za cepljenje bolnikov proti okužbam z *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* in *H. influenzae* in/ali prejem antibiotične profilakse;
- letni opomnik glede obveznega ponovnega cepljenja (v skladu s trenutnimi nacionalnimi smernicami za cepljenje);
- tveganje za IVH po prekinitvi zdravljenja in odložitvi uporabe, merila zanj, zahtevano spremljanje po zdravljenju in predlagano zdravljenje;
- tveganje možnih dolgoročnih učinkov kopičenja PEG in priporočilo za spremljanje, kot je klinično indicirano, vključno z laboratorijskimi testi.
- bolnike/skrbnike je treba podučiti o naslednjem:
 - tveganje zdravljenja z zdravilom ASPAVELI;
 - znaki in simptomi resnih okužb, preobčutljivostnih reakcij in potrebnem ukrepanju;
 - vodnik za bolnika/skrbnika in njegovo vsebino;
 - da mora imeti bolnik kartico za bolnika vedno pri sebi in da mora vse zdravstvene delavce, ki sodelujejo pri zdravljenju, obvestiti, da se zdravi z zdravilom ASPAVELI;
 - zahteva po cepljenju/antibiotični profilaksi;
 - vključitev v študijo o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS, post-authorisation safety study);
- navodila glede obravnavane možnih neželenih učinkov;
- informacije o PASS, pomembnosti prispevanja k takšni študiji in o načinu vključevanja bolnikov;

- pojasnilo o pomenu poročanja o specifičnih neželenih učinkih, in sicer: resnih okužbah, resnih preobčutljivostnih reakcijah in tveganju za IVH po prekinitvi zdravljenja.
- **Kartica za bolnika:**
 - opozorilo za zdravstvene delavce, ki kadar koli zdravijo bolnika, tudi v nujnih primerih, da bolnik uporablja zdravilo ASPAVELI;
 - znaki ali simptomi resnih okužb in opozorilo, da je treba v teh primerih nemudoma poiskati zdravniško pomoč;
 - kontaktni podatki zdravnika, ki je predpisal zdravilo ASPAVELI.

Izobraževalno gradivo za bolnika:

- navodilo za uporabo;
- vodnik za bolnika/skrbnika.
- **Vodnik za bolnika/skrbnika:**
 - zdravljenje z zdravilom ASPAVELI lahko poveča tveganje resnih okužb z inkapsuliranimi bakterijami, resnih preobčutljivostnih reakcij in tveganje za IVH po prekinitvi uporabe zdravila;
 - opis znakov in simptomov resnih okužb, preobčutljivostnih reakcij, IVH po prekinitvi zdravljenja in potrebe po nujni medicinski pomoči v najbližji bolnišnici;
 - pomen cepljenja pred zdravljenjem z zdravilom ASPAVELI in/ali pomen prejema antibiotične profilakse;
 - letni opomnik glede obveznega ponovnega cepljenja (v skladu s trenutnimi nacionalnimi smernicami za cepljenje);
 - podroben opis načinov za samostojno dajanje zdravila ASPAVELI;
 - priporočilo za uporabo učinkovite kontracepcije pri ženskah v rodni dobi;
 - pojasnilo o pomenu poročanja o specifičnih neželenih učinkih, in sicer: resnih okužbah, resnih preobčutljivostnih reakcijah in tveganju za IVH po prekinitvi zdravljenja;
 - navodila za ogled videoposnetka za bolnika glede samostojnega dajanja zdravila na kateri koli napravi, povezani z internetom;
 - vključitev v študijo PASS.

Letni opomnik za obvezno ponovno cepljenje

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo ASPAVELI, ali farmacevtom, ki izdajajo zdravilo ASPAVELI, pošiljati letni opomnik, da mora zdravnik, ki zdravilo predpisuje, oz. farmacevt preveriti, ali je za njegove bolnike, ki se zdravijo z zdravilom ASPAVELI, v skladu z nacionalnimi smernicami za cepljenje potrebno ponovno cepljenje proti okužbam z *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* in *H. influenzae*.

