

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

ASPAVELI 1080 mg otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 20 ml sadrži 1080 mg pegcetakoplana.

Jedan ml sadrži 54 mg pegcetakoplana.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan ml sadrži 41 mg sorbitola.

Jedna bočica sadrži 820 mg sorbitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra, bezbojna do blago žućkasta vodena otopina s pH vrijednošću 5,0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ASPAVELI je indiciran kao monoterapija za liječenje paroksizmalne noćne hemoglobinurije (PNH) u odraslih bolesnika koji imaju hemolitičku anemiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju je potrebno započeti pod nadzorom zdravstvenog radnika s iskustvom u liječenju bolesnika s hematološkim poremećajima. Za bolesnike koji su dobro podnosili liječenje u centrima s iskustvom u liječenju, potrebno je razmotriti samoprimjenu infuzije i infuziju kod kuće. Odluku o mogućnosti samoprimjene infuzija i infuzijama kod kuće potrebno je donijeti nakon procjene i preporuke nadležnog liječnika.

Doziranje

Pegcetakoplan može davati zdravstveni radnik ili ga može primjenjivati sam bolesnik ili njegovatelj nakon pravilne obuke.

Pegcetakoplan se primjenjuje dvaput tjedno u obliku supkutane infuzije od 1080 mg, pomoću komercijalno dostupnog perfuzora (infuzijske pumpe sa štrcaljkom) koji može isporučiti doze do 20 ml. Dozu je potrebno primijeniti dvaput tjedno, 1. dana i 4. dana u svakom tjednu liječenja.

PNH je kronična bolest, a liječenje lijekom ASPAVELI preporučuje se nastaviti tijekom cijelog bolesnikovog života, osim ako je prekid primjene ovog lijeka klinički indiciran (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici koji s inhibitora C5 prelaze na ASPAVELI

Pegcetakoplan se tijekom prva 4 tjedna primjenjuje supkutano, dvaput tjedno, u dozama od 1080 mg, paralelno uz primjenu bolesnikove trenutne doze inhibitora C5, a kako bi se minimizirao rizik od hemolize uslijed naglog prekida liječenja. Nakon 4 tjedna bolesnik mora prestati s primjenom inhibitora C5 prije nastavka monoterapije lijekom ASPAVELI.

Prelazak s drugih inhibitora komplementa osim ekulizumaba nije ispitivan. Prestanak primjene drugih inhibitora komplementa prije postizanja stanja dinamičke ravnoteže pegcetakoplana mora se provesti s oprezom (vidjeti dio 5.2).

Prilagodba doze

Ako bolesnik ima razinu laktat dehidrogenaze (LDH) veću od 2 x gornje granice normale (GGN), režim doziranja smije se promijeniti na primjenu 1080 mg svakog trećeg dana (npr. 1. dan, 4. dan, 7. dan, 10. dan, 13. dan, i tako dalje). U slučaju povećanja doze, LDH je potrebno pratiti dvaput tjedno tijekom najmanje 4 tjedna (vidjeti dio 4.4).

Propuštena doza

Ako se propusti doza pegcetakoplana, istu je potrebno primijeniti što je prije moguće, a potom nastaviti prema rasporedu.

Posebne populacije

Starije osobe

Iako u kliničkim ispitivanjima nisu opažene očite razlike povezane s dobi, broj bolesnika u dobi od 65 godina i starijih nije dovoljan za prosudbu je li njihov odgovor drukčiji u odnosu na mlađe bolesnike. Nema dokaza koji ukazuju da su potrebne bilo kakve posebne mjere opreza pri liječenju starije populacije.

Oštećenje funkcije bubrega

Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) nema utjecaj na farmakokinetiku pegcetakoplana te stoga nije potrebna prilagodba doze pegcetakoplana u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Nema dostupnih podataka o primjeni pegcetakoplana u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega kojima je potrebna hemodijaliza (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost pegcetakoplana nisu ispitane u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, no ne preporučuje se prilagodba doze, jer se ne očekuje da oštećenje funkcije jetre utječe na klirens pegcetakoplana.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka ASPAVELI u djece s PNH-om u dobi od 0 do < 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u djece u dobi < 12 godina, jer za ovu dobnu skupinu nisu dostupni neklinički podaci o sigurnosti primjene.

Način primjene

ASPAVELI se smije primjenjivati samo supkutano pomoću komercijalno dostupnog perfuzora. Ovaj lijek može se samoprimjenjivati. Kada se započinje samoprimjena, kvalificirani zdravstveni radnik će bolesniku dati upute o tehnikama davanja infuzije, korištenju perfuzora, vođenju zapisa o liječenju, prepoznavanju mogućih nuspojava i mjerama koje je potrebno poduzeti ako se one jave.

ASPAVELI je potrebno infundirati u područje abdomena, bedara, bokova ili nadlaktica. Mjesta davanja infuzije moraju biti međusobno udaljena najmanje 7,5 cm. Svaka infuzija mora se dati u drugo mjesto. Potrebno je izbjegavati infuziju na područjima na kojima je koža osjetljiva, natučena, crvena ili tvrda. Potrebno je izbjegavati infuziju na mjestu tetovaža, ožiljaka ili strija. Uobičajeno trajanje infuzije je približno 30 minuta (ako se daje u dva mjesta) ili približno 60 minuta (ako se daje u jedno mjesto). Infuziju je potrebno započeti odmah nakon uvlačenja ovog lijeka u štrcaljku. Primjenu je potrebno dovršiti unutar 2 sata nakon pripreme štrcaljke. Za upute o pripremi i infuziji lijeka vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na pegcetakoplan ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Terapija pegcetakoplanom ne smije se započeti u bolesnika:

- s neizliječenom infekcijom inkapsuliranim bakterijama uključujući *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* (vidjeti dio 4.4).
- koji trenutno nisu cijepljeni protiv bakterija *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*, osim ako ne primaju profilaktično liječenje odgovarajućim antibioticima do 2 tjedna nakon cijepljenja (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ozbiljne infekcije uzrokovane inkapsuliranim bakterijama

Primjena pegcetakoplana može osobe predisponirati za ozbiljne infekcije inkapsuliranim bakterijama uključujući *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*. Radi smanjenja rizika od infekcije svi se bolesnici najmanje 2 tjedna prije primanja pegcetakoplana moraju cijepti protiv tih bakterija sukladno primjenjivim lokalnim smjernicama, osim ako rizik odgađanja terapije nije veći od rizika razvoja infekcije.

Bolesnici za koje se zna da su cijepljeni

Prije početka liječenja pegcetakoplanom u bolesnika za koje se zna da su cijepljeni, potrebno je provjeriti jesu li unutar 2 godine prije početka liječenja pegcetakoplanom primili cjepiva protiv inkapsuliranih bakterija uključujući *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* tipove A, C, W, Y i B te *Haemophilus influenzae*.

Bolesnici za koje se ne zna jesu li cijepljeni

U bolesnika za koje se ne zna jesu li cijepljeni potrebno je primijeniti odgovarajuća cjepiva najmanje 2 tjedna prije primanja prve doze pegcetakoplana. Ako je indicirana hitna terapija, potrebna cjepiva moraju se primijeniti što je prije moguće, a bolesnika preventivno liječiti odgovarajućim antibioticima do 2 tjedna nakon cijepljenja.

Praćenje bolesnika radi otkrivanja ozbiljnih infekcija

Cijepljenje možda neće biti dovoljno za sprječavanje ozbiljne infekcije. Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o prikladnoj primjeni antibiotika. Sve bolesnike potrebno je nadzirati radi otkrivanja ranih znakova infekcija uzrokovanih inkapsuliranim bakterijama uključujući *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*, odmah ocijeniti sumnja li se na infekciju te započeti liječenje odgovarajućim antibioticima, ako je potrebno. Potrebno je informirati bolesnike o tim znakovima i simptomima i o koracima za hitno traženje medicinske pomoći. Liječnici moraju razgovarati s bolesnicima o koristima i rizicima terapije pegcetakoplanom.

Preosjetljivost

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti. Ako se javi teška reakcija preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju), infuzija pegcetakoplana mora se odmah prekinuti i započeti odgovarajuće liječenje.

Reakcije na mjestu injekcije

Uz supkutanu primjenu pegcetakoplana prijavljene su reakcije na mjestu injekcije (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno odgovarajuće uvježbati za pravilnu tehniku injiciranja.

Laboratorijsko praćenje PNH-a

Bolesnike s PNH-om koji primaju pegcetakoplan, potrebno je redovito pratiti radi otkrivanja znakova i simptoma hemolize, što uključuje mjerenje razina LDH, te može biti potrebna prilagodba doze unutar preporučenog rasporeda doziranja (vidjeti dio 4.2).

Utjecaj na laboratorijske testove

Moguća je interferencija između pegcetakoplana i reagensa sa silicijevim dioksidom u setovima pretraga koagulacije što rezultira produženim aktiviranim parcijalnim tromboplastinskim vremenom (aPTV) te je stoga potrebno izbjegavati primjenu reagensa sa silicijevim dioksidom u setovima pretraga koagulacije.

Prestanak liječenja PNH-a

Ako bolesnici s PNH-om prekinu liječenje pegcetakoplanom, potrebno ih je pažljivo nadzirati radi otkrivanja znakova i simptoma ozbiljne intravaskularne hemolize. Ozbiljna intravaskularna hemoliza otkriva se povišenim razinama LDH zajedno s naglim smanjenjem broja PNH klonalnih stanica ili hemoglobina ili ponovnom pojavom simptoma poput umora, hemoglobinurije, bola u abdomenu, dispneje, velikog štetnog krvožilnog događaja (uključujući trombozu), disfagije ili erektilne disfunkcije. Ako je nužno prekinuti primjenu ovog lijeka, potrebno je razmotriti drugu terapiju. Ako se nakon prekida primjene lijeka javi ozbiljna hemoliza, razmotrite sljedeće postupke/liječenje: transfuziju krvi (koncentrirani eritrociti), eksangvinotransfuziju (engl. *exchange transfusion*), primjenu antikoagulansa i kortikosteroida. Bolesnike se mora pažljivo pratiti tijekom najmanje 8 tjedana nakon posljednje doze, što predstavlja više od 5 poluvijekova ovog lijeka, kako bi se omogućila eliminacija lijeka iz organizma (vidjeti dio 5.2) i otkrivanje ozbiljne hemolize i drugih reakcija. Osim toga, potrebno je razmotriti postupni prekid primjene lijeka.

Kontracepcija u žena reproduktivne dobi

Preporučuje se da žene reproduktivne dobi koriste učinkovite kontracepcijske metode za sprječavanje trudnoće tijekom liječenja pegcetakoplanom i još tijekom najmanje 8 tjedana nakon zadnje doze pegcetakoplana (vidjeti dio 4.6).

Nakupljanje polietilenglikola (PEG)

ASPAVELI je PEG-iliran lijek. Nisu poznati potencijalni dugotrajni učinci nakupljanja PEG-a u bubrezima, koroidnom pleksusu mozga i drugim organima (vidjeti dio 5.3). Preporučuju se redovite laboratorijske pretrage funkcije bubrega.

