

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ASPAVELI 1 080 mg infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 20 ml flakone yra 1 080 mg pegcetakoplano.

Kiekviename ml yra 54 mg pegcetakoplano.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename ml yra 41 mg sorbitolio.

Kiekviename flakone yra 820 mg sorbitolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinis tirpalas.

Skaidrus, bespalvis arba šiek tiek gelsvas vandeninis tirpalas, kurio pH 5,0.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

ASPAVELI skirtas monoterapijai, gydant paroksizminę naktinę hemoglobinuriją (PNH) suaugusiems pacientams, sergantiems hemolizine anemija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą reikia pradėti prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui, turinčiam patirties gydant pacientus, kuriems yra kraujo sutrikimų. Jei pacientai gerai toleravo kvalifikuotuose gydymo centruose taikomą gydymą, reikia apsispręsti, ar jie negalėtų patys vartoti vaistinio preparato ir atlikti infuziją namuose. Sprendimą, ar pacientas gali pats vartoti vaistinį preparatą ir atlikti infuzijas namuose, reikia priimti remiantis gydančio gydytojo vertinimu ir rekomendacijomis.

Dozavimas

Gavę reikiamų nurodymų, pegcetakoplaną gali suleisti sveikatos priežiūros specialistas, susileisti pats pacientas arba suleisti globėjas.

Pegcetakoplanas vartojamas du kartus per savaitę, skiriant 1 080 mg infuziją po oda, tam naudojant rinkoje esančią švirkštinę infuzijos pompą, kuria galima suleisti ne didesnes kaip 20 ml dozes. Du kartus per savaitę skiriamą dozę reikia vartoti kiekvienos gydymo savaitės 1-ąją dieną ir 4-ąją dieną.

PNH yra lėtinė liga, ir gydymą ASPAVELI rekomenduojama tęsti visą paciento gyvenimą, nebent šio vaistinio preparato vartojimą reikėtų nutraukti remiantis klinikinėmis indikacijomis (žr. 4.4 skyrių).

Pacientų gydymo C5 inhibitoriumi keitimas į gydymą ASPAVELI

Pirmąsias 4 savaites du kartus per savaitę po oda leidžiamos 1 080 mg pegcetakoplano dozės, ir tuo pat metu esamomis dozėmis vartojama C5 inhibitoriaus, taip kuo labiau sumažinant hemolizės dėl staigaus gydymo nutraukimo riziką. Po 4 savaičių pacientai turi nutraukti C5 inhibitoriaus vartojimą ir tęsti ASPAVELI monoterapiją.

Gydymo kitais nei ekulizumabas komplemento inhibitoriais keitimas neištirtas. Nutraukti kitų komplemento inhibitorių vartojimą prieš pasiekiant pusiausvyrinę pegcetakoplano koncentraciją reikia atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Dozės koregavimas

Jei pacientui laktatdehidrogenazės (LDH) aktyvumas daugiau kaip 2 kartus viršija viršutinę normos ribą (VNR), galima pakeisti dozavimo režimą ir vartoti po 1 080 mg kas trečią dieną (pvz., 1-ąją dieną, 4-ąją dieną, 7-ąją dieną, 10-ąją dieną, 13-ąją dieną ir taip toliau). Padidinus dozę, bent 4 savaites du kartus per savaitę reikia tirti LDH aktyvumą (žr. 4.4 skyrių).

Praleidus dozę

Praleidus pegcetakoplano dozę, ją reikia kuo greičiau suvartoti, o tada toliau vartoti pagal įprastą režimą.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

Nors atliekant klinikinius tyrimus nebuvo pastebėta akivaizdžių su amžiumi susijusių skirtumų, vyresnių kaip 65 metų pacientų skaičius yra nepakankamas, kad būtų galima nustatyti, ar poveikis jiems yra kitoks nei poveikis jaunesniems pacientams. Nėra duomenų, rodančių, kad gydant senyvo amžiaus populiaciją reikėtų imtis specialių atsargumo priemonių.

Sutrikusi inkstų funkcija

Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) neturėjo įtakos pegcetakoplano farmakokinetikai (FK); todėl pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, pegcetakoplano dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie pegcetakoplano vartojimą pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), kuri gydoma hemodialize, nėra (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, pegcetakoplano saugumas ir veiksmingumas neištirti, tačiau jiems nerekomenduojama koreguoti dozės, nes nėra tikėtina, kad kepenų funkcijos sutrikimas turėtų įtakos pegcetakoplano klirensui.

Vaikų populiacija

ASPAVELI saugumas ir veiksmingumas PNH sergantiems vaikams nuo 0 iki < 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Šio vaistinio preparato negalima vartoti < 12 metų vaikams, nes šiai amžiaus grupei ikiklinikinių saugumo duomenų nėra.

Vartojimo metodas

ASPAVELI reikia leisti tik po oda, naudojant rinkoje esančią švirkštinę infuzijos pompą. Šį vaistinį preparatą pacientas gali susileisti pats. Kai pacientas pradeda pats leisti, kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas turi jį pamokyti infuzijos technikos, paaiškinti, kaip naudoti švirkštinę infuzijos pompą, kaip saugoti gydymo įrašus, kaip atpažinti galimas nepageidaujamas reakcijas ir kokių priemonių reikia imtis, jei atsirastų tokių reakcijų.

ASPAVELI reikia lašinti į pilvą, šlaunis, klubus arba žastus. Infuzijos vietos turi būti bent 7,5 cm atstumu viena nuo kitos. Kiekvieną kartą atliekant infuziją, jos vietą reikia keisti. Reikia vengti infuzijos į tas vietas, kurių oda yra jautri, su kraujosruvomis, paraudusi arba suketėjusi. Reikia vengti infuzijos į tas vietas, kur yra tatuiruočių, randų ar strijų. Įprasta infuzijos trukmė yra maždaug 30 minučių (jei lašinama į dvi vietas) arba maždaug 60 minučių (jei lašinama į vieną vietą). Infuziją reikia pradėti iš karto, kai tik šio vaistinio preparato įtraukiama į švirkštą. Vaistinį preparatą reikia suvartoti per 2 valandas, kai tik paruošiamas švirkštas. Vaistinio preparato ruošimo ir infuzijos instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas pegcetakoplanui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Gydymo pegcetakoplanu negalima pradėti šiems pacientams:

- kuriems yra neišgydyta inkapsuliuotų bakterijų, įskaitant *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ir *Haemophilus influenzae*, sukelta infekcija (žr. 4.4 skyrių);
- kurie pastaruoju metu nėra vakcinuoti nuo *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ir *Haemophilus influenzae*, nebent jiems profilaktiškai skiriamas gydymas reikiamais antibiotikais, kol praeis 2 savaitės po vakcinacijos (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Sunkios infekcijos, kurias sukelia inkapsuliuotos bakterijos

Pegcetakoplano vartojimas gali padidinti polinkį į sunkias infekcijas, kurias sukelia inkapsuliuotos bakterijos, įskaitant *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ir *Haemophilus influenzae*. Siekiant sumažinti šių infekcijų riziką, likus bent 2 savaitėms iki pegcetakoplano vartojimo, visus pacientus būtina paskiepyti nuo šių bakterijų, laikantis galiojančių vietinių gairių, nebent gydymo atidėjimo rizika yra didesnė nei infekcijos atsiradimo rizika.

Pacientai, kuriems žinoma vakcinacijos anamnezė

Prieš skiriant gydymą pegcetakoplanu, būtina užtikrinti, kad pacientai, kuriems žinoma vakcinacijos anamnezė, ne anksčiau kaip prieš 2 metus iki pradedant gydymą pegcetakoplanu būtų pasiskiepiję vakcinomis nuo inkapsuliuotų bakterijų, įskaitant *Streptococcus pneumoniae*, A, C, W, Y ir B tipų *Neisseria meningitidis* ir B tipo *Haemophilus influenzae*.

Pacientai, kuriems nežinoma vakcinacijos anamnezė

Pacientus, kuriems nežinoma vakcinacijos anamnezė, reikalingomis vakcinomis reikia paskiepyti likus bent 2 savaitėms iki pirmosios pegcetakoplano dozės. Jei būtina nedelsiant skirti gydymą, pacientą reikia kuo greičiau paskiepyti reikalingomis vakcinomis ir skirti gydymą reikiamais antibiotikais, kol praeis 2 savaitės po vakcinacijos.

Stebėjimas, ar pacientams nepasireiškia sunkios infekcijos

Vakcinacijos gali neužtekti, kad būtų išvengta sunkių infekcijų. Reikia atsižvelgti į oficialias rekomendacijas dėl tinkamo antibakterinių vaistinių preparatų vartojimo. Visus pacientus reikia stebėti, ar jiems neatsiranda infekcijų, sukeliamų inkapsuliuotų bakterijų, įskaitant *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ir *Haemophilus influenzae*, ankstyvųjų požymių, įtarus infekciją nedelsiant juos ištirti ir, jei reikia, gydyti reikiamais antibiotikais. Pacientus reikia informuoti apie šiuos požymius bei simptomus ir nurodyti, ką daryti, jei tektų nedelsiant kreiptis medicinos pagalbos. Gydytojas turi aptarti su pacientu gydymo pegcetakoplanu naudą ir riziką.

Padidėjęs jautrumas

Buvo gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas. Jei pasireiškė sunki padidėjusio jautrumo reakcija (įskaitant anafilaksiją), būtina nedelsiant nutraukti pegcetakoplano infuziją ir pradėti reikiamą gydymą.

Injekcijos vietos reakcijos

Gauta pranešimų apie injekcijos vietos reakcijas, nustatytas pegcetakoplano pavartojus po oda (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia tinkamai išmokyti teisingos injekcijos technikos.

PNH laboratorinių rodiklių stebėjimas

PNH sergančius pacientus, vartojančius pegcetakoplaną, reikia reguliariai stebėti, ar jiems neatsiranda hemolizės požymių bei simptomų, įskaitant LDH aktyvumo matavimą, ir jiems gali prireikti koreguoti dozę, laikantis rekomenduojamo dozavimo režimo (žr. 4.2 skyrių).

Poveikis laboratoriniams tyrimams

Silicio dioksido reagentai krešėjimo tyrimų rinkiniuose gali sąveikauti su pegcetakoplanu, ir dėl to gali dirbtinai pailgėti dalinis aktyvintas tromboplastino laikas (DATL), todėl reikia vengti naudoti silicio dioksido reagentus krešėjimo tyrimų rinkiniuose.

PNH gydymo nutraukimas

Jei PNH sergantys pacientai nutraukia gydymą pegcetakoplanu, juos reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia sunkios intravaskulinės hemolizės požymių bei simptomų. Sunkią intravaskulinę hemolizę galima nustatyti pagal padidėjusį LDH aktyvumą, kartu staigiai sumažėjus PNH klonų dydžiui arba hemoglobino koncentracijai, arba vėl pasireiškus tokiems simptomams kaip nuovargis, hemoglobinurija, pilvo skausmas, dusulys, sunkus nepageidaujamas kraujagyslių reiškinys (įskaitant trombozę), disfagija arba erekcijos sutrikimas. Jei reikia nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų taikyti kito gydymo. Jei nutraukus vartojimą pasireiškia sunki hemolizė, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų skirti šių procedūrų ir (arba) gydymo: kraujo perpylimo (konservuotos eritrocitų masės), pakaitinio perpylimo, kraujo krešėjimą slopinančių vaistinių preparatų ir kortikosteroidų. Pacientus reikia atidžiai stebėti bent 8 savaites po paskutinės dozės vartojimo (t. y. daugiau kaip 5 šio vaistinio preparato pusinės eliminacijos laikus, kol vaistinis preparatas pasišalins iš organizmo) (žr. 5.2 skyrių), kad būtų pastebėta sunki hemolizė bei kitos reakcijos. Be to, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų lėtai nutraukti vaistinio preparato vartojimo.

Vaisingų moterų kontracepcija

Rekomenduojama, kad vaisingos moterys gydymo pegcetakoplanu metu ir bent 8 savaites po paskutinės pegcetakoplano dozės vartojimo naudotų veiksmingus kontracepcijos metodus, kad išvengtų nėštumo (žr. 4.6 skyrių).