Sistem nadzorovane distribucije

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo ASPAVELI na trgu, vzpostavljen sistem nadzorovane distribucije, ki presega raven rednih ukrepov za zmanjševanje tveganj. Pred izdajo zdravila morajo biti izpolnjene naslednje zahteve:

- predložitev pisnega potrdila, da je bil bolnik cepljen proti okužbam z *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* in *H. influenzae*, in/ali je prejel profilaktično antibiotično zdravljenje v skladu z nacionalnimi smernicami za cepljenje.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA Z 1 VIALO

1. IME ZDRAVILA

ASPAVELI 1080 mg raztopina za infundiranje
pegcetakoplan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 20-ml viala vsebuje 1080 mg pegcetakoplana (54 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: sorbitol, koncentrirana očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za subkutano uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1595/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

ASPAVELI 1080 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA Z 8 VIALAMI

1. IME ZDRAVILA

ASPAVELI 1080 mg raztopina za infundiranje
pegcetakoplan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 20-ml viala vsebuje 1080 mg pegcetakoplana (54 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: sorbitol, koncentrirana očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje
8 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za subkutano uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1595/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

ASPAVELI 1080 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NOTRANJA ŠKATLA Z 1 VIALO****1. IME ZDRAVILA**

ASPAVELI 1080 mg raztopina za infundiranje
pegcetakoplan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 20-ml viala vsebuje 1080 mg pegcetakoplana (54 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za infundiranje
1 viala. Sestavni del skupnega pakiranja, ni za ločeno prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za subkutano uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1595/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

ASPAVELI 1080 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVOIDIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ASPAVELI 1080 mg raztopina za infundiranje
pegcetakoplan
za subkutano uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

20 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

ASPAVELI 1080 mg raztopina za infundiranje pegcetakoplan

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo ASPAVELI in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ASPAVELI
3. Kako uporabljati zdravilo ASPAVELI
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ASPAVELI
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo ASPAVELI in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo ASPAVELI

ASPAVELI je zdravilo, ki vsebuje učinkovino pegcetakoplan. Pegcetakoplan je bil zasnovan tako, da se pritrdi na beljakovino komplementa C3, ki je del obrambnega sistema telesa, imenovanega »sistem komplementa«. Pegcetakoplan preprečuje, da bi vaš telesni imunski sistem uničeval rdeče krvne celice.

Za kaj uporabljamo zdravilo ASPAVELI

Zdravilo ASPAVELI uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov z boleznijo, imenovano paroksizmalna nočna hemoglobinurija (PNH), ki so po zdravljenju z drugo vrsto zdravila proti PNH, imenovano zaviralcem C5 še vsaj 3 mesece slabokrvni.

Pri bolnikih s PNH je »sistem komplementa« prekomerno aktiven in napada njihove lastne rdeče krvne celice, kar lahko povzroči majhno število krvnih celic (slabokrvnost ali anemija), utrujenost, težave pri opravljanju vsakodnevnih opravil, bolečine, bolečine v trebuhu, temen urin, težko dihanje, težave pri požiranju, erektilno disfunkcijo in krvne strdke. S pritrditvijo na beljakovino C3 in zaviranjem njenega delovanja lahko to zdravilo sistemu komplementa prepreči, da bi napadal rdeče krvne celice, in tako nadzoruje simptome bolezni. To zdravilo dokazano poveča število rdečih krvnih celic (zmanjša anemijo), kar lahko te simptome izboljša.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ASPAVELI

Ne uporabljajte zdravila ASPAVELI

- če ste alergični na pegcetakoplan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate bakterijsko okužbo, ki jo povzroča tako imenovana enkapsulirana bakterija;

- če niste cepljeni proti *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* in *Haemophilus influenzae*.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila ASPAVELI se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Simptomi okužbe

Pred začetkom uporabe zdravila ASPAVELI obvestite zdravnika, če imate kakršne koli okužbe.

Ker zdravilo ciljno deluje na sistem komplementa, ki je del telesne obrambe pred okužbami, uporaba tega zdravila poveča tveganje za okužbe, vključno s tistimi, ki jih povzročajo tako imenovane enkapsulirane bakterije, kot so *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* in *Haemophilus influenzae*. To so hude okužbe, ki prizadenejo nos, grlo in pljuča ali možganske ovojnice in se lahko širijo po krvi in telesu.