Edukacijski materijali

Svi liječnici koji namjeravaju propisivati lijek ASPAVELI, moraju dobiti edukacijski materijal za liječnika i biti upoznati s njegovim sadržajem. Liječnici moraju razgovarati s bolesnicima i objasniti im koristi i rizike terapije lijekom ASPAVELI i dati im informacijski paket za bolesnika i karticu za bolesnika. Bolesnika je potrebno uputiti da odmah potraži hitnu medicinsku pomoć ako razvije bilo kakve znakove ili simptome ozbiljne infekcije ili preosjetljivosti tijekom terapije lijekom ASPAVELI, a naročito one koji upućuju na infekciju inkapsuliranim bakterijama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Sadržaj sorbitola

ASPAVELI 1080 mg sadrži 820 mg sorbitola u jednoj bočici.

Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne smiju uzimati/primiti ovaj lijek.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Na temelju *in vitro* podataka, pegcetakoplan ima nizak potencijal za kliničke interakcije s lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Preporučuje se da žene reproduktivne dobi koriste učinkovite kontracepcijske metode za sprječavanje trudnoće tijekom liječenja pegcetakoplanom i još tijekom najmanje 8 tjedana nakon zadnje doze pegcetakoplana. Za žene koje planiraju trudnoću, primjena pegcetakoplana može se razmotriti nakon ocjene rizika i koristi (vidjeti dio Trudnoća).

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni pegcetakoplana u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti pegcetakoplan tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se pegcetakoplan u majčino mlijeko. Nije poznat potencijal za apsorpciju i štetne učinke na dojenju dojenčad. Podaci iz ispitivanja na životinjama ukazuju na nisko izlučivanje (manje od 1 %, nije farmakološki značajno) pegcetakoplana u mlijeko majmuna (vidjeti dio 5.3). Nije vjerojatno da bi dojena dojenčad mogla biti klinički značajno izložena lijeku.

Preporučuje se prekinuti dojenje tijekom liječenja pegcetakoplanom.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o utjecaju pegcetakoplana na plodnost životinja ili u ljudi. U ispitivanjima toksičnosti nije bilo mikroskopskih abnormalnosti na reproduktivnim organima mužjaka i ženki majmuna (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ASPAVELI ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u bolesnika liječenih pegcetakoplanom bile su reakcije na mjestu injekcije: eritem na mjestu injekcije, pruritus na mjestu injekcije, oticanje na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije, stvaranje modrice na mjestu injekcije. Ostale nuspojave prijavljene u više od 10 % bolesnika tijekom kliničkih ispitivanja bile su infekcije gornjih dišnih puteva, proljev, hemoliza, bol u abdomenu, glavobolja, umor, pireksija, kašalj, infekcije mokraćnog sustava, komplikacije povezane s cijepljenjem, bol u ekstremitetima, omaglica, artralgija i bol u leđima. Najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave bile su hemoliza i sepsa.

Tablični popis nuspojava

Tablica 1 prikazuje nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima s pegcetakoplanom u bolesnika s PNH-om i nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) ili rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su navedene od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tablica 1: Nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima¹ i nakon stavljanja lijeka u promet

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	vrlo često	infekcija gornjih dišnih puteva infekcija mokraćnog sustava
	često	sepsa ² bolest COVID-19 infekcija probavnog sustava gljivična infekcija infekcija kože oralna infekcija infekcija uha infekcija infekcija dišnih puteva virusna infekcija bakterijska infekcija vaginalna infekcija infekcija oka
	manje često	cervicitis infekcija u području prepona pneumonija nosni apsces tuberkuloza kandidijaza jednjaka pneumonija u sklopu bolesti COVID-19 analni apsces
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	hemoliza
	često	trombocitopenija neutropenija
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	hipokalijemija
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja omaglica
Krvožilni poremećaji	često	hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	vrlo često	kašalj
	često	dispneja epistaksa orofaringealna bol kongestija nosa
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	bol u abdomenu proljev
	često	mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	eritem osip
	manje često	urtikarija ³
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija bol u leđima bol u ekstremitetu
	često	mialgija mišićni spazmi
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	akutno zatajenje bubrega kromaturija

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	eritem na mjestu injekcije pruritus na mjestu injekcije oticanje na mjestu injekcije stvaranje modrice na mjestu injekcije umor pireksija bol na mjestu injekcije
	često	reakcija na mjestu injekcije induracija na mjestu injekcije
Pretrage	često	porast razine alanin aminotransferaze povišen bilirubin
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	vrlo često	komplikacije povezane s cijepljenjem ⁴

¹Ispitivanja APL2-308, APL2-302, APL2-202, APL2-CP-PNH-204 i APL-CP0514 u bolesnika s PNH-om.

Kada je to prikladno, medicinski slični pojmovi grupirani su na temelju sličnog medicinskog koncepta.

²Sepsa uključuje jedan slučaj septičkog šoka.

³Procjena iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

⁴Komplikacije povezane s cijepljenjem odnosile su se na obavezna cijepjenja.

Opis odabranih nuspojava

Infekcije

Na temelju mehanizma djelovanja, primjena pegcetakoplana može potencijalno povećati rizik od infekcija, naročito infekcija uzrokovanih inkapsuliranim bakterijama uključujući *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* tipa A, C, W, Y i B te *Haemophilus influenzae* (vidjeti dio 4.4). Tijekom ispitivanja APL2-302 nije bila zabilježena nijedna ozbiljna infekcija uzrokovana inkapsuliranim bakterijama. U 48 bolesnika se tijekom ispitivanja pojavila neka infekcija. Najčešće infekcije u bolesnika liječenih pegcetakoplanom u ispitivanju APL2-302 bile su infekcije gornjih dišnih puteva (28 slučajeva, 35 %). Većina infekcija zabilježenih u bolesnika liječenih pegcetakoplanom tijekom ispitivanja APL2-302 nije bila ozbiljna, a po intenzitetu je uglavnom bila blaga. U 10 bolesnika razvile su se infekcije, prijavljene kao ozbiljne, uključujući i jednog bolesnika koji je umro zbog bolesti COVID-19. Najčešće ozbiljne infekcije bile su sepsa (3 slučaja) (što je dovelo do prekida primjene pegcetakoplana u jednog bolesnika) i gastroenteritis (3 slučaja), koje su se povukle u svim slučajevima. U 11 bolesnika se tijekom ispitivanja APL2-308 pojavila neka infekcija. Sve infekcije, osim jedne, prijavljene su kao blage ili umjerene po intenzitetu. U jednog bolesnika s infekcijom razvio se septički šok sa smrtnim ishodom.

Hemoliza

U bolesnika liječenih pegcetakoplanom tijekom ispitivanja APL2-302 prijavljeno je 19 slučajeva hemolize. Sedam slučajeva prijavljeno je kao ozbiljno te, u pet slučajeva došlo je do prekida primjene pegcetakoplana, a u 10 bolesnika povećana je doza pegcetakoplana. Tijekom ispitivanja APL2-308 u bolesnika liječenih pegcetakoplanom zabilježena su 3 slučaja hemolize. Nijedan od tih slučajeva nije prijavljen kao ozbiljan niti je doveo do prekida primjene pegcetakoplana. U sva 3 bolesnika povećana je doza pegcetakoplana.

Imunogenost

Incidencija protutijela na lijek (serokonverzija ili porast titra u odnosu na prethodnu razinu) bila je niska, a kada su protutijela bila prisutna, nisu imala zamjetan utjecaj na farmakokinetiku/farmakodinamiku, djelotvornost niti sigurnosni profil pegcetakoplana. Tijekom ispitivanja APL2-302 i APL2-308, u 3 od 126 bolesnika izloženih pegcetakoplanu potvrđena je prisutnost protutijela na peptide pegcetakoplana. Sva 3 bolesnika također su imala pozitivan nalaz za neutralizirajuća protutijela. Pojava neutralizirajućih protutijela nije imala vidljiv utjecaj na farmakokinetiku ni na kliničku djelotvornost. Osamnaest od 126 bolesnika razvilo je anti-PEG protutijela. U 9 bolesnika došlo je do serokonverzije, a u 9 do porasta titra izazvanog liječenjem.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Dosad nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja. U slučaju predoziranja preporučuje se nadzirati bolesnika radi otkrivanja bilo kakvih znakova ili simptoma nuspojava te uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, inhibitori komplementa, ATK oznaka: L04AJ03

Mehanizam djelovanja

Pegcetakoplan je simetrična molekula sastavljena od dva identična pentadekapeptida kovalentno vezana za krajeve linearne molekule PEG od 40 kDa. Peptidni dijelovi vežu se za komplement C3 i vrše široku inhibiciju kaskade komplementa. Dio molekule koji čini PEG od 40 kDa poboljšava topljivost i produžava vrijeme zadržavanja u tijelu nakon primjene lijeka.

Pegcetakoplan se velikim afinitetom veže za protein komplementa C3 i njegov aktivacijski fragment C3b te tako regulira cijepanje proteina C3 i stvaranje nizvodnih efektora aktivacije komplementa. U PNH-u je ekstravaskularna hemoliza olakšana opsonizacijom fragmentom C3b dok je intravaskularna hemoliza posredovana nizvodnim kompleksom koji napada membranu (engl. *membrane attack complex*, MAC). Pegcetakoplan vrši široku regulaciju kaskade komplementa djelovanjem na stvaranje fragmenta C3b i kompleksa MAC i time kontrolira mehanizme koji dovode do ekstravaskularne i intravaskularne hemolize.

Farmakodinamički učinci

U ispitivanju APL2-302 u skupini liječenoj pegcetakoplanom, srednja vrijednost koncentracije C3 povećala se s 0,94 g/l na početku ispitivanja na 3,83 g/l u 16. tjednu i održala se na toj razini sve do 48. tjedna. U ispitivanju APL2-308, srednja vrijednost koncentracije C3 povećala se s 0,95 g/l na početku ispitivanja na 3,56 g/l u 26. tjednu.

U ispitivanju APL2-302, srednja vrijednost postotka PNH tipa II + III eritrocita povećala se sa 66,80 % na početku ispitivanja na 93,85 % u 16. tjednu i održala se na toj razini sve do 48. tjedna. U ispitivanju APL2-308, srednja vrijednost postotka PNH tipa II + III eritrocita povećala se s 42,4 % na početku ispitivanja na 90,0 % u 26. tjednu.

U ispitivanju APL2-302, srednja vrijednost postotka PNH tipa II + III eritrocita s nakupljanjem proteina C3 smanjila se sa 17,73 % na početku ispitivanja na 0,20 % u 16. tjednu i održala se na toj razini sve do 48. tjedna. U ispitivanju APL2-308, srednja vrijednost postotka PNH tipa II + III eritrocita s nakupljanjem proteina C3 smanjila se s 2,85 % na početku ispitivanja na 0,09 % u 26. tjednu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost primjene pegcetakoplana u bolesnika s PNH-om bila je ocijenjena u dva otvorena, randomizirana, kontrolirana ispitivanja faze 3: u bolesnika koji su prethodno primali inhibitor komplementa u ispitivanju APL2-302 i u bolesnika koji prethodno nisu primali inhibitor komplementa u ispitivanju APL2-308. U oba ispitivanja doza pegcetakoplana bila je 1080 mg dvaput tjedno. Doza se, po potrebi, mogla prilagoditi na 1080 mg svaka 3 dana.