Polietilenglikolio (PEG) kaupimasis

ASPAVELI yra PEGiliuotas vaistinis preparatas. Galimas ilgalaikis PEG kaupimosi inkstuose, galvos smegenų kraujagysliniame rezginyje ir kituose organuose poveikis nežinomas (žr. 5.3 skyrių). Rekomenduojama reguliariai atlikti laboratorinius inkstų funkcijos nustatymo tyrimus.

Mokomoji medžiaga

Visi gydytojai, ketinantys išrašyti ASPAVELI, turi užtikrinti, kad gavo mokomąją medžiagą gydytojui ir yra susipažinę su ja. Gydytojas turi paaiškinti ir aptarti su pacientu gydymo ASPAVELI naudą bei riziką ir pateikti jam informacijos rinkinį pacientui bei paciento kortelę. Pacientui reikia nurodyti nedelsiant kreiptis medicinos pagalbos, jei gydymo ASPAVELI metu atsirastų bet koks sunkios infekcijos arba padidėjusio jautrumo požymis arba simptomas, ypač jei jis būtų būdingas infekcijai, kurią sukelia inkapsuluotosios bakterijos.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Sorbitolio kiekis

Kiekviename ASPAVELI 1 080 mg flakone yra 820 mg sorbitolio.

Šio vaistinio preparato negalima vartoti ar duoti pacientams, kuriems nustatytas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN).

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta. Remiantis *in vitro* duomenimis, klinikinė pegcetakoplano sąveika su kitais vaistiniais preparatais yra mažai galima.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Rekomenduojama, kad vaisingos moterys gydymo pegcetakoplanu metu ir bent 8 savaites po paskutinės pegcetakoplano dozės vartojimo naudotų veiksmingus kontracepcijos metodus, kad išvengtų nėštumo. Moterims, kurios planuoja pastoti, galima apsvarstyti pegcetakoplano vartojimą, įvertinus naudos ir rizikos santykį (žr. „Nėštumas“).

Nėštumas

Duomenų apie pegcetakoplano vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Pegcetakoplano nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar pegcetakoplas išsiskiria į gydomų moterų pieną. Nežinoma, ar yra galimybė, kad jis bus absorbuotas ir pakenks žindomam kūdikiui. Tyrimai su gyvūnais rodo, kad į beždžionių pieną išsiskiria mažas pegcetakoplano kiekis (mažiau kaip 1 %, farmakologiškai nereikšmingas) (žr. 5.3 skyrių). Nėra tikėtina, kad žindomam kūdikiui būtų pasiekta kliniškai reikšminga ekspozicija.

Gydymo pegcetakoplanu metu rekomenduojama nutraukti žindymą.

Vaisingumas

Duomenų apie pegcetakoplano poveikį gyvūnų ar žmonių vaisingumui nėra. Toksinio poveikio tyrimais beždžionių patinų ir patelių reprodukcijos organuose mikroskopinių pokyčių nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

ASPAVELI gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios pegcetakoplanu gydytiems pacientams nustatytos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta, buvo injekcijos vietos reakcijos: injekcijos vietos paraudimas (eritema), injekcijos vietos niežėjimas, injekcijos vietos patinimas, injekcijos vietos skausmas, injekcijos vietos kraujosruva. Kitos nepageidaujamos reakcijos, klinikinių tyrimų metu nustatytos daugiau kaip 10 % pacientų, buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija, viduriavimas, hemolizė, pilvo skausmas, galvos skausmas, nuovargis, karščiavimas, kosulys, šlapimo takų infekcija, vakcinacijos komplikacija, galūnių skausmas, svaigulys, artralgija ir nugaros skausmas. Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta, buvo hemolizė ir sepsis.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

1 lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikiniais pegcetakoplano tyrimais, kuriuose dalyvavo PNH sergantys pacientai, ir remiantis poregistracine patirtimi. Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį, laikantis tokio apibūdinimo: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas $< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikiniais tyrimais¹ ir remiantis poregistracine patirtimi

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija Šlapimo takų infekcija
	Dažnas	Sepsis ² COVID-19 Virškinimo trakto infekcija Grybelinė infekcija Odos infekcija Burnos infekcija Ausies infekcija Infekcija Kvėpavimo takų infekcija Virusinė infekcija Bakterinė infekcija Makšties infekcija Akies infekcija
	Nedažnas	Gimdos kaklelio uždegimas Kirkšnies infekcija Plaučių uždegimas Nosies abscesas Tuberkuliozė Stemplės kandidozė COVID-19 sukeltas plaučių uždegimas Išangės abscesas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Hemolizė
	Dažnas	Trombocitopenija Neutropenija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Hipokalemija
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas Svaigulys
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipertenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažnas	Kosulys
	Dažnas	Dusulys Kraujavimas iš nosies Burnos ir ryklės skausmas Užgulta nosis
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pilvo skausmas Viduriavimas
	Dažnas	Pykinimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Paraudimas Išbėrimas
	Nedažnas	Dilgėlinė ³
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Artralgija Nugaros skausmas Galūnių skausmas
	Dažnas	Mialgija Raumenų spazmai
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	Ūminis inkstų pažeidimas Chromaturija

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Injekcijos vietos paraudimas Injekcijos vietos niežėjimas Injekcijos vietos patinimas Injekcijos vietos kraujosruva Nuovargis Karščiavimas Injekcijos vietos skausmas
	Dažnas	Injekcijos vietos reakcija Injekcijos vietos sukietėjimas
Tyrimai	Dažnas	Padidėjęs alaniminotransferazės aktyvumas Padidėjusi bilirubino koncentracija
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Labai dažnas	Vakcinacijos komplikacija ⁴

¹ Tyrimai APL2-308, APL2-302, APL2-202, APL2-CP-PNH-204 ir APL-CP0514, kuriuose dalyvavo PNH sergantys pacientai.

Medicininis požiūris panašūs terminai sugrupuoti, jei reikia, pagal panašią medicininę sąvoką.

² Sepsis apima vieną septinio šoko atvejį.

³ Nustatyta, remiantis poregistracine patirtimi.

⁴ Vakcinacijos komplikacijos buvo susijusios su privaloma vakcinacija.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

Remiantis pegcetakoplano veikimo mechanizmu, jį vartojant gali padidėti infekcijų, ypač infekcijų, kurias sukelia inkapsuliuotosios bakterijos, įskaitant *Streptococcus pneumoniae*, A, C, W, Y ir B tipų *Neisseria meningitidis* bei *Haemophilus influenzae*, rizika (žr. 4.4 skyrių). Tyrimo APL2-302 metu inkapsuliuotųjų bakterijų sukeltų sunkių infekcijų nenustatyta. Tyrimo metu infekcija pasireiškė keturiasdešimt aštuoniems pacientams. Tyrimo APL2-302 metu pegcetakoplanu gydomiems pacientams dažniausiai nustatytos infekcijos buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija (28 atvejai, 35 %). Tyrimo APL2-302 metu pegcetakoplanu gydomiems pacientams nustatytos infekcijos dažniausiai buvo nesunkios ir paprastai mažo intensyvumo. Dešimčiai pacientų pasireiškė sunkios infekcijos, įskaitant vieną pacientą, kuris mirė dėl COVID-19. Dažniausios sunkios infekcijos buvo sepsis (3 atvejai) (dėl kurio vienam pacientui pegcetakoplano vartojimą reikėjo nutraukti) ir gastroenteritas (3 atvejai), visos infekcijos praėjo. Tyrimo APL2-308 metu infekcija pasireiškė vienuolikai pacientų. Visos infekcijos, išskyrus vieną, buvo lengvos arba vidutinio sunkumo. Vienam infekciją sergančiam pacientui išsivystė septinis šokas ir jis mirė.

Hemolizė

Tyrimo APL2-302 metu pegcetakoplanu gydomiems pacientams hemolizė registruota devyniolikai pacientų. Septyni atvejai buvo sunkaus pobūdžio, 5 atvejais pegcetakoplano vartojimą reikėjo nutraukti, 10 pacientų buvo padidinta pegcetakoplano dozė. Tyrimo APL2-308 metu pegcetakoplanu gydomiems pacientams nustatyti 3 hemolizės atvejai. Nė vienas iš šių atvejų nebuvo sunkus ir nė vienu atveju pegcetakoplano vartojimo nutraukti nereikėjo. Visiems 3 pacientams buvo padidinta pegcetakoplano dozė.

Imunogeniškumas

Antikūnų prieš vaistą (APV) susidarymo dažnis (APV serokonversija arba padidėjęs APV kiekis, palyginti su ankstesniu kiekiu) buvo nedidelis ir, esant antikūnų, pastebimo jų poveikio pegcetakoplano farmakokinetikai ir (arba) farmakodinamikai, veiksmingumui arba saugumo savybėms nenustatyta. Viso tyrimo APL2-302 ir APL2-308 metu 3 iš 126 pacientų, vartojusių pegcetakoplano, patvirtintas peptidinių antikūnų prieš pegcetakoplaną susidarymas. Be to, visiems 3 pacientams gautas teigiamas neutralizuojančių antikūnų (NAk) testo rezultatas. NAK atsakas neturėjo pastebimos įtakos farmakokinetikai ar klinikiniam veiksmingumui. Aštuoniolikai iš 126 pacientų susidarė antikūnų prieš PEG; 9 pacientams pasireiškė serokonversija ir 9 pacientams antikūnų kiekis padidėjo gydymo metu.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Iki šiol apie perdozavimo atvejus nepranešta. Perdozavus rekomenduojama stebėti, ar pacientui neatsiranda nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų ir taikyti reikiamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, komplemento inhibitoriai, ATC kodas – L04AJ03

Veikimo mechanizmas

Pegcetakoplano molekulė yra simetrinė, ją sudaro du identiški pentadekapeptidai, kovalentiškai prisijungę prie linijinės 40 kDa PEG molekulės galų. Peptido fragmentai jungiasi prie komplemento C3 ir ekstensyviai slopina komplemento kaskadą. 40 kDa PEG fragmentas lemia geresnį tirpumą ir, pavartojus vaistinio preparato, ilgesnį cirkuliavimo organizme laiką.

Pegcetakoplas su dideliu afiniškumu jungiasi prie komplemento baltymo C3 ir jį aktyvinančio fragmento C3b, tokiu būdu reguliuodamas C3 skilimą ir žemiau esančių komplemento aktyvinimo efektorių susidarymą. Sergant PNH, C3b opsonizacija palengvina ekstravaskulinę hemolizę (EVH), o žemiau esantis membranų atakų kompleksas (angl. *membrane attack complex*, *MAC*) sukelia intravaskulinę hemolizę (IVH). Pegcetakoplas ekstensyviai reguliuoja komplemento kaskadą, veikdamas proksimaliai tiek C3b, tiek ir MAC susidarymą, ir taip kontroliuoja EVH ir IVH lemiančius mechanizmus.

Farmakodinaminis poveikis

Atliekant tyrimą APL2-302, pegcetakoplano grupėje vidutinė C3 koncentracija padidėjo nuo 0,94 g/l pradinio įvertinimo metu iki 3,83 g/l 16-ą savaitę ir išliko padidėjusi iki 48-os savaitės. Atliekant tyrimą APL2-308, vidutinė C3 koncentracija padidėjo nuo 0,95 g/l pradinio įvertinimo metu iki 3,56 g/l 26-ą savaitę.

Atliekant tyrimą APL2-302, PNH II + III tipų eritrocitų vidutinė procentinė dalis padidėjo nuo 66,80 % pradinio įvertinimo metu iki 93,85 % 16-ą savaitę ir išliko padidėjusi iki 48-os savaitės. Atliekant tyrimą APL2-308, PNH II + III tipų eritrocitų vidutinė procentinė dalis padidėjo nuo 42,4 % pradinio įvertinimo metu iki 90,0 % 26-ą savaitę.

Atliekant tyrimą APL2-302, PNH II + III tipų eritrocitų su C3 depozicija vidutinė procentinė dalis sumažėjo nuo 17,73 % pradinio įvertinimo metu iki 0,20 % 16-ą savaitę ir išliko sumažėjusi iki 48-os savaitės. Atliekant tyrimą APL2-308, PNH II + III tipų eritrocitų su C3 depozicija vidutinė procentinė dalis sumažėjo nuo 2,85 % pradinio įvertinimo metu iki 0,09 % 26-ą savaitę.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Pegcetakoplano veiksmingumas ir saugumas PNH sergantiems pacientams buvo vertinamas atliekant du atvirusius, atsitiktinių imčių, kontroliuojamuosius 3 fazės tyrimus: tyrimą APL2-302, kuriame dalyvavo komplemento inhibitorių vartoję pacientai, ir tyrimą APL2-308, kuriame dalyvavo komplemento inhibitorių nevartoję pacientai. Abiejų tyrimų metu pegcetakoplano dozė buvo 1 080 mg du kartus per savaitę. Prireikus, dozė galėjo būti koreguojama į po 1 080 mg kas 3 dienas.