Pred začetkom uporabe zdravila ASPAVELI se posvetujte z zdravnikom, da zagotovite, da boste prejeli cepiva proti *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* in *Haemophilus influenzae*, če jih v preteklosti še niste. Če ste v preteklosti že prejeli ta cepiva, boste morda še vedno potrebovali dodatna cepljenja pred začetkom zdravljenja s tem zdravilom. Ta cepiva je treba dati vsaj 2 tedna pred začetkom zdravljenja. Če ne morete biti cepljeni 2 tedna prej, vam bo zdravnik predpisal antibiotike, dokler ne pretečeta 2 tedna po cepljenju, da bi zmanjšal tveganje za okužbo. Po cepljenju vas bo zdravnik morda natančneje spremljal glede simptomov okužbe.

Simptomi okužbe

Če opazite katerega od naslednjih simptomov, morate takoj obvestiti zdravnika:

- glavobol in zvišana telesna temperatura;
- zvišana telesna temperatura in izpuščaj;
- zvišana telesna temperatura z drgetanjem ali mrzlico ali brez njiju;
- zasoplost;
- hiter srčni utrip;
- lepljiva koža;
- glavobol z otrdelim vratom ali otrdelim hrbtom;
- glavobol s siljenjem na bruhanje (navzeo) ali bruhanjem;
- občutljivost oči na svetlobo;
- bolečine v mišicah s simptomi, podobnimi gripi;
- zmedenost;
- močne bolečine ali nelagodje.

Poskrbite, da pravočasno opravite vsa potrebna cepljenja. Vedeti morate tudi, da cepiva zmanjšujejo tveganje za resne okužbe, vendar ne preprečujejo vseh resnih okužb. V skladu z nacionalnimi priporočili bo zdravnik morda menil, da potrebujete dodatne ukrepe za preprečevanje okužbe, kot so antibakterijska zdravila.

Alergijske reakcije

Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo alergijske reakcije. V primeru hude alergijske reakcije prekinite infundiranje zdravila ASPAVELI in nemudoma poiščite zdravniško pomoč. Huda alergijska reakcija se lahko pojavi kot oteženo dihanje, bolečine ali stiskanje v prsnem košu in/ali omotica/omedlevica, močno srbenje kože ali izboklinice na koži, otekanje obraza, ustnic, jezika in/ali žrela, ki lahko povzročajo težave pri požiranju, ali kolaps.

Reakcije na mestu injiciranja

Pri uporabi zdravila ASPAVELI so opazili reakcije na mestu injiciranja. Pred samim dajanjem morate opraviti ustrezno usposabljanje za pravilno tehniko injiciranja.

Laboratorijsko spremljanje

Med zdravljenjem z zdravilom ASPAVELI vas bo zdravnik redno pregledoval, vključno s krvnimi preiskavami ravni laktat dehidrogenaze (LDH) in testi ledvične funkcije, po potrebi pa vam bo prilagodil odmere.

Učinki na laboratorijske preiskave

Uporabi silicijevih reagentov se je treba pri koagulacijskih testih izogibati, saj lahko to povzroči umetno podaljšan aktiviran delni tromboplastinski čas (aPTT, activated partial thromboplastin time).

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 18 let, ker za to skupino ni podatkov o njegovi varnosti in učinkovitosti.

Druga zdravila in zdravilo ASPAVELI

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Ženske v rodni dobi

Učinki zdravila na nerojenega otroka niso znani. Ženskam, ki lahko zanosijo, se med zdravljenjem in še 8 tednov po zdravljenju priporoča uporaba učinkovitih kontracepcijskih metod. Posvetujte se z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost/dojenje

Uporaba zdravila ASPAVELI med nosečnostjo in dojenjem ni priporočljiva. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo ASPAVELI vsebuje sorbitol

Sorbitol je vir fruktoze. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev ali če so pri vas ugotovili dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, pri kateri ne morete razgraditi fruktoze, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete ali dobite to zdravilo.

Zdravilo ASPAVELI vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo ASPAVELI

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Vsaj 2 tedna pred začetkom zdravljenja s tem zdravilom bo zdravnik pregledal vašo zdravstveno kartoteko in vas bo morda cepil z enim ali več cepivi. Če ne morete biti cepljeni vsaj 2 tedna pred začetkom zdravljenja z zdravilom ASPAVELI, vam bo zdravnik predpisal antibiotike za obdobje 2 tednov po cepljenju, da bi zmanjšal tveganje za okužbo.