Ispitivanje u odraslih bolesnika koji su prethodno primali inhibitor komplementa (APL2-302)

U ispitivanju APL2-302 je nakon otvorenog, randomiziranog, 16-tjednog razdoblja kontroliranog aktivnim komparatorom slijedilo 32-tjedno razdoblje otvorenog liječenja. U ovo ispitivanje uključeni su bolesnici s PNH-om koji su bili liječeni stabilnom dozom ekulizumaba tijekom najmanje prethodna 3 mjeseca i čije su razine hemoglobina bile $< 10,5$ g/dl. Pogodni bolesnici bili su uključeni u 4-tjedno uvodno razdoblje tijekom kojeg su primali 1080 mg pegcetakoplana supkutano dvaput tjedno uz svoju trenutnu dozu ekulizumaba. Bolesnici su potom bili randomizirani u omjeru 1:1 kako bi primali bilo 1080 mg pegcetakoplana dvaput tjedno bilo svoju trenutnu dozu ekulizumaba tijekom 16-tjednog kontroliranog razdoblja nakon randomizacije. Randomizacija je bila stratificirana na temelju broja transfuzija koncentriranih eritrocita unutar 12 mjeseci prije dana -28 (< 4 ; ≥ 4) i broja trombocita pri probiru ($< 100\,000/\text{mm}^3$; $\geq 100\,000/\text{mm}^3$). Bolesnici koji su završili kontrolirano razdoblje nakon randomizacije ušli su u razdoblje otvorenog liječenja tijekom kojeg su svi primali pegcetakoplan u trajanju do 32 tjedna (bolesnici koji su tijekom kontroliranog razdoblja nakon randomizacije primali ekulizumab prije prelaska na monoterapiju pegcetakoplanom prošli su 4-tjedno uvodno razdoblje).

Mjere primarnog i sekundarnog ishoda djelotvornosti procijenjene su u 16. tjednu. Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je promjena razine hemoglobina od početne vrijednosti do 16. tjedna od randomizacije. Početna vrijednost bila je definirana kao prosjek mjerenja prije prve doze pegcetakoplana (na početku uvodnog razdoblja). Ključne mjere sekundarnog ishoda djelotvornosti bile su izbjegavanje transfuzije, definirano kao udio bolesnika kojima nije bila potrebna transfuzija tijekom kontroliranog razdoblja nakon randomizacije te promjena apsolutnog broja retikulocita (ABR), razine LDH i rezultata na ljestvici FACIT-umor (engl. *FACIT-Fatigue scale*) od početne vrijednosti do 16. tjedna.

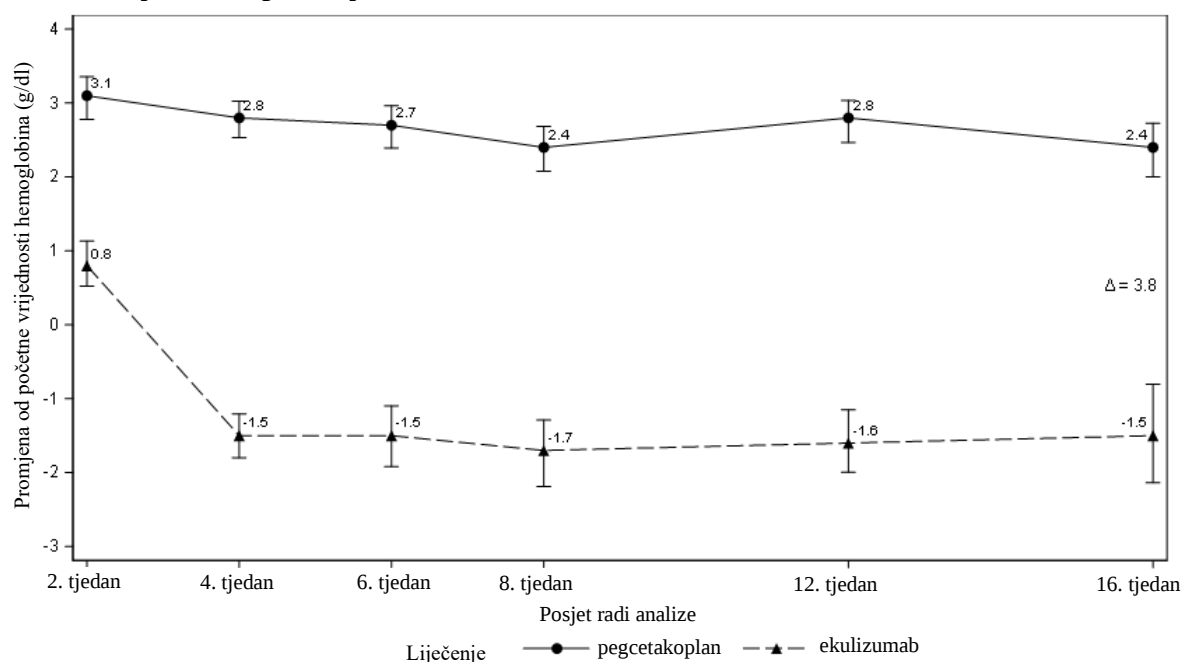
U uvodno razdoblje uključilo se ukupno 80 bolesnika. Na kraju razdoblja uhodavanja svih 80 bolesnika je bilo randomizirano, 41 bolesnik u skupinu koja će primiti pegcetakoplan, a 39 bolesnika u skupinu koja će primiti ekulizumab. Demografske karakteristike i početne karakteristike bolesti bile su općenito dobro uravnotežene između liječenih skupina (vidjeti tablicu 2). Ukupno je 38 bolesnika u skupini liječenoj pegcetakoplanom i 39 bolesnika u skupini liječenoj ekulizumabom završilo 16-tjedno kontrolirano razdoblje nakon randomizacije i nastavilo s otvorenim razdobljem od 32 tjedna. Ukupno je 12 od 80 bolesnika (15 %) prekinulo terapiju pegcetakoplanom zbog nuspojava. Prema protokolu je u 15 bolesnika doza prilagođena na 1080 mg svaka 3 dana. Korist je procijenjena u 12 bolesnika, a 8 od 12 bolesnika imalo je koristi od prilagodbe doze.

Tablica 2: Početni demografski podaci i karakteristike bolesnika u ispitivanju APL2-302

Parametar	Statistika	Pegcetakoplan (N = 41)	Ekulizumab (N = 39)
Dob (godine)	Prosjek (SD)	50,2 (16,3)	47,3 (15,8)
18 - 64 godine	n (%)	31 (75,6)	32 (82,1)
≥ 65 godina	n (%)	10 (24,4)	7 (17,9)
Razina doze ekulizumaba na početku			
svaka 2 tjedna 900 mg i.v.	n (%)	26 (63,4)	29 (74,4)
svakih 11 dana 900 mg i.v.	n (%)	1 (2,4)	1 (2,6)
svaka 2 tjedna 1200 mg i.v.	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
svaka 2 tjedna 1500 mg i.v.	n (%)	2 (4,9)	0
Žene	n (%)	27 (65,9)	22 (56,4)
Vrijeme od dijagnoze PNH-a (godine) do dana -28	Prosjek (SD)	8,7 (7,4)	11,4 (9,7)
Razina hemoglobina (g/dl)	Prosjek (SD)	8,7 (1,1)	8,7 (0,9)
Broj retikulocita ($10^9/l$)	Prosjek (SD)	218 (75,0)	216 (69,1)
Razina LDH (U/l)	Prosjek (SD)	257,5 (97,6)	308,6 (284,8)
Ukupno FACIT-umor*	Prosjek (SD)	32,2 (11,4)	31,6 (12,5)
Broj transfuzija u posljednjih 12 mjeseci do dana -28	Prosjek (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)
Broj trombocita pri probiru ($10^9/l$)	Prosjek (SD)	167 (98,3)	147 (68,8)
Broj trombocita pri probiru < 100 000/mm ³	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Broj trombocita pri probiru ≥ 100 000/mm ³	n (%)	29 (70,7)	30 (76,9)
Anamneza aplastične anemije	n (%)	11 (26,8)	9 (23,1)
Anamneza mijelodisplastičnog sindroma	n (%)	1 (2,4)	2 (5,1)

*FACIT-umor mjeri se na ljestvici od 0-52, pri čemu veće vrijednosti ukazuju na manji umor.

Pegcetakoplan je bio superioran u odnosu na ekulizumab za mjeru primarnog ishoda promjene razine hemoglobina od početne vrijednosti ($P < 0,0001$).

Slika 1. Prilagođena srednja vrijednost promjene hemoglobina (g/dl) od početne vrijednosti do 16. tjedna u ispitivanju APL2-302

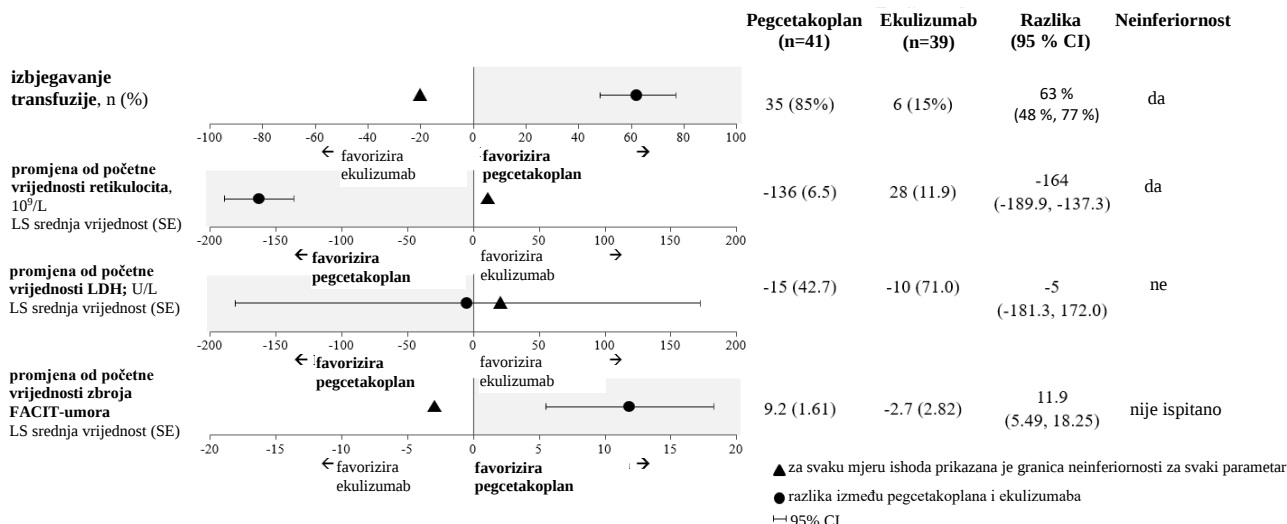
Dokazana je neinferiornost za ključne mjere sekundarnog ishoda izbjegavanja transfuzije i promjene apsolutnog broja retikulocita od početne vrijednosti.

Nije se pokazala neinferiornost za promjenu od početne vrijednosti LDH.

Zbog hijerarhijskog testiranja nije provedeno formalno statističko testiranje za promjenu od početne vrijednosti rezultata na ljestvici FACIT-umora.

Prilagođene srednje vrijednosti, razlika u liječenju, intervali pouzdanosti i provedene statističke analize za ključne mjere sekundarnog ishoda prikazane su na slici 2.