Tyrimas, kuriame dalyvavo komplemento inhibitorių vartoję suaugę pacientai (APL2-302)

Tyrimas APL2-302 buvo atvirasis, atsitiktinių imčių tyrimas, kurį sudarė 16 savaičių trukmės veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamasis laikotarpis, po kurio sekė 32 savaičių atvirasis laikotarpis (AL). Į šį tyrimą buvo įtraukti PNH sergantys pacientai, kurie bent 3 mėnesius iki tyrimo buvo gydomi stabilia ekulizumabo doze ir kurių hemoglobino koncentracija buvo $< 10,5$ g/dl. 4 savaičių trukmės įvadiniu laikotarpiu tyrimui tinkamiems pacientams buvo po oda suleidžiama po 1 080 mg pegcetakoplano du kartus per savaitę, ir tuo pat metu esamomis dozėmis jie vartojo ekulizumabą. Tada atsitiktinių imčių būdu santykiu 1 : 1 pacientams 16 savaičių trukmės atsitiktinių imčių kontroliuojamais laikotarpiais (AIKL) buvo paskirta vartoti po 1 080 mg pegcetakoplano du kartus per savaitę arba esamas ekulizumabo dozes. Suskirstymas atsitiktinių imčių būdu buvo stratifikuotas, atsižvelgiant į eritrocitų masės perpylimų, atliktų likus ne daugiau kaip 12 mėnesių iki - 28-osios dienos, skaičių (< 4 ; ≥ 4) ir trombocitų skaičių atrankos metu ($< 100\,000$ /mm³; $\geq 100\,000$ /mm³). Pacientai, kurie baigė AIKL, perėjo į AL, kurio metu visi pacientai buvo gydomi pegcetakoplanu iki 32 savaičių (pacientams, kurie nebuvo gydomi ekulizumabu AIKL, prieš pereinant prie pegcetakoplano monoterapijos buvo taikomas 4 savaičių įvadinis laikotarpis).

Pirminės ir antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo vertinamos 16-ą savaitę. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo hemoglobino koncentracijos pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 16-os savaitės (AIKL metu). Pradinio įvertinimo rodiklis buvo apibrėžiamas kaip rodiklių, nustatytų prieš vartojant pirmąją pegcetakoplano dozę (įvadinio laikotarpio pradžioje), vidurkis. Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo kraujo perpylimų išvengimas, apibrėžiamas kaip pacientų, kuriems AIKL metu nereikėjo atlikti kraujo perpylimų, dalis, ir absoliutaus retikulocitų skaičiaus (ARS), LDH aktyvumo bei balo pagal lėtinės ligos gydymo (nuovargio) funkcinio vertinimo (angl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*, *FACIT-fatigue*) skalę pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 16-osios savaitės.

Įvadiniu laikotarpiu tyrime iš viso dalyvavo 80 pacientų. Įvadinio laikotarpio pabaigoje visi 80 pacientų buvo suskirstyti atsitiktinių imčių būdu: 41 pacientui buvo paskirta vartoti pegcetakoplaną, o 39 pacientams – ekulizumabą. Apskritai tyrimo grupių demografinės ir ligos pradinio įvertinimo metu charakteristikos buvo panašios (žr. 2 lentelę). Iš viso 38 pegcetakoplanu gydytos grupės pacientai ir 39 ekulizumabo grupės pacientai užbaigė 16 savaičių trukmės AIKL ir buvo įtraukti į 32 savaičių trukmės atvirąjį tyrimo etapą. Iš viso 12 iš 80 (15 %) pacientų, gydomų pegcetakoplanu, dėl nepageidaujamų reiškinių gydymas buvo nutrauktas. Pagal protokolą 15 pacientų dozė buvo koreguota į po 1 080 mg kas 3 dienas. Nauda buvo vertinama dvylikai pacientų, 8 iš 12 pacientų nustatyta dozės koregavimo nauda.

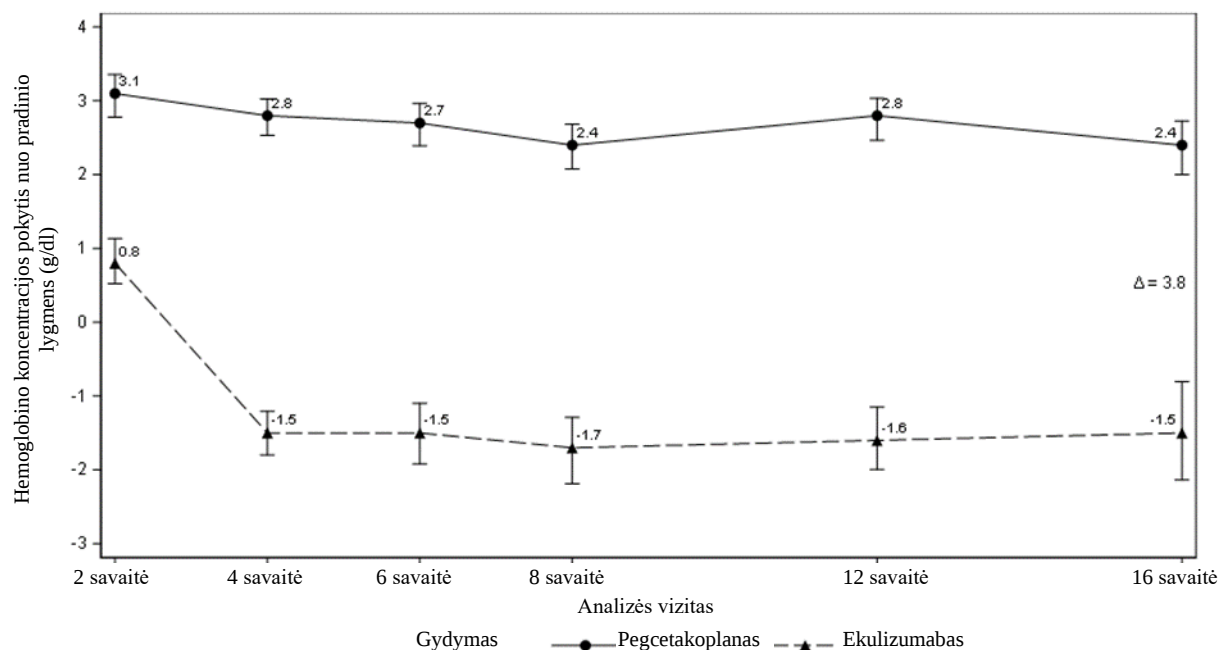
2 lentelė. Pradiniai demografiniai pacientų duomenys ir ligos charakteristikos tyrime APL2-302

Parametras	Statistika	Pegcetakoplanas (N = 41)	Ekulizumabas (N = 39)
Amžius (metais)	Vidurkis (SN)	50,2 (16,3)	47,3 (15,8)
18-64 metai	n (%)	31 (75,6)	32 (82,1)
≥ 65 metai	n (%)	10 (24,4)	7 (17,9)
Pradinė ekulizumabo dozė			
Kas 2 savaites i.v. 900 mg	n (%)	26 (63,4)	29 (74,4)
Kas 11 dienų i.v. 900 mg	n (%)	1 (2,4)	1 (2,6)
Kas 2 savaites i.v. 1 200 mg	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Kas 2 savaites i.v. 1 500 mg	n (%)	2 (4,9)	0
Moterys	n (%)	27 (65,9)	22 (56,4)
Laikas nuo PNH diagnozės (metais) iki -28-osios dienos	Vidurkis (SN)	8,7 (7,4)	11,4 (9,7)
Hemoglobino koncentracija (g/dl)	Vidurkis (SN)	8,7 (1,1)	8,7 (0,9)
Retikulocitų skaičius (10^9 /l)	Vidurkis (SN)	218 (75,0)	216 (69,1)
LDH aktyvumas (V/l)	Vidurkis (SN)	257,5 (97,6)	308,6 (284,8)
Bendras balas pagal <i>FACIT-Fatigue</i> skalę*	Vidurkis (SN)	32,2 (11,4)	31,6 (12,5)
Kraujo perpylimų skaičius, likus ne daugiau kaip 12 mėnesių iki -28-osios dienos	Vidurkis (SN)	6,1 (7,3)	6,9 (7,7)
< 4	n (%)	20 (48,8)	16 (41,0)
≥ 4	n (%)	21 (51,2)	23 (59,0)
Trombocitų skaičius patikros metu (10^9 /l)	Vidurkis (SN)	167 (98,3)	147 (68,8)
Trombocitų skaičius patikros metu < 100 000 /mm ³	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Trombocitų skaičius patikros metu ≥ 100 000 /mm ³	n (%)	29 (70,7)	30 (76,9)
Buvusi aplazinė anemija	n (%)	11 (26,8)	9 (23,1)
Buvęs mielodisplazinis sindromas	n (%)	1 (2,4)	2 (5,1)

*Balai pagal *FACIT-Fatigue* skalę vertinami nuo 0 iki 52, didesnis balas rodo mažesnę nuovargį.

Pagal pagrindinę vertinamąją baigtį, kuri apibrėžiama kaip hemoglobino koncentracijos pokytis nuo pradinio įvertinimo, pegcetakoplanas buvo pranašesnis už ekulizumą ($P < 0,0001$).

1 pav. Koreguotas vidutinis hemoglobino koncentracijos (g/dl) pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 16-os savaitės APL2-302 tyrimo metu



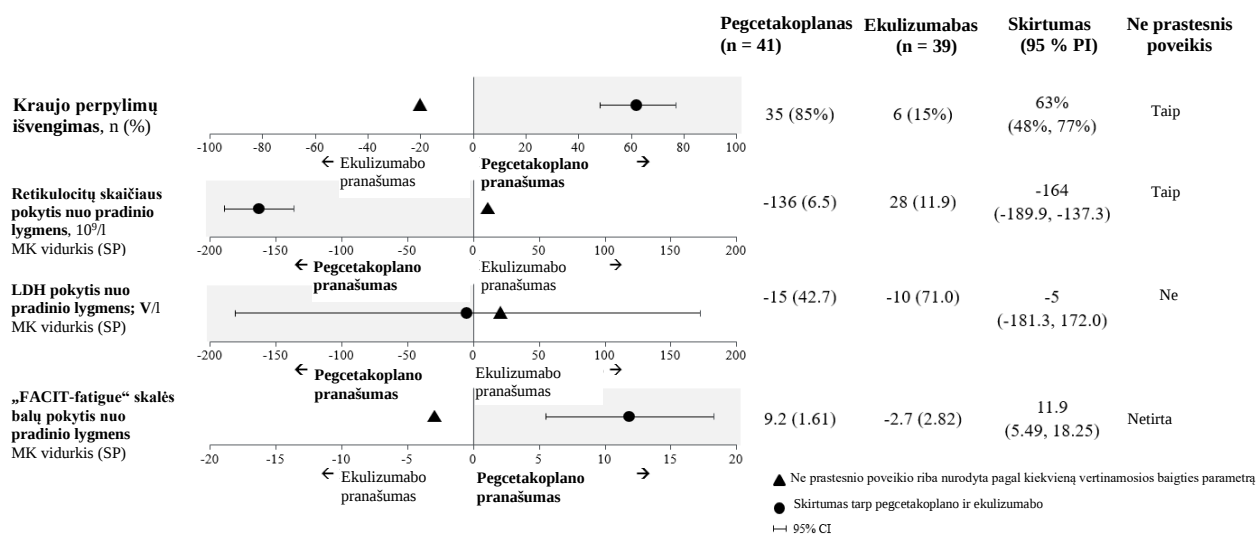
Ne prastesnis poveikis buvo įrodytas pagal svarbiausias antrines vertinamąsias baigtis, kurios apibrėžiamos kaip kraujo perpylimų išvengimas ir ARS pokytis nuo pradinio įvertinimo.

Vertinant LDH aktyvumo pokytį nuo pradinio įvertinimo, ne prastesnis poveikis nebuvo pasiektas.