Odmerek

Začetni priporočeni odmerek za odrasle s PNH znaša 1080 mg dvakrat na teden poleg vašega trenutnega odmerka zaviralca C5, v trajanju 4 tedne. Odmerek, ki se daje dvakrat na teden, uporabite 1. dan in 4. dan vsakega tedna zdravljenja. Po 4 tednih prenehajte uporabljati zaviralec C5.

Odmerka ali intervala odmerjanja ne smete spreminjati brez posvetovanja z zdravnikom. Zdravnik vam lahko odmerek prilagodi na 1080 mg vsak tretji dan (npr. 1. dan, 4. dan, 7. dan, 10. dan, 13. dan

in tako naprej), če je to ustrezno. Če menite, da ste izpustili odmerek, se čim prej posvetujte z zdravnikom.

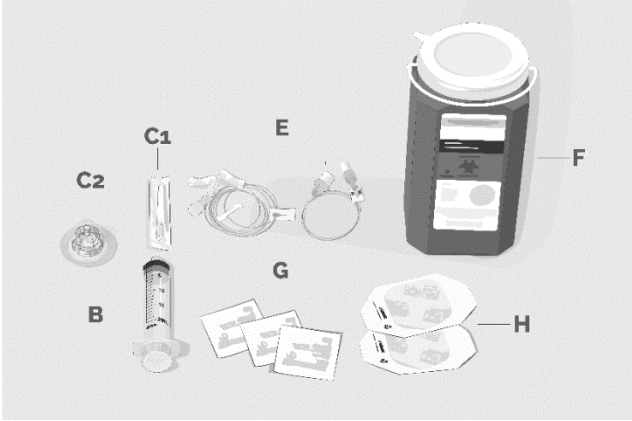
Postopek in pot uporabe


Zdravilo ASPAVELI je namenjeno dajanju v obliki infuzije (kapalna infuzija) pod kožo s sistemom infuzijske črpalke. Vaš prvi odmerek zdravila vam bo v ambulanti ali zdravstvenem centru dal zdravstveni delavec. Če bo zdravljenje uspešno, se lahko zdravnik z vami pogovori o možnosti, da si zdravilo dajete sami doma. Če bo to ustrezno, bo zdravstveni delavec vas ali vašega skrbnika poučil o tem, kako dajati infuzijo.

Hitrost(i) infundiranja

Običajni čas infundiranja je približno 30 minut, če uporabljate 2 mesti za infundiranje, ali približno 60 minut, če uporabljate 1 mesto. Z infundiranjem je treba začeti takoj (in ga dokončati v 2 urah po pripravi brizge) po napolnitvi brizge s tem zdravilom.

Navodila za uporabo

<p>1. korak</p>	<p>Pripravite se na infundiranje</p> <p>Preden začnete:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Iz hladilnika vzemite škatlo z eno vialo. Vialo pustite v škatli pri sobni temperaturi in počakajte približno 30 minut, da se segreje. <ol style="list-style-type: none"> a. Ne poskušajte pospešiti procesa segrevanja v mikrovalovni pečici ali z drugim virom ogrevanja. 2. Poiščite dobro osvetljeno, ravno delovno površino, kot je miza. 3. Zberite potrebščine (slika 1): <ol style="list-style-type: none"> A. sistem infuzijske črpalke z brizgo in navodila proizvajalca (ni prikazano); B. združljiva brizga; C1. brizga za prenos ALI C2. pripomoček za prenos brez igle, s katerim zdravilo izvlečete iz vialo; D. infuzijski komplet (ni prikazan; razlikuje se glede na navodila proizvajalca naprave); E. infuzijsko cevje in Y-priključek (po potrebi); F. vsebnik za ostre predmete; G. alkoholni robčki; H. gaza in trak ali prozoren obliž. <p>Delovno površino temeljito očistite z alkoholnim robčkom.</p> <p>Roke si temeljito umijte z milom in vodo.</p> <p>Roke si osušite.</p>	<p>Slika 1. Primer potrebščin</p> 
------------------------	---	---