Slika 2. Analiza ključnih mjera sekundarnog ishoda u ispitivanju APL2-302



Rezultati svih suportivnih analiza primarne i sekundarnih mjera ishoda, uključujući sve opažene rezultate uz uključene podatke nakon transfuzije, bili su usporedivi.

Normalizacija hemoglobina u 16. tjednu bila je postignuta u 34 % bolesnika u skupini liječenoj pegcetakoplanom naspram 0 % u skupini liječenoj eculizumabom. Normalizacija LDH-a bila je postignuta u 71 % bolesnika u skupini liječenoj pegcetakoplanom naspram 15 % u skupini liječenoj eculizumabom.

Ukupno je 77 bolesnika ušlo u 32-tjedno razdoblje otvorenog liječenja tijekom kojeg su svi bolesnici primali pegcetakoplan, što je dovelo do izloženosti koja je ukupno trajala do 48 tjedana. Rezultati u 48. tjednu općenito su odgovarali onima u 16. tjednu i potvrdili održanu djelotvornost.

Ispitivanje u odraslih bolesnika koji prethodno nisu primali inhibitor komplementa (APL2-308)

Ispitivanje APL2-308 bilo je otvoreno, randomizirano, kontrolirano ispitivanje u koje su uključeni bolesnici s PNH-om koji u 3 mjeseca prije uključanja nisu bili liječeni nijednim inhibitorom komplementa, a imali su razine hemoglobina ispod donje granice normale. Pogodni bolesnici bili su randomizirani u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala pegcetakoplan i skupinu koja je primala potpuno liječenje (npr. transfuzije, kortikosteroide, suplementaciju željezom, folatima i vitaminom B12), a koja je služila kao kontrolna skupina tijekom razdoblja liječenja od 26 tjedana.

Randomizacija je bila stratificirana na temelju broja transfuzija koncentriranih eritrocita unutar 12 mjeseci prije dana -28 (< 4; ≥ 4). U bilo kojem trenutku tijekom ispitivanja, bolesnici dodijeljeni u kontrolnu skupinu kojima se razina hemoglobina snizila za ≥ 2 g/dl od početne vrijednosti ili oni u kojih je došlo do tromboembolijskog događaja povezanog s PNH-om mogli su prema planu ispitivanja prijeći u skupinu koja je primala pegcetakoplan i ostati u njoj do kraja ispitivanja.

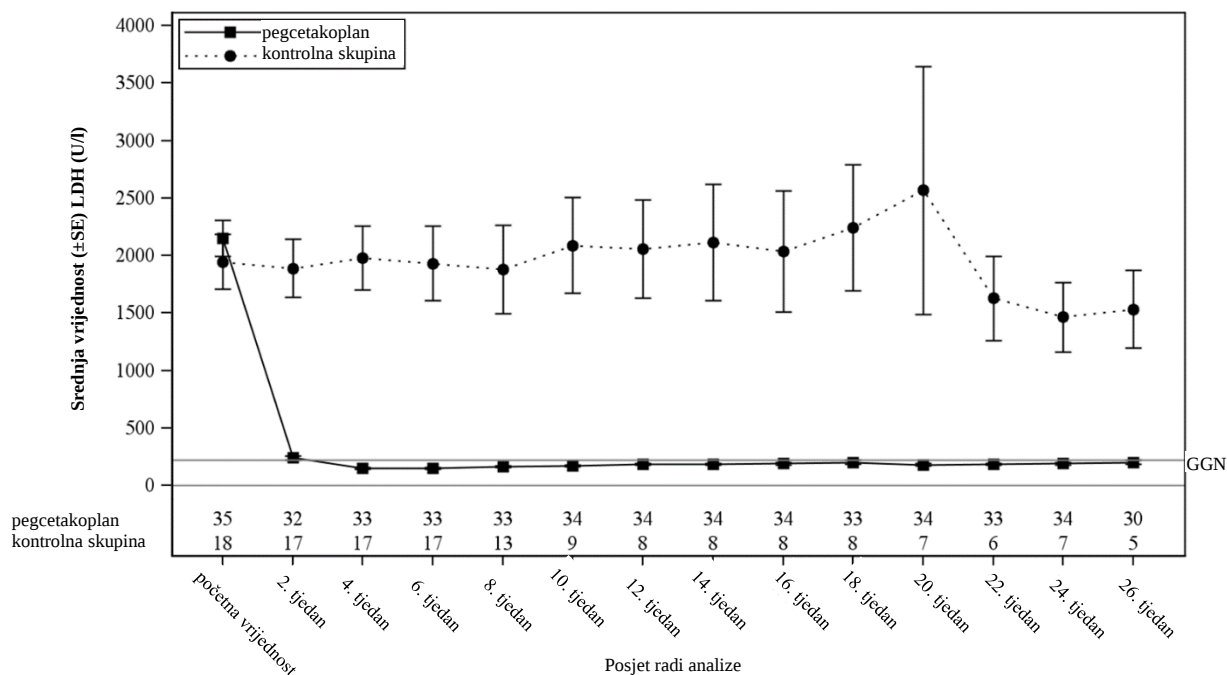
Ukupno su randomizirana 53 bolesnika, njih 35 u skupinu koja je primala pegcetakoplan i njih 18 u kontrolnu skupinu. Demografske karakteristike i početne karakteristike bolesti bile su općenito dobro uravnotežene između liječenih skupina. Srednja vrijednost dobi u skupini liječenoj pegcetakoplanom bila je 42,2 godine, a u kontrolnoj skupini 49,1 godinu. Srednja vrijednost broja transfuzija koncentrata eritrocita tijekom 12 mjeseci prije probira bila je 3,9 u skupini liječenoj pegcetakoplanom i 5,1 u kontrolnoj skupini. Pet bolesnika u svakoj skupini (14,3 % u skupini liječenoj pegcetakoplanom i 27,8 % u kontrolnoj skupini) imalo je aplastičnu anemiju u anamnezi. Ostale početne vrijednosti bile su sljedeće: srednja vrijednost početnih razina hemoglobina (skupina liječena pegcetakoplanom: 9,4 g/dl naspram kontrolnoj skupini: 8,7 g/dl), ABR (skupina liječena pegcetakoplanom: $230,2 \times 10^9/l$ naspram kontrolnoj skupini: $180,3 \times 10^9/l$), LDH (skupina liječena pegcetakoplanom: 2151,0 U/l naspram kontrolnoj skupini: 1945,9 U/l) i broj trombocita (skupina liječena pegcetakoplanom: $191,4 \times 10^9/l$ naspram kontrolnoj skupini: $125,5 \times 10^9/l$). Jedanaest od 18 bolesnika randomiziranih u kontrolnu skupinu prešlo je u skupinu koja je primala pegcetakoplan jer im se razina hemoglobina snizila za ≥ 2 g/dl od početne vrijednosti. Od 53 randomizirana bolesnika, njih 52 (97,8 %) primilo je profilaktičku antibiotsku terapiju u skladu s lokalnim smjernicama za propisivanje.

Mjere primarnog i sekundarnog ishoda djelotvornosti procijenjene su u 26. tjednu. Dvije koprimarne mjere ishoda djelotvornosti bile su stabilizacija razine hemoglobina, definirana kao izbjegavanje smanjenja koncentracije hemoglobina za > 1 g/dl od početne vrijednosti bez primjene transfuzije, i promjena koncentracije LDH od početne vrijednosti.

U skupini liječenoj pegcetakoplanom, 30 od 35 bolesnika (85,7 %) postiglo je stabilizaciju razine hemoglobina naspram 0 bolesnika u kontrolnoj skupini. Prilagođena razlika između skupine koja je primala pegcetakoplan i kontrolne skupine bila je 73,1 % (95 % CI; 57,2 % do 89,0 %; $p < 0,0001$).

Srednja vrijednost (standardna pogreška [engl. *standard error*, SE]) promjena koncentracije LDH u odnosu na početnu vrijednost procijenjena metodom najmanjih kvadrata (engl. *least square*, LS) u 26. tjednu bila je 1870 U/l u skupini liječenoj pegcetakoplanom naspram -400 U/l u kontrolnoj skupini ($p < 0,0001$). Razlika između skupine liječene pegcetakoplanom i kontrolne skupine bila je -1470 (95 % CI; -2113 do -827). Razlike u liječenju između skupine liječene pegcetakoplanom i kontrolne skupine bile su očite u 2. tjednu i održale su se do 26. tjedna (slika 3). Koncentracije LDH u kontrolnoj skupini ostale su povišene.

Slika 3. Srednja vrijednost ($\pm$ SE) koncentracije LDH (U/l) tijekom vremena po terapijskim skupinama u ispitivanju APL2-308



Za odabrane ključne mjere sekundarnog ishoda djelotvornosti, koje su uključivale odgovor hemoglobina u odsutnosti transfuzija, promjenu razine hemoglobina i promjenu ABR-a, pokazala se značajna razlika za skupinu liječenu pegcetakoplanom naspram kontrolne skupine (tablica 3).

Tablica 3: Analiza ključnih mjera sekundarnog ishoda u ispitivanju APL2-308

Parametar	Pegcetakoplan (N = 35)	Kontrolna skupina (N = 18)	Razlika (95 % CI) p-vrijednost
Odgovor hemoglobina u odsutnosti transfuzija^a n (%)	25 (71 %)	1 (6 %)	54 % (34 %; 74 %) p < 0,0001
Promjena razine hemoglobina od početne vrijednosti do 26. tjedna (g/dl) srednja vrijednost LS (SE)	2,9 (0,38)	0,3 (0,76)	2,7 (1,0; 4,4)
Promjena ABR-a od početne vrijednosti do 26. tjedna (10⁹/l) srednja vrijednost LS (SE)	-123 (9,2)	-19 (25,2)	-104 (-159; -49)

^a Odgovor hemoglobina je bio definiran kao povećanje razine hemoglobina ≥ 1 g/dl od početne vrijednosti u 26. tjednu.

ABR = apsolutni broj retikulocita; CI (engl. *Confidence Interval*) = interval pouzdanosti; LS = metoda najmanjih kvadrata; SE = standardna pogreška

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ASPAVELI u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u paroksizmalnoj noćnoj hemoglobinuriji (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Pegcetakoplan se primjenjuje supkutano infuzijom i nakon jednokratne supkutane doze u zdravih dobrovoljaca postupno se apsorbira u sistemsku cirkulaciju uz medijan T_{max} između 108 i 144 sata (4,5 do 6,0 dana). Serumske koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže nakon davanja doze od 1080 mg dvaput tjedno u bolesnika s PNH-om postignute su približno 4 do 6 tjedana nakon prve doze. U bolesnika koji su prethodno primali inhibitor komplementa (ispitivanje APL2-302) geometrijska sredina (% CV) serumskih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže bila je u rasponu između 655 (18,6 %) i 706 (15,1 %) $\mu\text{g/ml}$ u bolesnika liječenih tijekom 16 tjedana. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika (n=22) koji su nastavili primati pegcetakoplan do 48. tjedna iznosile su 623 $\mu\text{g/ml}$ (39,7 %), što upućuje na održanu terapijsku koncentraciju pegcetakoplana tijekom svih 48 tjedana. U bolesnika koji prethodno nisu primali inhibitor komplementa (ispitivanje APL2-308) geometrijska sredina (% CV) serumskih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže u 26. tjednu bila je 744 $\mu\text{g/ml}$ (25,5 %) uz doziranje dvaput tjedno. Bioraspoloživost supkutane doze pegcetakoplana procijenjena je na 76 % na temelju analize populacijske farmakokinetike.