Dėl hierarchinio tyrimų pobūdžio balo pagal *FACIT-Fatigue* skalę pokyčio nuo pradinio įvertinimo statistinių tyrimų formaliai neatlikta.

2 pav. pateikti svarbiausių antrinių vertinamųjų baigčių koreguoti vidurkiai, gydymo skirtumai, pasikliautinieji intervalai ir statistinės analizės.

2 pav. Svarbiausių antrinių vertinamųjų baigčių analizė APL2-302 tyrimo metu



Atlikus visas papildomas pagrindinių ir svarbiausių antrinių vertinamųjų baigčių analizes, į kurias įtraukti visi gauti duomenys, įskaitant po kraujo perpylimų gautus duomenis, gauti panašūs rezultatai.

Normali hemoglobino koncentracija 16-ą savaitę buvo nustatyta 34 % pegcetakoplano grupės pacientų, palyginti su 0 % ekulizumabo grupės pacientų. Normalus LDH aktyvumas buvo nustatytas 71 % pegcetakoplano grupės pacientų, palyginti su 15 % ekulizumabo grupės pacientų.

Iš viso 77 pacientai dalyvavo 32 savaitių AL, kurio metu visi pacientai buvo gydomi pegcetakoplanu, todėl bendra ekspozicija buvo iki 48 savaitių. 48-ą savaitę rezultatai iš esmės atitiko 16-os savaitės rezultatus ir patvirtino ilgalaikį veiksmingumą.

Tyrimas, kuriame dalyvavo komplemento inhibitorių nevartoję suaugę pacientai (APL2-308)

Tyrimas APL2-308 buvo atvirasis, atsitiktinių imčių, kontroliuojamasis tyrimas, į kurį buvo įtraukti PNH sergantys pacientai, kurie nebuvo gydyti jokia komplemento inhibitoriumi per paskutinius 3 mėnesius iki įtraukimo ir kurių hemoglobino koncentracija buvo mažesnė už apatinę normos ribą (ANR). Tyrimui tinkamiems pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 buvo paskirta vartoti pegcetakoplaną arba taikyta palaikomoji priežiūra (pvz., kraujo perpylimas, gydymas kortikosteroidais ir papildais, pvz., geležimi, folio rūgštimi ir vitaminu B12); toliau 26 savaitių trukmės gydymo laikotarpiu jie buvo vadinami kontroline grupe.

Suskirstymas atsitiktinių imčių būdu buvo stratifikuotas, atsižvelgiant į eritrocitų masės (EM) perpylimų, atliktų likus ne daugiau kaip 12 mėnesių iki -28-osios dienos, skaičių (< 4 ; ≥ 4). Pagal protokolą į kontrolinę grupę paskirtas pacientas bet kuriuo tyrimo metu galėjo pereiti į pegcetakoplano grupę ir likti joje iki tyrimo pabaigos, jeigu jo hemoglobino koncentracija sumažėjo ≥ 2 g/dl nuo pradinio įvertinimo, arba jeigu jam atsirado su PNH susijęs tromboembolijos reiškiny.

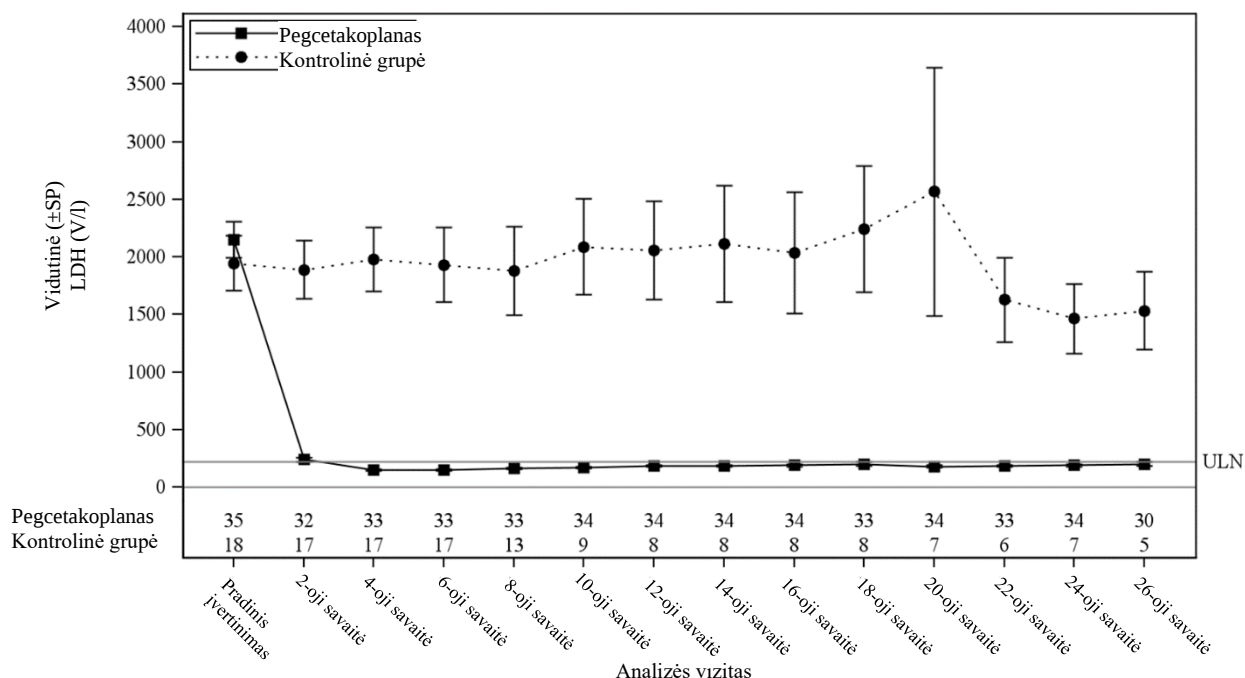
Iš viso 53 pacientai buvo suskirstyti atsitiktinių imčių būdu: 35 pacientai paskirti į pegcetakoplano, o 18 – į kontrolinę grupę. Apskritai tyrimo demografinės ir ligos pradinio įvertinimo metu charakteristikos grupėse buvo panašios. Vidutinis amžius pegcetakoplano grupėje buvo 42,2 metų, o kontrolinėje grupėje – 49,1 metų. Vidutinis EM perpylimų skaičius 12 mėnesių prieš atranką pegcetakoplano grupėje buvo 3,9, o kontrolinėje grupėje – 5,1. Po penkis kiekvienos grupės pacientus (14,3 % pegcetakoplano grupėje ir 27,8 % kontrolinėje grupėje) turėjo aplazinės anemijos anamnezę. Kitos pradinio vertinimo vertės: vidutinė hemoglobino koncentracija (pegcetakoplano grupėje: 9,4 g/dl, plg. su kontrolinėje grupėje: 8,7 g/dl), ARS (pegcetakoplano grupėje: $230,2 \times 10^9/l$, plg. su kontrolinėje grupėje: $180,3 \times 10^9/l$), LDH aktyvumas (pegcetakoplano grupėje: 2 151,0 V/l, plg. su kontrolinėje grupėje: 1 945,9 V/l) ir trombocitų skaičius (pegcetakoplano grupėje: $191,4 \times 10^9/l$, plg. su kontrolinėje grupėje: $125,5 \times 10^9/l$). Vienuolika iš 18 pacientų, atsitiktinių imčių būdu paskirtų į kontrolinę grupę, perėjo į pegcetakoplano grupę, nes jų hemoglobino koncentracija sumažėjo ≥ 2 g/dl nuo pradinio įvertinimo. 52 iš 53 atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų (97,8 %) taikytas profilaktinis gydymas antibiotikais pagal vietines gydymo gaires.

Pirminės ir antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo vertinamos 26-ąją savaitę. Dvi papildomos pirminės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo hemoglobino stabilizacija, apibrėžiama kaip hemoglobino koncentracijos sumažėjimo > 1 g/dl nuo pradinio įvertinimo išvengimas neatliekant kraujo perpylimo ir LDH koncentracijos pokytis nuo pradinio įvertinimo.

Pegcetakoplaną vartojusioje grupėje hemoglobino stabilizaciją pasiekė 30 iš 35 pacientų (85,7 %), palyginti su 0 pacientų kontrolinėje grupėje. Koreguotas skirtumas tarp pegcetakoplano ir kontrolinės grupių buvo 73,1 % (95 % PI, nuo 57,2 % iki 89,0 %; $p < 0,0001$).

LDH koncentracijos pokyčio nuo pradinio įvertinimo mažiausiųjų kvadratų (MK) vidurkis (SP) 26-ąją savaitę pegcetakoplanu gydytoje grupėje buvo -1 870 V/l, palyginti su -400 V/l kontrolinėje grupėje ($p < 0,0001$). Skirtumas tarp pegcetakoplano ir kontrolinės grupės buvo -1 470 (95 % PI, nuo -2 113 iki -827). Gydymo skirtumai tarp pegcetakoplano ir kontrolinės grupės nustatyti 2-ąją savaitę ir išliko iki 26-osios savaitės (3 pav.). LDH koncentracija kontrolinėje grupėje išliko padidėjusi.

3 pav. Vidutinės ($\pm$ SP) LDH koncentracijos (V/l) pokytis laikui bėgant pagal gydymo grupę tyrimo APL2-308 metu



Pagal atrinktas svarbiausias antrines vertinamąsias baigtis, kurios buvo hemoglobino atsakas neatliekant kraujo perpylimų, hemoglobino koncentracijos pokytis ir ARS pokytis, pegcetakoplanu gydytoje grupėje nustatytas reikšmingas gydymo skirtumas, palyginti su kontroline grupe (3 lentelė).

3 lentelė. Svarbiausių antrinių vertinamųjų baigčių analizė tyrimo APL2-308 metu

Parametras	Pegcetakoplanas (N = 35)	Kontrolinė grupė (N = 18)	Skirtumas (95 % PI) p reikšmė
Hemoglobino atsakas neatliekant kraujo perpylimų^a (n, %)	25 (71 %)	1 (6 %)	54 % (34 %; 74 %) p < 0,0001
Hemoglobino koncentracijos (g/dl) pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 26-osios savaitės MK vidurkis (SP)	2,9 (0,38)	0,3 (0,76)	2,7 (1,0; 4,4)
ARS (10⁹/l) pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 26-osios savaitės MK vidurkis (SP)	-123 (9,2)	-19 (25,2)	-104 (-159; -49)

^a Hemoglobino atsakas buvo apibrėžtas kaip hemoglobino koncentracijos padidėjimas > 1 g/dl nuo pradinio įvertinimo iki 26-osios savaitės.

ARS = absoliutus retikulocitų skaičius, PI = pasikliautinis intervalas, MK = mažiausieji kvadratai, SP = standartinė paklaida

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti ASPAVELI tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis paroksizminės naktinės hemoglobinurijos indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Pegcetakoplanas vartojamas infuzijos po oda būdu ir palaipsniui absorbuojamas į sisteminę kraujotaką; sveikiems savanoriams suleidus vienkartinę dozę po oda, vidutinis T_{max} rodmuo yra nuo 108 iki 144 valandų (nuo 4,5 iki 6,0 dienos). PNH sergantiems pacientams vartojant 1 080 mg dozę du kartus per savaitę, pusiausvyrinė koncentracija serume pasiekta praėjus maždaug 4-6 savaitėms po pirmosios dozės vartojimo. Komplemento inhibitorių vartojusiems pacientams (tyrimas APL2-302) pusiausvyrinės koncentracijos serume geometrinis vidurkis (VK%) 16 savaičių gydymui pacientams buvo nuo 655 (18,6 %) $\mu\text{g/ml}$ iki 706 (15,1 %) $\mu\text{g/ml}$. Pacientų ($n = 22$), kurie toliau buvo gydomi pegcetakoplanu iki 48 savaitės, pusiausvyrinė koncentracija serume buvo 623 $\mu\text{g/ml}$ (39,7 %), tai rodo išliekančias gydomasias pegcetakoplano koncentracijas iki 48 savaitės. Komplemento inhibitorių nevartojusiems pacientams (tyrimas APL2-308) pusiausvyrinės koncentracijos serume geometrinis vidurkis (VK%) 26-ąją savaitę buvo 744 $\mu\text{g/ml}$ (25,5 %), vaistinio preparato vartojant du kartus per savaitę. Suleidus pegcetakoplano dozę po oda, remiantis populiacijos FK analize apskaičiuotas biologinis prieinamumas yra 76 %.

Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos FK analize, PNH sergantiems pacientams vidutinis (VK%) pegcetakoplano pasiskirstymo tūris yra maždaug 3,98 l (32 %).

Metabolizmas / eliminacija

Atsižvelgiant į pegiliuotą peptido struktūrą, tikėtina, kad pegcetakoplanas yra metabolizuojamas katabolizmo būdu ir suskyla į smulkius peptidus, aminorūgštis bei PEG. Radioaktyviai žymėtų medžiagų tyrimo, atlikto su krabėdėmis makakomis (*Cynomolgus*), rezultatai leidžia manyti, kad pagrindinis žymėtos peptido dalies eliminacijos būdas yra pašalinimas su šlapimu. Nors PEG eliminacija nebuvo tiriama, yra žinoma, kad jis šalinamas per inkstus.

Tyrimų *in vitro* rezultatai parodė, kad pegcetakoplanas neslopina ir neaktyvina tirtųjų CYP fermentų izoformų. Pegcetakoplanas nėra nei pasisavinimo žmogaus organizme ar vaistinių preparatų šalinimo nešiklių substratas, nei inhibitorius.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, PNH sergantiems pacientams po oda suleidus kartotines pegcetakoplano dozes, klirensio vidurkis (VK%) yra 0,015 l/h (30 %), o veiksmingo pusinės eliminacijos laiko ($t_{1/2}$) mediana yra 8,6 dienos.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Vartojant nuo 45 mg iki 1 440 mg dozes, pegcetakoplano ekspozicija didėja proporcingai dozei.

Ypatingos populiacijos

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės rezultatais, amžius (nuo 19 iki 81 metų), rasė arba lytis neturėjo įtakos pegcetakoplano farmakokinetikai.

Palyginti su referencinio 70 kg sveriančio paciento duomenimis, numatoma, kad vidutinė pusiausvyrinė koncentracija pacientams, sveriantiems 50 kg bus maždaug 20 % didesnė. Pacientams, sveriantiems 40 kg, numatoma 45 % didesnė vidutinė koncentracija. Duomenų apie pegcetakoplano saugumą pacientams, sveriantiems mažiau kaip 50 kg, yra nedaug.

Senyvi žmonės

Nors atliekant šiuos tyrimus nebuvo pastebėta akivaizdžių su amžiumi susijusių skirtumų, vyresnių kaip 65 metų pacientų skaičius yra nepakankamas, kad būtų galima nustatyti, ar jų atsakas skiriasi nuo jaunesnių pacientų. Žr. 4.2 skyrių.

Sutrikusi inkstų funkcija

Tyrimu su 8 pacientais, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, apibrėžiamas kaip mažesnis nei 30 ml/min. kreatinino klirensas (KrKl) pagal Cockcroft-Gault formulę (4 pacientams šis rodiklis buvo mažesnis nei 20 ml/min.), nustatyta, kad inkstų funkcijos sutrikimas neturėjo įtakos vienos 270 mg pegcetakoplano dozės farmakokinetikai. Duomenų apie PNH sergančius pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi ir kuriems du kartus per savaitę skirta 1 080 mg klinikinė dozė, yra mažai. Klinikinių duomenų apie pegcetakoplano vartojimą pacientams, sergantiems GSIL, kuri gydoma hemodialize, nėra. Žr. 4.2 skyrių.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

In vitro ir *in vivo* toksikologinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Toliau aprašytas gyvūnams nustatytas poveikis, kai vaistinio preparato ekspozicija buvo panaši į klinikinę ekspoziciją. Klinikinių tyrimų metu šio poveikio nenustatyta.

Gyvūnų reprodukcija

Vaikingoms krabaėdėms makakoms nuo gestacijos laikotarpio iki jauniklių atsivedimo po oda leidžiant 28 mg/kg per parą pegcetakoplano dozes (pusiausvyrinė C_{max} 2,9 karto didesnė nei žmogui), nustatytas statistškai reikšmingai didesnis persileidimų arba negyvagimių skaičius. Toksinio poveikio patelei arba teratogeninio poveikio laiku atsivestiems jaunikliams nenustatyta. Be to, pirmuosius 6 mėnesius po atsivedimo poveikio jauniklių vystymuisi nepastebėta. Nuo organogenezės laikotarpio iki antrojo vaikingumo trimestro pabaigos po 28 mg/kg per parą pegcetakoplano vartojusių beždžionių vaisiams nustatyta sisteminė šio vaistinio preparato ekspozicija, bet ji buvo minimali (mažesnė kaip 1 %, farmakologiškai nereikšminga).

Kancerogenezė

Ilgalaikių pegcetakoplano kancerogeniškumo tyrimų su gyvūnais neatlikta.

Genotoksiškumas

Atliekant bakterijų grįžtamųjų mutacijų (*Ames*) tyrimus *in vitro*, pegcetakoplas nesukėlė mutageninio poveikio, o atliekant žmogaus TK6 ląstelių tyrimą *in vitro* arba mikrobranduolių tyrimą *in vivo* su pelėmis, jis nebuvo genotoksiškas.

Gyvūnų toksikologiniai duomenys

Kartotinių dozių tyrimai atlikti su triušiais ir krabaėdėmis makakomis, po oda leidžiant pegcetakoplano paros dozes, iki 7 kartų viršijančias dozes žmonėms (po 1 080 mg du kartus per savaitę). Histologiniai abiejų rūšių gyvūnų duomenys parodė nuo dozės priklausomą vakuolių susidarymą epitelyje ir vakuoles turinčių makrofagų infiltratus daugelyje audinių. Šie duomenys buvo susiję su didelėmis suminėmis ilgų grandinių PEG dozėmis, skiriant kitus rinkoje esančius pegiliuotus vaistinius preparatus, klinikinių pasekmių nenustatyta ir nebuvo laikomi nepageidaujamais. Pegcetakoplano tyrimais su gyvūnais šio poveikio grįžtamumo praėjus vienam mėnesiui nenustatyta, o ilgesnį laikotarpį jis vertinamas nebuvo. Literatūroje skelbiami duomenys rodo PEG vakuolių grįžtamumą.

Kai ekspozicija (C_{max} ir AUC) buvo mažesnė arba panaši į žmonių vartojamoms dozėms būdingą ekspoziciją, mikroskopiniais tyrimais abiem gyvūnų rūšims buvo nustatyta inkstų kanalėlių degeneracija, kuri buvo minimali ir neprogresavo, nuo 4 savaitių iki 9 mėnesių kasdien skiriant pegcetakoplano. Nors akivaizdžių inkstų disfunkcijos požymių gyvūnams nenustatyta, klinikinė šių duomenų reikšmė ir funkcinės pasekmės nežinomos.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sorbitolis (E 420)
Ledinė acto rūgštis
Natrio acetatas trihidratas
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).
Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklo flakonas, užkimštas kamščiu (chlorobutilo arba bromobutilo) ir užsandarintas plomba (aliuminio) su nuplėšiamuoju dangteliu (polipropileno); flakone yra 54 mg/ml sterilaus tirpalo.

Kiekvienoje atskiroje pakuotėje yra 1 flakonas.

Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 8 (8 pakuotės po 1) flakonai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

ASPAVELI yra paruoštas vartoti tirpalas, tiekiamas vienkartiniais flakonais. Kadangi tirpale nėra konservantų, šį vaistinį preparatą reikia sulašinti nedelsiant, kai tik paruošiamas švirkštas.

ASPAVELI yra skaidrus, bespalvis arba šiek tiek gelsvas vandeninis tirpalas. Jei skystis atrodo drumstas, jame yra dalelių arba jis yra tamsiai geltonas, jo vartoti negalima.

Prieš vartodami visada maždaug 30 minučių leiskite flakonui sušilti iki kambario temperatūros.

Pašalinkite apsauginį nuplėšiamąjį flakono dangtelį, kad būtų matoma vidurinė pilko guminio flakono kamščio dalis. Nauju alkoholiu suvilgytu tamponu nuvalykite kamštį ir leiskite jam išdžiūti. Jei nėra apsauginio nuplėšiamojo dangtelio arba jis pažeistas, vaistinio preparato vartoti negalima.

1 variantas: jei naudojate perpilimo priemonę be adatos (pavyzdžiui, flakono adapterį), laikykitės priemonės gamintojo pateiktos instrukcijos.

2 variantas: jei vaistinis preparatas perpilamas perpilimo adata ir švirkštu, laikykitės toliau pateiktos instrukcijos:

- Sterilią perpilimo adatą pritvirtinkite prie sterilaus švirkšto.
- Atitraukite stūmoklį, kad švirkštas užsipildytų oru, kurio turėtų būti maždaug 20 ml.
- Įsitikinkite, kad flakonas yra vertikaliaje padėtyje. Neapverskite flakono.
- Oru užpildytu švirkštu su pritvirtinta perpilimo adata pradurkite flakono kamštį per vidurį.

- Perpylimo adatos galiukas turi nesiėkti tirpalo, kad nesusidarytų oro burbuliukų.
- Atsargiai stumkite orą iš švirkšto į flakoną. Taip oras bus iš švirkšto suleistas į flakoną.
- Apverskite flakoną.
- Perpylimo adatos galiukui siekiant tirpalą, lėtai traukite stūmoklį, kad visas skystis perbėgtų į švirkštą.
- Nuimkite nuo flakono užpildytą švirkštą ir perpylimo adatą.
- Nebedėkite dangtelio ant perpylimo adatos. Adatą atsukite ir išmeskite į aštrių atliekų talpyklę.

Ruošdami infuzijos pompą ir lašelinę, laikykitės priemonės gamintojo instrukcijos.

Galimos infuzijos vietos yra pilvas, šlaunys, klubai arba žastai. Kiekvieną kartą atlikdami infuziją, keiskite jos vietą. Jei lašinate daugiau nei į vieną vietą, jos turi būti bent 7,5 cm atstumu viena nuo kitos.

Įprasta infuzijos trukmė yra maždaug 30 minučių (jei lašinama į dvi vietas) arba maždaug 60 minučių (jei lašinama į vieną vietą).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2021 m. gruodžio 13 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Prieš pateikdamas ASPAVELI į rinką kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas turi su kompetentinga nacionaline institucija suderinti mokomosios ir kontroliuojamo platinimo programos turinį ir formą, įskaitant visuomenės informavimo, platinimo metodus ir visus kitus programos aspektus.

Mokomosios ir kontroliuojamo platinimo programos tikslai:

- Užtikrinti, kad pacientai būtų paskiepyti *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* ir *H. influenzae* vakcinomis, likus bent 2 savaitėms iki gydymo ASPAVELI pradžios.
- Užtikrinti, kad pacientams, kurie negali laukti 2 savaitių iki gydymo ASPAVELI pradžios, būtų skirti plataus spektro antibiotikai, ir juos reikės vartoti 2 savaites po skiepų.
- Užtikrinti, kad ASPAVELI būtų išduodamas tik raštiškai patvirtinus, kad pacientas buvo paskiepytas *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* bei *H. influenzae* vakcinomis ir (arba) kad jam taikomas profilaktinis gydymas antibiotikais, laikantis šalies gairių.

- Užtikrinti, kad vaistą išrašantys asmenys arba vaistininkai kasmet gautų priminimus apie privalomą revakcinaciją, laikantis esamų šalies vakcinacijos gairių (įskaitant *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* ir *H. influenzae* vakcinas).
- Teikti informaciją apie sunkių infekcijų požymius ir simptomus sveikatos priežiūros specialistams bei pacientams.
- Užtikrinti, kad vaistą išrašantys gydytojai pateiktų pacientams pakuotės lapelį ir paciento kortelę bei, naudodami šią medžiagą, paašškintų svarbiausias ASPAVELI rizikas.
- Užtikrinti, kad pacientai, kuriems pasireiškia sunkių infekcijų simptomų, kreiptųsi dėl skubaus medicininio gydymo ir pateiktų savo paciento kortelę skubios pagalbos teikėjui.
- Informuoti vaistą išrašančius gydytojus ir pacientus apie IVH riziką nutraukus ir atidėjus vaistinio preparato vartojimą ir apie būtinybę išlaikyti veiksmingą gydymą komplemento inhibitoriumi.
- Informuoti vaistą išrašančius gydytojus apie galimą ilgalaikį PEG kaupimosi poveikį ir rekomendaciją stebėti pagal klinikines indikacijas, taip pat atliekant laboratorinius tyrimus.