2. korak	<p>Preverite vialo in tekočino</p> <p>Vialo vzemite iz škatle. Tekočino v viali si natančno oglejte. Zdravilo ASPAVELI je bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta tekočina. Preverite, da v njej ni delcev in da ni spremenila barve (slika 2).</p> <p>Viale ne uporabljajte, če:</p> <ul style="list-style-type: none">• je tekočina videti motna, vsebuje delce ali je temno rumene barve;• zaščitna snemna zaporka manjka ali je poškodovana;• je potekel datum izteka roka uporabnosti (EXP) na nalepki.	<p>Slika 2</p> 
-----------------	---	--

3. korak**Pripravite in napolnite brizgo**

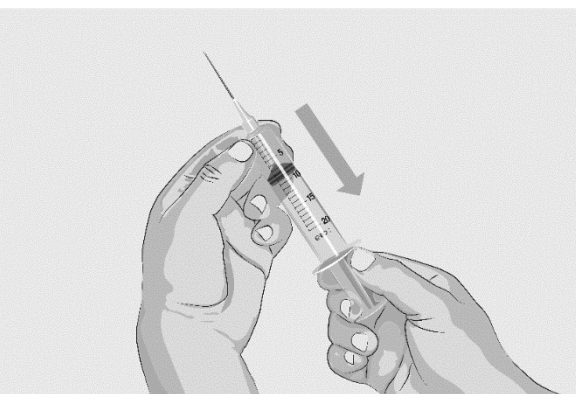
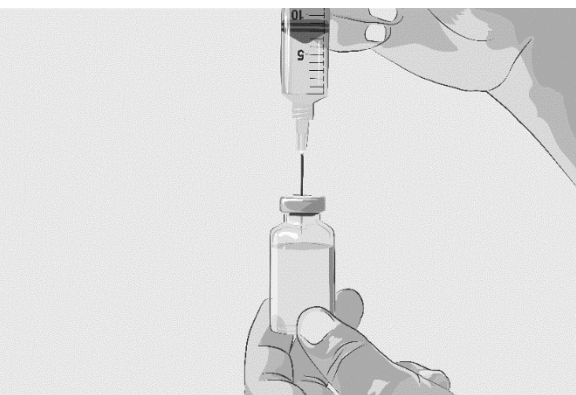
Odstranite zaščitno snemno zaporko z vialo, da razkrijete osrednji del sivega gumijastega zamaška vialo (slika 3). Zaporko zavržite. Zamašek očistite z novim alkoholnim robčkom in pustite, da se zamašek posuši.

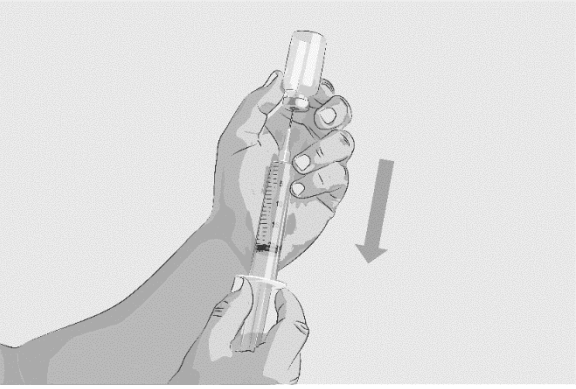
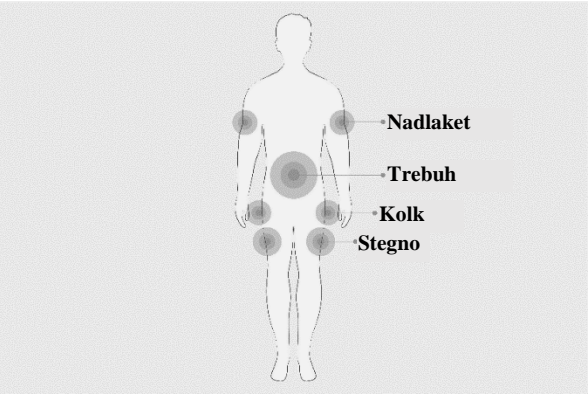
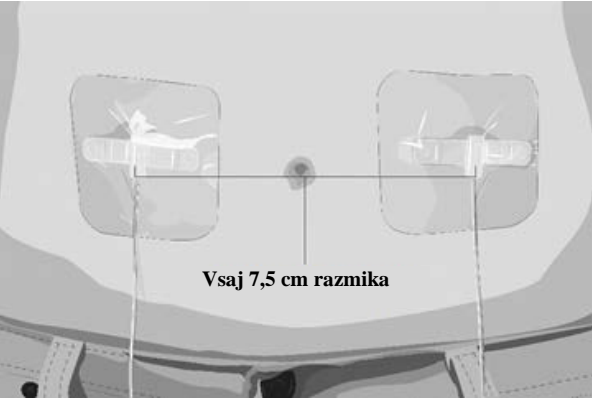
1. možnost: Če uporabljate pripomoček za prenos brez igle (na primer adapter za vialo), sledite navodilom proizvajalca pripomočka.