Distribucija

Prosječna vrijednost (% CV) volumena distribucije pegcetakoplana iznosi približno 3,98 l (32 %) u bolesnika s PNH-om na temelju analize populacijske farmakokinetike.

Metabolizam/eliminacija

S obzirom na njegovu strukturu pegiliranog peptida, očekuje se metabolizam pegcetakoplana kataboličkim putevima i njegova razgradnja do malih peptida, aminokiselina i PEG-a. Rezultati ispitivanja pomoću radioobilježavanja na *cynomolgus* majmunima ukazuju da je primarni put eliminacije obilježenog peptidnog dijela izlučivanje putem urina. Iako eliminacija PEG-a nije ispitivana, poznato je da se odvija bubrežnim izlučivanjem.

Pegcetakoplan nije pokazao inhibiciju niti indukciju ispitivanih izoformi enzima CYP što je dokazano rezultatima *in vitro* ispitivanja. Pegcetakoplan nije ni supstrat ni inhibitor prijenosnika za unos ili efluks u ljudi.

Nakon višekratnog supkutano doziranja pegcetakoplana u bolesnika s PNH-om, prosječna vrijednost (% CV) klirensa je 0,015 l/h (30 %), a medijan efektivnog poluvijeka eliminacije ($t_{1/2}$) je 8,6 dana prema procjeni analizom populacijske farmakokinetike.

Linearnost/nelinearnost

Izloženost pegcetakoplanu povećava se ovisno o dozi za raspon od 45 do 1440 mg.

Posebne populacije

Na temelju analize populacijske farmakokinetike nije uočen utjecaj dobi (19 - 81 godina), rase ili spola na farmakokinetiku pegcetakoplana.

Predviđa se da će bolesnici s tjelesnom težinom od 50 kg imati približno 20 % veću prosječnu koncentraciju u stanju dinamičke ravnoteže u usporedbi s referentnim bolesnikom od 70 kg. Za bolesnike s tjelesnom težinom od 40 kg predviđa se da će imati 45 % veću prosječnu koncentraciju. Za bolesnike s tjelesnom težinom manjom od 50 kg dostupni su minimalni podaci o sigurnosnom profilu pegcetakoplana.

Starije osobe

Iako u ovim ispitivanjima nisu opažene očite razlike povezane s dobi, broj bolesnika u dobi od 65 godina i starijih nije dovoljan za prosudbu je li njihov odgovor drukčiji u odnosu na mlađe bolesnike. Vidjeti dio 4.2.

Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanju 8 bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, definiranim klirensom kreatinina (CrCl) manjim od 30 ml/min prema Cockcroft-Gaultovoj formuli (pri čemu je 4 bolesnika imalo vrijednosti manje od 20 ml/min), oštećenje funkcije bubrega nije imalo utjecaj na farmakokinetiku jednokratne doze od 270 mg pegcetakoplana. Postoje minimalni podaci o bolesnicima s PNH-om i oštećenjem funkcije bubrega koji su primali kliničku dozu od 1080 mg dvaput tjedno. Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni pegcetakoplana u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega kojima je potrebna hemodijaliza. Vidjeti dio 4.2.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

In vitro i *in vivo* toksikološki podaci nisu otkrili toksičnost od posebnog značaja za ljude. Učinci opaženi na životinjama pri razinama izloženosti sličnim razinama kliničke izloženosti opisani su u nastavku. Ovi učinci nisu opaženi u kliničkim ispitivanjima.

Reprodukcija u životinja

Liječenje skotnih *cynomolgus* majmuna supkutano dozom od 28 mg/kg/dan pegcetakoplana (2,9 puta veća koncentracija od C_{max} u ljudi u stanju dinamičke ravnoteže) tijekom cijele gestacije sve do okota rezultiralo je statistički značajno većim brojem abortusa ili mrtvorodenčadi. Nije uočena maternalna toksičnost niti teratogeni učinci na potomcima okoćenima u terminu. Osim toga, nisu opaženi učinci na razvoj mladunčadi do 6 mjeseci nakon okota. Sistemska izloženost pegcetakoplanu otkrivena je u fetusa majmuna liječenih dozom od 28 mg/kg/dan u razdoblju od organogeneze do kraja drugog trimestra, ali je izloženost bila minimalna (manje od 1 %, nije farmakološki značajno).

Kancerogenost

Nisu provedena dugoročna ispitivanja kancerogenosti pegcetakoplana na životinjama.

Genotoksičnost

Pegcetakoplan nije bio mutagen kada je testiran *in vitro* (Amesovim) testovima povratnih mutacija u bakterija i nije bio genotoksičan u *in vitro* testu na humanim TK6 stanicama niti u *in vivo* mikronukleus testu na miševima.

Toksikologija u životinja

Provedena su ispitivanja ponovljenih doza na kunićima i *cynomolgus* majmunima sa svakodnevnom supkutanom primjenom doza pegcetakoplana do 7 puta većih od doze u ljudi (1080 mg dvaput tjedno). Histološki nalazi u obje vrste uključivali su o dozi ovisnu vakuolizaciju epitela i infiltrate vakuoliziranih makrofaga u raznim tkivima. Ti su nalazi bili povezani s velikim kumulativnim dozama dugolančanog PEG-a u drugim pegiliranim lijekovima na tržištu, nisu imali kliničke posljedice i nisu se smatrali štetnima. U ispitivanjima primjene pegcetakoplana na životinjama reverzibilnost nije bila dokazana nakon jednog mjeseca, a duža razdoblja nisu bila ocijenjena. Podaci iz literature ukazuju na reverzibilnost PEG vakuola.

Mikroskopskom analizom u obiju je vrsta pri izloženostima (C_{max} i AUC) manjim ili usporedivim s onima pri primjeni doze u ljudi opažena degeneracija bubrežnih tubula koja je bila minimalna i neprogresivna između 4. tjedna i 9. mjeseca svakodnevne primjene pegcetakoplana. Iako u životinja nisu bili opaženi očiti znakovi bubrežne disfunkcije, klinički značaj i funkcijske posljedice ovih nalaza nisu poznati.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

sorbitol (E 420)
ledena acetatna kiselina
natrijev acetat trihidrat
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od stakla tipa I s čepom (klorobutil ili bromobutil) i zatvaračem (aluminij) s *flip-off* kapicom (polipropilen) koja sadrži sterilnu otopinu od 54 mg/ml.

Svako jednostruko pakiranje sadrži 1 bočicu.

Višestruko pakiranje sadrži 8 bočica (8 pakiranja po 1).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

ASPAVELI se isporučuje kao otopina spremna za uporabu koja dolazi u bočicama za jednokratnu primjenu. Budući da otopina ne sadrži konzervans, ovaj lijek mora se infundirati odmah nakon pripreme štrcaljke.

ASPAVELI je bistra, bezbojna do blago žućkasta vodena otopina. Ne smije se primijeniti ako tekućina izgleda zamućeno, sadrži čestice ili je tamnožuta.

Uvijek ostaviti bočicu da dosegne sobnu temperaturu tijekom približno 30 minuta prije primjene.

Ukloniti zaštitnu *flip-off* kapicu s bočice kako bi se moglo pristupiti sredini sivog gumenog čepa na bočici. Obrisati čep nekorištenom gazom natopljenom alkoholom i pustiti ga da se osuši. Ne primjenjivati ako zaštitna *flip-off* kapica nedostaje ili je oštećena.

Opcija 1: Ako se koristi naprava za prijenos bez igle (poput adaptera za bočicu), slijediti upute proizvođača naprave.

Opcija 2: Ako se za prijenos koriste igla i štrcaljka, slijediti upute u nastavku:

- Sterilnu iglu za prijenos pričvrstiti na sterilnu štrcaljku.
- Izvući klip kako bi se štrcaljka napunila zrakom, oko 20 ml.
- Držati bočicu u uspravnom položaju. Ne okretati bočicu naopako.
- Iglu za prijenos pričvršćenu na štrcaljku napunjenu zrakom gurnuti kroz središnji dio čepa na bočici.
- Vrh igle za prijenos ne smije biti u otopini kako bi se izbjegao nastanak mjehurića.
- Nježno potisnuti zrak iz štrcaljke u bočicu. To će ubrizgati zrak iz štrcaljke u bočicu.
- Preokrenuti bočicu.
- Dok je vrh igle za prijenos u otopini, polako povući klip kako bi se sva tekućina uvukla u štrcaljku.
- Iglu za prijenos na napunjenoj štrcaljki izvući iz bočice.
- Ne vraćati kapicu na iglu za prijenos. Odviti iglu i baciti je u spremnik za oštre predmete.

Za pripremu perfuzora i cjevčica za infuziju, slijediti upute proizvođača uređaja.

Moguća područja za infuziju uključuju područje abdomena, bedara, bokova ili nadlaktica. Svaki put za infuziju odaberite drugo mjesto. Ako se infuzija primjenjuje u više mjesta, ona moraju biti međusobno udaljena najmanje 7,5 cm.

Uobičajeno trajanje infuzije je približno 30 minuta (ako se daje u dva mjesta) ili približno 60 minuta (ako se daje u jedno mjesto).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. prosinca 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja lijeka ASPAVELI u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelom usuglasiti sadržaj i oblik programa edukacije i kontrolirane distribucije, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Program edukacije i kontrolirane distribucije ima za cilj:

- osigurati da bolesnici najmanje 2 tjedna prije započinjanja liječenja lijekom ASPAVELI prime cjepiva protiv *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* i *H. influenzae*
- osigurati da bolesnici koji ne mogu čekati 2 tjedna prije započinjanja liječenja lijekom ASPAVELI primaju antibiotike širokog spektra sve do 2 tjedna nakon primanja cjepiva
- osigurati da se ASPAVELI izdaje samo nakon pisane potvrde da je bolesnik primio cijepljenje protiv *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* i *H. influenzae* i/ili je primio profilaktički antibiotik sukladno nacionalnim smjernicama

- osigurati da liječnici koji propisuju lijek, ili ljekarnici prime godišnje podsjetnike o obaveznom docjepljivanju u skladu s trenutnim nacionalnim smjernicama o cijepljenju (uključujući *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* i *H. influenzae*)
- pružiti informacije zdravstvenim radnicima i bolesnicima o znakovima i simptomima ozbiljnih infekcija
- osigurati da liječnici koji propisuju lijek bolesnicima daju uputu o lijeku i karticu za bolesnika i pomoću tih materijala objasne im glavne rizike primjene lijeka ASPAVELI
- osigurati da bolesnici u kojih se pojave simptomi ozbiljnih infekcija potraže hitno medicinsko liječenje, a zdravstvenom radniku hitne medicinske službe pokažu svoju karticu za bolesnika
- educirati liječnike koji će propisivati lijek i bolesnike o riziku od IVH nakon prekida primjene lijeka i odgode primjene lijeka te o nužnosti održavanja djelotvornog liječenja inhibitorima komplementa
- educirati liječnike koji će propisivati lijek o potencijalnim dugotrajnim učincima nakupljanja PEG-a i preporuci o praćenju, ako je to klinički indicirano, uključujući primjenu laboratorijskih pretraga.