Registruotojas užtikrina, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurios rinkai tiekiamas ASPAVELI, visiems sveikatos priežiūros specialistams, pacientams ir (arba) juos prižiūrintiems asmenims, kurie, kaip tikėtina, išrašys ir kurie vartos arba skirs ASPAVELI, būtų pateikiamas šis mokomosios medžiagos rinkinys:

- Mokomoji medžiaga gydytojui
- Informacijos rinkinys pacientui

Mokomoji medžiaga gydytojui:

- PCS
- Gairės sveikatos priežiūros specialistams
- Paciento kortelė
- **Gairės sveikatos priežiūros specialistams:**
 - Gydymas ASPAVELI gali padidinti sunkių infekcijų, kurias sukelia inkapsuluotosios bakterijos, riziką.
 - Pacientai turi būti paskiepyti *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* ir *H. influenzae* vakcinomis ir (arba) jiems turi būti profilaktiškai skiriamas gydymas antibiotikais.
 - Kasmetinis priminimas apie būtiną revakcinaciją (laikantis esamų šalies vakcinacijos gairių).
 - IVH nutraukus ir atidėjus vaistinio preparato vartojimą rizika, jos kriterijai, reikiama stebėsena po gydymo ir siūlomas jos gydymas.
 - Galimas ilgalaikis PEG kaupimosi poveikis ir rekomendacija stebėti pagal klinikines indikacijas, taip pat atliekant laboratorinius tyrimus.
 - Būtinybė informuoti pacientus ir (arba) prižiūrinčiuosius asmenis apie šiuos dalykus:
 - gydymo ASPAVELI riziką;
 - sunkių infekcijų požymius ir simptomus, padidėjusio jautrumo reakcijas bei kokių veiksmų reikia imtis;
 - pacientams ir (arba) prižiūrintiesiems asmenims skirtas gaires ir jų turinį;
 - būtinybę turėti su savimi paciento kortelę bei pasakyti visiems sveikatos priežiūros specialistams, kad pacientas gydomas ASPAVELI;
 - vakcinacijos ir (arba) profilaktinio gydymo antibiotikais būtinybę;
 - dalyvavimą vaistinio preparato PST.
 - Nurodymai, kaip gydyti galimus nepageidaujamus reiškinius.
 - Informacija apie PST, dalyvavimo tokiaame tyrime svarbą ir kaip įtraukti į jį pacientus.
 - Pastabos, kad svarbu pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, pvz., sunkias infekcijas, sunkias padidėjusio jautrumo infekcijas, ir informacija apie IVH riziką po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo.

- **Paciento kortelė:**

- Pacientą bet kuriuo metu gydantiems, įskaitant skubios pagalbos sąlygomis, sveikatos priežiūros specialistams skirtas įspėjamasis pranešimas, kad pacientas vartoja ASPAVELI.
- Sunkių infekcijų požymiai arba simptomai ir įspėjimas jiems pasireiškus kreiptis skubios pagalbos į sveikatos priežiūros specialistus.
- ASPAVELI išrašiusio gydytojo kontaktiniai duomenys.

Informacijos rinkinys pacientui:

- Paciento informacinis lapelis
- Paciento ir (arba) prižiūrinčiojo asmens vadovas

- **Paciento ir (arba) prižiūrinčiojo asmens vadovas:**

- Gydymas ASPAVELI gali padidinti sunkių infekcijų, kurias sukelia inkapsuluotosios bakterijos, sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų riziką ir intravaskulinės hemolizės po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo riziką.
- Sunkių infekcijų, padidėjusio jautrumo reakcijų, intravaskulinės hemolizės po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo požymių ir simptomų bei būtinybės kreiptis skubios pagalbos į artimiausios ligoninės skyrių aprašymas.
- Vakcinacijos ir (arba) profilaktinio gydymo antibiotikais taikymo prieš gydymą ASPAVELI svarba.
- Kasmetinis priminimas apie būtiną revakcinaciją (laikantis esamų šalies vakcinacijos gairių).
- Išsamus ASPAVELI leidimosi sau metodų aprašymas.
- Rekomendacija vaisingoms moterims naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus.
- Pastabos, kad svarbu pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, pvz., sunkias infekcijas, sunkias padidėjusio jautrumo infekcijas, ir informacija apie IVH riziką po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo.
- Instrukcija, kaip žiūrėti paciento savarankiško gydymosi vaizdo įrašą bet kuriame prie interneto prijungtame prietaise.
- Įtraukimas į PST.

Kasmetinis priminimas apie būtiną revakcinaciją

Registruotojas turi vaistą išrašantiems gydytojams arba vaistininkams, kurie išrašo ir (arba) išduoda ASPAVELI, kasmet siųsti priminimą, kad vaistą išrašantis gydytojas ir (arba) vaistininkas patikrintų, ar reikia ASPAVELI gydomus jo pacientus kartotinai paskiepyti *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* ir *H. Influenzae* vakcinomis, laikantis šalies vakcinacijos gairių.

Kontroliuojamo platinimo sistema

Registruotojas užtikrina, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurios rinkai tiekiamas ASPAVELI, veiktų ASPAVELI platinimo kontrolės sistema, apimanti ne tik įprastas rizikos mažinimo priemones. Prieš išduodant vaistinį preparatą turi būti įvykdyti šie reikalavimai.

- Rašytinio patvirtinimo (arba lygiaverčio dokumento, leidžiamo pagal nacionalinės teisės aktus), kad pacientas skiepytas *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* ir *H. influenzae* vakcinomis ir (arba) jam taikytas profilaktinis gydymas antibiotikais, laikantis šalies vakcinacijos gairių, pateikimas.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA 1 FLAKONAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

ASPAVELI 1 080 mg infuzinis tirpalas
pegcetakoplanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 20 ml flakone yra 1 080 mg pegcetakoplano (54 mg/ml)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sorbitolis, ledinė acto rūgštis, natrio acetatas trihidratas, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1595/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ASPAVELI 1 080 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA 8 FLAKONAI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

ASPAVELI 1 080 mg infuzinis tirpalas
pegcetakoplanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 20 ml flakone yra 1 080 mg pegcetakoplano (54 mg/ml)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sorbitolis, ledinė acto rūgštis, natrio acetatas trihidratas, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas
8 flakonai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/21/1595/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ASPAVELI 1 080 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**VIDINĖ DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA 1 FLAKONAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

ASPAVELI 1 080 mg infuzinis tirpalas
pegcetakoplanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 20 ml flakone yra 1 080 mg pegcetakoplano (54 mg/ml)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Infuzinis tirpalas
1 flakonas. Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE****7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/21/1595/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ASPAVELI 1 080 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)
--

ASPAVELI 1 080 mg infuzinis tirpalas
pegcetakoplanas
Leisti po oda.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)
--

20 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

ASPAVELI 1 080 mg infuzinis tirpalas pegcetakoplanas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ASPAVELI ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant ASPAVELI
3. Kaip vartoti ASPAVELI
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ASPAVELI
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra ASPAVELI ir kam jis vartojamas

Kas yra ASPAVELI

ASPAVELI yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos pegcetakoplano. Pegcetakoplanas sukurtas taip, kad prisijungtų prie C3 komplemento baltymo, kuris yra organizmo apsaugos sistemos, vadinamos komplemento sistema, dalis. Pegcetakoplanas neleidžia organizmo imuninei sistemai naikinti raudonųjų kraujo ląstelių.

Kam vartojamas ASPAVELI

ASPAVELI skirtas suaugusiems, paroksizmine naktine hemoglobinurija (PNH) vadinama liga sergantiems, pacientams, kuriems dėl šios ligos pasireiškia anemija.

PNH sergančių pacientų komplemento sistema yra pernelyg aktyvi ir atakuoja raudonąsias kraujo ląsteles, todėl gali sumažėti šių kraujo ląstelių skaičius (pasireikšti anemija), varginti nuovargis, gali būti sunku užsiimti kai kuria veikla, gali atsirasti skausmas, pilvo skausmas, gali būti tamsus šlapimas, pasireikšti dusulys, sunkumas ryjant, erekcijos sutrikimas ir kraujo krešuliai. Prisijungdamas ir blokuodamas C3 baltymą, šis vaistas gali sutrukdyti komplemento sistemai atakuoti raudonąsias kraujo ląsteles ir tokiu būdu slopinti ligos simptomus. Nustatyta, kad šis vaistas didina raudonųjų kraujo ląstelių kiekį (mažina anemiją), todėl šie simptomai gali palengvėti.

2. Kas žinotina prieš vartojant ASPAVELI

ASPAVELI vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija pegcetakoplanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra infekcija, kurią sukėlė vadinamosios inkapsuliuotosios bakterijos;
- jeigu nesate paskiepyti nuo *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ir *Haemophilus influenzae*.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti ASPAVELI.

Infekcijos simptomai

Jeigu Jums yra kokia nors infekcija, prieš pradėdami vartoti ASPAVELI, pasakykite gydytojui.

Kadangi šis vaistas veikia komplemento sistemą, kuri yra organizmo apsaugos nuo infekcijų dalis, šio vaisto vartojimas padidina infekcijų, įskaitant sukkeliamas vadinamųjų inkapsuliuotųjų bakterijų, pvz., *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ir *Haemophilus influenzae*, riziką. Tai sunkios infekcijos, pažeidžiančios nosį, gerklę ir plaučius arba smegenų dangalus ir galinčios išplisti kraujyje bei visame organizme.

Prieš pradėdami vartoti ASPAVELI, pasitarkite su gydytoju, kad įsitikintumėte, jog būsite paskiepyti nuo *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ir *Haemophilus influenzae*, jeigu anksčiau nebuvote skiepyti šiomis vakcinomis. Jei anksčiau buvote skiepyti šiomis vakcinomis, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, vis tiek gali prireikti Jus papildomai paskiepyti. Šiomis vakcinomis reikia pasiskiepyti likus bent 2 savaitėms iki gydymo pradžios. Jeigu negalėsite pasiskiepyti prieš 2 savaites, gydytojas išrašys antibiotikų, kad sumažėtų infekcijos rizika, ir juos reikės vartoti 2 savaites po skiepų. Pasiskiepijus gydytojas gali Jus atidžiau stebėti, ar neatsiranda infekcijos simptomų.

Infekcijos simptomai

Jeigu pasireiškė toliau nurodyti infekcijos simptomai, nedelsdami kreipkitės į gydytoją:

- galvos skausmas ir karščiavimas,
- karščiavimas ir išbėrimas,
- karščiavimas su drebuliu ir šaltkrėčiu arba be jų,
- dusulys,
- padidėjęs širdies susitraukimų dažnis,
- šalta ir drėgna oda,
- galvos skausmas su sprando arba nugaros sustingimu,
- galvos skausmas su pykinimu (norėjimu vemti) arba vėmimu,
- akių jautrumas šviesai,
- raumenų skausmai su į gripą panašiais simptomais,
- sumišimo jausmas,
- ypač stiprus skausmas arba diskomfortas.

Pasirūpinkite, kad būtumėte laiku vakcinuojami. Jums taip pat reikia žinoti, kad vakcinos sumažina sunkių infekcijų riziką, bet neapsaugo nuo visų sunkių infekcijų. Atsižvelgdamas į nacionalines rekomendacijas, gydytojas gali nuspręsti, kad Jums reikia papildomų priemonių, pvz., antibakterinių vaistų, kurie padės išvengti infekcijų.

Alerginės reakcijos

Kai kuriems pacientams gali pasireikšti alerginės reakcijos. Jeigu pasireiškė sunki alerginė reakcija, nutraukite ASPAVELI infuziją ir nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos. Sunkios alerginės reakcijos gali pasireikšti kaip pasunkėjęs kvėpavimas, krūtinės skausmas arba krūtinės spaudimas ir (arba) svaigulio pojūtis / alpimas, stiprus odos išbėrimas arba ant odos iškilę gumbeliai, veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimas, dėl kurio gali pasunkėti rijimas, arba kolapsas.

Reakcijos injekcijos vietoje

Vartojant ASPAVELI, nustatytos reakcijos injekcijos vietoje. Jus turi tinkamai išmokyti teisingos injekcijos technikos, tik tada galėsite patys leisti vaistą.

Laboratorinių tyrimų stebėseną

Gydymo ASPAVELI metu gydytojas reguliariai atliks tyrimus, įskaitant kraujo tyrimus laktatdehidrogenazės (LDH) aktyvumui patikrinti bei inkstų funkcijos tyrimus, ir, jei reikės, gali koreguoti Jūsų dozę.