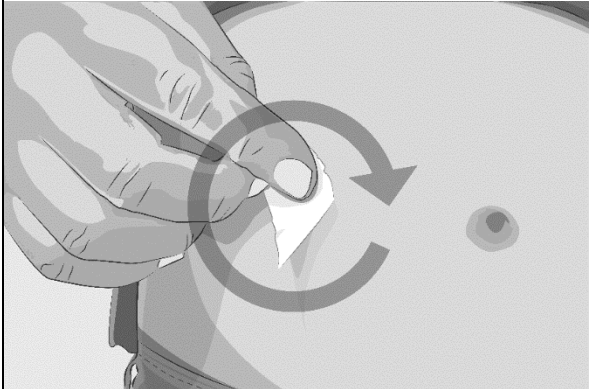
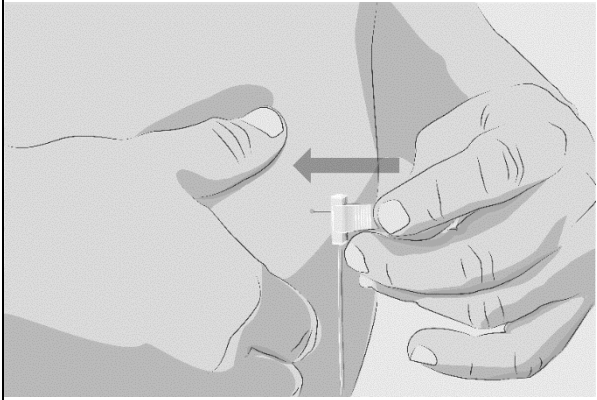
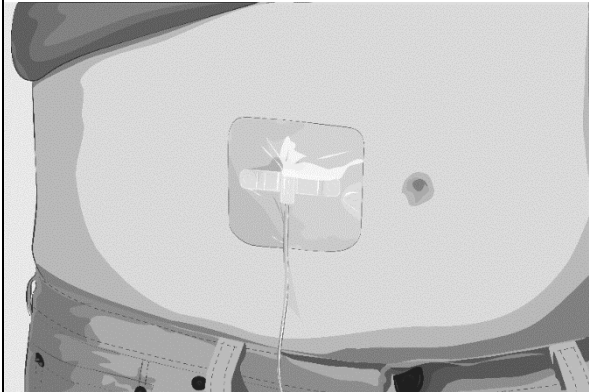
ALI


2. možnost: Če prenos opravite z iglo za prenos in brizgo, sledite spodnjim navodilom:

- A. Na sterilno brizgo pritrдите sterilno iglo za prenos.
- B. Povlecite bat nazaj, da brizgo napolnite z zrakom, in sicer do približno 20 ml (slika 4).
- C. Prepričajte se, da je viala v pokončnem položaju. Vialo NE obračajte na glavo. Z zrakom napolnjeno injekcijsko brizgo s pritrjeno iglo za prenos potisnite skozi sredino zamaška vialo.
- D. Konica igle za prenos ne sme biti v raztopini, da ne bi nastali mehurčki. (Slika 5).
- E. Nežno potisnite zrak iz brizge v vialo. S tem boste vbrizgali zrak iz brizge v vialo.
- F. Vialo obrnite na glavo (slika 6).