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici gdje je ASPAVELI stavljen na tržište, svi zdravstveni radnici i bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će propisivati i primjenjivati lijek ASPAVELI imaju pristup / dobiju sljedeći edukacijski paket:

- edukacijski materijal za liječnika
- informacijski paket za bolesnika

Edukacijski materijal za liječnika:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za zdravstvene radnike
- Kartica za bolesnika

• Vodič za zdravstvene radnike:

- Liječenje lijekom ASPAVELI može povećati rizik od ozbiljnih infekcija inkapsuliranim bakterijama.
- Nužnost da bolesnici budu cijepljeni protiv *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* i *H. influenzae* i/ili da prime profilaksu antibioticima.
- Godišnji podsjetnik o obaveznom docjepljivanju (u skladu s važećim nacionalnim smjernicama za cijepljenje).
- Rizik od IVH-a nakon prekida primjene lijeka i odgode primjene lijeka, kriteriji za to, potrebno praćenje nakon liječenja i predloženo zbrinjavanje.
- Rizik od potencijalnih dugotrajnih učinaka nakupljanja PEG-a i preporuka o praćenju, ako je to klinički indicirano, uključujući primjenu laboratorijskih pretraga.
- Nužnost da se bolesnike/njegovatelje educira o sljedećem:
 - rizicima liječenja lijekom ASPAVELI
 - znakovima i simptomima ozbiljnih infekcija, reakcijama preosjetljivosti i radnjama koje je potrebno poduzeti
 - smjernicama za bolesnika/njegovatelja i njihovom sadržaju
 - nužnosti da imaju sa sobom karticu za bolesnika i kažu svakom zdravstvenom radniku da se bolesnik liječi lijekom ASPAVELI
 - potrebi cijepljenja / profilakse antibioticima
 - uključivanju u ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon njegova odobrenja (engl. *post-authorisation safety study*, PASS)
- Upute o postupanju kod mogućih štetnih događaja.
- Informacije o PASS-u, važnosti da doprinesu takvom ispitivanju i kako da uključe bolesnike.
- Napomene o važnosti prijavljivanja specifičnih nuspojava, to jest: ozbiljnih infekcija, ozbiljnih reakcija preosjetljivosti, i rizika od IVH-a nakon prekida primjene lijeka.

- **Kartica za bolesnika:**

- o Upozorenje zdravstvenim radnicima koji u nekom trenutku liječe bolesnika, uključujući hitna stanja, da bolesnik prima ASPAVELI.
- o Znakovi ili simptomi ozbiljnih infekcija i upozorenje da se hitno potraži pomoć zdravstvenog radnika ako je prisutno išta od prethodno navedenog.
- o Kontakt podaci liječnika koji je propisao ASPAVELI.

Informacijski paket za bolesnika:

- o Uputa o lijeku
- o Vodič za bolesnika/njegovatelja

- **Vodič za bolesnika/njegovatelja:**

- o Liječenje lijekom ASPAVELI može povećati rizik od ozbiljnih infekcija inkapsuliranim bakterijama, ozbiljnih reakcija preosjetljivosti i rizik od IVH-a nakon prekida primjene lijeka.
- o Opis znakova i simptoma ozbiljnih infekcija, reakcija preosjetljivosti, IVH-a nakon prekida primjene lijeka i nužnost da se potraži hitna medicinska pomoć u najbližoj bolnici.
- o Važnost cijepljenja prije liječenja lijekom ASPAVELI i/ili primanja profilakse antibioticima.
- o Godišnji podsjetnik o obaveznom docjepljivanju (u skladu s važećim nacionalnim smjernicama za cijepljenje).
- o Detaljan opis načina za izvođenje samoprimjene lijeka ASPAVELI.
- o Preporuka za primjenu učinkovite kontracepcije u žena reproduktivne dobi.
- o Napomene o važnosti prijavljivanja specifičnih nuspojava, to jest: ozbiljnih infekcija, ozbiljnih reakcija preosjetljivosti i riziku od IVH-a nakon prekida primjene lijeka.
- o Upute o tome kako pogledati videoprikaz o samoliječenju bolesnika na bilo kojem uređaju povezanom s internetom.
- o Uključivanje u ispitivanje PASS.

Godišnji podsjetnik o obaveznom docjepljivanju

Nositelj odobrenja će liječnicima ili ljekarnicima koji propisuju/izdaju lijek ASPAVELI, jednom godišnje slati podsjetnik kako bi liječnik/ljekarnik provjerio je li njegovom/njezinom bolesniku koji se liječi lijekom ASPAVELI potrebno docjepljivanje protiv bakterija *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* i *H. influenzae* u skladu s važećim nacionalnim smjernicama za cijepljenje.

Sustav za kontroliranu distribuciju

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici gdje je ASPAVELI stavljen na tržište postoji sustav usmjeren na kontrolu distribucije povrh razine rutinskih mjera minimizacije rizika. Prije izdavanja lijeka mora biti ispunjen sljedeći uvjet.

- Podnošenje pisane potvrde, ili ekvivalenta u skladu s nacionalnim zakonima, o cijepljenju bolesnika protiv bakterija *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* i *H. influenzae* i/ili profilaktičnom liječenju antibioticima u skladu s važećim nacionalnim smjernicama za cijepljenje.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA KOJA SADRŽI 1 BOČICU

1. NAZIV LIJEKA

ASPAVELI 1080 mg otopina za infuziju
pegcetakoplan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 20 ml sadrži 1080 mg pegcetakoplana (54 mg/ml)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sorbitol, ledena acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, natrijev hidroksid i voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1595/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ASPAVELI 1080 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA KOJA SADRŽI 8 BOČICA

1. NAZIV LIJEKA

ASPAVELI 1080 mg otopina za infuziju
pegcetakoplan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 20 ml sadrži 1080 mg pegcetakoplana (54 mg/ml)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sorbitol, ledena acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, natrijev hidroksid i voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju
8 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1595/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ASPAVELI 1080 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**UNUTARNJA KUTIJA KOJA SADRŽI 1 BOČICU****1. NAZIV LIJEKA**

ASPAVELI 1080 mg otopina za infuziju
pegcetakoplan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 20 ml sadrži 1080 mg pegcetakoplana (54 mg/ml)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za infuziju
1 bočica. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne smije se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1595/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ASPAVELI 1080 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE

ASPAVELI 1080 mg otopina za infuziju
pegcetakoplan
Za supkutanu primjenu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

20 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

ASPAVELI 1080 mg otopina za infuziju pegcetakoplan

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ASPAVELI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ASPAVELI
3. Kako primjenjivati ASPAVELI
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ASPAVELI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ASPAVELI i za što se koristi

Što je ASPAVELI

ASPAVELI je lijek koji sadrži djelatnu tvar pegcetakoplan. Pegcetakoplan je dizajniran tako da se veže za protein komplementa C3 koji je dio obrambenog sustava tijela pod nazivom sustav komplementa. Pegcetakoplan sprječava imunosti sustav tijela da uništava crvene krvne stanice.

Za što se koristi ASPAVELI

ASPAVELI se koristi za liječenje odraslih bolesnika s bolešću pod nazivom paroksizmalna noćna hemoglobinurija (PNH) koji zbog te bolesti imaju anemiju.

U bolesnika s PNH-om sustav komplementa je pretjerano aktivan i napada njihove crvene krvne stanice, što može dovesti do niskog broja crvenih krvnih stanica (anemija), umora, otežanog funkcioniranja, bola, bola u trbuhu, tamne mokraće, nedostatka zraka, otežanog gutanja, erektilne disfunkcije i krvnih ugrušaka. Vezanjem za protein C3 i njegovim blokiranjem, ovaj lijek može zaustaviti sustav komplementa od napada na crvene krvne stanice i tako kontrolirati simptome bolesti. Za ovaj lijek je pokazano da povećava broj crvenih krvnih stanica (smanjuje anemiju) čime može ublažiti navedene simptome.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ASPAVELI

Nemojte primjenjivati ASPAVELI

- ako ste alergični na pegcetakoplan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako imate infekciju uzrokovanu takozvanim inkapsuliranim bakterijama.
- ako niste cijepljeni protiv bakterija *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite ASPAVELI.

Simptomi infekcije

Prije početka primjene lijeka ASPAVELI, obavijestite liječnika ako imate bilo kakvu infekciju.

Budući da je lijek usmjeren na sustav komplementa, koji je dio obrane tijela protiv infekcija, primjena ovog lijeka povećava rizik od infekcija, uključujući one uzrokovane takozvanim inkapsuliranim bakterijama poput *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae*. To su teške infekcije koje zahvaćaju nos, grlo i pluća ili ovojnice mozga te se mogu proširiti na krv i ostatak tijela.

Prije početka primjene lijeka ASPAVELI obratite se svom liječniku kako biste primili cjepivo protiv bakterija *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae* ako se dosad niste cijepili tim cjepivima. Ako ste se već cijepili tim cjepivima, možda ćete i dalje trebati dodatna cijepljenja prije početka primjene ovog lijeka. Ta je cijepljenja potrebno obaviti najmanje 2 tjedna prije početka terapije. Ako se ne možete cijepiti 2 tjedna unaprijed, Vaš će Vam liječnik propisati antibiotike radi smanjenja rizika od infekcije dok ne prođe 2 tjedna od cijepljenja. Nakon cijepljenja liječnik Vas može pažljivo pratiti radi otkrivanja simptoma infekcije.

Simptomi infekcije

Ako Vam se javi bilo koji od sljedećih simptoma, morate odmah obavijestiti liječnika:

- glavobolja i vrućica
- vrućica i osip
- vrućica sa ili bez drhtanja ili zimice
- nedostatak zraka
- brzi otkucaji srca (visoka srčana frekvencija)
- ljepljiva, znojna koža
- glavobolja s ukočenim vratom ili ukočenim leđima
- glavobolja s mučninom ili povraćanjem
- oči osjetljive na svjetlost
- bol u mišićima uz simptome nalik gripi
- smetenost
- ekstremna bol ili nelagoda

Pobrinite se da se redovito cijepite. Također morate imati na umu da cjepiva smanjuju rizik od ozbiljnih infekcija, ali ne sprječavaju sve ozbiljne infekcije. U skladu s nacionalnim preporukama, liječnik može smatrati da trebate dodatne mjere za sprječavanje infekcije poput antibakterijskih lijekova.

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije se mogu javiti u nekih bolesnika. U slučaju teške alergijske reakcije, prekinite infuziju lijeka ASPAVELI i odmah potražite medicinsku pomoć. Teška alergijska reakcija može se očitovati kao otežano disanje, bol u prsnom košu ili stezanje u prsnom košu, i/ili osjećaj omaglice/nesvjestice, teški svrbež kože ili pojava uzdignuća na koži, oticanje lica, usnica, jezika i/ili grla što može uzrokovati otežano gutanje ili kolabiranje.

Reakcije na mjestu injekcije

Reakcije na mjestu injekcije opažene su kod primjene lijeka ASPAVELI. Prije samoprimjene lijeka morate proći kroz odgovarajuću obuku o pravilnoj tehnici injiciranja.

Laboratorijsko praćenje

Tijekom liječenja lijekom ASPAVELI Vaš će liječnik provoditi redovite kontrole, uključujući krvne pretrage za razine laktat dehidrogenaze (LDH) i pretrage za provjeru funkcije bubrega, te može prilagoditi Vašu dozu prema potrebi.