Poveikis laboratoriniams tyrimams

Reikia vengti naudoti silicio dioksido reagentus krešėjimo tyrimams, nes dėl jų gali dirbtinai pailgėti dalinis aktyvintas tromboplastino laikas (DATL).

Vaikams ir paaugliams

Vaikams, jaunesniems kaip 18 metų, šio vaisto duoti negalima, nes nėra duomenų apie jo veiksmingumą ir saugumą šioje amžiaus grupėje.

Kiti vaistai ir ASPAVELI

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Vaisingos moterys

Nežinoma, kaip šis vaistas veikia negimusį kūdikį. Moterims, kurios gali pastoti, gydymo laikotarpiu ir iki 8 savaičių po gydymo rekomenduojama naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus. Prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nėštumas / žindymo laikotarpis

ASPAVELI nerekomenduojama vartoti nėštumo ir žindymo metu. Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

ASPAVELI sudėtyje yra sorbitolio

Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Jeigu gydytojas yra sakęs, kad Jūs netoleruojate kokių nors angliavandenių, ar Jums nustatytas retas genetinis sutrikimas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), kurio atveju organizmas negali suskaidyti fruktozės, prieš vartodami šio vaisto, pasakykite gydytojui.

ASPAVELI sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti ASPAVELI

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Likus bent 2 savaitėms iki gydymo šiuo vaistu pradžios, gydytojas peržiūrės Jūsų medicininius įrašus ir galbūt nurodys pasiskiepyti viena ar daugiau vakcinų. Jeigu negalėsite pasiskiepyti bent prieš 2 savaites prieš pradedant gydymą ASPAVELI, gydytojas išrašys antibiotikų, kad sumažėtų infekcijos rizika, ir juos reikės vartoti 2 savaites po skiepų.

Dozė

Pradinė rekomenduojama dozė PNH sergantiems suaugusiems yra po 1 080 mg du kartus per savaitę. Du kartus per savaitę skiriamą dozę reikia vartoti kiekvienos gydymo savaitės 1-ąją dieną ir 4-ąją dieną.

Jeigu ASPAVELI pradėsite vartoti vietoj kito tipo vaisto nuo PNH, vadinamo C5 inhibitoriumi, turite vartoti ASPAVELI 4 savaites tuo pat metu esamomis dozėmis vartodami anksčiau paskirtąjį C5 inhibitorių. Po 4 savaičių reikia nustoti vartoti C5 inhibitorių.

Dozės ar dozavimo intervalų negalima keisti nepasitarus su gydytoju. Jei reikia, gydytojas gali koreguoti dozavimą ir skirti po 1 080 mg dozę kas trečią dieną (pvz., 1-ąją dieną, 4-ąją dieną, 7-ąją dieną, 10-ąją dieną, 13-ąją dieną ir taip toliau). Jei manote, kad praleidote dozę, kuo greičiau pasitarkite su gydytoju.

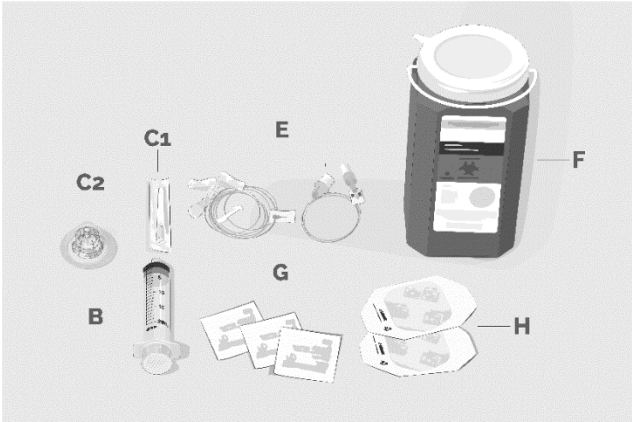
Vartojimo metodas ir būdas

ASPAVELI skirtas lašinti infuzijos būdu (lašeline) po oda, naudojant infuzijos pompą. Pirmąsias vaisto dozes Jums sulašins sveikatos priežiūros specialistai klinikoje arba gydymo centre. Jeigu gydymas bus sėkmingas, gydytojas gali aptarti su Jumis galimybę patiems leisti vaistą namuose. Jeigu tai įmanoma, sveikatos priežiūros specialistas paaiškins Jums arba Jus prižiūrinčiam asmeniui, kaip atlikti infuziją.

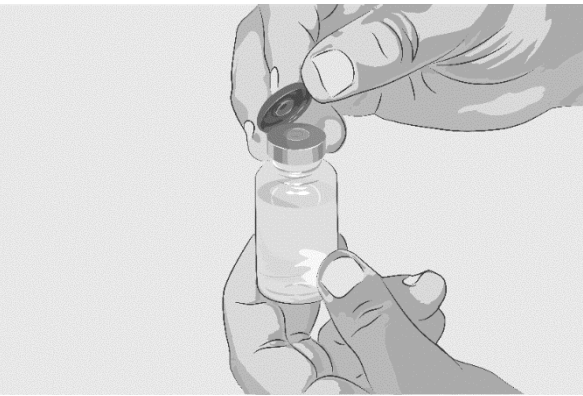
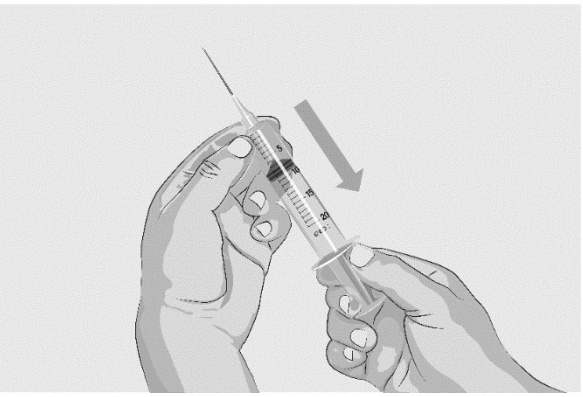
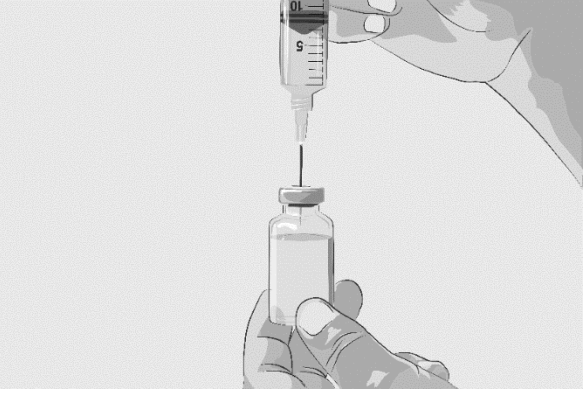
Infuzijos greitis (-čiai)

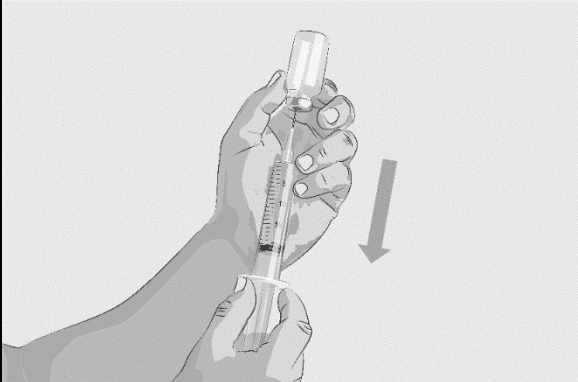
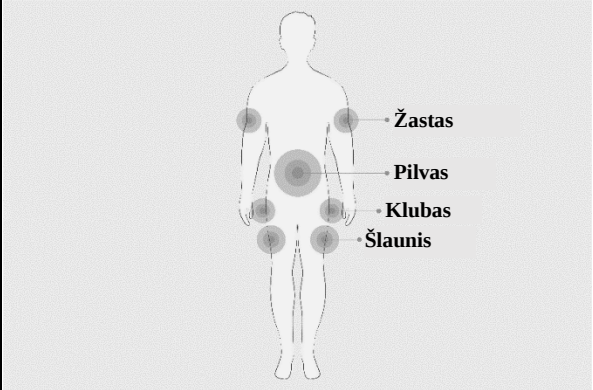
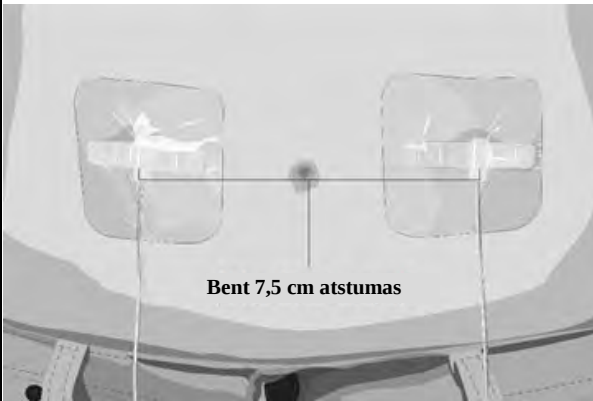
Įprasta infuzijos trukmė yra maždaug 30 minučių, jei lašinate į 2 infuzijos vietas, arba maždaug 60 minučių, jei lašinate į 1 vietą. Infuziją reikia pradėti iš karto (ir užbaigti per 2 valandas po švirkšto paruošimo), kai šio vaistinio preparato įtraukiama į švirkštą.

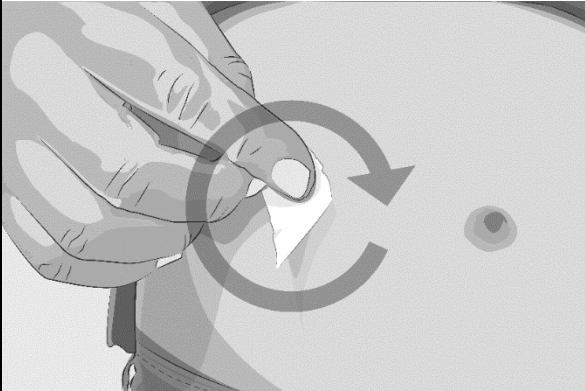
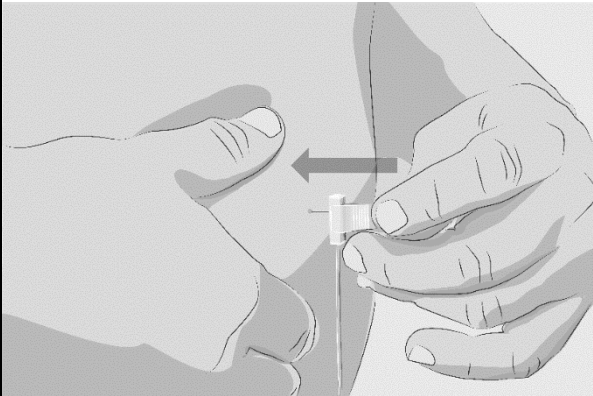
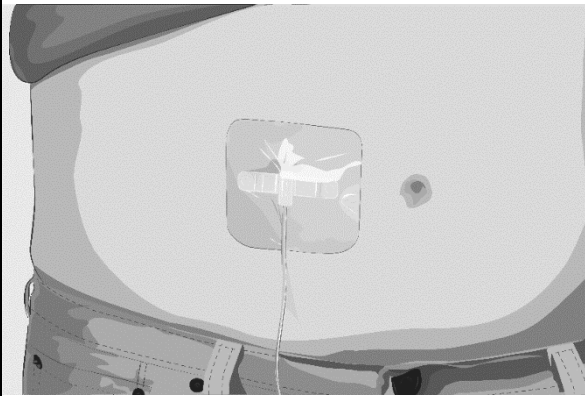
Vartojimo instrukcija