Slika 3**Slika 4****Slika 5****Slika 6**

	<p>G. Ko je konica igle za prenos v raztopini, počasi povlecite bat, da brizgo napolnite s celotno tekočino (slika 7).</p> <p>H. Odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo in iglo za prenos iz vial.</p> <p>I. Na iglo za prenos ne dajajte nazaj pokrovčka. Odvijte iglo in jo zavržite v vsebnik za ostre predmete.</p>	<p>Slika 7</p> 
<p>4. korak</p>	<p>Pripravite sistem infuzijske črpalke z brizgo in cevje Zberite potrebščine za infuzijsko črpalko in upoštevajte navodila proizvajalca naprave, da pripravite črpalko in cevje.</p>	
<p>5. korak</p>	<p>Pripravite mesto(a) infundiranja</p> <p>A. Izberite območje za infundiranje(a) na trebuhu (razen petcentimetrski predel okoli popka, stegnih, bokih ali nadlaket (slika 8).</p> <p>B. Uporabite drugo(a) mesto(a), kot ste ga (jih) uporabili za zadnje infundiranje. Če je mest infundiranja več, morajo biti med seboj oddaljena vsaj 7,5 cm. Pri vsakem infundiranju zamenjajte mesto infundiranja (slika 9).</p> <p>C. Izogibajte se naslednjim območjem infundiranja:</p> <ol style="list-style-type: none"> Ne infundirajte v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, rdeča ali otrdela. Izognite se tetovažam, brazgotinam ali strijam. 	<p>Slika 8</p>  <p>Slika 9</p>  <p>Vsaj 7,5 cm razmika</p>

	<p>D. Očistite kožo na vsakem (vseh) mestu(ih) infundiranja z novim alkoholnim robčkom, pri čemer začnite na sredini in nadaljujte s krožnimi gibi navzven (slika 10).</p> <p>E. Pustite, da se koža osuši.</p>	<p>Slika 10</p> 
<p>6. korak</p>	<p>Vstavite in pritrrdite iglo(e) za infundiranje</p> <p>A. Kožo okoli mesta infundiranja (kamor boste vstavili iglo) stisnite s palcem in kazalcem. Iglo vstavite v kožo (slika 11). Upoštevajte navodila proizvajalca naprave glede kota igle.</p> <p>B. Iglo(e) pritrrdite s sterilno gazo in trakom ali prozornim obližem, nameščenim na mestu(ih) infundiranja (slika 12).</p>	<p>Slika 11</p>  <p>Slika 12</p> 
<p>7. korak</p>	<p>Začnite z infundiranjem Za začetek infundiranja upoštevajte navodila proizvajalca naprave. Z infundiranjem začnite takoj, ko prenesete raztopino v brizgo.</p>	
<p>8. korak</p>	<p>Dokončajte infundiranje Za dokončanje infundiranja upoštevajte navodila proizvajalca naprave.</p>	
<p>9. korak</p>	<p>Zabeležite infundiranje Zdravljenje zabeležite po navodilih zdravstvenega delavca.</p>	

<p>10. korak</p>	<p>Čiščenje</p> <p>A. Po končanem infundiranju odstranite gazo oz. obliž in počasi odstranite iglo(e). Mesto infundiranja prekrijte z novo gazo ali obližem.</p> <p>B. Infuzijski komplet odklopite s črpalke in ga zavržite v vsebnik za ostre predmete (slika 13).</p> <p>C. Vse uporabljene potrebščine za enkratno uporabo in neuporabljene predmete ter prazno vialo zavržite v skladu s priporočili zdravstvenega delavca.</p> <p>D. Sistem infuzijske črpalke z brizgo očistite in shranite v skladu z navodili proizvajalca naprave.</p>	<p>Slika 13</p> 
-------------------------	---	---

Če ste pozabili uporabiti zdravilo ASPAVELI

Če izpustite odmerek, ga morate dati čim prej; nato naslednji odmerek dajte ob običajnem času.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo ASPAVELI

PNH je stanje, ki traja vse življenje, zato pričakujemo, da boste to zdravilo uporabljali dolgo časa. Če želite prenehati uporabljati zdravilo, se najprej posvetujte z zdravnikom. Če boste zdravilo nenadoma prenehali uporabljati, boste morda tvegali, da se simptomi poslabšajo.

Če se zdravnik odloči, da vas bo prenehal zdraviti s tem zdravilom, upoštevajte njegova navodila, kako prenehati. Zdravnik vas bo vsaj 8 tednov po prenehanju zdravljenja natančno spremljal glede morebitnih znakov uničenja rdečih krvnih celic (hemoliza) zaradi PNH. Simptomi ali težave, ki se lahko pojavijo zaradi uničenja rdečih krvnih celic, vključujejo:

- utrujenost,
- zasoplost,
- kri v urinu,
- bolečine v predelu trebuha,
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic,
- krvne strdke (trombozo),
- težave pri požiranju,
- erektilno disfunkcijo pri moških.