Utjecaj na laboratorijske testove

Kod testova koagulacije potrebno je izbjegavati primjenu reagenasa sa silicijevim dioksidom, jer to može rezultirati produženim aktiviranim parcijalnim tromboplastinskim vremenom (aPTV) koje ne odgovara stvarnom stanju.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 18 godina jer za tu skupinu nema dostupnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti primjene.

Drugi lijekovi i ASPAVELI

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Žene reproduktivne dobi

Nisu poznati učinci lijeka na nerođeno dijete. U žena koje mogu zatrudnjeti preporučuje se primjena učinkovitih metoda kontracepcije tijekom liječenja i još 8 tjedana nakon liječenja. Prije nego uzmete ovaj lijek obratite se svom liječniku za savjet.

Trudnoća/dojenje

Ne preporučuje se koristiti lijek ASPAVELI tijekom trudnoće i dojenja. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

ASPAVELI sadrži sorbitol

Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vam je liječnik rekao da Vi ne podnosite neke šećere ili ako Vam je dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki nasljedni poremećaj kod kojeg bolesnik ne može razgraditi fruktozu, obratite se liječniku prije nego Vi uzmete ili primite ovaj lijek.

ASPAVELI sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati ASPAVELI

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Najmanje 2 tjedna prije početka liječenja ovim lijekom, liječnik će pregledati Vaš zdravstveni karton i možda će Vam dati jedno ili više cjepiva. Ako se ne možete cijepiti najmanje 2 tjedna prije početka liječenja lijekom ASPAVELI, Vaš će Vam liječnik propisati antibiotike radi smanjenja rizika od infekcije dok ne prođe 2 tjedna od cijepljenja.

Doza

Početna preporučena doza za odrasle s PNH-om je 1080 mg dvaput tjedno. Dozu primijenite dvaput tjedno, 1. dana i 4. dana u svakom tjednu liječenja.

Ako prelazite s drugog lijeka za PNH koji se naziva inhibitor C5 na liječenje lijekom ASPAVELI, lijek ASPAVELI morate uzimati uz trenutno propisanu dozu inhibitora C5 tijekom 4 tjedna. Nakon 4 tjedna morate prestati uzimati inhibitor C5.

Doza ili razmak između doza ne smije se mijenjati bez savjetovanja s liječnikom. Liječnik Vam može prilagoditi dozu na 1080 mg svaki treći dan (npr. 1. dan, 4. dan, 7. dan, 10. dan, 13. dan, i tako dalje) ako je to odgovarajuće. Ako mislite da ste propustili dozu, obratite se liječniku što je prije moguće.

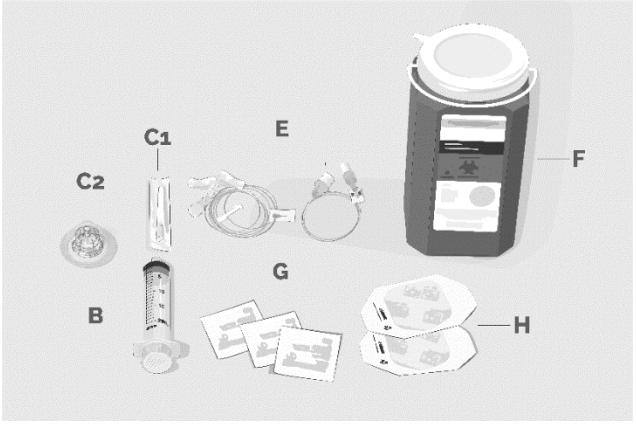
Način i put primjene lijeka

ASPAVELI je namijenjen za davanje u obliku infuzije (dripa) pod kožu pomoću perfuzora (infuzijska pumpa sa štrcaljkom). Prvu dozu lijeka dat će Vam zdravstveni radnici u klinici ili bolnici. Ako će liječenje dobro napredovati, Vaš bi liječnik mogao s Vama razgovarati o mogućnosti da si sami dajete lijek kod kuće. Ako je to prikladno, zdravstveni radnik će Vas ili njegovatelja uvježbati za davanje infuzije.

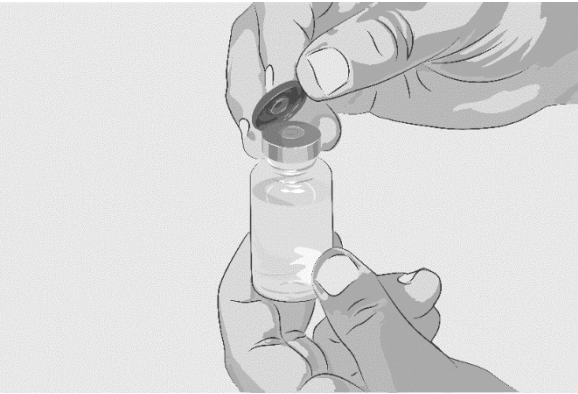
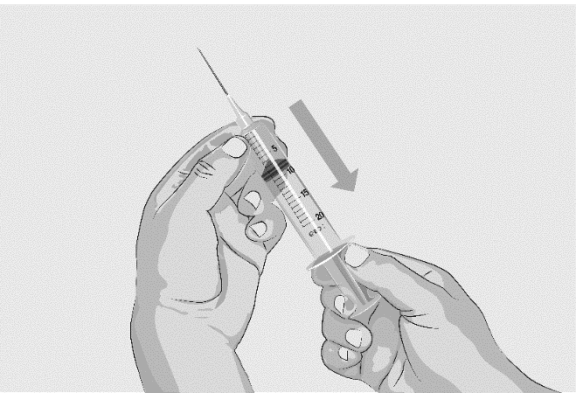
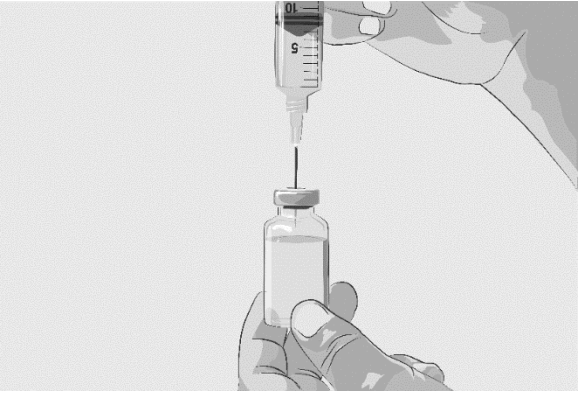
Brzina(e) infuzije

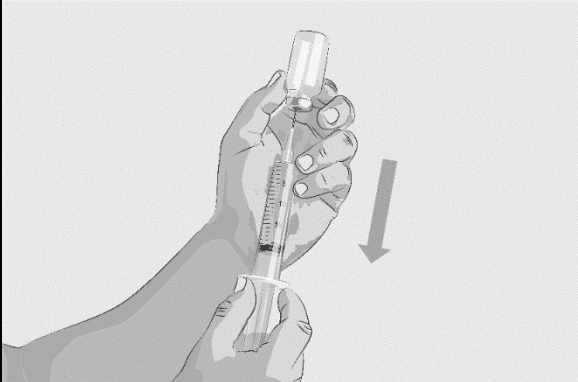
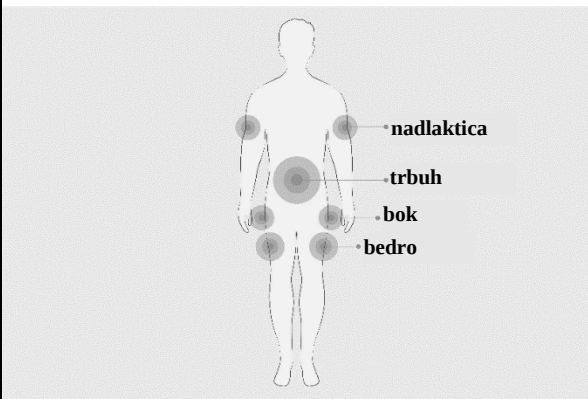
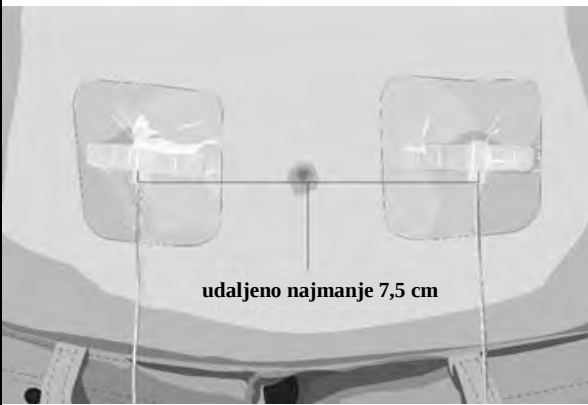
Uobičajeno trajanje infuzije je približno 30 minuta ako se daje u 2 mjesta primjene ili približno 60 minuta ako se daje u 1 mjesto primjene. Infuziju je potrebno započeti odmah (i dovršiti unutar 2 sata od pripreme štrcaljke) nakon uvlačenja ovog lijeka u štrcaljku.

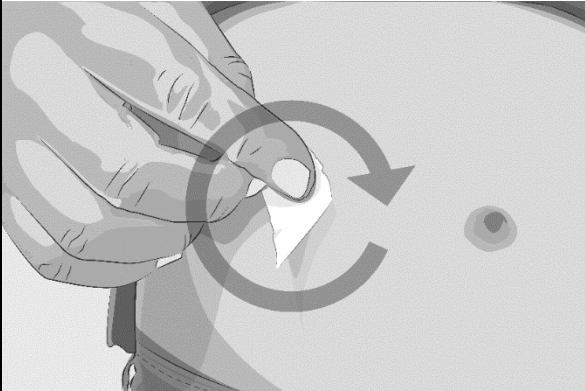
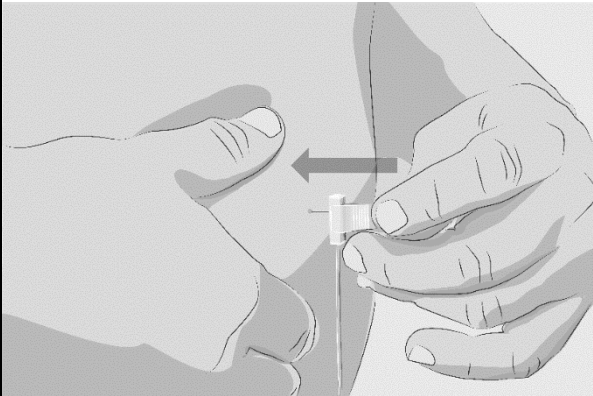
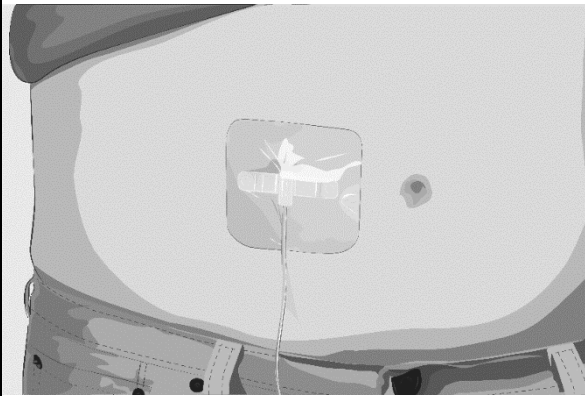
Upute za uporabu