1 etapas	Pasiruoškite infuzijai Prieš pradėdami 1. Iš šaldytuvo išimkite dėžutę, kurioje yra vienas flakonas. Maždaug 30 minučių palaikykite flakoną dėžutėje kambario temperatūroje, kad sušiltų. a. Nemėginkite pagreitinoti sušilimo proceso, naudodami mikrobangų arba kitą karščio šaltinį. 2. Pasirinkite gerai apšviestą darbo vietą lygiu paviršiumi, pavyzdžiui, stalą. 3. Susirinkite reikmenis (1 pav.): A. Švirkštinę infuzijos pompą ir gamintojo instrukciją (neparodyta) B. Suderinamą švirkštą - C1. Perpylimo adatą ARBA - C2. Perpylimo priemonę be adatos, kad iš flakono įtrauktumėte vaisto D. Infuzijos rinkinį (neparodytas; skiriasi, priklausomai nuo gamintojo instrukcijos) E. Infuzijai skirtą lašelinę ir „Y“ formos jungtį (jei reikia) F. Aštrių atliekų talpyklę G. Alkoholiu suvilgytus tamponus H. Marlę ir lipnią juostelę arba skaidrų tvarstį Alkoholiu suvilgytu tamponu kruopščiai nuvalykite dūrio vietos paviršių. Kruopščiai nusiplaukite rankas vandeniu su muilu. Nsausinkite rankas.	1 pav. Reikmenų pavyzdys  The diagram illustrates the components needed for an infusion. It includes a large container (F), a syringe (B), a pump (E), a needle (C1), a needleless device (C2), a set of instructions (G), and a collection of supplies (H) including gauze and tape. A sharp waste container (F) is also shown.
-----------------	--	---

2 etapas	Patikrinkite flakoną ir skystį Išimkite flakoną iš dėžutės. Atidžiai apžiūrėkite flakone esantį skystį. ASPAVELI yra skaidrus, bespalvis arba šiek tiek gelsvas skystis. Patikrinkite, ar jame nėra dalelių ir ar nepakitusi jo spalva (2 pav.). Nenaudokite flakono, jei: • skystis atrodo drumstas, jame yra dalelių arba jis yra tamsiai geltonas; • nėra apsauginio nuplėšiamojo dangtelio arba jis pažeistas; • praėjusi etiketėje (po „EXP“) nurodyta tinkamumo data.	2 pav. 
------------------------	--	---

3 etapas	Paruoškite ir užpildykite švirkštą Pašalinkite apsauginį nuplėšiamąjį flakono dangtelį, kad būtų matoma vidurinė pilko guminio flakono kamščio dalis (3 pav.). Išmeskite dangtelį. Nauju alkoholiu suvilgytu tamponu nuvalykite kamštį ir leiskite jam išdžiūti. 1 variantas: jei naudojate perpilimo priemonę be adatos (pavyzdžiui, flakono adapterį), laikykitės priemonės gamintojo pateiktos instrukcijos. ARBA 2 variantas: jei vaistas perpilamas perpilimo adata ir švirkštu, laikykitės toliau pateiktos instrukcijos: - Sterilią perpilimo adatą pritvirtinkite prie sterilaus švirkšto. - Atitraukite stūmoklį, kad švirkštas užsipildytų oru, kurio turėtų būti maždaug 20 ml (4 pav.). - Įsitikinkite, kad flakonas yra vertikalioje padėtyje. NEAPVERSKITE flakono. Oru užpildytu švirkštu su pritvirtinta perpilimo adata pradurkite flakono kamštį per vidurį. - Perpilimo adatos galiukas turi nesiecti tirpalo, kad nesusidarytų oro burbuliukų (5 pav.). - Atsargiai stumkite orą iš švirkšto į flakoną. Taip oras bus iš švirkšto suleistas į flakoną. - Apverskite flakoną (6 pav.).	3 pav.  4 pav.  5 pav.  6 pav. 
------------------------	--	--

	G. Perpylimo adatos galiukui siekiant tirpalą, lėtai traukite stūmoklį, kad visas skystis perbėgtų į švirkštą (7 pav.). H. Ištraukite iš flakono užpildytą švirkštą ir perpylimo adatą. I. Nebedėkite dangtelio ant perpylimo adatos. Adatą atsukite ir išmeskite į aštrių atliekų talpyklę.	7 pav. 
4 etapas	Paruoškite švirkštinę infuzijos pompą ir lašelinę Susirinkite infuzijos pompą ir, ruošdami infuzijos pompą bei lašelinę, laikykitės priemonės gamintojo instrukcijos.	
5 etapas	Pasiruoškite infuzijos vietą (-as) A. Pasirinkite pilvo (išskyrus penkių centimetrų skersmens sritį aplink bambą), šlaunų, klubų arba žastų sritį, kurioje atliksite infuziją (-as) (8 pav.). B. Rinkitės kitą (-as) vietą (-as) nei rinkotės paskutinei savo infuzijai. Jei lašinate daugiau nei į vieną vietą, jos turi būti bent 7,5 cm atstumu viena nuo kitos. Kiekvieną kartą keiskite infuzijos vietą (9 pav.). C. Venkite toliau nurodytų infuzijos vietų: - Nelašinkite į tas vietas, kuriose oda yra jautri, su kraujosruvomis, paraudusi arba suketėjusi. - Venkite lašinti į tas vietas, kur yra tatuiruočių, randų ar strijų.	8 pav.  9 pav.  Bent 7,5 cm atstumas

	D. Kiekvienoje infuzijos vietoje nuvalykite odą nauju alkoholiu suvilgytu tamponu, pradėdami nuo vidurio ir sukamaisiais judesiais judėdami link išorės (10 pav.). E. Leiskite odai nudžiūti.	10 pav. 
6 etapas	Įdurkite ir fiksukite infuzijos adatą (-as) A. Suimkite odą nykščiu ir smiliumi aplink infuzijos vietą (ten, kur ketinate durti adatą). Įdurkite adatą į odą (11 pav.). Adatos dūrio kampą parinkite pagal priemonės gamintojo instrukciją. B. Fiksuokite adatą (-as) naudodami sterilią marlę ir lipnią juostelę arba ant infuzijos vietos (-ų) uždėdami skaidrų tvarstį (12 pav.).	11 pav.  12 pav. 
7 etapas	Pradėkite infuziją Pradėdami infuziją, laikykitės priemonės gamintojo instrukcijos. Infuziją reikia pradėti iš karto, kai tik vaisto įtraukiama į švirkštą.	
8 etapas	Atlikite infuziją Atlikdami infuziją, laikykitės priemonės gamintojo instrukcijos.	
9 etapas	Įrašykite infuzijos duomenis Įrašykite savo gydymo duomenis, kaip nurodė sveikatos priežiūros specialistas.	

10 etapas	Sutvarkykite A. Atlikę infuziją, nuimkite tvarsčius ir lėtai ištraukite adatą (-as). Infuzijos vietoje uždėkite naują tvarstį. B. Infuzijos rinkinį atjunkite nuo pompos ir išmeskite į aštrių atliekų talpyklę (13 pav.). C. Išmeskite visus panaudotus vienkartinius reikmenis ir nesuvarotą vaistą bei tuščią flakoną, kaip rekomendavo sveikatos priežiūros specialistas. D. Švirkštinę infuzijos pompą valykite ir laikykite pagal priemonės gamintojo instrukciją.	13 pav. 
------------------	---	--

Pamiršus pavartoti ASPAVELI

Jei praleidote dozę, kuo greičiau ją suvartokite; tada kitą dozę vartokite įprastu numatytu laiku.

Nustojus vartoti ASPAVELI

PNH yra visą gyvenimą trunkanti būklė, taigi tikėtina, kad šį vaistą vartosite ilgai. Jei norite nustoti vartoti šį vaistą, pirmiausia pasitarkite su gydytoju. Jei staiga nustosite vartoti šį vaistą, yra rizika, kad pablogės Jūsų simptomai.

Jeigu gydytojas nuspręs nutraukti Jūsų gydymą šiuo vaistu, laikykitės jo nurodymų, kaip nustoti vartoti šį vaistą. Nutraukus gydymą, gydytojas paskui bent 8 savaites atidžiai stebės, ar Jums neatsiranda raudonųjų kraujo ląstelių irimo (hemolizės) dėl PNH požymių. Simptomai arba sutrikimai, kurių gali atsirasti dėl raudonųjų kraujo ląstelių irimo, gali būti tokie:

- nuovargis,
- dusulys,
- kraujas šlapime,
- skrandžio srities (pilvo) skausmas,
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius,
- kraujo krešuliai (trombozė),
- pasunkėjęs rijimas,
- erekcijos sutrikimas vyrams.

Jeigu pasireiškė bet kokie požymiai ir simptomai, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Prieš pradėdamas gydymą, gydytojas aptars su Jumis galimą šalutinį poveikį ir paaiškins, kokia yra ASPAVELI vartojimo rizika ir nauda.

Sunkiausias šalutinis poveikis yra sunki infekcija.

Jeigu pasireiškė bet kokie infekcijos simptomai (žr. 2 skyrių, „Infekcijos simptomai“), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Jeigu abejojate, koks yra toliau išvardytas šalutinis poveikis, paprašykite gydytojo, kad Jums paaiškintų.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- injekcijos vietos reakcijos: tarp jų gali būti paraudimas (eritema), patinimas, niežėjimas, kraujosruvos ir skausmas. Šios reakcijos paprastai išnyksta per keletą dienų,
- nosies, gerklės arba kvėpavimo takų infekcija (viršutinių kvėpavimo takų infekcija),
- viduriavimas,
- raudonųjų kraujo ląstelių irimas (hemolizė),
- skrandžio skausmas (pilvo skausmas),
- galvos skausmas,
- nuovargis,
- karščiavimas arba aukšta temperatūra,
- kosulys,
- šlapimo takų infekcija,
- komplikacijos, susijusios su privaloma vakcinacija,
- rankų ir kojų skausmas (galūnių skausmas),
- svaigulys,
- sąnarių skausmas (artralgija),
- nugaros skausmas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- injekcijos vietos reakcija, pvz., paraudimas arba odos sukietėjimas,
- ausies, burnos arba odos infekcija,
- gerklės skausmas,
- sumažėjęs trombocitų skaičius (trombocitopenija), galintis sukelti kraujavimą arba dažnesnį nei įprastai kraujosruvų susidarymą,
- pykinimas (norėjimas vemti),
- sumažėjusi kalio koncentracija kraujyje (hipokalemija),
- kraujavimas iš nosies (epistaksė),
- odos paraudimas (eritema),
- raumenų skausmas (mialgija),
- skrandžio ir žarnyno infekcija, galinti sukelti lengvus arba sunkius pykinimo, vėmimo, spazmų, viduriavimo (virškinimo trakto infekcijos) simptomus,
- padidėję kepenų funkcijos tyrimų rodmenys,
- pasunkėjęs kvėpavimas (dispnėja),
- mažesnis baltųjų kraujo ląstelių kiekis (neutropenija),
- sutrikusi inkstų funkcija,
- pakitusi šlapimo spalva,
- didelis kraujospūdis,
- raumenų spazmai,
- užgulta nosis,
- išbėrimas,
- kraujo infekcija (sepsis),
- virusinė infekcija,
- grybelinė infekcija,
- kvėpavimo takų infekcija,
- akies infekcija,
- COVID-19,
- bakterinė infekcija,
- makšties infekcija.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- gimdos kaklelio uždegimas,
- kirkšnies infekcija,
- pūlių kišenė nosyje (nosies abscesas),
- plaučių uždegimas,
- tuberkuliozė,
- mieliagrybių sukelta stemplės infekcija,
- pūlių kišenė išangės srityje (išangės abscesas),

- dilgėlinė.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti ASPAVELI

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).
- Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

ASPAVELI sudėtis

Veiklioji medžiaga yra pegcetakoplanas, kurio yra 1 080 mg (54 mg/ml 20 ml flakone).

Pagalbinės medžiagos yra sorbitolis (E420) (žr. 2 skyrių, „ASPAVELI sudėtyje yra sorbitolio“), ledinė acto rūgštis, natrio acetatas trihidratas (žr. 2 skyrių, „ASPAVELI sudėtyje yra natrio“), natrio hidroksidas (žr. 2 skyrių, „ASPAVELI sudėtyje yra natrio“) ir injekcinis vanduo.

ASPAVELI išvaizda ir kiekis pakuotėje

ASPAVELI yra skaidrus, bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas, skirtas infuzijai po oda (54 mg/ml 20 ml flakone). Jei tirpalas yra drumstas, jame yra dalelių arba pakitusi jo spalva, jo vartoti negalima.

Pakuočių dydžiai

ASPAVELI tiekiamas pakuotėmis po 1 flakoną arba sudėtinėmis pakuotėmis, kuriose yra 1 × 8 flakonai.

Atkreipkite dėmesį, kad pakuotėje nėra alkoholiu suvilgytų tamponų, adatų ir kitų reikmenų arba įrangos.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.