Če imate katerega od teh znakov in simptomov, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravnik se bo z vami pogovoril o možnih neželenih učinkih ter vam pred zdravljenjem razložil tveganja in koristi zdravila ASPAVELI.

Najresnejši neželeni učinek je resna okužba.

Če opazite katerega od simptomov okužbe (glejte poglavje 2 »Simptomi okužbe«), o tem takoj obvestite zdravnika.

Če niste prepričani, kaj so spodaj navedeni neželeni učinki, prosite zdravnika, da vam jih razloži.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- reakcije na mestu injiciranja: te vključujejo rdečino (eritem), oteklino, srbenje (pruritus), modrice in bolečino. Te reakcije običajno izzvenijo v nekaj dneh;
- okužba nosu, grla ali dihal (okužba zgornjih dihal);
- driska;
- razpad rdečih krvnih celic (hemoliza);
- bolečina v trebuhu (abdominalna bolečina);
- glavobol;
- utrujenost (izčrpanost);
- zvišana telesna temperatura (pireksija);
- kašelj;
- okužba sečil;
- zapleti, povezani z obveznimi cepljenji;
- omotica;
- bolečina v rokah in nogah (bolečina v okončinah);
- bolečina v sklepih (artralgija);
- bolečina v hrbtu;
- občutek siljenja na bruhanje (navzea).

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- reakcija na mestu injiciranja, kot je rdečina ali otrdelost kože;
- okužba ušesa, ust ali kože;
- bolečina v žrelu;
- manj trombocitov v krvi (trombocitopenija), kar lahko povzroči hitrejši pojav krvavitve ali podplutb, kot je običajno;
- krvavitev iz nosu (epistaksa);
- rdečina kože (eritem);
- bolečina v mišicah (mialgija);
- okužba želodca in črevesja, kar lahko povzroči simptome, kot so blaga do huda navzea, bruhanje, krči, driska (okužba prebavil);
- zvišane vrednosti na izvidih preiskav jeter;
- oteženo dihanje (dispneja);
- znižane ravni kalija v krvi (hipokaliemija);
- zmanjšano število belih krvnih celic (nevtropenija);
- zmanjšano delovanje ledvic;
- tesnoba;
- spremenjena barva urina;
- visok krvni tlak;
- mišični krči;
- zamašen nos (nosna kongestija);
- izpuščaj;
- okužba krvi (sepsa);
- glivična okužba;
- okužba dihal;
- virusna okužba;
- bakterijska okužba;
- ječmen (hordeolum).

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- bolezen COVID-19;
- vnetje materničnega vratu;
- okužba dimelj;
- ognojek v nosu (nazalni absces);
- virusna okužba očesa (oftalmični herpes zoster);
- pljučnica;
- vaginalna glivična okužba (vulvovaginalna mikotična okužba).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila ASPAVELI

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).
- Vialo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ASPAVELI

Učinkovina je pegcetakoplan 1080 mg (54 mg/ml v 20-ml viali).

Druge sestavine zdravila so sorbitol (E 420) (glejte poglavje 2 »Zdravilo ASPAVELI vsebuje sorbitol«), koncentrirana očetna kislina, natrijev acetat trihidrat (glejte poglavje 2 »Zdravilo ASPAVELI vsebuje natrij«), natrijev hidroksid (glejte poglavje 2 »Zdravilo ASPAVELI vsebuje natrij«) in voda za injekcije.

Izgled zdravila ASPAVELI in vsebina pakiranja

Zdravilo ASPAVELI je bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina za subkutano infundiranje (54 mg/ml v 20-ml viali). Raztopin, ki so motne ali vsebujejo delce ali so spremenile barvo, ne smete uporabiti.

Velikosti pakiranja

Zdravilo ASPAVELI je na voljo v pakiranju po 1 vialo ali v skupnem pakiranju 1 x 8 vial.

Upoštevajte, da alkoholne blazinice, igle in druge potrebščine ali oprema niso priloženi pakiranju.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.