1. korak	Pripremite sve za infuziju Prije nego počnete: 1. Izvadite kutiju s jednom bočicom iz hladnjaka. Ostavite bočicu u kutiji na sobnoj temperaturi da se ugrije tijekom približno 30 minuta. a. Nemojte pokušati ubrzati proces zagrijavanja primjenom mikrovalne pećnice ili drugog izvora topline. 2. Pronađite dobro osvijetljenu, ravnu radnu površinu, poput stola. 3. Pripremite pribor (slika 1): A. perfuzor i upute proizvođača (nije prikazano) B. odgovarajuća štrcaljka - C1. igla za prijenos ILI - C2. naprava za prijenos bez igle za uvlačenje lijeka iz bočice D. infuzijski komplet (nije prikazano; varira sukladno uputama proizvođača uređaja) E. cjevčice za infuziju i Y-konektor (ako je potrebno) F. spremnik za oštre predmete G. gaza natopljena alkoholom H. gaza i ljepljiva medicinska traka ili prozirni flaster Gazom natopljenom alkoholom temeljito očistite radnu površinu. Temeljito operite ruke sapunom i vodom. Osušite ruke.	Slika 1 Primjer pribora 
-----------------	--	--

2. korak	Provjerite bočicu i tekućinu Izvadite bočicu iz kutije. Pažljivo pogledajte tekućinu u bočici. ASPAVELI je bistra, bezbojna do blago žućkasta tekućina. Provjerite postoje li vidljive čestice ili promjene boje (slika 2). Nemojte primijeniti bočicu ako: • tekućina izgleda замуćeno, sadrži čestice ili je tamnožuta. • zaštitna flip-off kapica nedostaje ili je oštećena. • je prošao rok valjanosti (EXP) na naljepnici.	Slika 2 
------------------------	--	--

3. korak	Pripremite i napunite štrcaljku Uklonite zaštitnu flip-off kapicu s bočice kako biste mogli pristupiti sredini sivog gumenog čepa na bočici (slika 3). Bacite kapicu. Obrišite čep nekorištenom gazom natopljenom alkoholom i pustite ga da se osuši. Opcija 1: Ako se koristi naprava za prijenos bez igle (poput adaptera za bočicu), slijedite upute proizvođača naprave. ILI Opcija 2: Ako se za prijenos koriste igla i štrcaljka, slijedite upute u nastavku: - Sterilnu iglu za prijenos pričvrstite na sterilnu štrcaljku. - Izvučite klip kako bi se štrcaljka napunila zrakom, oko 20 ml (slika 4). - Držite bočicu u uspravnom položaju. NEMOJTE okretati bočicu naopako. Iglu za prijenos pričvršćenu na štrcaljku napunjenu zrakom gurnite kroz središnji dio čepa na bočici. - Vrh igle za prijenos ne smije biti u otopini kako bi se izbjegao nastanak mjehurića. (slika 5). - Nježno potisnite zrak iz štrcaljke u bočicu. To će ubrizgati zrak iz štrcaljke u bočicu. - Okrenite bočicu naopako (slika 6).	Slika 3  Slika 4  Slika 5  Slika 6 
------------------------	--	--

	G. Dok je vrh igle za prijenos u otopini, polako povucite klip kako biste svu tekućinu uvukli u štrcaljku (slika 7). H. Iglu za prijenos na napunjenoj štrcaljki izvucite iz bočice. I. Nemojte vraćati kapicu na iglu za prijenos. Odvijte iglu i bacite je u spremnik za oštre predmete.	Slika 7 
4. korak	Pripremite perfuzor i cjevčice Pripremite pribor za perfuzor i slijedite upute proizvođača uređaja kako biste pripremili perfuzor i cjevčice.	
5. korak	Pripremite mjesto(a) primjene infuzije A. Odaberite područje za davanje infuzije(a) na trbuhu (izuzev pet centimetara oko pupka), bedrima, bokovima ili nadlakticama (slika 8). B. Nemojte si davati infuziju u isto(a) mjesto(a) u koje ste si je dali zadnji puta, nego odaberite drugo(a) mjesto(a). Ako se infuzija primjenjuje u više mjesta primjene, ona moraju biti međusobno udaljena najmanje 7,5 cm. Svaki put za infuziju odaberite drugo mjesto (slika 9). C. Izbjegavajte sljedeća područja za infuziju: - Nemojte davati infuziju na područjima gdje je koža osjetljiva, natučena, crvena ili tvrda. - Izbjegavajte tetovaže, ožiljke ili strije.	Slika 8  Slika 9  udaljeno najmanje 7,5 cm

	D. Nekorištenom gazom natopljenom alkoholom očistite kožu na svakom predviđenom mjestu primjene kružnim pokretom od sredine mjesta prema rubu (slika 10). E. Pustite da se koža osuši.	Slika 10 
6. korak	Uvedite i učvrstite iglu(e) za infuziju A. Palcem i kažiprstom uhvatite kožu oko mjesta infuzije u nabor (gdje namjeravate uvesti iglu). Uvedite iglu u kožni nabor (slika 11). Za kut uvođenja igle slijedite upute proizvođača uređaja. B. Učvrstite iglu(e) postavljanjem sterilne gaze i ljepljive medicinske trake ili prozirnog flastera preko mjesta infuzije (slika 12).	Slika 11  Slika 12 
7. korak	Započnite infuziju Za početak infuzije slijedite upute proizvođača uređaja. Infuziju započnite odmah nakon uvlačenja otopine u štrcaljku.	
8. korak	Završite infuziju Za dovršetak infuzije slijedite upute proizvođača uređaja.	
9. korak	Zabilježite infuziju Zabilježite primjenu lijeka kako Vas je uputio zdravstveni radnik.	

10. korak	Pospremite - Nakon što je infuzija gotova, uklonite flaster i polako izvadite iglu(e). Prekrijte mjesto infuzije novim flasterom. - Komplet za infuziju odspojite od perfuzora i bacite ga u spremnik za oštre predmete (slika 13). - Bacite sav korišteni jednokratni pribor kao i neprimijenjeni lijek i praznu bočicu kako Vam je preporučio zdravstveni radnik. - Očistite i pohranite perfuzor prema uputama proizvođača uređaja.	Slika 13 
------------------	--	---

Ako ste zaboravili primijeniti ASPAVELI

Ako propustite dozu, potrebno ju je primijeniti što je prije moguće, a potom uzmite sljedeću dozu prema planiranom rasporedu.

Ako prestanete primjenjivati ASPAVELI

PNH je doživotno stanje i stoga se očekuje da ćete dugo primjenjivati ovaj lijek. Ako želite prestati s primjenom lijeka, molimo Vas da se prvo obratite liječniku. Ako naglo prestanete uzimati lijek, postoji rizik da Vam se simptomi pogoršaju.

Ako Vam liječnik odluči prekinuti liječenje ovim lijekom, slijedite njegove upute o načinu prestanka. Vaš će Vas liječnik pažljivo pratiti tijekom najmanje 8 tjedana nakon prestanka liječenja radi otkrivanja mogućih znakova raspadanja crvenih krvnih stanica (hemolize) zbog PNH-a. Simptomi ili tegobe koji se mogu javiti zbog raspadanja crvenih krvnih stanica uključuju:

- umor
- nedostatak zraka
- krv u mokraći
- bol u području trbuha (abdomen)
- pad broja crvenih krvnih stanica
- ugruške krvi (tromboza)
- otežano gutanje
- erektilnu disfunkciju u muškaraca

Ako imate bilo koji od tih znakova i simptoma, javite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prije početka liječenja Vaš će liječnik razgovarati s Vama o mogućim nuspojavama i objasniti Vam rizike i koristi primjene lijeka ASPAVELI.

Najozbiljnija nuspojava je ozbiljna infekcija.

Ako Vam se javi bilo koji od sljedećih simptoma (pogledajte dio 2 „Simptomi infekcije“), morate odmah obavijestiti liječnika.

Ako niste sigurni kakvi su to simptomi koji su navedeni u nastavku, zamolite liječnika da Vam ih pojasni.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- reakcije na mjestu injekcije: uključuju crvenilo (eritem), oticanje, svrbež (pruritus), stvaranje modrice i bol. Ove reakcije obično nestaju unutar nekoliko dana.
- infekcija nosa, grla ili dišnih puteva (infekcija gornjih dišnih puteva)
- proljev
- raspadanje crvenih krvnih stanica (hemoliza)
- bol u trbuhu (bol u abdomenu)
- glavobolja
- umor
- vrućica ili visoka temperatura (pireksija)
- kašalj
- infekcije mokraćnog sustava
- komplikacije povezane s obaveznim cijepljenjem
- bol u rukama i nogama (bol u udovima)
- omaglica
- bol u zglobovima (artralgija)
- bol u leđima

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- reakcije na mjestu injekcije kao što su crvenilo ili otvrdnuće kože
- infekcija uha, usne šupljine ili kože
- bol u grlu
- smanjenje broja krvnih pločica u krvi (trombocitopenija) što može uzrokovati krvarenje ili stvaranje modrica lakše nego što je to uobičajeno
- mučnina
- snižena razina kalija u krvi (hipokalijemija)
- krvarenje iz nosa (epistaksa)
- crvenilo kože (eritem)
- bol u mišićima (mialgija)
- infekcija želuca i crijeva, što može uzrokovati simptome blage do teške mučnine, povraćanja, grčeva, proljeva (infekcija probavnog sustava)
- povišene vrijednosti rezultata laboratorijskih pretraga funkcije jetre
- otežano disanje (dispneja)
- smanjen broj bijelih krvnih stanica (neutropenija)
- poremećaj funkcije bubrega
- promjena boje mokraće
- visok krvni tlak
- grčevi u mišićima
- začepljen nos (kongestija nosa)
- osip
- infekcija krvi (sepsa)
- virusna infekcija
- gljivična infekcija
- infekcija dišnih puteva
- infekcija oka
- bolest COVID-19
- bakterijska infekcija
- infekcija rodnice

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- upala vrata maternice
- infekcija u području prepona
- gnojni džep u nosu (nosni apsces)
- upala pluća
- tuberkuloza
- gljivična infekcija jednjaka
- gnojni džep u anusu (analni apsces)

- koprivnjača

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ASPAVELI

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
- Čuvati bočicu u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ASPAVELI sadrži

Djelatna tvar je pegcetakoplan, 1080 mg (54 mg/ml u bočici od 20 ml).

Drugi sastojci su sorbitol (E 420) (pogledajte dio 2 „ASPAVELI sadrži sorbitol”), ledena acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat (pogledajte dio 2 „ASPAVELI sadrži natrij”), natrijev hidroksid (pogledajte dio 2 „ASPAVELI sadrži natrij”) i voda za injekcije.

Kako ASPAVELI izgleda i sadržaj pakiranja

ASPAVELI je bistra, bezbojna do blago žućkasta otopina za supkutanu infuziju (54 mg/ml u bočici od 20 ml). Otopine koje su zamućene ili sadrže vidljive čestice ili su promijenile boju ne smiju se primjenjivati.

Veličine pakiranja

ASPAVELI se isporučuje u pakiranju od 1 bočice ili u višestrukom pakiranju od 1 x 8 bočica.

Napomena: gaze natopljene alkoholom, igle i drugi pribor ili oprema nisu sadržani u pakiranju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.